

Otrzymano: 12–09–2012
Akceptowano: 19–09–2012
Opublikowano: 03–01–2013

Rzadki przypadek wystąpienia oftalmopatii naciekowej u chorej z wieloletnią niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto

The rare case of thyroid associated orbitopathy in patient with long-term Hashimoto thyroiditis

Elwira Przybylik–Mazurek¹, Katarzyna Pasternak¹, Alicja Hubalewska–Dydejczyk¹

¹ Katedra i Klinika Endokrynologii – Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, PL

Wstęp:	Streszczenie Orbitopatia tarczycowa TAO (ang. <i>thyroid associated orbitopathy</i>) jest zespołem objawów ocznych wywołanych autoimmunologicznym zapaleniem tkanek miękkich oczodołu prowadzącym do przejściowego lub trwałego uszkodzenia narządu wzroku. Towarzyszy najczęściej nadczynności tarczycy, nie wyklucza jednak istnienia niedoczynności gruczołu tarczowego.
Opis przypadku:	Czterdziestoletnia pacjentka, leczona lewotyroxyną od kilkunastu lat z powodu niedoczynności tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto, została przyjęta do Kliniki Endokrynologii z utrzymującymi się od kilku miesięcy objawami ocznymi. Chora zgłaszała pieczenie, łzawienie, bóle lewej gałki ocznej oraz podwójne widzenie. W tomografii komputerowej wykazano pogrubienie mięśni gałkoruchowych. Pacjentkę hospitalizowano trzykrotnie w ciągu 2 miesięcy w celu leczenia pulsami metyloprednizolonu – łącznie otrzymała 6 g. glikokortykosteroidu (GKS) w czasie kuracji.
Wnioski:	Prezentowany przypadek kliniczny jest nietypowy ze względu na sam fakt występowania oftalmopatii naciekowej w przebiegu niedoczynności tarczycy. Na uwagę zasługuje również bardzo długi (kilkunastoletni) czas trwania niedoczynności tarczycy, po którym pojawiła się oftalmopatia. Oftalmopatia tarczycowa pojawiająca się u pacjentów z niedoczynnością tarczycy, ma łagodny przebieg i dobrze poddaje się leczeniu.
Słowa kluczowe:	orbitopatia tarczycowa, niedoczynność tarczycy, oftalmopatia, choroba Hashimoto
Introduction:	Abstract Thyroid eye disease TAO (<i>thyroid associated orbitopathy</i>) is a set of ocular symptoms caused by immunological inflammation of soft tissue leading to transition or permanent damage of organ of sight. TAO is accompanied by hyperthyroidism in most cases. However, orbitopathy doesn't exclude existence of hypothyroidism.
Case Report:	Forty-year-old patient with Hashimoto's disease diagnosed more than ten years ago and treated by Levothyroxinum was admitted to Endocrinology Clinic with ocular symptoms persisting for several months. The patient reported burning, lachrymation, pain of left eyeball and initially diplopia. Bolding of extraocular muscles was revealed in computed tomography. The patient was hospitalized 3 times in order to treatment of methylprednisolonum pulses i.v. She was administered 6 g. of glucocorticoid during therapy.
Conclusions:	Presented case report is untypical because of the fact of existence opthalmopathy in the course of hypothyroidism. It's also worth to pay attention to very long (more than ten years) duration of hypothyroidism before opthalmopathy appeared.
key words:	thyroid eye disease, hypothyroidism, thyroid associated orbitopathy, Hashimoto disease
Adres pocztowy:	Elwira Przybylik–Mazurek, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, e-mail: eprzybyl@cm-uj.krakow.pl

Tłó

Oftalmopatia obrzękowo–naciekowa, zwana także orbitopatią tarczycową TAO (ang. *thyroid associated orbitopathy*) polega na występowaniu zespołu objawów ocznych, wywołanych przez autoimmunologiczne zapalenie tkanek miękkich oczodołu (mięśni gałkoruchowych i tkanki łącznej oraz tkanki tłuszczowej okołogałkowej) w przebiegu choroby Gravesa–Basedowa. Jest najczęstszym pozatarczycowym objawem choroby Gravesa–Basedowa. Występuje u około 90% chorych, z czego istotna klinicznie dotyczy około 25% chorych. U 3–5% przyjmuje postać o ciężkim przebiegu, zagrażającą trwałą dysfunkcją narządu wzroku i wymaga intensywnego leczenia. Może się ujawniać:

1. równocześnie z wystąpieniem nadczynności tarczycy lub w okresie 18 miesięcy od wystąpienia nadczynności (70%),
2. przed ujawnieniem nadczynności tarczycy (25%),
3. bez nadczynności tarczycy (mniej niż 5%) lub
4. z niedoczynnością tarczycy (mniej niż 5%) [1, 2, 3, 4].

Prezentowany przypadek pacjentki, u której oftalmopatia wystąpiła po kilkunastu latach trwania choroby Hashimoto, należy zatem do rzadkości.

Opis przypadku

I hospitalizacja

Pacjentka lat 40 z niedoczynnością tarczycy została przyjęta do Oddziału Klinicznego Kliniki Endokrynologii dnia 12.01.2012 celem leczenia oftalmopatii naciekowej.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła przed około 15 laty w pierwszym tryestrze pierwszej ciąży. Pacjentka z anemią, objawami zmęczenia, senności, z obrzękami i znacznym wzrostem masy ciała skierowana została do Poradni Kardiologicznej z podejrzeniem zapalenia osierdzia. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono wówczas obecność płynu w worku osierdziowym. Wykonane badania hormonalne potwierdziły rozpoznanie niedoczynności tarczycy, a podwyższone stężenie przeciwciał przeciw tyreoperoksydazie (anty-TPO) pozwoliło rozpoznać chorobę Hashimoto. Pacjentka była leczona przez kilka lat lewotyrosyną w zmiennych dawkach, pod kontrolą TSH. W związku ze zmniejszającym się zapotrzebowaniem na tyroksynę i poprawą kliniczną leczenie odstawiono. Po około rocznej remisji objawów z prawidłowymi wartościami TSH oraz FT3 i FT4 wystąpił nawrót dolegliwości – zmęczenie, senność, wzrost masy ciała. W badaniach laboratoryjnych – podwyższone stężenie TSH. Włączono ponownie leczenie lewotyrosyną w dawce 175 µg/dobę, a następnie 200 µg/dobę. Przed ok. 3 laty zredukowano dawkę leku do 150 µg/dobę z powodu obniżenia stężenia TSH. Od marca 2011 roku występowały u chorej objawy oczne: głównie wytrzeszcz oka lewego, pieczenie, łzawienie oraz podwójne widzenie. W badaniu fizykalnym stwier-

dzono wytrzeszcz gałek ocznych ze znaczną przewagą po lewej stronie, zaczerwienienie spojówek, obrzęk powiek oraz zaburzenie ruchomości gałek ocznych i podwójne widzenie.

W badaniu okulistycznym: obustronny obrzęk powiek, większy po stronie lewej, domykliwość powiek zachowana, szerokość szpar powiekowych PO 11 mm, LO 15 mm, przedni odcinek PLO: gałki oczne ustawione w wytrzeszczu, LO>PO, Ex PO 21 mm, LO 24 mm; spokojne, spojówki miernie przekrwione, rogówki przejrzyste, fsc (–), przednia komora średnio głęboka, płyn klarowny, tęczęwki spokojne, źrenice okrągłe, reaktywne, soczewki przejrzyste, V: OP 0,8, OL 0,8–z kor wł, Sn OP 0,5, OL 0,5–bez kor., dno oczu (po mydriazie) – tarcze nn. II różowe o granicach widocznych, plamki prawidłowe, naczynia w normie, siatkówki różowe, przylegają, ograniczone unoszenie gł. LO, diplopia przy spojrzeniu ku górze oraz w lewo i do góry, silne dolegliwości bólowe oczu, pole widzenia prawidłowe. Tp OP 22 mmHg, OL 24 mmHg. Tomografia komputerowa oczodołów wykonana 22.06.2011 wykazała pogrubienie mięśni gałkoruchowych, po stronie prawej pogrubiony mięsień prosty przyśrodkowy (4,6 mm przy normie 4,1+/-0,5 mm), po stronie lewej pogrubiony mięsień prosty górny (4,6 mm przy normie 3,8+/-0,7 mm), mięsień prosty przyśrodkowy (5,2 mm przy normie 4,1+/-0,5 mm) i mięsień prosty boczny (5 mm przy normie 2,9+/-0,6 mm). Gałki oczne, nerwy wzrokowe oraz przestrzenie pozagałkowe bez uchwytnej patologii. W dziesięciopunktowej klasyfikacji aktywności orbitopatii CAS (ang. *clinical activity score*) zmiany oceniono na 6 punktów [5].

Wyniki badań diagnostycznych w trakcie substytucji tyroksyną w dawce 150 µg/d:

TSH: 0,040 uIU/ml [N. 0,27–4,2], FT3: 5,98 pmol/l [N. 3,1–6,8], FT4: 27,4 pmol/l [N. 12,0–22,0]. Ponadto stwierdzono: wysoki poziom przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (anty-TSH-R): 51,0 IU/l [N. 0,0–1,0], anty-TPO: 180,9 IU/l [N.<34,0] i anty-TG: 303,5 IU/l [N.<115,0]. W badaniu ultrasonograficznym tarczycy (12.01.2012): objętość tarczycy 3,6 ml. Echogram mięszu był podwyższony, bez zmian ogniskowych. Okoliczne węzły chłonne niepowiększone. Obraz może odpowiadać chorobie autoimmunologicznej tarczycy. Z uwagi na obniżony poziom TSH i podwyższony poziom FT4 zredukowano dawkę lewotyrosyny do 125 µg/dobę. Rozpoznano aktywną postać orbitopatii tarczycowej i zakwalifikowano do leczenia pulsami metyloprednizolonu. Podano 4 dawki leku w dożylnych wlewach kroplowych: przez 2 kolejne dni otrzymała po 1 g. leku a po 5 dniach przez kolejne 2 dni również po 1 g. Podano łącznie 4 g. i.v. w trakcie pierwszej hospitalizacji. Obserwowane zwyczajki glikemii podczas sterydoterapii opanowane dietą cukrzycową. Z poprawą subiektywną i zmniejszeniem wytrzeszczu pacjentkę wypisano 20.01.2012 do domu.

II hospitalizacja

Pacjentka przebywała w Klinice w dniach 06.02.2012 do 13.02.2012 celem kontynuacji leczenia oftalmopatii. Podano po 500 mg metyloprednizolonu przez dwa kolejne dni (łącznie od początku kuracji 5 g.). Dawkę lewotyroksyny zredukowano do 100 µg. Wyniki badań diagnostycznych: TSH: 0,076 µIU/ml [N. 0,27–4,2], FT3: 4,06 pmol/l [N. 3,1–6,8], FT4: 14,86 pmol/l [N. 12,0–22,0].

III hospitalizacja

Pacjentka przebywała w Klinice w dniach 28.02.2012 do 05.03.2012 celem dalszego leczenia oftalmopatii. Nadal utrzymywał się niewielki asymetryczny wytrzeszcz lewej gałki ocznej. Podano przez dwa kolejne dni po 500 mg metyloprednizolonu i.v. (łącznie od początku kuracji 6 g.). Wyniki badań diagnostycznych: TSH: 0,11 µIU/ml [N. 0,27–4,2]. Chorą wypisano z zaleceniem stosowania diety cukrzycowej, lewotyroksyny 100 µg 1/dobę. Po zakończeniu leczenia w Klinice Pacjentkę zakwalifikowano do radioterapii oczodołów w celu utrwalenia efektu uzyskanego leczeniem GKS. Chora otrzymała 20 Gy w 10 frakcjach bez powikłań.

Pacjentka pozostaje w kontroli ambulatoryjnej. Po pięciu miesiącach od zakończenia terapii utrzymuje się remisja objawów ocznych, pozostała jedynie niewielka asymetria gałek ocznych.

W badaniu okulistycznym: bez obrzęku powiek, domykalność powiek zachowana, szerokość szpar powiekowych PO 11 mm, LO 13 mm, przedni odcinek PLO: gałki oczne ustawione w wytrzeszczu, LO>PO, Ex PO 19 mm, LO 21 mm; spokojne, spojówki prawidłowe, rogówki przejrzyste, V: OP 0,8, OL 0,8–z korwł, Sn OP 0,5, OL 0,5– bez kor, dno oczu – tarcze nn. II różowe o granicach widocznych, płamki prawidłowe, naczynia w normie, siatkówki różowe, przylegają, pola widzenia OPL – prawidłowe, diplogram – bez diplopii, Tp OP 20 mmHg, OL 20 mmHg.

Chora jest w stanie klinicznej eutyreozy z prawidłowymi wartościami hormonów tarczycy oraz TSH.

Diagnostyka różnicowa

Orbitopatia tarczycowa jest charakterystycznym objawem choroby Gravesa i Basedowa (ChGB), natomiast rzadko towarzyszy chorobie Hashimoto (ChH). W obu chorobach wykrywa się anty-TgG i anty-TPO oraz długo działający czynnik stymulujący tarczycę LATS–P (ang. *long-acting thyroid stimulator protector*), dlatego choroby te zaliczono do autoimmunologicznych chorób tarczycy (autoimmune thyroid disease – AITD). Identyfikacja LATS, immunoglobuliny G, jako przeciwciała przeciwko receptorowi TSH o działaniu stymulującym bądź blokującym receptor pozwoliła wyjaśnić występowanie nadczynności bądź niedoczynności tarczycy w przebiegu AITD [6]. Często obserwowane przechodzenie ChGB w ChH i odwrotnie jest przypuszczalnie związane ze zmianami ilości poszczególnych przeciwciał hamujących i pobudzających. W obu cho-

robach obustronny wytrzeszcz gałek ocznych należy zawsze różnicować z objawami ocznymi występującymi w zapaleniu immunologicznym w przebiegu nadczynności tarczycy w Chorobie Graves–Basedowa, jak również z procesem ekspansywnym w obrębie oczodołu, zwłaszcza przy istniejącej asymetrii [6].

U przedstawionej pacjentki wytrzeszcz przeważał po stronie lewej, dlatego należało go różnicować z guzami nowotworowymi i nienowotworowymi, zapaleniem tkanek oczodołu (guz rzekomy), pierwotne i przerzutowe guzy zatok naciekające oczodoł, guzy limfatyczne, oponiaki kości klinowej, glejaki lub oponiaki n. II, torbiele śluzowe, choroba Pageta czaszki oraz zmiany naczyniopochodne: np. przetoka szyjno–jamista, zakrzep zatoki jamistej, naczyniak jamisty, żyłaki oczodołu [7, 8, 9, 10].

Obraz kliniczny, badania laboratoryjne i tomografia komputerowa wykluczyły jednak u prezentowanej chorej inne przyczyny wytrzeszczu.

Leczenie

Glikokortykosteroidy (GKS) są lekami z wyboru w umiarkowanie ciężkiej i ciężkiej TAO, stosowanymi w aktywnej fazie choroby (CAS \geq 3/7). Obecnie stosuje się terapię pulsową metyloprednizolonem i.v. Opublikowane skuteczne schematy opierają się na kumulacyjnej dawce 4,5–8,0 g. np. 1 g. co tydzień lub 0,5 g. 2x na tydzień przez 1–4 tygodni, a później 0,25–0,5 g. na tydzień, do 8–12 tyg. Taką terapię zastosowano u opisywanej tu pacjentki, chora otrzymała w ciągu 8 tygodni łącznie 6 g. metyloprednizolonu w pulsach początkowo po 1 g., a następnie po 0,5 g.

W trakcie sterydoterapii obserwowano u chorej zwwyżki glikemii, opanowane dietą cukrzycową.

Celem leczenia uzupełniającego przeprowadzono napromienianie okolicy zagałkowej w Pracowni Radioterapii. Promieniowanie jonizujące wywołuje apoptozę limfocytów i pobudzonych fibroblastów. Kojarzenie GKS i radioterapii daje lepszy i trwalszy efekt niż stosowanie tylko jednej z tych metod [11]. Metoda ta wydaje się być skuteczna również u tych pacjentów, u których wcześniejsza monoterapia GKS nie przyniosła efektu [12]. Szczegółowe zalecenia dotyczące postępowania w orbitopatii tarczycowej przedstawiono pracy wieloosrodkowej [13].

Dyskusja

W literaturze opisanych jest niewiele przypadków pacjentów z oftalmopatią i współistniejącą niedoczynnością tarczycy [14]. Wciąż nie do końca jasna jest kwestia patogenezы oftalmopatii. Najbardziej prawdopodobną tezą jest ta, według której odpowiedź immunologiczna na antygen podobny do receptora TSH w tkance łącznej oczodołów inicjuje tworzenie cytokin, produkcję fibroblastów, wzrost pozagałkowej masy mięśniowej i akumulację płynu. Wg A.K. Eckstein i in. istnieje ścisła za-

leżność pomiędzy stężeniem przeciwciał anti-TSH-R a stopniem ciężkości choroby Gravesa [15]. U przedstawionej przez nas chorej prezentującej oftalmopatię o umiarkowanym nasileniu oprócz wysokiego stężenia anti-TSH-R oraz anti-TPO stwierdzono również wysokie stężenie przeciwciał anti-TG bardziej charakterystycznych dla choroby Hashimoto.

Wprowadzenie skojarzonego sposobu leczenia obejmującego kortykoterapię, następnie radioterapię i przy braku skuteczności leczenie chirurgiczne poprawiło rokowanie w oftalmopatii tarczycowej, dając możliwość nawet całkowitej remisji choroby niemal u wszystkich chorych.

Dane z piśmiennictwa wykazują, iż pacjenci z oftalmopatią tarczycową w stanie eutyreozy lub niedoczynności tarczycy prezentują znacząco mniej poważne i o mniejszej aktywności objawy TAO, jak również wykazują większą asymetrię zmian ocznych w porównaniu do chorych z nadczynnością tarczycy [15]. U opisywanej pacjentki niedoczynność tarczycy była zatem czynnikiem prognostycznie korzystnym, co potwierdziła szybka poprawa w trakcie leczenia.

Wnioski

Orbitopatia tarczycowa może się ujawniać w różnych stanach czynnościowych tarczycy. Oftalmopatia tarczycowa pojawia się rzadko u pacjentów z niedoczynnością tarczycy, ma łagodny przebieg i dobrze poddaje się leczeniu.

Bibliografia

1. Szczeklik A., redaktor. *Choroby wewnętrzne: stan wiedzy na rok 2010*. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2010. ISBN 978-83-7430-255-5.
2. Kulig G., Pilarska K., Syrenicz A. et al. Obraz kliniczny oftalmopatii tarczycowej w przebiegu choroby Graves–Basedowa. *Endokrynol Pol*, 2002, 53:203–211.
3. Lewiński A., Makarewicz J., Adamczewski Z. et al. Thyroid associated ophtalmopathy – diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol*, 2001, 53(1):33–46.

Komentarz:

W artykule opisano rzadki przypadek umiarkowanej orbitopatii naciekowo–obrzękowej, która pojawiła się po 15 latach u pacjentki leczonej z powodu niedoczynności tarczycy tyroksyną. Po przebytej systemowej kortykosterydoterapii i radioterapii oczodołu uzyskano remisję objawów ocznych oraz stan eutyreozy z prawidłowymi wartościami hormonów tarczycy. Orbitopatia oczodołów głównie (w 90%) towarzyszy chorobie Gravesa i Basedowa. Zdecydowanie rzadziej (około 5%) występuje w chorobie Hashimoto lub sporadycznie rozwija się u pacjentów bez klinicznych objawów choroby tarczycy.

Stąd zwrócenie uwagi na ww. fakty wydaje się zasadne, gdyż podkreśla nie tylko istotny poznawczo–praktyczny walor artykułu, lecz także jego wartość dydaktyczną

Prof. zw. dr hab. med. Hubert Wanyura

4. Sewerynek E. Rozpoznanie i leczenie objawów ocznych w przebiegu chorób tarczycy o podłożu autoimmunologicznym. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2007, 1:142–151.
5. Mourits M.P., Koorneef L., Wiersinga W.M. et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity In Graves' ophtalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*, 1989, 73:639–644.
6. Smith B.R., Sanders J., Furmaniak J. The receptor antibodies. *Thyroid*, 2007, 17:923–938.
7. Gotkowski F., Trofimiuk M., Huszno B. et al. Jednostronny wytrzeszcz w przebiegu zakrzepicy zatoki jamistej jako problem diagnostyczny — opis przypadku. *Przegl Lek*, 2003, 60:492–4.
8. Kulig G., Kaźmierczak-Puchalska A., Krzyżanowska Świniarska B. et al. Powikłania skojarzonego leczenia orbitopatii tarczycowej glikokortykoidami i napromiennianiem tkanek pozagałkowych. *Przegl Lek*, 2004, 61:855–6.
9. Wanyura H., Kamiński A., Jastrzębska H. et al. Severe Graves' orbitopathy — analysis of therapeutic strategy in 23 patients. *Czas Stomatol*, 2008, 61:797–806.
10. Owecki M., Sowiński J. Oftalmopatia tarczycowa w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa ze współistniejącym guzem prawego oczodołu i towarzyszącą hiperprolaktynemią — opis przypadku. *Pol Arch Med Wewn*, 2004, 112:1335–9.
11. Jastrzębska H., Gietka-Czernel M., Janik J. et al. Corticotherapy, radiotherapy and surgery — three stages of standard therapy for 960 patients with severe Graves' ophtalmopathy. *Pol J Endocrinol*, 2004, 55:244–62.
12. Abboud M., Arabi A., Salti I. et al. Outcome of thyroid associated ophtalmopathy treated by radiation therapy. *Radiation Oncology*, 2011, 6(46):1–6.
13. Bednarczuk T., Bar-Andziak E., Hubalewska-Dydejczyk A. et al. Postępowanie w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa. Komentarz i uzupełnienie do stanowiska EUGOGO. *Endokrynol Pol*, 2009, 60:312–30.
14. Grzesiuk W., Szydłarska D., Pragacz A. et al. Orbitopatia tarczycowa w przebiegu choroby Hashimoto. *Pol Arch Med Wewn*, 2008, 118:1–3.
15. Eckstein A.K., Löscher C., Glowacka D. et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophtalmopathy. *British Journal of Ophthalmology*, 2009, 93:1052–6.