

Kurs
Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego

opis przypadku 6



partner kursu: **MERCK**
(firma nie ma wpływu na zawartość merytoryczną)

Opis przypadku

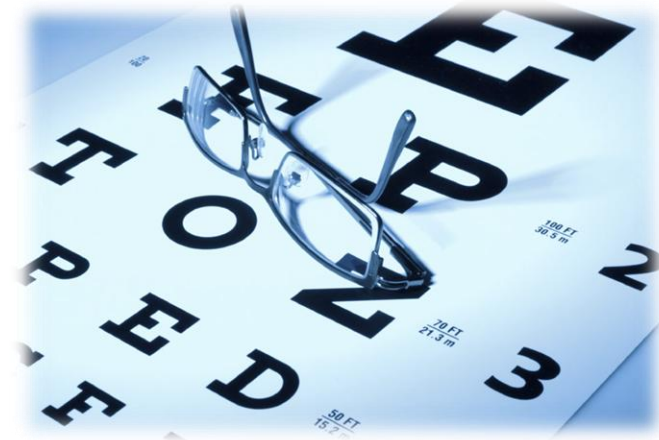
- 42-letnia kobieta zgłosiła się do okulisty z powodu pogorszenia ostrości wzroku utrzymującego się od ok. 4 miesięcy i stopniowo nasilającego.
- Ponadto, od ok. 2 tygodni zauważyła zaczerwienienie powiek i spojówek, nadmierne łzawienie, dwojenie, uczucie „piasku pod powiekami” oraz dolegliwości bólowe oka prawego przy patrzeniu w górę i prawą stronę z okresowym opadaniem prawej górnej powieki.
- Do tej pory bez zaburzeń widzenia.
- Początkowo Pacjentka leczyła się sama zewnętrznie stosowanymi preparatami ziołowymi dostępnymi bez recepty, ale bez efektu.

Opis przypadku

- Nie przyjmuje leków na stałe. Nie leczy się z powodu chorób przewlekłych. W wywiadzie: nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Graves-Basedowa 2 lat temu, uraz oka prawego 5 lat temu.
- Używki: alkohol okazjonalnie, palenie papierosów ok. 1,5 paczki przez ok. 10 lat.
- Wywiad rodzinny: cukrzyca typu 1 u matki, stwardnienie rozsiane u siostry, choroba Hashimoto u córki.
- Wywiad środowiskowy: księgowa.

Opis przypadku

- W badaniu okulistycznym:
 - ✓ fizykalnie: jednostronny wytrzeszcz oka prawego (22 mm), rzadkie mruganie powiek, zaczerwienienie powiek i spojówek, obrzęk prawej powieki górnej, obrzęk spojówki OP, ból przy spojrzeniu w górę i prawą stronę
 - ✓ nieznaczne ograniczenie pola widzenia w prawym górnym kwadrancie oka prawego
 - ✓ dno oka bez zmian
 - ✓ ciśnienie śródgałkowe w zakresie normy



Na podstawie wywiadu oraz badań dodatkowych
podejrzewasz:

- a) ropne zapalenie spojówek
- b) myasthenia gravis
- c) orbitopatia tarczycowa w przebiegu choroby Graves-Basedowa
- d) chłoniak oczodołu
- e) guz rzekomy oczodołu - ziarniniak

Na podstawie wywiadu oraz badań dodatkowych
podejrzewasz:



a) ropne zapalenie spojówek

b) myasthenia gravis

c) orbitopatia tarczycowa w przebiegu choroby Graves-Basedowa

d) chłoniak oczodołu

e) guz rzekomy oczodołu - ziarniniak

Prawidłowa odpowiedź: C

Komentarz

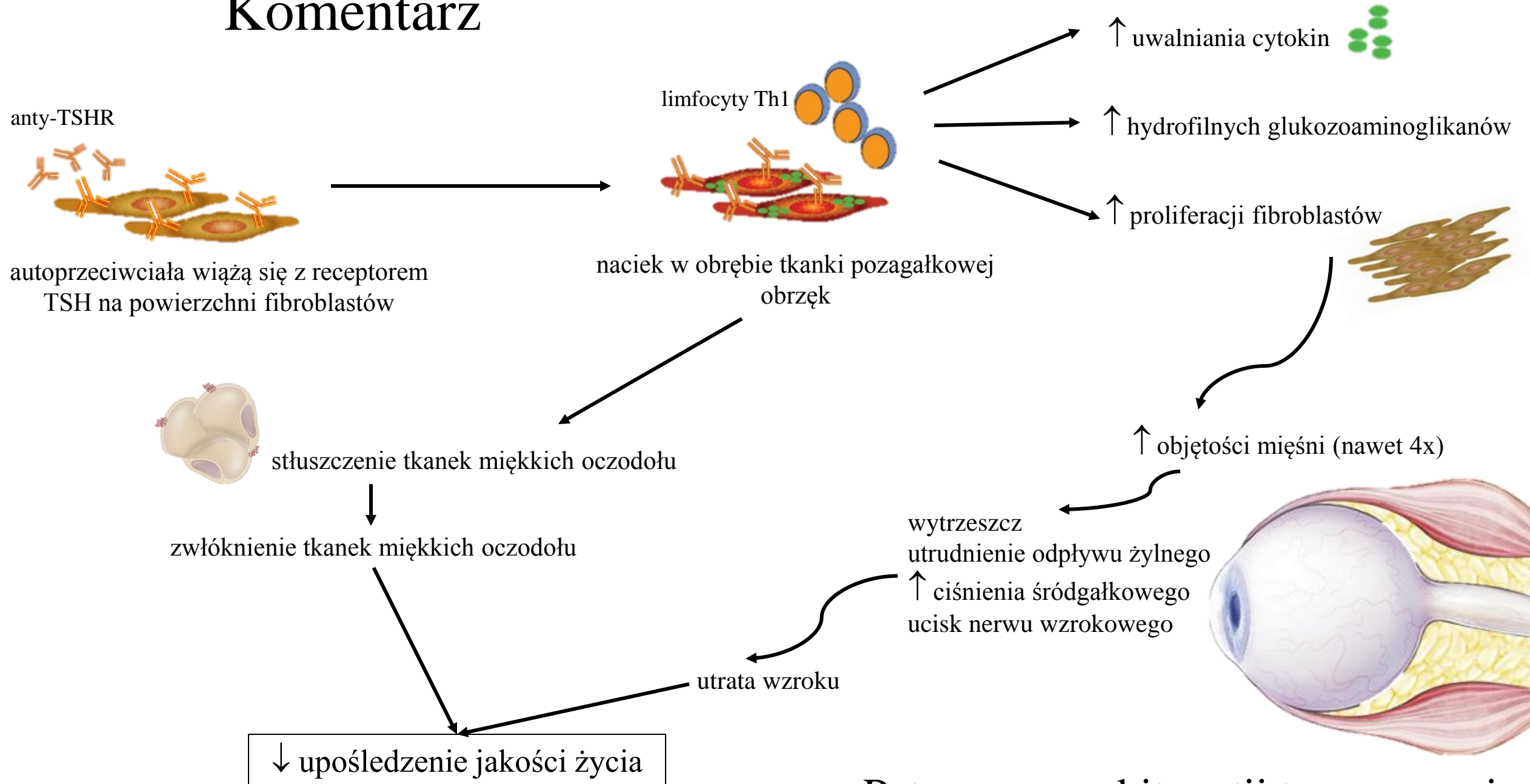
Orbitopatia tarczycowa jest zespołem objawów ocznych wywołanych immunologicznym zapaleniem tkanek miękkich oczodołu w przebiegu choroby Graves-Basedowa, prowadzącym do przejściowego lub trwałego uszkodzenia narządu wzroku.

Lokalizacja wytrzeszczu	Częstość występowania
obustronna	na ogół
większe nasilenie procesu zapalnego w jednym oku, co sprawia wrażenie wytrzeszczu jednostronnego	15%
prawdziwa choroba jednostronna	5%

Diagnostyka różnicowa wytrzeszczu	
obustronnego	jednostronnego
sarkoidoza ziarniniakowatość Wegenera myasthenia gravis zakażenia (bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze)	chłoniak oczodołu przerzut nowotworowy guz rzekomy oczodołu (ziarniniak) choroby naczyń (przetoka szyjno-jamista, zakrzep zatoki jamistej)

Najczęściej zajęte są **mięśnie prosty dolny i przyśrodkowy**, jednak proces zapalny może obejmować wszystkie rodzaje mięśni okoruchowych.

Komentarz



Patogeneza orbitopatii tarczycowej

Dalszy przebieg

- Pacjentka została skierowana do poradni endokrynologicznej.
- Ze względu na losową sytuację rodzinną do endokrynologa zgłosiła się 4 tygodnie później.
- Poza objawami ocznymi, zaobserwowała nasilające się od ok. 3 tygodni zmęczenie, zmniejszenie tolerancji wysiłku, niepokój, okresowo uczucie kołatania serca. W wywiadzie ponadto zgłaszała utrzymującą się nietolerancję ciepła oraz utratę masy ciała o ok. 4 kilogramy w ciągu ostatnich tygodni, co wiązała z sytuacją stresową i pogorszeniem apetytu.

Dalszy przebieg

- W badaniu przedmiotowym HR ok. 98/min, osłuchowo nad sercem tony serca czyste, prawidłowo akcentowane. Skóra ciepła, wilgotna. Drżenie kończyn górnych. Asymetryczna orbitopatia (w skali CAS 4/7 pkt).
- Tarczyca palpacyjnie nieznacznie powiększona, szczególnie w zakresie płata lewego, niebolesna, bez wyczuwalnych zmian guzkowych, słyszalny szmer naczyniowy nad tarczycą.
- RR 140/90 mmHg
- Temperatura ciała: 36,7°C
- Masa ciała: 62 kg, Wzrost: 168 cm, BMI: 21,97 kg/m²

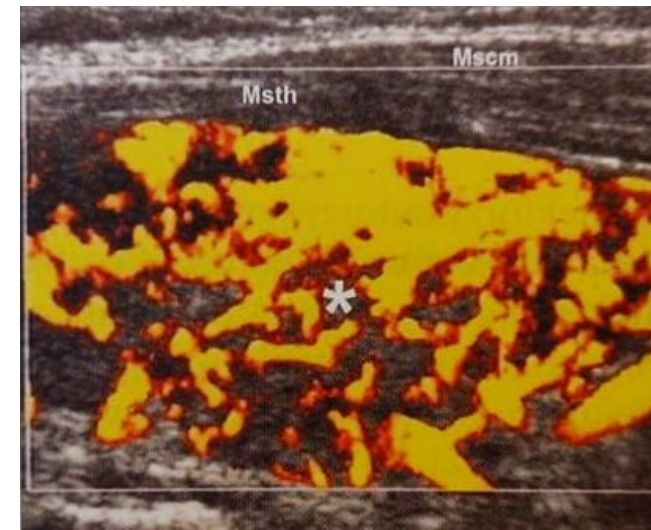




Wyniki badań laboratoryjnych **Dalszy przebieg**

Parametr	Norma	Wynik
TSH [mIU/l]	0,55-4,78	0,001
fT4 [ng/dl]	0,89-1,76	8,56
fT3 [pg/ml]	2,30-4,20	5,00
TRAb [IU/L]	<1,22	12,6
ATPO [U/ml]	0,0-60,0	1200,0
ATG [U/ml]	0,0-60,0	100,0
WBC x 10 ⁹ /L	4,0-10,0	3,8
RBC x 10 ¹² /L	4,7-6,1	4,4
HGB [g/dL]	14,0-18,0	12,4
HCT [%]	40,0-54,0	38,0
MCV [fl]	80,0-95,0	78,0
NEU x 10 ⁹ /L	2,5-8,0	1,8
LYMPH 10 ⁹ /L	1,0-4,0	4,1
AST [U/L]	<31	35,0
ALT [U/L]	<34	42,0
Bilirubina	0,3-1,2	0,6

USG tarczycy



Uwidoczniono niejednorodne obniżenie echogeniczności miąższu tarczycy, bez zmian ogniskowych. W opcji power-Doppler stwierdzono burzliwe przepływy. Regionalne węzły chłonne bez cech patologicznego powiększenia.

Wybierz najlepszą wersję dalszego postępowania?

- a) rozpoznać nawrót nadczynności tarczycy na podłożu choroby Graves-Basedowa przebiegającej z orbitopatią tarczycową, wdrożyć terapię tyreostatykiem, np. Thyrozol 10 mg 3x1 tabl. oraz wykonać usg oczodołów
- b) rozpoznać nawrót nadczynności tarczycy na podłożu choroby Graves-Basedowa przebiegającej z orbitopatią tarczycową, wdrożyć terapię tyreostatykiem, np. Thyrozol 10 mg 3x1 tabl. oraz wykonać MR oczodołów
- c) rozpoznać nawrót nadczynności tarczycy na podłożu choroby Graves-Basedowa przebiegającej z orbitopatią tarczycową, wdrożyć terapię doustnymi glikokortykosteroidami oraz wykonać CT oczodołów
- d) rozpoznać nawrót nadczynności tarczycy na podłożu choroby Graves-Basedowa przebiegającej z orbitopatią tarczycową, jednak z uwagi na neutropenię, wdrożenie tyreostatyku jest przeciwwskazane
- e) rozpoznać nawrót nadczynności tarczycy na podłożu choroby Graves-Basedowa przebiegającej z orbitopatią tarczycową, wdrożyć terapię tyreostatykiem i doustnymi glikokortykosteroidami, bez wykonywania MR/CT oczodołów

Co należy zrobić dalej?

Prawidłowa odpowiedź: B



- a) rozpoznać nawrót nadczynności tarczycy na podłożu choroby Graves-Basedowa przebiegającej z orbitopatią tarczycową, wdrożyć terapię tyreostatykiem (Thyrozol 10 mg 3x1 tabl.) oraz dołączyć lewotyroksynę (Euthyrox N
- b) rozpoznać nawrót nadczynności tarczycy na podłożu choroby Graves-Basedowa przebiegającej z orbitopatią tarczycową, wdrożyć terapię tyreostatykiem, np. Thyrozol 10 mg 3x1 tabl. oraz wykonać MR oczodołów**
- c) rozpoznać nawrót nadczynności tarczycy na podłożu choroby Graves-Basedowa przebiegającej z orbitopatią tarczycową, wdrożyć terapię doustnymi glikokortykosteroidami oraz wykonać CT oczodołów
- d) rozpoznać nawrót nadczynności tarczycy na podłożu choroby Graves-Basedowa przebiegającej z orbitopatią tarczycową, jednak z uwagi na neutropenię, wdrożenie tyreostatyku jest przeciwwskazane
- e) rozpoznać nawrót nadczynności tarczycy na podłożu choroby Graves-Basedowa przebiegającej z orbitopatią tarczycową, wdrożyć terapię propylotiouracylem i doustnymi glikokortykosteroidami, bez wykonywania MR/CT oczodołów

Komentarz

Wczesne kierowanie chorych z podejrzeniem orbitopatii tarczycowej do leczenia specjalistycznego oraz współpraca endokrynologów z okulistami, radioterapeutami, laryngologami, neurochirurgami, chirurgami plastycznymi pozwala na skuteczne leczenie i zapobieganie nieodwracalnym powikłaniom.

Czynniki ryzyka rozwoju orbitopatii tarczycowej:

- ✓ palenie papierosów (7-8-krotny wzrost ryzyka) – **EDUKACJA PACJENTA!!!**
- ✓ wysokie stężenie fT3 i anty-TSHR (TRAb)
- ✓ niedoczynność tarczycy po leczeniu izotopowym choroby Graves-Basedowa
- ✓ predyspozycja dziedziczna
- ✓ płeć żeńska (choroba Graves-Basedowa 10-krotnie częstsza u kobiet)

Orbitopatia tarczycowa **najczęściej** towarzyszy nadczynności tarczycy, jednak rzadko bywa jedynym objawem choroby Graves-Basedowa (występuje w **30% jej przypadków**).

Komentarz

Stan hormonalny tarczycy podczas ujawnienia się orbitopatii tarczycowej	Częstość występowania
równocześnie z wystąpieniem nadczynności tarczycy lub później w okresie 18 miesięcy	70%
przed ujawnieniem nadczynności tarczycy	25%
bez nadczynności tarczycy	<5%
z niedoczynnością tarczycy	<5%

Aktualnie nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania orbitopatii tarczycowej – kluczowe znaczenie ma łączna **interpretacja oceny klinicznej i wyników badań dodatkowych**.

Skuteczne **leczenie nadczynności tarczycy** jest kluczem do uzyskania remisji orbitopatii Graves'a.

Jednak należy pamiętać, iż **wystąpienie niedoczynności tarczycy** jest **czynnikiem niekorzystnym** z uwagi na mogący współwystępować z nią obrzęk i zwiększenie produkcji glikozaminoglikanów.

Komentarz

Wskazaniem do leczenia tyreostatykiem jest **jawna nadczynność tarczycy**.

TIAMAZOL jest lekiem **pierwszego wyboru** niemal u większości pacjentów – jest skuteczniejszy w kontrolowaniu objawów nadczynności tarczycy, rzadziej powoduje działania niepożądane, jest wygodniejszy w stosowaniu (możliwość dawkowania raz dziennie), ale droższy.

Leczenie tiamazolem należy rozpoczynać od dawki 10-40 mg/dobę w zależności od nasilenia nadczynności tarczycy i są one dobierane indywidualnie. Proponowane dawki początkowe tiamazolu to:

- 5-10 mg/dobę, jeśli wartość stężenia fT4 wynosi **1-1,5** raza powyżej górnej granicy normy
- 10-20 mg/dobę przy fT4 **1,5-2** razy powyżej górnej granicy normy
- 30-40 mg/dobę przy fT4 **2-3** razy powyżej górnej granicy normy

PROPLYLOTIOURACYL zaleca się w I trymestrze ciąży (mniejsza teratogenność), przełomie tarczycowym (szybszy początek działania) i przy nietolerancji tiamazolu. Z uwagi na krótszy okres półtrwania powinien być podawany 2-3 razy dziennie, początkowo w dawkach 50-150 mg 3x/dobę. Dawka podtrzymująca wynosi zazwyczaj 50 mg 2-3x/dobę.

Komentarz

Badania zalecane przed włączeniem leków przeciwtrzcycowych

- ✓ MORFOLOGIA KRWI Z ROZMAZEM
- ✓ BADANIA WĄTROBY (W TYM STĘŻENIE BILIRUBINY I AMINOTRANSFERAZ)

gorączka
zapalenie gardła
swędząca wysypka
bóle stawów
męczliwość
nudności
bóle brzucha
ciemny mocz
odbarwione stolce
żółtaczka

Niepokojące objawy podczas leczenia tyreostatykiem - **EDUKACJA PACJENTA!!!**

Działania niepożądane stwierdza się u 13% pacjentów przyjmujących leki przeciwtrzcycowe – najczęściej łagodne wysypki skórne i świąd oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Jedynie u 0,2-0,5% pacjentów dochodzi do rozwoju najgroźniejszego powikłania agranulocytozy.

Jeżeli **liczba granulocytów** zmniejsza się do:

- ✓ 1500-1000/ μ l – wskazane są częstsze kontrole, rozważyć zmniejszenie dawki leku przeciwtrzcycowego
- ✓ 1000-500/ μ l – zmniejszyć dawkę, rozważyć odstawienie leku
- ✓ < 500/ μ l – bezwzględnie odstawić lek

Jeżeli pacjent kiedykolwiek przebył agranulocytozę, to stosowanie jakiegokolwiek leku z grupy tionamidów jest **bezwzględnie przeciwwskazane!**

Komentarz

Właściwości	MR	CT	Usg
Zalety	<ul style="list-style-type: none"> Dokładny obraz mięśni okoruchowych, tkanki tłuszczowej, gałki ocznej, nerwu wzrokowego, stożka oczodołu oraz ocena stopnia wytrzeszczu Ocena aktywności choroby Brak promieniowania jonizującego 	<ul style="list-style-type: none"> Dokładny obraz kości, zwapnień, zatok, stożka oczodołu, dokładna ocena mięśni okoruchowych, nerwu wzrokowego, gałki ocznej, stopnia wytrzeszczu Krótki czas badania, ok. 5 min Obecność elektronicznych implantów nie stanowi przeszkody do badania Umiarkowany koszt badania 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena mięśni okoruchowych, naczyń, gałki ocznej Brak jonizacji Krótki czas badania, ok. 15 min Niski koszt badania
Wady	<ul style="list-style-type: none"> Niedostateczne obrazowanie struktur kostnych Klaustrofobia uniemożliwia badania (alternatywą są systemy otwarte) Czas badania ok. 30 min Przeciwwskazanie bezwzględne – elektroniczne implanty: rozrusznik serca, neurostymulatory, implant ślimakowy Wysoki koszt badania 	<ul style="list-style-type: none"> Niemożliwość oceny aktywności choroby Napromienianie soczewki, dawka pochłonięta przez soczewkę 40 mSv/badanie Przeciwwskazanie bezwzględne – ciąża 	<ul style="list-style-type: none"> Brak wizualizacji stożka oczodołu Mniej precyzyjna ocena średnicy mięśni w porównaniu z MR i TK Niepełna ocena aktywności choroby Niemożliwość obrazowania struktur kostnych Subiektywizm oceny

Dalszy przebieg

MR oczodołów

Wymiary poprzeczne mięśni wewnątrzoczodołowych mierzone w osi krótkiej wynoszą:

- mięsień prosty boczny: 5 mm (P), 3 mm (L); norma: $2,9 \pm 0,6$ mm
- **mięsień prosty przyśrodkowy**: 4 mm (P), 6 mm (L); norma: $4,1 \pm 0,5$ mm
- **mięsień prosty górny**: 5 mm (P), 6 mm (L); norma: $3,8 \pm 0,7$ mm
- **mięsień prosty dolny**: 5 mm (P), 6mm (L); norma: $4,9 \pm 0,8$ mm
- mięsień skośny górny: 2 mm (P), 2 mm (L); norma: $2,4 \pm 0,4$ mm.

Obraz przemawia za zmianami w przebiegu oftalmopatii w fazie naciekowo-obrzękowej.

Poza tym struktury oczodołów zmian nie wykazują.

Jakie leczenie orbitopatii tarczycowej należy zaproponować naszej pacjentce w pierwszej kolejności?

- a) obserwacja („wait and see”) i podawanie selenu przez 6 miesięcy, kontynuacja leczenia tyreostatykiem w stopniowo redukowanej dawce
- b) GKS podawane doustnie, np. prednizon w dawce 0,3-0,5 mg/kg m.c./dobę przez 3 miesiące, a w razie nieskuteczności i zagrożenia utraty wzroku pilna dekompresja
- c) GKS podawane doustnie, np. prednizon w dawce 0,3-0,5 mg/kg m.c./dobę przez 3 miesiące, a w razie nieskuteczności przy braku objawów kompresji nerwu wzrokowego wdrożenie terapii dożylnymi pulsami metyloprednizolonu
- d) z uwagi na małą skuteczność GKS, należy od razu wdrożyć terapię nowymi lekami, np. rytuksymabem
- e) dożylne pulsy metyloprednizolonu, a w razie nieuzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie ponowna terapia GKS w skojarzeniu z radioterapią oczodołów

Jakie leczenie orbitopatii tarczycowej należy zaproponować naszej pacjentce w pierwszej kolejności?



Prawidłowa odpowiedź: E

- a) obserwacja („wait and see”) i podawanie selenu przez 6 miesięcy, kontynuacja leczenia tyreostatykiem w stopniowo redukowanej dawce
- b) GKS podawane doustnie, np. prednizon w dawce 0,3-0,5 mg/kg m.c./dobę przez 3 miesiące, a w razie nieskuteczności i zagrożenia utraty wzroku pilna dekompresja
- c) GKS podawane doustnie, np. prednizon w dawce 0,3-0,5 mg/kg m.c./dobę przez 3 miesiące, a w razie nieskuteczności przy braku objawów kompresji nerwu wzrokowego wdrożenie terapii dożylnymi pulsami metyloprednizolonu
- d) z uwagi na małą skuteczność GKS, należy od razu wdrożyć terapię nowymi lekami, np. rytuksymabem
- e) dożylne pulsy metyloprednizolonu, a w razie nieuzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie ponowna terapia GKS w skojarzeniu z radioterapią oczodołów**

Komentarz

Przed wdrożeniem leczenia konieczna jest ocena zaawansowania (ciężkości) oraz aktywności orbitopatii tarczycowej.

Wskazania do leczenia wg EUGOGO 2008

Orbitopatia tarczycowa z zagrożeniem utraty wzroku

konieczne natychmiastowe leczenie

Orbitopatia tarczycowa ciężka lub umiarkowana

nasilenie objawów istotnie wpływa na codzienne życie chorych i uzasadnia podjęcie leczenia immunosupresyjnego (jeśli choroba jest aktywna – CAS \geq 3/7) lub leczenia operacyjnego (jeśli choroba nie jest aktywna)

Orbitopatia tarczycowa łagodna

Objawy choroby nie wpływają istotnie na codzienne życie i nie uzasadniają leczenia immunosupresyjnego ani operacyjnego

Szybkie narastanie objawów orbitopatii może być wskazaniem do rozpoczęcia leczenia.

Komentarz

Ocena zaawansowania – klasyfikacja NOSPECS Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego oraz klasyfikację opracowaną przez European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO 2008)

Uproszczona klasyfikacja NOSPECS

Klasa	Opis objawów
0	Bez dolegliwości i objawów orbitopatii
1	Bez dolegliwości, objawy ze strony powiek
2	Zajęcie tkanek miękkich (dolegliwości i objawy przedmiotowe): światłowstręt, łzawienie, pieczenie i bóle pozagałkowe, nastrzyknięcie, obrzęk powiek i spojówek, stan zapalny mięska łzowego
3	Wytrzeszcz
4	Zajęcie mięśni gałkoruchowych z ograniczeniem ruchomości, podwójnym widzeniem i przymusowym ustawieniem gałek ocznych
5	Zajęcie rogówki (od powierzchownych ubytków do głębokiego owrzodzenia)
6	Neuropatia nerwu wzrokowego z upośledzeniem widzenia i ubytkami pola widzenia

Ocena aktywności – skala CAS (aktywna orbitopatia CAS $\geq 3/7$)

Kliniczny wskaźnik nasilenia orbitopatii (CAS – clinical activity score)

Ból zlokalizowany zagałkowo

Ból przy ruchach gałki ocznej ku górze lub ku dołowi

Zaczerwienienie powiek

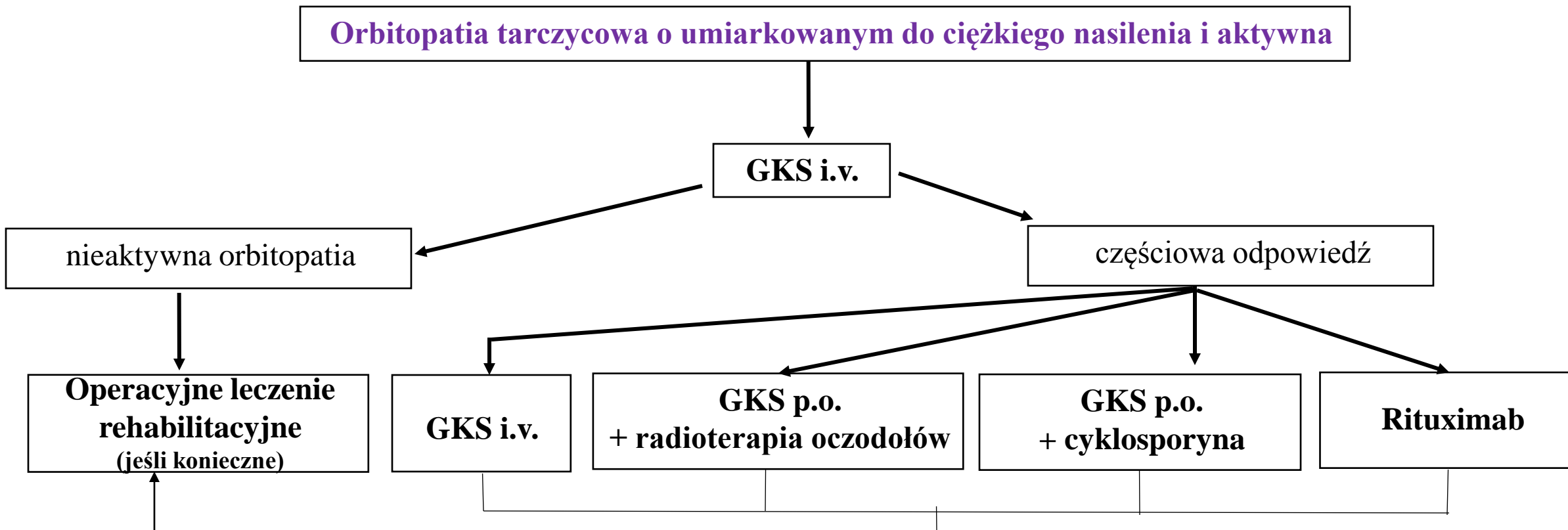
Rozlane zaczerwienieni spojówek

Obrzęk powiek

Obrzęk spojówek gałkowych (chemosis)

Zapalenie/obrzęk mięska łzowego

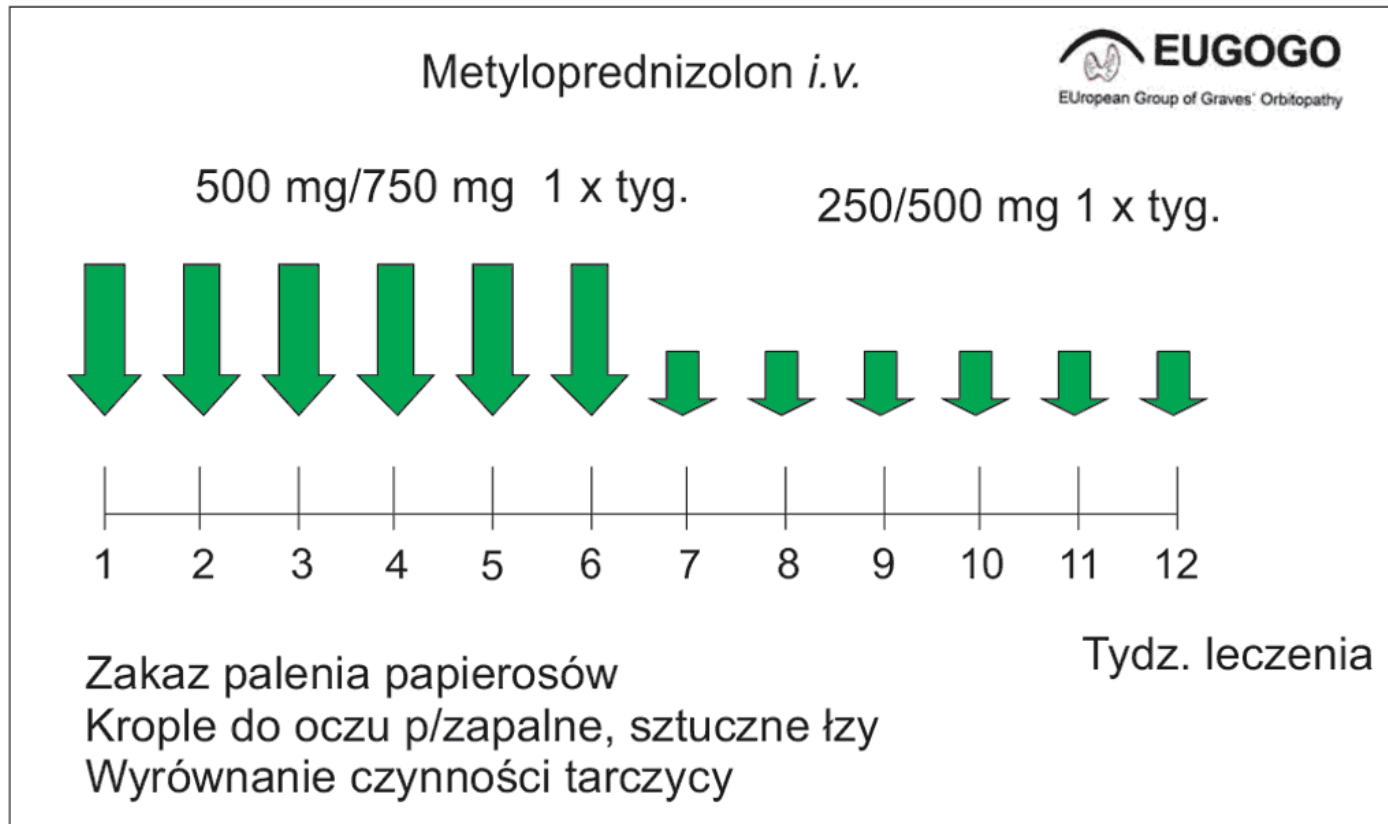
Algorytm postępowania terapeutycznego w orbitopatii tarczycowej



Komentarz

Glikokortykosteroidy (GKS) są **lekami pierwszego wyboru** w umiarkowanie ciężkiej i ciężkiej orbitopatii tarczycowej, stosowanymi tylko w chorobie aktywnej (CAS $\geq 3/7$). Obecnie nie stosuje się GKS miejscowo, lecz *i.v.* (tzw. ***terapia pulsowa metyloprednizolonem*** – opublikowane skuteczne schematy opierają się na **kumulatywnej dawce 4,5 – 8,0 g**. Wykorzystuje się ich działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne.

Komentarz



- GKS *i.v.* – bardziej skuteczne i lepiej tolerowane niż GKS *p.o.* (działania niepożądane 39% vs 81%)
- Skuteczność GKS *i.v.* 83% w porównaniu do placebo 11%
- Odpowiedź na leczenie GKS *i.v.* zanotowano u prawie 70-80% pacjentów w porównaniu do leczonych GKS *p.o.* 50%

Źródło: Jastrzębska H, Orbitopatia 2016. Postępy Nauk Medycznych 2016;12:864-867.

Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W et al.: Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4454-4463.

Bartalena L et al. The 2016 European Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5:9-26.