

Jasmina Ćirić, Biljana Beleslin-Nedeljković,  
Mirjana Stojković, Slavica Ćirić, Slavica Savić,  
Đorđe Marina, Božo Trbojević i Miloš Žarković<sup>1</sup>

## HIPOTIROIDNA GREJVSOVA OFTALMOPATIJA: PRIKAZ SLUČAJA

**Sažetak:** Hipotiroidna Grejvsova oftalmopatija (GO) je retko stanje, prisutno u oko 3% svih slučajeva oftalmopatije. Tiroidna stimulišuća antitela mogu se detektovati u većini eutiroidnih i hipotiroidnih GO. Objasnjenje za nepovećanu tiroidnu funkciju je najverovatnije smanjenje sposobnosti tkiva da odgovori na stimulaciju. Prikazujemo pacijenta starog 57 godina koji se javio u bolnicu zbog znakova i simptoma tipičnih za hipotireozu. Pošto je TSH bio 77 IU/ml, FT4 6.8 pmol/l i TPO antitela 4828 IU/ml započeto je lečenje sa tiroksinom 100 mcg/dan. Tri meseca kasnije je bio eutiroidan, ali se razvila GO sa blagom proptozom, umerenim edemom kapaka, konjunktivalnom hiperemijom i hemozom, smanjenjem oštine vida na 0.7, diplopijom i sekundarnim glaukomom. Nije imao palpabilnu strumu, a ultrazvučni pregled je ukazao na malu ( $V 5 \text{ cm}^3$ ), difuzno hipoehogenu štitastu žlezdu. Kompjuterizovana tomografija (CT) orbita potvrdila je izrazito uvećanje svih ekstraokularnih mišića (9-15 mm). TSH receptorska antitela su bila 65 U/l. Pacijent je lečen sa dve doze 0.5 g i.v. metilprednizolona tokom tri dana, zatim interpulsno pronizonom 40 mg/dan sa redukcijom doze na 10 mg/dan tokom četiri nedelje. Lečenje je trajalo šest ciklusa. Nije bilo značajnih neželjenih efekata tokom lečenja. Uočeno je brzo poboljšanje oštine vida, intraokularnog pritiska i znakova zapaljenja, ali su se dvoslike održavale. Kontrolni CT orbita pokazao je značajno smanjenje svih pravih mišića (2-10 mm). Nivo TSH receptorska antitela je bio 10 U/l, a TPO antitela 8603 IU/l. Pacijent je razvio kataraktu na levom oku i odbio dalje hirurško lečenje jer više nije imao dvoslike. Zaključak: Hipotiroidna Grejvsova bolest oslikava delikatan odnos između destruktivnih promena u tiroidnoj žlezdi i autoimunskih mehanizama prisutnih u tiroidnim bolestima.

**Ključne reči:** Grejvsova oftalmopatija, hipotiroidizam

<sup>1</sup> **Doc. dr Jasmina Ćirić**, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS, Dr Subotića 13, Beograd, e-mail: jaciric@eunet.yu

**Abstract:** Hypothyroid Graves' ophthalmopathy is a rare condition, present in about 3% of all cases. Since thyroid-stimulating antibodies could be detected in a majority of euthyroid and hypothyroid Graves' patients, the most probable explanation for unincreased thyroid function is a reduction of tissue capability to response to stimulation. We present a 57-yr-old man visited the hospital with signs and symptoms typical of hypothyroidism. Since TSH was 77 IU/ml, FT4 6.8 pmol/l and TPO Ab 4828 IU/ml, the treatment with 100 mcg/day T4 was started. Three months later, when euthyroid, he developed Graves' ophthalmopathy with slight proptosis, moderate palpebral edema, conjunctival injection and chemosis, reduction of visual acuity to 0.7, diplopia and secondary glaucoma. He had no palpable goiter and ultrasound revealed small (V 5 cm<sup>3</sup>), diffuse hypoechoic thyroid. Orbital computed tomography (CT) showed a pronounced enlargement of all extraocular muscles (9-15 mm). TSH receptor antibodies were 65 U/l. Patient was treated with two doses of 0.5 g intravenous methylprednisolone during three days, followed by oral prednisone 40 mg/day tapered to 10 mg/day in four weeks. Six courses of therapy were performed. There were no significant side effects during the treatment. A prompt improvement of visual acuity, intraocular pressure and inflammatory signs was noticed, but diplopia became permanent. Orbital CT revealed a significant reduction of all rectus muscles (2-10mm). TSH receptor antibodies were 10 U/l, TPO Ab 8603 IU/ml. He developed cataract on his left eye and refused extraocular muscle surgery since he lost diplopia. Conclusion: Hypothyroid Graves' disease reflects a subtle relations between destructive changes in the thyroid gland and autoimmune mechanisms involved in thyroid pathology.

**Key words:** Graves' ophthalmopathy, hypothyroidism

## *Uvod*

Hipotiroidna Grejvsova oftalmopatija (HGO) je retko stanje koje podrazumeva pojavu distiroidne autoimune oftalmopatije u spontano hipotiroidnih osoba. Smatra se da ona čini oko 3% svih GO. Ipak, dosta radova navodi daleko nižu prevalencu (1), a prikazani sporadični slučajevi se izdvajaju kao retki. Etiopatogenetski mehanizmi nastanka GO su nedovoljno razjašnjeni, a u hipotiroidnoj i eutiroidnoj GO su još manje poznati zbog ređeg javljanja. Određivanje tirostimulišući hormon receptorskih antitela (TSHR At) u serumu pokazalo je da su ona prisutna u većini pacijenata sa hipotiroidnom i eutiroidnom GO, pa je njihova uloga u patogenezi vrlo verovatna (1, 2). Hipotireoza u HGO je najčešće uzrokovana hroničnim limfocitnim - Hashimoto tiroiditisom (HT), a ređe hroničnim

atrofičnim tiroiditisom – primarnim miksedemom. Zbog prepoznatljive dinamike tiroidnih autoimunih procesa u oba slučaja su opisani spontani prelazi iz hipertiroidnog u hipotiroidno stanje i, mnogo ređe obrnuto (3).

### ***Prikaz slučaja***

Kod pacijenta starog 57 godina dijagnostikovana je primarna hipotireoza na osnovu kliničke slike, sniženog slobodnog tiroksina u serumu (FT4 6.8 pmol/L) i povišenog TSH (77 IU/ml). Povišena tiroglobulinska antitela (Tg At) i tiroidna peroksidaza antitela (TPO At) ukazivala su na HT (Tabela 1.). Iako su se vrednosti FT4 i TSH normalizovale na terapiji tiroksinom (Letrox<sup>R</sup> 100 mcg), uz prisutne periorbitalne edeme ubrzo se javilo suženje i hiperemija konjunktiva. Ultrazvučnim (UZ) pregledom orbita nađeno je izraženo uvećanje svih ekstraokularnih mišića (EOM). Oftalmološkim pregledom je registrovana hemoza konjunktiva, hiperemija konjunktiva i kapaka, periorbitalni edemi, smanjenje vizusa do 0.7, sekundarni glaukom desnog oka (OD), insuficijencija konvergencije i novonastale intermitentne binokularne dvoslike u osnovnom položaju pogleda (Tabela 2.). Kompjuterizovanom tomografijom (CT) orbita potvrđeno je uvećanje svih EOM, uz uredan položaj, oblik i veličinu optičkog nerva. TSHR At su bila izrazito povišena (Tabela 1). Zbog prisustva aktivne (klinički skor aktivnosti bolesti 4/7) i teške oftalmopatije sa slabljenjem vida (prema NOSPECS klasifikaciji) (4,5,) pacijent je lečen pulsним dozama metilprednizolona parenteralno (dva puta 0.5 g tokom 3 dana i.v.) i inter-pulsnim davanjem pronizona u opadajućim dozama 40, 30, 20 i 10 mg po sedam dana, tokom 6 ciklusa. Terapijom su normalizovani vizus i znaci zapaljenja mekih tkiva (Tabela 2). UZ pregledom orbita nakon terapije utvrđena je izražena fibroza ekstraokularnih mišića. CT pregledom orbita je potvrđeno da su svi rektusi znatno manjeg dijametra osim donjih koji potiskuju optičke nerve, naročito u apeksu (Tabela 3). UZ pregled vrata ukazivao je na hipoplastičnu štitastu žlezdu, zapremine do 5 cm<sup>3</sup>, difuzno izmenjene strukture, pretežno hipoehogene. Citološkim pregledom materijala dobijenog aspiracijom tankom iglom nađen je inaktivni koloid i pojedinačne pravilne folikularne ćelije sa umereno obilnom citoplazmom i tamnim, pravilnim, centralno postavljenim jedrima bez mitoze.

Nije bilo značajnih neželjenih efekata terapija kortikosteroidima iako je pacijent imao sve kriterijume za metabolički sindrom: obim struka 120 cm, terapijom dobro kontrolisanu arterijsku hipertenziju i hiperlipidemiju (sa niskim HDL holesterolom) i granično povišene glikemije sa hiperinsulinemijom. Indeks telesne mase se sve vreme održavao oko 32 kg/m<sup>2</sup>. Po prekidu kortikosteroidne terapije testiranje hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine pokazalo je normalnu funkciju kao i pre lečenja (adrenokortikotropni, ACTH test) (Tabela 4). Koštana gustina procenjena osteodenzitometrijom, nakon terapije, bila je normalna.

Tabela 1. Imunološki parametri tokom lečenja kortikosteroidima

	pre terapije	nakon 3 meseca od terapije KS	nakon 6 meseci od terapije KS	normalne vrednosti
TgAt	512	1350	>2000	IU/ml <40
TPO At	4828	133.2	8603	IU/ml <34
TSHR At	65		10.7	U/L <1.0

Tabela 2. Oftalmološki parametri pre i nakon lečenja kortikosteroidima

VOU	1/0.9-0.7	1.0
TOU mmHg	29/25	16/20
Hertel mm: baza 110	18/18	18/17
FOU	hypertonicus	hypertonicus
Klinički skor aktivnosti bolesti (KSA)	hemoza, hiperemija i otok kapaka, hiperemija konjuktiva = 4/7	zadebljanje kapaka = 1/7
Dvoslike	intermitentne	stalne u svim pravcima
VEP	dobro formirani odgovori nižih amplituda N1-P1, normalnih vrednosti latencija P100 talasa	desno nešto lošije formirani odgovori, nižih amplituda N1-P1, normalnih vrednosti latencija P100 talasa

Tabela 3. CT orbita: debljina mišića rektusa (MR) pre i nakon lečenja kortikosteroidima

MR OD/OS mm	pre	posle
MRinf	15/15	10/10
MRsup	12/9	2/2 normalni
MRmed	13/12	5/5
MRlat	12/13	3/2
Apeks	uredan položaj, oblik i veličina optičkog živca	MRInf potiskuju ON na gore i lateralno
Bulbusi	obostrano protruzija	diskretna protruzija, >OD

*Tabela 4. Odgovor kortizola (nmol/l) u ACTH testu pre i nakon lečenja kortikosteroidima*

ACTH test standardni		321.3/725.4/753.3/898.9
ACTH test niskodozni	564.5/714.4/758.1/660.1	256.2/629.1/658.1/519.8

### **Diskusija**

Sporadični prikazi HGO smatraju se zanimljivim iako je kod većine pacijenata prisutna blaga do umereno teška oftalmopatija sa spontanom poboljšanjem korekcijom hipotiroidizma (6,7). Istovremeno se može registrovati pad TSHR At i TSA t uzrokovan T4 terapijom ili spontano (8). U retkim slučajevima je opisana teška oftalmopatija koja je zahtevala parenteralno lečenje kortikosteroidima (9,10). Zanimljivost ovog entiteta leži u mogućnosti da se bolje sagledaju autoimuni procesi koji se odigravaju paralelno na nivou štitaste žlezde i retroorbitalnog tkiva. Značajnu ulogu u razvoju karakterističnih promena u orbiti i u HGO imaju stimulišuća TSHR At. Merenje TSHR At u serumu je široko zastupljeno u kliničkoj tiroidologiji, a određuju se kompetitivnim esejima kao TSH-vezujućim inhibitorim imunoglobulinima (TBIIs). Ona odražavaju nivo antitela koja interferiraju sa vezivanjem TSH za svoj receptor nezavisno od njihove biološke aktivnosti. Postoje dve vrste TSHR At: tiroidna stimulišuća antitela (TSA t) i tiroidna blokirajuća antitela (TBA t). Iako noviji pribori za merenje TSHR At pokazuju visok stepen senzitivnosti i korelacije sa nivoom TSA t, prava biološka aktivnost i potentnost specifičnih podvrsta antitela se može utvrditi korišćenjem bioeseja (11). TSA t i TBA t u serumu pacijenata sa Grejvsovom bolešću imaju slične karakteristike: nalaze se u niskoj koncentraciji, imaju visok afinitet i imaju slična vezujuća mesta (epitope) na TSH R, blisko locirana ako ne i ista (12). TSHR At mogu dovesti do hipotiroidizma ili hipertiroidizma u zavisnosti od njihove biološke aktivnosti, pa je u slučajevima neklasičnog ispoljavanja tiroidnih autoimunih bolesti korisno imati tehničke mogućnosti za bolje definisanje podvrste ovih antitela (13). Kod prikazanog pacijenta su izmerena izrazito povišena TSHR At dostupnim komercijalnim vezujućim priborima, ali se zbog pojave GO može smatrati da se u najvećem procentu radi o TSA t. U prilog tome govori i koincidiranje pada serumskih antitela sa poboljšanjem kliničke slike GO. Ipak, sasvim je moguće da su istovremeno bila prisutna i TBA t kako je opisano u sličnim slučajevima, koja su dodatno mogla doprineti većem stepenu hipotiroidizma. Prema brojnim izveštajima japanskih autora, čak i u prisustvu izrazito visokih tiroidnih antitela, kao u ovom slučaju, može se smatrati da je hipotiroidizam u najvećoj meri uzrokovan ćelijskim oštećenjem, a da TBA t imaju samo precipitirajuću ulogu (8).

Kada su prisutne obe podvrste antitela sa značajnom bioškom aktivnošću, TSA t mogu dovesti do pojave GO, a TBA t do hipotireoze. Ukoliko se balans biološke aktiv-

nosti ovih antitela poremeti može se videti prelaz hipotireoze u hipertireozu i obratno. U grupi pacijenata sa perzistentnim hipotiroidizmom i TSA<sub>t</sub>, žlezda je uglavnom mala i izmenjena na način koji sugeriše nemogućnost odgovora na stimulaciju antitelima (3). Pacijenti sa primarnim miksedemom imaju izrazit hipotiroidizam, atrofičnu štitastu žlezdu sa predominacijom fibroznih promena u citološkom nalazu, a blokirajuća antitela pokazuju veliku potentnost. Ipak, nalaz potentnih TBA<sub>t</sub> se uglavnom opisuje u populaciji Japanaca, dok je u beloj populaciji ređa. Najčešći razlog hipotireoze i hroničnog tireoiditisa u HGO je HT (2). U tom slučaju su često prisutna TgAt i TPO At u visokom titru, difuzna hipoehogenost žlezde pri UZ pregledu, a citološki i histološki nalaz karakterističan za odmakli HT (2,10). Blokirajuća antitela su retko prisutna u HT i imaju blagu biološku aktivnost. Kod adekvatno supstituisanih pacijenata, nedovoljan odgovor serumskog T3 nakon stimulacije sa tireotropin-oslobađajućim hormonom (TRH) bi takođe mogao biti potvrda HT sa značajnom destrukcijom žlezde, a ne atrofičnog tireoiditisa uzrokovanog TBA<sub>t</sub> (14). Visok titar tiroidnih antitela kod našeg prikazanog pacijenta bez sumnje ukazuje na HT. Ipak, visok titar i TSHR At nepoznate biološke aktivnosti može da odražava prisustvo antitela oba podtipa, a odnos stepena njihove biološke aktivnosti da utiče na tiroidnu funkciju. U tom slučaju, permisivnu ulogu za pojavu hipertiroidizma ili hipotiroidizma predstavlja prisustvo kritične mase žlezdanog tkiva koja može da odgovori na delovanje prisutnih antitela (3). Sato i saradnici su pokazali da često ne postoji korelacija tiroidne funkcije i prisustva/aktivnosti TSHR antitela: potentna TBA<sub>t</sub> – blag hipotiroidizam, nestanak TBA<sub>t</sub> – perzistencija hipotiroidizma, prisutna TSA<sub>t</sub> – hipotiroidizam. Biopsija žlezde je u ovim slučajevima upućivala na vrlo oštećene tiroidne folikule sa mononuklearnom ćelijskom infiltracijom i često fibrozom (8).

Čak i kada nisu prisutna tireoidna antitela u visokom titru kao marker destruktivnih promena u žlezdi, niti TBA<sub>t</sub>, objašnjenje za hipotiroidnu i eutiroidnu GO može biti vrlo mala štitasta žlezde, male rezerve funkcionalnih folikulskih ćelija da odgovori na stimulaciju TSA<sub>t</sub> (2). Istovremeno, TSA<sub>t</sub> mogu nesmetano da ostvaruju efekte na retroorbitalnom tkivu. Opisano je i četiri slučajeve teške oftalmopatije u hipotiroidizmu praćene dermopatijom (9).

Dakle, iako bi se moglo očekivati da je značaj TBA<sub>t</sub> u nastanku hipotiroidne i eutiroidne GO veliki zbog njihove sposobnosti da blokiraju stimulišuće efekte i TSH i konkomitentno prisutnih TSA<sub>t</sub>, na osnovu malobrojnih, ali uniformnih prikaza to nije slučaj. Funkcijski kapacitet štitaste žlezde, najčešće redukovan odmaklim HT, najverovatnije ugra centralnu ulogu u povezivanju ovih naizgled nespojivih autoimunih procesa.

### *Literatura*

1. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL, Fong KS, Chee SP, Choo CT, Aw SE. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid*, 2000; 10: 1093-1100.
  2. Kasagi K, Hidaka A, Nakamura H, Takeuchi R, Misaki T, Iida Y, Konishi J. Thyrotropin receptor antibodies in hypothyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 76: 504-508.
  3. Takasu N, Yamada T, Sato A, Nakagawa M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1990; 33: 687-698.
  4. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001; 55: 283-303.
  5. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and prospectives. *Endocrine Review*, 2000; 21: 168-199.
  6. Nakai M, Okada Y, Tanikawa T, Kanda K, Morita E, Tanaka Y. A case of hypothyroid Graves' disease with extremely high titers of TSAbs. *J UOEH*, 2003; 25: 333-339.
  7. Wiesli P, Knierim M, Knierim C, Schmid C. Hypothyroidism and endocrine orbitopathy. *Praxis*, 2000; 89: 1612-1615.
  8. Sato K, Okamura K, Yoshinari M, Ikenoue H, Kuroda T, Torisu M, Fujishima M. Goitrous hypothyroidism with blocking or stimulating thyrotropin binding inhibitor immunoglobulins. *Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71: 855-860.
  9. Gleeson H, Kelly W, Toft A, Dickinson J, Kendall-Taylor P, Fleck B, Perros P. Severe thyroid eye disease associated with primary hypothyroidism and thyroid-associated dermopathy. *Thyroid*, 1999; 9: 1115-1118.
  10. Grzesiuk W, Szydlarska D, Pragacz A, Bar-Andziak E. Thyroid-associated orbitopathy in patients with Hashimoto's thyroiditis.: a case report. *Pol Arch Med Wewn*, 2008; 118:318-321.
  11. Ando T, Latif R, Davies T. Thyrotropin receptor antibodies: new insights into their actions and clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005; 19: 33-52.
  12. Morgenthaler NG, Ho SC, Minich WB. Stimulating and blocking thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor autoantibodies from patients with Graves' disease and autoimmune hypothyroidism have very similar concentration, TSH receptor affinity, and binding sites. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 1058-1065.
  13. Tamagno G, De Carlo E, Betterle C and Murialdo G. Graves' ophthalmopathy and atrophic thyroiditis. *J Endocrinol invest*, 27: 163-166.
  14. Takasu N, Komiya I, Asawa T, Nagasawa Y, Yamada T. Test for recovery from hypothyroidism during thyroxine therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet*, 1990; 336: 1084-1086.
- Dr Nenad Laketić, Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma, Zlatibor, Kraljeve vode 30; tel. 031/841-141