



## Przypadek pacjenta z chorobą Gravesa-Basedowa, orbitopatią i rakiem brodawkowym tarczycy

A case of Graves-Basedow disease with orbitopathy and papillary thyroid cancer

Agata Baldys-Waligórska, Filip Gołkowski, Grzegorz Sokołowski, Monika Buziak-Bereza, Maciej Skalski, Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Katedra i Klinika Endokrynologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

### Streszczenie

Współwystępowanie orbitopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa i raka zróżnicowanego tarczycy nie jest dobrze udokumentowane ze względu na rzadkość tej koincydencji.

W pracy przedstawiono przypadek 39-letniego pacjenta, który zgłosił się do Rejonowej Poradni Endokrynologicznej z klinicznymi cechami nadczynności tarczycy, wolem i narastającym wytrzeszczem. Na podstawie badań laboratoryjnych (podwyższone stężenie hTRAb i  $fT_4$  w surowicy) rozpoznano nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. W badaniu USG stwierdzono obniżony echogram tarczycy z dobrze ograniczonymi hipoechogenicznymi ogniskami o średnicy do 1,0 cm w obu płatach tarczycy. W wykonanym badaniu BACC nie stwierdzono atypii komórkowej. Ze względu na wole guzkowe i objawy łagodnej orbitopatii, po dalszych 3 miesiącach leczenia tyreostatykami, wykonano zabieg prawie całkowitego wycięcia tarczycy. W badaniu histopatologicznym znaleziono ognisko raka brodawkowego. Pacjenta skierowano do Kliniki Endokrynologii, gdzie rozpoczęto u niego leczenie L-tyroksyną w dawce supresyjnej. Po około 8 tygodniach pacjent zgłosił się ponownie z narastającymi objawami dyskomfortu i bólu w oczodołach, obrzękiem tkanek miękkich i podwójnym widzeniem. W badaniu CT stwierdzono pogrubienie mięśni okoruchowych. W leczeniu zastosowano pulsy metyloprednizolonu, uzyskując znaczne zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich i diplopii. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego radiojodem  $^{131}I$  (3657 MBq) i radioterapii oczodołów.

Mimo opinii, że leczenie radiojodem  $^{131}I$  może być przyczyną pogorszenia objawów istniejącej już orbitopatii, w przypadku tego pacjenta obserwowano stabilizację choroby, prawdopodobnie związaną z usunięciem tarczycy, jako źródła autoreaktywnych limfocytów T, oraz z przeciwwapalnym działaniem zastosowanych glikokortykoidów. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (6): 516–520)

**Słowa kluczowe:** choroba Gravesa-Basedowa, orbitopatia, rak brodawkowy tarczycy, leczenie radiojodem  $^{131}I$

### Abstract

Coexistence of Graves-Basedow disease with orbitopathy and thyroid cancer is believed to be a rare event.

A 39-year-old man with clinical features of hyperthyroidism associated with exophthalmos and goitre presented to out patient clinic. Thyroid function tests showed hyperthyroidism with elevated thyroid-stimulating antibodies. Graves-Basedow disease was diagnosed. Ultrasound revealed diffuse thyroid enlargement with hypoechoic pattern and hypoechoic lesions with regular edges of 1.0 cm diameter at the left and right lobe. Fine needle aspiration biopsy was negative. Due to the patient's nodular goitre and mild orbitopathy, after some further 3 months of anti-thyroid medication, near total thyroidectomy was performed. Histologically, papillary microcarcinoma was found. Following surgery, the patient was referred to our Department of Endocrinology, L-thyroxine suppression treatment was commenced. Approximately 8 weeks post surgery, the patient reported with eye discomfort, soft tissue oedema and double vision. On CT thickening of the left superior rectus muscle was found. Methylprednisolone pulse therapy was applied (4 weeks, 2 grams per week). Glucocorticoid therapy resulted in significant improvement of soft tissue inflammation and of diplopia. The patient was qualified for  $^{131}I$  radioiodine complementary therapy (3657 MBq) and orbital irradiation.

While some authors suggest that radioiodine therapy may be associated with worsening of pre-existing orbitopathy, so far we have not observed it in our patient, perhaps due to thyroid removal as a source of autoreactive T lymphocytes and the protective effect of applied glucocorticoids. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (6): 516–520)

**Key words:** Graves-Basedow disease, orbitopathy, thyroid papillary cancer, radioiodine treatment



## Wstęp

Częstość występowania zróżnicowanego raka tarczycy (DTC, *differentiated thyroid cancer*) wynosi mniej niż 1% wszystkich zachorowań na raka, a jego najczęściej występującą postacią histologiczną jest rak brodawkowaty [1, 2]. Współwystępowanie raka tarczycy z chorobą Gravesa-Basedowa jest rzadkie. Wydaje się jednak, że DTC występuje częściej u pacjentów z tą chorobą niż w populacji ogólnej i diagnozuje się go u 3–7% osób [3]. Tylko w pracy Moleti i wsp. [4] częstość występowania DTC u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i orbitopatią o umiarkowanym nasileniu jest zadziwiająco wysoka i wynosi 29% (16/55 operowanych pacjentów), co prawdopodobnie ma związek ze szczególnym doбором pacjentów, u których oceniano aktywność orbitopatii w zależności od wybranego leczenia.

Od ponad 50 lat w terapii DTC, obok całkowitego wycięcia tarczycy i leczenia supresyjnego L-tyroksyną, stosuje się leczenie uzupełniające radiojodem  $^{131}\text{I}$  [1, 5]. Na podstawie dostępnego piśmiennictwa i własnego doświadczenia klinicznego autorzy pracy wiedzą, że leczenie radiojodem  $^{131}\text{I}$  pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa wiąże się z potencjalnym ryzykiem rozwoju lub zaostrzenia istniejącej już orbitopatii, którym można próbować zapobiegać, stosując profilaktycznie leczenie glikokortykoidami [6, 7]. Przedstawiony w pracy przypadek 39-letniego pacjenta ilustruje trudności, z którymi musi zmierzyć się klinicysta świadomy korzyści i ryzyka, wynikających z obecnie zalecanego postępowania w tych jednostkach chorobowych.

## Opis przypadku

Pacjent w wieku 39 lat, z narastającym wytrzeszczem i bólem oka lewego oraz okresowo występującym podwójnym widzeniem, zgłosił się do Rejonowej Poradni Endokrynologicznej. Ból i niewielki wytrzeszcz oka lewego zaniepokoiły pacjenta około rok wcześniej, kilka tygodni później pojawiły się łzawienie, obrzęk powiek górnych i zaczerwienienie spojówek, które ostatecznie skłoniły go do skorzystania z konsultacji okulistycznej. Początkowo rozpoznano u pacjenta zapalenie spojówek i przepisano leczenie miejscowe. Nie przyniosło ono jednak poprawy i z podejrzeniem orbitopatii skierowano go do specjalistycznej poradni endokrynologicznej. Na podstawie objawów klinicznych (wytrzeszcz, wole, tachykardia) i wykonanych w poradni badań laboratoryjnych (stężenie tyreotropiny [TSH, *thyroid stimulating hormone*] — poniżej normy, stężenie wolnej tyroksyny [ $\text{fT}_4$ , *free thyroxine*] — powyżej wartości prawidłowych [TSH: 0,05  $\mu\text{j}/\text{ml}$  i  $\text{fT}_4$ : 33,8 pmol/l] oraz stężenie przeciwciał przeciwko receptorowi TSH [hTRAb, *human thyrotropin receptor antibodies*] — 1,9 j./l)

rozpoznano u pacjenta nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. Rozpoczęto leczenie metimazolem w dawkach malejących (począwszy od 40 mg/d., do 5–10 mg/d.), które kontynuowano przez około rok. W badaniu USG tarczycy stwierdzono wole mięszone o obniżonym echogramie z trzema dobrze ograniczonymi hipoechogenicznymi ogniskami o średnicy do 1,0 cm w obu płatach tarczycy. W wykonanym badaniu cytologicznym materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) stwierdzono grupy komórek pęcherzykowych bez cech atypii, pojedyncze leukocyty i treść białkowo-krwistą. Po kolejnych 3 miesiącach leczenia tyreostatykami, ze względu na rozpoznanie choroby Gravesa-Basedowa z wolem guzkowym oraz objawy łagodnej orbitopatii, pacjenta zakwalifikowano do leczenia chirurgicznego, polegającego na obustronnym, prawie całkowitym wycięciu tarczycy. W badaniu histopatologicznym opisano: *struma basedoviana cum signis hyperactivitatis* z obecnymi w mięszu guzkami oraz włókniejące, nieotorebkowane ognisko raka brodawkowego o średnicy 2 mm w płacie lewym, w całości otoczone mięszem tarczycy,  $\text{pT}_{1a} \text{N}_x \text{M}_0$  ( $\text{pT}_{1a}$  — guz o średnicy poniżej 1 cm;  $\text{N}_x$  — węzły chłonne, brak informacji;  $\text{M}_0$  — brak przerzutów odległych). Rozpoczęto leczenie L-tyroksyną w dawce supresyjnej 200  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  i skierowano pacjenta do Kliniki Endokrynologii. Wykonano badanie USG szyi, stwierdzając: obecność kikuta płata prawego o wymiarach 1,0 × 1,1 × 2,6 cm i kikuta płata lewego o wymiarach 1,1 × 1,0 × 2,1 cm; łączną objętość mięszu tarczycy — 2,4 ml; echostrukturę hipoechogeniczną, niejednorodną, bez zmian ogniskowych; węzły chłonne szyjne, dostępne w badaniu, niepowiększone. Po około 8 tygodniach pacjent zgłosił się ponownie z narastającymi objawami dyskomfortu i bólu w oczodołach, retrakcją powieki górnej, obrzękiem tkanek miękkich, zaczerwienieniem spojówek, głównie oka lewego i z podwójnym widzeniem. Wyniki wykonanych wówczas badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli I. W badaniu okulistycznym oceniono indeks aktywności klinicznej (CAS, *clinical activity score*) na 4 punkty oraz indeks ciężkości orbitopatii (NOSPECS, *No symptoms or signs—Only signs—Soft-tissues—Proptosis—Extraocular muscles—Cornea—Sight loss*) na 4 punkty [8, 9]. W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) stwierdzono pogrubienie mięśni okoruchowych, w szczególności mięśnia prostego górnego do 6 mm. W leczeniu zastosowano metyloprednizolon *i.v.* metodą pulsacyjną (4 tygodnie, 2,0 g/tydzień), uzyskując znaczne zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich i diplopii. Pacjenta zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego radiojodem  $^{131}\text{I}$  i radioterapii oczodołów. W warunkach endogennej stymulacji — TSH powyżej 100  $\mu\text{j.m.}/\text{ml}$ , tyreoglobulina (Tg, *thyroglobulin*) o warto-

Tabela I. Wyniki badań laboratoryjnych oraz wskaźników aktywności i ciężkości orbitopatii przed i po zakończonym leczeniu glikokortykosteroidami oraz radioterapii u pacjenta leczonego supresyjnymi dawkami L-tyroksyny

Table I. Results of laboratory tests and scores of orbitopathy activity and severity before and after glucocorticoid pulses and radiotherapy in the patient treated with suppressive doses of L-thyroxine

	Przed leczeniem	6 miesięcy po leczeniu	Norma laboratoryjna
TSH	0,15 $\mu$ jm./ml	0,54 $\mu$ jm./ml	0,3–4,3 $\mu$ jm./ml*
fT <sub>4</sub>	31,4 pmol/l	–	11,0–22,0 pmol/l
fT <sub>3</sub>	6,05 pmol/l	5,4 pmol/l	2,8–7,1 pmol/l
hTRAb	3,9 jm./l	0,8 jm./l	0,0–1,0 jm./l
Tg	14 ng/ml	< 0,1 ng/ml	0–85 ng/ml**
CAS	4 pkt	1 pkt	–
NOSPECS	4 pkt	2 pkt	–

\*0,1–0,4  $\mu$ IU/ml — wartość zalecana według rekomendacji Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych (2006 r.) dla chorego leczonego supresyjnymi dawkami L-tyroksyny; \*\* < 1 ng/ml — oczekiwane stężenie Tg u chorego bez wznowy procesu nowotworowego;

CAS (clinical activity score) — indeks aktywności orbitopatii; fT<sub>4</sub> (free thyroxine) — wolna tyroksyna; fT<sub>3</sub> (free triiodothyronine) — wolna trijodotyronina; hTRAb (human thyrotropin receptor antibodies) — przeciwciał przeciwko receptorowi TSH; NOSPECS (No symptoms or sings–Only sings–Soft-tissues–Proptosis–Extraocular muscles–Cornea–Sight loss) — indeks ciężkości orbitopatii; Tg (thyroglobulin) — tyreoglobulina; TSH (thyroid stimulating hormone) — tyreotropina

ści 34,6 ng/ml — pacjent otrzymał 3657 MBq radiojodu <sup>131</sup>I. W scyntygrafii poterapeutycznej uwidoczniło gromadzenie znacznika w kikutach tarczycy oraz powyżej kikutów w linii środkowej ciała. Tydzień później rozpoczęto napromienianie okolic zagałkowych oczodołów — 20 Gy/10 frakcji. W badaniu okulistycznym wykonanym 6 miesięcy później stwierdzono CAS: 1 punkt, NOSPECS: 2 punkty, a więc uzyskano trwałą, jak się wydaje, poprawę. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono prawidłowe stężenie TSH i hTRAb oraz stężenie Tg spełniające kryteria braku wznowy procesu nowotworowego (tab. I). Pacjent pozostaje nadal leczony niepełnymi dawkami supresyjnymi L-tyroksyny, TSH = 0,54  $\mu$ jm./ml (tab. I).

## Dyskusja

Współistnienie choroby Gravesa-Basedowa z orbitopatią oraz DTC jest rzadkie i słabo udokumentowane. W dostępnym piśmiennictwie opisano dotychczas dziewięć przypadków takiej koincydencji, różniących się zarówno relacjami czasowymi pomiędzy rozpoznaniem choroby Gravesa-Basedowa i DTC oraz pojawieniem się objawów orbitopatii, jak i skutecznością zastosowanego leczenia [10–17].

W przedstawionym w pracy przypadku chorobę Gravesa-Basedowa i łagodną orbitopatię rozpoznano przed operacją tarczycy, wykonaną z powodu współistniejących guzków, a ognisko w DTC znaleziono w badaniu histopatologicznym. Po operacji obserwowano nasilenie objawów ocznych, dlatego przed leczeniem uzupełniającym radiojodem <sup>131</sup>I zastosowano leczenie immunosupresyjne pulsami metyloprednizolonu, a następnie przeprowadzono radioterapię tkanek miękkich

oczodołów, uzyskując remisję orbitopatii w czasie obserwacji.

Michigishi i wsp. [10] przedstawili 39-letniego pacjenta z jednostronnym wytrzeszczem, jako jedynym objawem choroby Gravesa-Basedowa, przebiegającej bez nadczynności tarczycy i ze scyntygraficznie potwierdzonym gorącym guzkiem tarczycy, widocznym również w badaniu USG, w którym znaleziono utkanie charakterystyczne dla raka brodawkowatego. Przypadek ten jest o tyle interesujący, że dotychczas opisano tylko 17 przypadków raka tarczycy funkcjonującego autonomicznie, potwierdzonych w teście hamowania z trijodotyroniną. Chorego po operacji leczono skutecznie metyloprednizolonem [10].

Zastosowanie uzupełniającego leczenia radiojodem może jednak wiązać się z pogorszeniem przebiegu orbitopatii. W opisanym przez Mansberga [11] przypadku 42-letniego mężczyzny z orbitopatią i rakiem brodawkowatym tarczycy z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych, obserwowano znaczne nasilenie objawów orbitopatii po uzupełniającym leczeniu <sup>131</sup>I, mimo zastosowanego leczenia glikokortykoidami.

Orbitopatię naciekową u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, operowanych z powodu DTC, rozpoznawano również po kilku latach od momentu operacji. Cobin [12] przedstawił przypadek 62-letniej kobiety z rakiem pęcherzykowym, u której 2 lata po operacji stwierdzono obecność przerzutów w płucach, a po upływie następnych 2 lat ciężką orbitopatię naciekową wymagającą chirurgicznego odbarczenia oczodołów.

Berg i wsp. [13] opisali przypadek 57-letniej kobiety, u której 8 lat po operacji oraz uzupełniającym leczeniu radiojodem <sup>131</sup>I z powodu DTC stwierdzono przerzuty do płuc. Ponieważ w trakcie leczenia z zastosowaniem

rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny (rhTSH, *recombinant human TSH*), retinoidów oraz radiojodu  $^{131}\text{I}$  obserwowano w krótkim czasie rozwój objawów ciężkiej orbitopatii naciekowej u osoby bez stwierdzonej wcześniej choroby autoimmunologicznej tarczycy [13], nie można wykluczyć związku przyczynowego pomiędzy zastosowanym leczeniem a rozwojem orbitopatii. Podobny przypadek 49-letniego mężczyzny, u którego 5 lat po operacji i uzupełniającym leczeniu radiojodem stwierdzono wznowę miejscową DTC oraz przerzut do kości biodrowej, opisał Woerber [14]. Chorego poddano ponownemu leczeniu  $^{131}\text{I}$  oraz radioterapii celowanej na ognisko przerzutowe w miednicy. Pięć miesięcy później obserwowano rozwój istotnej klinicznie i potwierdzonej radiologicznie orbitopatii naciekowej [14]. Jednak nie zawsze późne pojawienie się objawów orbitopatii towarzyszy wznowie miejscowej czy rozsiewowi procesowi nowotworowego [15].

W przebiegu choroby Gravesa-Basedowa objawy oczne występują u większości pacjentów, najczęściej są łagodne i mogą ustępować samoistnie, podobnie jak inne objawy tej choroby zależne od reakcji autoimmunologicznej. Tylko w 3–5% przypadków stanowią one istotne zagrożenie dla narządu wzroku [9, 18].

Podanie aktywności terapeutycznej radiojodu  $^{131}\text{I}$  pacjentom z chorobą Gravesa-Basedowa wiąże się z potencjalnym ryzykiem rozwoju *de novo* lub zaostrzenia istniejącej już orbitopatii u około 15% leczonych [6–9], ale tylko 5% z nich wymaga dalszej terapii [19]. Rozważano możliwe przyczyny pogorszenia przebiegu orbitopatii u pacjentów leczonych radiojodem. Jednym z aktualnie przyjętych wyjaśnień jest stwierdzany we krwi wzrost miana hTRAb, powstający w odpowiedzi na antygeny uwolnione z uszkodzonych radiojodem komórek gruczołu tarczowego oraz ich reakcja z epitopami zagałkowych tkanek miękkich — fibroblastów tkanki łącznej i komórek mięśni okoruchowych [20, 21]. Obserwowano również pojawienie się aktywowanych komórek T w układzie krążenia. Unikanie podawania radiojodu w aktywnej fazie choroby oraz profilaktyczne stosowanie glikokortykoidów pozwala ograniczyć opisane zjawisko i zmniejszyć ryzyko wystąpienia orbitopatii [8, 9, 19]. U pacjentów z licznymi przerzutami do płuc lub węzłów chłonnych znaczny wzrost stężenia tyreoglobuliny, jej przenikanie drogą limfatyczną do tkanek oczodołu, inicjuje reakcję immunologiczną i może być częścią patomechanizmu orbitopatii [22].

W leczeniu DTC stosuje się całkowite wycięcie tarczycy, przewlekłe podawanie L-tyroksyny w dawkach supresyjnych oraz leczenie uzupełniające radiojodem  $^{131}\text{I}$  [1, 5]. Zasadniczą wątpliwością w przypadku opisanego powyżej pacjenta było, czy leczenie radiojodem  $^{131}\text{I}$  zaostrzy przebieg istniejącej już orbitopatii. Warto

zwrócić uwagę na fakt, że w leczeniu nadczynności tarczycy, w chorobie Gravesa-Basedowa, stosuje się niewielkie aktywności  $^{131}\text{I}$  (średnio 400 MBq), w zależności od wielkości tarczycy. Do ablacji pozostałości gruczołu tarczowego po całkowitej tyreoidektomii z powodu DTC stosuje się duże aktywności radiojodu  $^{131}\text{I}$  w celu zniszczenia stosunkowo niewielkiej ilości tkanki tarczycowej. W dostępnym piśmiennictwie brakuje danych sugerujących, że stosowanie dużych aktywności radiojodu  $^{131}\text{I}$  w leczeniu DTC wiąże się z częstszym występowaniem czy cięższym przebiegiem orbitopatii.

Przedstawiony przypadek potwierdza, że w leczeniu radiojodem pacjenta z aktywną orbitopatią naciekową w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa i DTC, wcześniejsze zastosowanie leczenia immunosupresyjnego pozwala ograniczyć potencjalnie niebezpieczne konsekwencje progresji choroby, a w przypadku opisanego wyżej pacjenta przyniosło poprawę objawów klinicznych i parametrów laboratoryjnych. Wyniki leczenia raka tarczycy u chorego należy uznać za zadowalające ( $T_g < 0,1$  ng/ml).

Być może prawie całkowite wycięcie tarczycy stanowiło w przypadku przedstawionego w niniejszej pracy pacjenta czynnik ochronny, ograniczający uwalnianie antygenów i produkcję przeciwciał.

Ponieważ DTC występuje w chorobie Gravesa-Basedowa częściej niż w populacji ogólnej, konieczna jest wczesna diagnostyka oraz, jak wskazuje przykład opisanego pacjenta, leczenie chirurgiczne w woli wieloguzkowym.

## Piśmiennictwo

1. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H i wsp. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
2. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501–511.
3. Belfiore A, Russo D, Vigneri R i wsp. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 711–718.
4. Moleti M, Mattina F, Salamone I i wsp. Effects of thyroidectomy alone or followed by radioiodine ablation of thyroid remnants on the outcome of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2003; 13: 653–658.
5. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Wyd. 5. Editions Nucleon, Paris 2003: 3–317.
6. Karlsson FA. Endocrine ophthalmopathy and radioiodine therapy. *Acta Oncologica* 2006; 45: 1046–1050.
7. Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD i wsp. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 1–11.
8. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nature Clinical Practice Endocrinology&Metabolism* 2007; 3: 396–404.
9. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ i wsp. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18: 333–346.
10. Michigishi T, Mizukami Y, Shuke N. An autonomously functioning thyroid carcinoma associated with euthyroid Graves' disease. *J Nucl Med* 1992; 33: 2024–2026.
11. Mansberg R. Thyroid remnant radioiodine ablation in a case of concurrent thyroid carcinoma, Graves' disease, and thyroid ophthalmopathy. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 513–515.
12. Cobin RH. Thyroid carcinoma and Graves' disease. *Endocr Pract* 2000; 6: 264–267.
13. Berg G, Andersson T, Sjödel L. Development of severe thyroid-associated ophthalmopathy in a patient with disseminated thyroid cancer tre-

- ated with recombinant human thyrotropin/radioiodine and retinoic acid. *Thyroid* 2005; 15: 1389–1394.
14. Woeber KA, Schwartz LK. Graves' ophthalmopathy after radiation treatment of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008; 14: 419–421.
  15. Sanyal P, Bing-You RG, Braverman LE. Use of methotrexate to treat isolated Graves' ophthalmopathy developing years after thyroidectomy and iodine 131 treatment of papillary thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008; 14: 422–425.
  16. Granovskaia-Tsvetkova AM, Serednitskaia SP, Charnyi AM. Papillary and follicular cancer of the thyroid gland associated with diffuse toxic goiter and endocrine ophthalmopathy. *Klin Med (Mosk)* 1989; 67: 131–133.
  17. Csáky G, Balázs G, Lukács G i wsp. Simultaneous occurrence of Graves' disease with endocrine ophthalmopathy. Thyroiditis and thyroid carcinoma. *Acta Chir Acad Sci Hung* 1982; 23: 117–126.
  18. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21: 168–199.
  19. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F i wsp. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321: 1349–1352.
  20. Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 542–546.
  21. Perros P, Kendall-Taylor P. Biological activity of autoantibodies from patients with thyroid-associated ophthalmopathy: in vitro effects on porcine extraocular myoblasts. *Q J Med* 1992; 305: 691–706.
  22. Marino M, Chiovato L, Lisi S i wsp. A role of thyroglobulin in the pathogenesis in Graves' ophthalmopathy: The hypothesis of Kriss revisited. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 230–236.