

Stany nagłe w tyreologii — część II

Thyroid emergencies. Part two

STRESZCZENIE

W pracy omówiono stany wielonarządowej dekompensacji wynikające z nadmiaru lub niedoboru hormonów tarczycowych — przełom tarczycowy hiper- i hipometaboliczny. Scharakteryzowano też nagłe stany, będące konsekwencją przewlekłego nadmiaru i niedoboru hormonów tarczycy, powiększenia się gruczołu tarczowego i miejscowych relacji anatomicznych. Bardzo często postępowanie w powyższych sytuacjach może wymagać specjalistycznej terapii, nie tylko przez endokrynologa, ale także chirurga, kardiologa, pulmonologa czy specjalisty intensywnej terapii.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 6, 449–459

słowa kluczowe: tyreotoksykoza, przełom tarczycowy hipermetaboliczny, przełom hipometaboliczny, wole, niewydolność oddechowa, stan nagły

ABSTRACT

In the following review the multiorgan failure resulting from thyroid hormones' excess or deficiency, including thyroid crisis, are being discussed. The paper also deals with consequences of chronic thyroid conditions, thyroid enlargement and anatomical dislocations. In treatment, a multi-disciplinary approach is necessary, requiring cooperation of not only an endocrinologist, but also a surgeon, cardiologist, pulmonologist and an intensive care specialist.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, vol 5, no 6, 449–459

key words: thyreotoxicosis, hypermetabolic thyroid crisis, hypometabolic thyroid crisis, goitre, respiratory failure, emergency state

Izabela Karwacka,
Piotr Wiśniewski,
Krzysztof Sworczak

Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres do korespondencji:

dr n. med. Izabela Karwacka
Klinika Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk

STANY WYNIKAJĄCE Z NIEDOBORU HORMONÓW TARCZYCY

■ Wpływ przewlekłego niedoboru hormonów tarczycy na serce

W niedoczynności tarczycy objawy ze strony układu krążenia nie są tak nasilone, jak w hipertyreozie, zaś pacjenci zwykle nie skarżą się na dolegliwości ze strony serca. Zmiany zachodzące w układzie sercowo-naczyniowym są zasadniczo przeciwieństwem zmian zachodzących w hipertyreozie. Obniżenie wydolności fizycznej z dusznością oraz nadciśnienie tętnicze stanowią główne objawy kształtujące obraz kliniczny w hipotyreozy [1].

W kardiomiocytach obserwuje się zanik prążkowania, obumieranie włókien, obecność bogatego w polisacharydy płynu międzykomórkowego oraz nacieki tłuszczowe. Dochodzi do zwolnienia akcji serca i obniżenia kurczliwości miokardium, co powoduje wydłużenie okresu rozkurczu oraz mniejszy rzut serca. Wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego i okresu refrakcji powoduje wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie. Typowe jest również zmniejszenie amplitudy załamków w EKG, głównie zespołów QRS.

Opór systemowy naczyń może wzrosnąć nawet o 50%. Ciśnienie tętnicze może być podwyższone (u 10–25% pacjentów), prawidłowe lub obniżone. Zawęża się ciśnienie tętna. Choć w hipotyreozy zwykle towarzyszy dyslipidemia (hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia), nie powoduje ona nasilenia procesów aterosklerotycznych w naczyniach. Zwiększa się przepuszczalność naczyń kapilarnych, co powoduje zmniejszenie objętości krwi krążącej oraz powstawanie przesiądek w jamach ciała. Wysiłek w osierdziu obserwuje się u co trzeciego pacjenta z hipotyreozą. Manifestuje się on powiększeniem sylwetki serca w obrazie RTG klatki piersiowej oraz obniżeniem woltażu zespołów QRS w EKG [2]. Zmniejsza się przepływ przez naczynia skóry.

Zaburzenia rytmu i przewodnictwa

Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz śródkomorowego występują 3 razy częściej niż w populacji ogólnej. Najczęściej manifestują się pod postacią bloku I stopnia oraz całkowitego lub częściowego bloku prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*).

Migotanie przedsionków występuje sporadycznie, natomiast częściej dochodzi do komorowych zaburzeń rytmu serca. Składają się na to zaburzenia elektrofizjologii miokardiocytów, wtórne do zmian w proporcji kanałów jonowych i metabolizmie jonów wapnia, oraz hipotermia, która predysponuje do zjawiska *reentry* [3]. Spektrum zaburzeń komorowych jest szerokie — od przedwczesnych skurczów do wielokształtnego częstoskurczu komorowego (*torsade de points*). Wszystkie omówione zaburzenia rytmu serca i przewodnictwa cofają się po doprowadzeniu pacjenta do eutyreozy.

Bóle wieńcowe

Typową sytuacją, w której u osoby z niedoczynnością tarczycy pojawiają się bóle wieńcowe, jest początek leczenia lewotyroksyną (L-T4) u starszego pacjenta. Po kilkunastu dniach od rozpoczęcia terapii zaczyna się proces odwracania zmian w układzie sercowo-naczyniowym, w którym dochodzi między innymi do wzrostu kurczliwości oraz zwiększenia zapotrzebowania mięśnia serca na tlen. W takich warunkach może się zaostrić lub ujawnić dotychczas niema klinicznie choroba wieńcowa. Wobec tego, terapię niedoczynności tarczycy w grupie pacjentów w podeszłym wieku, należy prowadzić ostrożnie. Początkowe dawki L-T4 nie powinny przekraczać 25 µg/dobę [4]. Przy udokumentowanym wywiadzie wieńcowym leczenie bezpieczniejsze jest rozpocząć dawką mniejszą o połowę. Dawki L-T4 nie zwiększa się częściej niż co 4–6 tygodni (co wynika z jej 7-dniowego okresu półtrwania) — zwykle o 25–50 µg, każdorazowo pod kon-



Typową sytuacją, w której u osoby z niedoczynnością tarczycy pojawiają się bóle wieńcowe, jest początek leczenia lewotyroksyną (L-T4) u starszego pacjenta

trolą stężenia tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*). W przypadku wystąpienia stenokardialnych dolegliwości bólowych, leczenie należy przerwać na 2–3 dni, następnie wrócić ponownie do podawania L-T4, ale w mniejszej dawce.

Niewydolność serca

Nawet w stanach znacznego zaawansowania zmian hemodynamicznych z bradykardią, zmniejszeniem kurczliwości, wysiękiem w osierdziu, który w dużej ilości może powodować ograniczenie wypełniania się serca, rzadko dochodzi do powstania niewydolności serca. Przyczyną tego zjawiska jest towarzyszący zmianom w układzie sercowo-naczyniowym spadek zapotrzebowania tkanek na tlen. Jednak w nielicznych przypadkach przewlekła hipotyreoza może prowadzić do zastoinowej niewydolności serca z płynem w jamach opłucnowych i osierdziu.

Niezmiernie rzadkim, chociaż potencjalnie groźnym dla życia, powikłaniem niedoczynności tarczycy jest tamponada worka osierdziowego. Jest to stan wymagający nakłucia osierdzia i ewakuacji płynu przesiękowego. Zabieg ten jest zazwyczaj wykonywany doraźnie i nie wymaga powtórzenia, ponieważ podczas leczenia L-T4 przesięki w jamach ciała ulegają resorpcji.

POWIKŁANIA ZE STRONY UKŁADU ODDECHOWEGO

Miopatia może towarzyszyć również niedoczynności tarczycy, często wraz ze zwolnieniem skurczu i rozkurczu mięśni szkieletowych oraz zmniejszeniem ich maksymalnej siły, w tym przepony [5]. U dorosłych miopatia ze współistniejącą zwiększoną objętością mięśni znana jest pod nazwą zespołu Hoffmana.

Kliniczną manifestacją miopatii w niedoczynności tarczycy jest hipowentylacja i łatwa męczliwość. Zmniejszenie objętości pojedynczego oddechu oraz spadek ich częstości wywołany jest przez zwiększenie masy

mięśni oddechowych i przewlekłe ich zmęczenie. Mechanizm zmian patologicznych w mięśniach nie został jeszcze wyjaśniony [5].

Dodatkowo występują zmiany wynikające przede wszystkim z obrzęku śluzakowatego, zajmującego też tkankę płucną, oraz współistniejącej otyłości pod postacią: spadku całkowitej podatności płuc (głównie wskutek spadku podatności klatki piersiowej), wzrostu pracy mięśni oddechowych i energetycznego kosztu oddychania, spadku objętości płuc (tylko w otyłości znacznego stopnia) [5].

Grupą szczególnej uwagi są chorzy z niedoczynnością i zaawansowaną rozedmą płuc, leczeni preparatami L-T4. Ze względu na wpływ tyroksyny (T4) na mięśnie wdechowe i wydechowe obserwuje się u nich znaczne nasilenie duszności z towarzyszącym wzrostem zużycia tlenu, zarówno podczas wysiłku, jak i w spoczynku. Po odstawieniu L-T4 następowała wyraźna poprawa samopoczucia [5].

POWIKŁANIA NEUROLOGICZNE

W przebiegu niedoczynności tarczycy obserwuje się zespoły nerwowo-mięśniowe, związane z zaburzeniami skurczu i rozkurczu mięśnia. Ponad 50% pacjentów zgłasza bóle mięśniowe, sztywność, spowolnienie ruchów, kurcze i akroparestezje. Głębokie odruchy ścięgniste są zwykle osłabione. Rzadziej zdarzają się miopatie, mononeuropatia w postaci zespołu cieśni nadgarstka oraz polineuropatie, w tym charakterystyczna dla niedoczynności tarczycy symetryczna czuciowa polineuropatia, obejmująca głównie dystalne odcinki kończyn. W hipotyreozie obserwuje się zwiększoną predyspozycję do polineuropatii aksonalnej, w przebiegu której występuje skłonność do neuropatii z ucisku, na przykład zespołu cieśni nadgarstka (występuje u 25% pacjentów). Wśród pacjentów z zespołem cieśni nadgarstka 10% to osoby z niedoczynnością tarczycy. Uszkodzenie nerwu pośrodkowego jest spowodowane



Niezmiernie rzadkim, chociaż potencjalnie groźnym dla życia, powikłaniem niedoczynności tarczycy jest tamponada worka osierdziowego



Grupą szczególnej uwagi są chorzy z niedoczynnością i zaawansowaną rozedmą płuc, leczeni preparatami L-T4



**Wystąpienie zespołu
Hornera u pacjenta
z powiększoną masą
tarczycy zwykle świadczy
o zaawansowanym
procesie chorobowym,
najczęściej złośliwej
natury, i jest złym
czynnikiem
prognostycznym**

wane uciskiem nerwu w miejscu jego przebiegu poniżej troczków zginaczy nadgarstka przez złogi mukopolisacharydów gromadzące się między ścięgnem a błonami maziowymi i w samym nerwie [6].

Po włączeniu substytucji L-T4 najszybciej ustępują bóle i kurcze mięśni. Miopatie i polineuropatie mają charakter przewlekły i bardziej utrwalony, wycofują się wolno i często niecałkowicie, mimo stosowanej terapii [7].

Chorzy z niedoczynnością tarczycy często skarżą się na upośledzenie sprawności umysłowej (zaburzenia koncentracji i pamięci, spowolnienie myślenia i wypowiedzi, upośledzenie uwagi, senność), bóle i zawroty głowy, szumy uszne. Bóle głowy o charakterze napięciowym ustępują po włączeniu substytucji hormonalnej. Nierzadko stwierdza się u nich depresję.

Wystąpienie zespołu Hornera u pacjenta z powiększoną masą tarczycy zwykle świadczy o zaawansowanym procesie chorobowym, najczęściej złośliwej natury, i jest złym czynnikiem prognostycznym. Wprawdzie opisano kilka przypadków zespołu Hornera, w przebiegu łagodnego wola wieloguzkowego, kiedy objawy neurologiczne ustąpiły po chirurgicznym usunięciu patologicznej masy.

Encefalopatia Hashimoto należy do rzadkich powikłań autoimmunologicznych chorób tarczycy. Rozwija się zwykle u pacjentów w eutyreozie lub z niedoczynnością tarczycy, u których występują wysokie miana przeciwciał przeciw-tarczycowych. Pato-mechanizm choroby nie został dotychczas w pełni wyjaśniony. Rzadko obserwowano encefalopatie Hashimoto w chorobie Gravesa-Basedowa. Początek choroby notuje się w 5.–6. dekadzie życia, częściej u kobiet. Choroba ma charakter ostrej, podostrej, u około 1/3 chorych — nawrotowy.

W przebiegu encefalopatii Hashimoto można wyróżnić dwa typy: typ pierwszy przebiega ze zmianami naczyniowymi z nawracającymi incydentami udarowymi i łagodnymi

zaburzeniami poznawczymi; typ drugi przebiega z narastającym zespołem otępiennym, napadami padaczkowymi, objawami psychotycznymi oraz zaburzeniami świadomości. Objawy kliniczne encefalopatii Hashimoto są mało specyficzne. Dominują zaburzenia poznawcze, zmiany zachowania, napady padaczkowe, zespoły psychotyczne, drżenie, mioklonie, stupor. Ponadto opisano zaburzenia zborności, zespół parkinsonowski, zespół sztywności uogólnionej oraz napady padaczkowe (około 66% chorych). Nieprawidłowy zapis EEG rejestrowano u ponad 82% chorych. Wyniki badań obrazowych (tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny) mogą być prawidłowe. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego choroby i wysokich mian przeciwciał przeciw-tarczycowych, po wykluczeniu innych schorzeń neurologicznych. Wieloletni, nie leczony przebieg encefalopatii Hashimoto może prowadzić do trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

W leczeniu encefalopatii Hashimoto stosowane są z dobrym efektem kortykosteroidy. Nawrót choroby jest obserwowany u niektórych pacjentów po odstawieniu sterydoterapii. W ciężkich przypadkach encefalopatii Hashimoto stosowano plazmaferezę i immunoglobuliny oraz tyroidektomię [8].

OBRZĘK ŚLUZAKOWATY

Przeciwnieństwem przełomu tarczycowego jest obrzęk śluzakowaty. Rozwija się on na podłożu długotrwałej hipotyreozy. Najczęstsze przyczyny niedoczynności gruczołu tarczycowego, to: autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, stan po chirurgicznym usunięciu gruczołu, stan po leczeniu jodem radioaktywnym lub napromienianiu szyi. Rzadziej występuje wtórna (tj. przysadkowa) lub polekowa niedoczynność tarczycy, spowodowana długotrwałym przyjmowaniem, na przykład litu, leków przeciwdrgawkowych, amiodaronu.

Podobnie jak przełom tarczycowy hipermetaboliczny, obrzęk śluzakowaty często jest wyzwalany przez infekcję (tab. 1). Klinicznie przełom tarczycowy hipometaboliczny różni się od niedoczynności większym nasileniem objawów. Zwykle zwraca uwagę: błądność powłok, obrzęk twarzy (głównie okolic oczodołów) oraz kończyn dolnych. Skóra jest sucha i chłodna, temperatura ciała może być obniżona. Występuje bradykardia, tony serca są ciche, a głębokie odruchy ścięgniste opóźnione. W okresie poprzedzającym obrzęk, chorzy zwykle źle tolerują niskie temperatury otoczenia. Zauważalne staje się postępujące obniżenie ich sprawności intelektualnej, chwiejność emocjonalna, znużenie, apatia. Ostatecznie mogą one doprowadzić do przymglenia świadomości i śpiączki.

Badanie stężenia hormonów tarczycy wykazuje niskie wartości fT4, fT3 oraz podwyższone wartości TSH. Problem diagnostyczny stanowią chorzy z klinicznymi objawami hipotyreozy, u których stwierdza się niskie stężenie fT4, przy obniżonym lub prawidłowym stężeniu TSH. Wyniki takie są charakterystyczne, dla wtórnej niedoczynności tarczycy lub *euthyroid sick syndrome*. Rozstrzygającym badaniem, w tych przypadkach, jest oznaczenie stężenia odwrotnej trójiodotyroniny (rT3). W *euthyroid sick syndrome* jest ono wysokie. W razie jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych, należy włączyć substytucję hormonów tarczycy. W *euthyroid sick syndrome* nie spowoduje to bowiem pogorszenia stanu chorego, natomiast opóźnienie leczenia w obrzęku śluzakowatym może mieć tragiczne konsekwencje.

W badaniach laboratoryjnych obrzęku śluzakowatego stwierdza się: podwyższenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej (nawet do wartości 500–1000 j./l) z przewagą izoenzymu mięśniowego, hipercholesterolemię, hiponatremię i hipoglikemię.

Obrzęk śluzakowaty jest stanem niebezpiecznym, w którym bezpośrednie zagrożenie

Tabela 1

Czynniki wyzwalające obrzęk śluzakowaty

Wewnętrzne

Infekcja (najczęściej dróg moczowych lub zapalenie płuc)

Ostre schorzenie internistyczne

Zewnętrzne

Ekspozycja na zimno

Uraz

Zabieg operacyjny

Zaprzestanie przyjmowania L-T4

Przyjmowanie leków sedatywnych

Przyjmowanie diuretyków

nie życia stanowią głównie niewydolność oddechowa, krążeniowa oraz hipotermia. W zespole tym obserwuje się obniżenie wrażliwości ośrodka oddechowego na hipoksję i hiperkapnię. Współwystępujące: śluzakowaty obrzęk górnych dróg oddechowych, powiększony język, napady bezdechów nocnych, otyłość, osłabienie mięśni oddechowych sprzyjają częstym zapaleniom płuc, a te, przebiegając z hipowentylacją i retencją dwutlenku węgla (CO₂), w konsekwencji mogą doprowadzić do śpiączki. W przypadku hipoksji i hiperkapnii, w badaniu gazometrycznym krwi, zwłaszcza przy współistnieniu zapalenia płuc, nie należy zwlekać z podjęciem decyzji o oddechu zastępczym. Mechaniczna wentylacja szybko likwiduje hiperkapnię. Hipoksja utrzymuje się dłużej, wydaje się że ma to związek z często występującą niedokrwistością i obniżoną produkcją surfaktantu. Czasami chory po przebudzeniu ze śpiączki, nadal wymaga oddechu wspomaganego. Jest to spowodowane osłabieniem mięśni oddechowych, które z czasem ustępuje.

W układzie krążenia osoby z obrzękiem śluzakowatym wzrasta liczba receptorów α -adrenergicznych (w stosunku do β -adrenergicznych), co powoduje zwiększenie wrażliwości na katecholaminy, kurcz naczyń ob-



W badaniach laboratoryjnych obrzęku śluzakowatego stwierdza się: podwyższenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej z przewagą izoenzymu mięśniowego, hipercholesterolemię, hiponatremię i hipoglikemię

wodowych i w efekcie niewielkie nadciśnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej oraz dyskretne powiększenie komór serca. Typowe dla hipotyreozy powiększenie sylwetki serca (widoczne w badaniu RTG klatki piersiowej) jest raczej wywołane obecnością płynu w worku osierdziowym. Zmniejszona kurczliwość i wydłużenie skurczu mięśnia serca są odpowiedzialne za wystąpienie zastoinowej niewydolności serca, przede wszystkim u starszych osób. Z tego powodu ewentualne wyrównywanie hipowolemii powinno być ostrożne i przebiegać pod stałą kontrolą. Można podawać masę erytrocytarną (przy znacznej niedokrwistości) lub krystaloidy. W przypadku tych ostatnich, konieczna jest kontrola stężenia elektrolitów. Potencjalne niebezpieczeństwo stanowi hiponatremia (wynikająca ze zmniejszenia klirensu wolnej wody), która może pogłębić zaburzenia psychiczne. W celu poprawy kurczliwości mięśnia serca można podać digoksynę, ale w mniejszych dawkach (niż stosowanych u pacjentów bez niedoczynności tarczycy), z powodu jej przedłużonego okresu półtrwania.

Współwystępowanie hiponatremii, hiperkalemii i hipoglikemii ze wspomnianymi: hipotermią i hipotonią może sugerować niewydolność kory nadnerczy. Badaniem rozstrzygającym jest określenie stężenia kortyzolu w surowicy. Zmniejszona rezerwa nadnerczowa pojawia się u 5–10% pacjentów z obrzękiem śluzakowatym, na podłożu niedoczynności przedniego płata przysadki lub zespołu Schmidta (choroba Hashimoto współistniejąca z chorobą Addisona). Większość klinicystów zaleca rutynowe podawanie glikokortykosteroidów, najczęściej 200–400 mg dożylnie hydrokortyzonu/dobę (w dawkach podzielonych co 6–8 godzin). Profilaktycznie powinno podawać się też wlewy dożylne z glukozy.

Występująca w obrzęku śluzakowatym hipotermia powoduje obkurczenie naczyń skórnych. Jednak czynne ogrzewanie cho-

rych jest przeciwwskazane w tym stanie, ponieważ prowadzi do szybkiej wazodylatacji, przesunięcia i zatrzymania znacznej ilości krwi krążącej w naczyniach skórnych. To z kolei może gwałtownie obniżyć systemowe ciśnienie tętnicze i spowodować wstrząs. Zaleca się więc tak zwane ogrzewanie bierne (koce, stopniowe zwiększanie temperatury pomieszczenia, w którym znajduje się chory). Aktywne ogrzewanie jest dopuszczalne jedynie przy temperaturze ciała niższej niż 30°C.

Rzadkimi powikłaniami w obrzęku śluzakowatym, są: niedrożność jelit lub *megacolon toxicum*, następstwa zmniejszonej motoryki przewodu pokarmowego. Profilaktycznie zaleca się zatem wyłącznie parenteralne podawanie leków i płynów. Antybiotykoterapię stosuje się u chorych, u których infekcja była czynnikiem wyzwalającym obrzęk oraz u nieprzytomnych, zacewnikowanych, z zaburzeniami oddychania. Podstawą leczenia przyczynowego obrzęku śluzakowatego jest podawanie hormonów tarczycy. Preferuje się stosowanie preparatów L-T4. Na ich korzyść (w porównaniu z liotyroniną [L-T3]) przemawiają: dłuższy czas półtrwania, mniejsze wahania stężenia w surowicy i mniejsza liczba działań niepożądanych ze strony serca (ból wieńcowy, niemierność). Obecnie zaleca się 200–300 µg/dobę L-T4 jako dawkę początkową, po 24 godzinach 100 µg/dobę, a począwszy od 3. dnia terapii 50 µg/dobę. Na początku leczenia, u nieprzytomnych pacjentów, preparaty L-T4 podaje się dożylnie lub przez zgłębnik żołądkowy. Ze względu na gorsze wchłanianie jelitowe, częściowo z powodu atonii żołądka, zaleca się jednak tę pierwszą drogę. Gdy tylko powróci świadomość i stan pacjenta ustabilizuje się, substytucja L-T4 powinna być kontynuowana doustnie.

Obrzęk śluzakowaty jest obciążony wysoką śmiertelnością. Wydaje się, że im szybsze działanie lecznicze, tym potencjalnie większa przeżywalność. Liotyronina w po-



Współwystępowanie hiponatremii, hiperkalemii i hipoglikemii ze wspomnianymi: hipotermią i hipotonią może sugerować niewydolność kory nadnerczy

równaniu z L-T4 działa szybciej. Już po 2–3 godzinach od dożylnego podania L-T3 występuje wzrost temperatury ciała i zużycia tlenu, w porównaniu z 8–14 godzinami od podania L-T4. Należy jednak liczyć się z większym ryzykiem powikłań, głównie kardiologicznych. Istnieje doniesienie, że największą śmiertelnością obarczona jest terapia L-T3 w dawkach 75 mg/dobę lub wyższych, z lub bez jednoczesnego podawania L-T4 (w dawkach niższych niż 500 $\mu\text{g}/\text{d}$). Najniższa natomiast podczas jednoczesnego leczenia L-T3 w dawkach niższych niż 75 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ i L-T4 w dawkach poniżej 500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ [9]. Leczenie wysokimi dawkami L-T4 było zdecydowanie lepiej tolerowane przez chorych, którym hormony tarczycy podawano drogą doustną, a nie dożylną. Zaawansowany wiek, choroby sercowo-naczyniowe w wywiadzie oraz substytucja wysokimi dawkami hormonów tarczycy zdecydowanie zwiększają ryzyko śmiertelnych powikłań [9].

OBJAWY UCISKOWE WOLA — OBTURACJA DRÓG ODDECHOWYCH I UCISK DUŻYCH NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

W tyreologii występują również stany nagłe, będące konsekwencją miejscowych relacji anatomicznych. Gruczoł tarczowy, ze względu na swoją lokalizację, w przypadku znacznego powiększenia, może uciskać sąsiadujące struktury i powodować określone symptomy. W przypadku wola szyjnego objawy podmiotowe pojawiają się rzadko. Kiedy jednak mamy do czynienia z wolem zamostkowym lub schodzącym do śródpiersia, objawy ucisku i/lub przemieszczenia tchawicy oraz dużych naczyń występują częściej.

W praktyce zwykle objawy wola zamostkowego narastają stopniowo. Chorzy skarżą się na duszność, zaburzenia połykania, uczucie dławienia, pełności lub ucisku w obrębie szyi. Nasilenie symptomatologii koreluje z wielkością wola. Zdarza się, że dołączenie tylko infekcji górnych dróg od-

dechowych wywołuje lub nasila istniejącą już duszność. Sporadycznie wole zamostkowe mogą być powodem ostrej niewydolności oddechowej. Objawia się ona wówczas nagłą dusznością, świstem wdechowym (stridor) lub po prostu nagłym zatrzymaniem oddechu. W przypadku ucisku żyły próżnej górnej lub żył bezimiennych dochodzi do: obrzęku, sinicy i przekrwienia żylnego twarzy oraz ramion, nadmiernego wypełnienia żył szyjnych — zespołu żyły próżnej górnej. Rzadko spotykane przekrwienie żył i obrzęk jedynie kończyny górnej prawej wynikają z izolowanej obturacji pnia ramienno-głowego. U pacjentów z wolem zamostkowym sporadycznie występują żylaki przełyku. Dlatego każdy przypadek krwiopłucia powinien być traktowany jako zagrożenie krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Przyczyną wyżej wymienionych miejscowych objawów uciskowych najczęściej jest wole łagodne. Narastają one stopniowo, a ich obecność zazwyczaj świadczy już o długo trwającym procesie rozrostowym. Zdarza się również, że pojawiają się nagle, zwykle w wyniku ostrego wylewu krwi do zamostkowego wola obojętnego. Wymienione sytuacje stanowią stany zagrożenia życia, w których postępowaniem z wyboru jest zabieg operacyjny. Po interwencji chirurgicznej objawy ustępują prawie zawsze. Bywa jednak, że dochodzi do powikłań. Jedno z nich to zapadanie się tchawicy — konsekwencja (trwającego już wcześniej) jej rozmiękania. W tym wypadku konieczna jest natychmiastowa intubacja, a następnie przewlekłe umocnienie chrzęstnego rusztowania tchawicy. W praktyce oznacza to umieszczenie w niej tracheostomijnej rurki do czasu jej ponownego uwapnienia się. Nagła duszność typu obturacyjnego, która może wystąpić po operacji wola, najczęściej wynika z: obrzęku krtani, obustronnego porażenia strun głosowych lub po prostu krwiaka powstałego w ranie pooperacyjnej.



Gruczoł tarczowy, ze względu na swoją lokalizację, w przypadku znacznego powiększenia, może uciskać sąsiadujące struktury i powodować określone symptomy

**Postępowanie w raku
anaplastycznym tarczycy
obejmuje leczenie
chirurgiczne,
chemioterapię
i radioterapię ze źródła
zewnętrznego**

Grupę schorzeń, które należałoby rozpatrywać oddzielnie, stanowią nowotwory tarczycy. Spośród nich głównie trzy przebiegają agresywnie i nierzadko przybierają tak zwaną postać zaduszającą. Są to: rak rdzeniasty i anaplastyczny oraz nieziarniczny chłoniak. Ich najczęstszym objawem jest szybko powiększający się guz szyi, w okolicy gruczołu tarczowego. Wywiad jest krótki, przeważnie nie dłuższy niż trzymiesięczny. Tarczycza zwykle jest niesymetrycznie powiększona, nierzadko bolesna, nieprzesuwalna w stosunku do tchawicy. Współwystępują objawy uciskowe sąsiadujących struktur: chrypka i inne zaburzenia fonacji (jako wyraz porażenia nerwu krtaniowego wstecznego), duszność, trudności w połykaniu [10]. Statystycznie gorsze rokowanie mają chorzy z guzem o średnicy większej niż 10 cm i dysfagią w momencie rozpoznania.

Przyczyną ostrej niewydolności oddechowej, bywają guzy o agresywnym przebiegu (najczęściej rak anaplastyczny), powodujące: przemieszczenie, ucisk, zwężenie, naciekanie lub naciekanie z krwawieniem do tchawicy. Niezbędna wówczas intubacja, może być trudna technicznie. Po opanowaniu ostrego stanu dalsze rokowanie co do życia chorego zależy od choroby zasadniczej. Kiedy masa guzowata nacieka duże naczynia żyłne, powodując zespół żyły próżnej górnej, prócz ryzyka niewydolności serca, stanowi niebezpieczeństwo zatoru tętnicy płucnej. Przy stopniowo narastającej niewydolności oddechowej, w przypadku złośliwego nowotworu tarczycy, trzeba brać pod uwagę obecność potencjalnych ognisk przerzutowych w płucach. Podstawowym badaniem pozwalającym rozpoznać złośliwą naturę guza tarczycy jest biopsja aspiracyjna cienkoigłowa. Można ją przeprowadzić zarówno w przypadku zmian dostępnych badaniu palpacyjnemu, jak i uwidocznionych tylko ultrasonograficznie. Zmiany nowotworowe są zwykle bogatokomórkowe. Badanie cytopatologiczne najczęściej pozwala posta-

wić rozpoznanie. Wyjątek stanowi rak pęcherzykowy. Jego utkanie przypomina prawidłową tkankę tarczycy, a uzyskany w biopsji materiał jest na tyle skąpy, że nie można stwierdzić naciekania naczyń i torebki guza. Ostatnio coraz częściej wykorzystuje się, łańcuchową reakcję odwrotnej transkrypcji polimerazy (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) do wykrywania specyficznych wskaźników: onkopłodowej fibronektyny (swoista dla raka rdzeniastego i anaplastycznego), RET lub kalcytoniny (swoiste dla raka rdzeniastego). Jest to metoda użyteczna zarówno we wczesnej diagnostyce raka, jak i w wykrywaniu jego wznowy.

Zdecydowanie najbardziej agresywny i obciążony największą śmiertelnością jest rak anaplastyczny. Stanowi 5–15% wszystkich raków tarczycy. Rozwija się przeważnie u osób po 50. roku życia, nieco częściej u kobiet oraz na obszarach występowania wola endemicznego. Odnacza się szybkim wzrostem, nacieka sąsiednie tkanki, szybko daje przerzuty do węzłów chłonnych i odległych narządów. Objawy początkowe mogą sugerować podostre zapalenie tarczycy typu de Quervaina [11]. W przybliżeniu 80% pacjentów z rakiem anaplastycznym równocześnie ma raka zróżnicowanego tarczycy. W momencie postawienia diagnozy choroba zwykle jest już bardzo zaawansowana. Rokowania są zdecydowanie złe. Od momentu rozpoznania średni okres przeżycia wynosi kilka miesięcy, tylko około 3% chorych przeżywa 5 lat.

Postępowanie w raku anaplastycznym tarczycy obejmuje leczenie chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię ze źródła zewnętrznego. Radiojodoterapia nie ma zastosowania w jego leczeniu, gdyż niezróżnicowane komórki nie wychwytyją izotopu jodu. Jak dotąd nie ma wytycznych postępowania w raku anaplastycznym tarczycy, a żadna ze stosowanych metod leczenia nie okazała się skuteczniejsza od pozostałych, choć podkreśla się istotną rolę leczenia chi-

rurgicznego w wydłużeniu okresu przeżycia [12]. Leczenie operacyjne dotyczy każdej postaci raka tarczycy, a zakres zabiegu zależy od typu histologicznego. Z wyjątkiem pojedynczego ogniska raka brodawkowatego, o średnicy mniejszej niż 1 cm, nie naciekającego torebki gruczołu i bez obecności przerzutów, obowiązuje całkowite usunięcie tarczycy uzupełnione o wycięcie węzłów chłonnych przedziału centralnego szyi [10].

Rak rdzeniasty tarczycy, podobnie jak anaplastyczny, jest dość rzadki — stanowi 3–10% raków tarczycy. Wywodzi się z około-pęcherzykowych komórek C produkujących kalcytoninę. Występuje sporadycznie (55,8%) lub rodzinnie (44,2%) [13]. Ze względu na tę drugą możliwość, w każdym przypadku raka rdzeniastego tarczycy, u wszystkich członków najbliższej rodziny pacjenta, należy oznaczyć stężenie kalcytoniny i wykonać badanie genetyczne na obecność mutacji w onkogenie *RET* [14]. Dziedziczenie raka rdzeniastego tarczycy dotyczy germinalnej mutacji w protoonkogenie *RET*, kodującym przezłonowy receptor, dla kinazy tyrozynowej i ma charakter autosomalny dominujący o 100% penetracji. Wykazanie podwyższonego stężenia kalcytoniny i/lub mutacji *RET* stanowi wskazanie do całkowitego wycięcia tarczycy, nawet gdy nie ma guza i brak cytologicznego potwierdzenia zmiany złośliwej.

Dość często rak rdzeniasty tarczycy występuje obustronnie (85% postaci rodzinnych, 66% sporadycznych) i wieloogniskowo. Jest nowotworem sekrecyjnym. Jego głównym markerem jest kalcytonina. Poza nią może wydzielać inne substancje: hormon adrenokortykotropowy (ACTH, *adenocorticotrophic hormone*), prostaglandyny, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), serotoninę, β -endorfinę, somatostatynę. Mogą one być odpowiedzialne za takie objawy ogólne, jak: biegunka, bóle kostne lub rumień. Jeśli wystąpią u pacjenta z rakiem sporadycznym, wskazują na znaczne zawansowanie i obecność odległych

przerzutów [13]. Pomocne również bywa oznaczanie antygenu rakowo-ładowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*). Jego stężenie jest podwyższone u ponad 50% pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy [15]. Podwyższone stężenie CEA przy prawidłowym stężeniu kalcytoniny może wskazywać na nawrót choroby i jest związane z gorszym rokowaniem [15]. Natomiast miejscowe objawy uciskowe lub przerzuty w szyjnych węzłach chłonnych zapowiadają nawrót choroby, nie wpływając jednak znacząco na śmiertelność.

Postępowaniem z wyboru jest doszczętne wycięcie tarczycy i węzłów chłonnych szyi. Leczenie radiomodem, z powodu braku jodochwytności guza, nie ma zastosowania. Rak rdzeniasty tarczycy jest w zasadzie promieniooporny i także nie kwalifikuje się do leczenia napromienianiem ze źródeł zewnętrznych. Wyjątkowo, przy braku alternatywy, stosuje się tę metodę w przypadkach, gdy resekcja guza była niedoszczętna lub guz jest nieresekcyjny. Radioterapia natomiast jest stosowana, jako postępowanie paliatywne, w leczeniu przerzutów do kości [15]. Nadzieje wiąże się z lekami z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, które hamują wiele receptorów, w tym receptory z rodziny *RET*. Obecnie leki są w drugiej fazie badań klinicznych, ale wstępne rezultaty wydają się obiecujące [15].

Na podstawie dotychczasowych doniesień wydaje się, że jedynie wiek pacjenta i stopień zaawansowania choroby w momencie jej rozpoznania są niezależnymi czynnikami rokowniczymi. Pięcioletnia przeżywalność, w zależności od zaawansowania raka określanego w systemie *Classification of Malignant Tumours* (TNM), kształtuje się: 100% w I, 90% w II, 86,5% w III i 55,5% w IV grupie. Najlepsze rokowania mają pacjenci poniżej 45. roku życia i z rakiem ograniczonym do tarczycy.

Jako kontrolę po leczeniu chirurgicznym (tj. doszczętności zabiegu i potencjalnej

wznowy) stosuje się oznaczanie stężenia kalcytoniny w surowicy. Istnieją jednak doniesienia mówiące, że pacjenci z przetrwałą hiperkalcytoninemią, ale bez klinicznych lub radiologicznych dowodów przetrwałego guza, mogą żyć bardzo długo [13].

Po eliminacji zmienionej nowotworowo i zdrowej tkanki tarczycowej konieczne jest wyrównanie niedoboru hormonów tarczycy. W przypadku obu wspomnianych raków substytucja tyroksyną jest wystarczająca. Należy ją prowadzić do końca życia.

Pierwotny nieziarniczy chłoniak tarczycy jest rzadkim schorzeniem limfoproliferacyjnym i stanowi około 2% wszystkich pozawęzłowych lokalizacji chłoniaków nieziarniczych. W większości wywodzi się z linii komórek B, a najpowszechniejszym subtypem jest bardzo agresywnie przebiegający chłoniak z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). Pierwotny nieziarniczy chłoniak tarczycy jest najczęstszym nie-nabłonkowym złośliwym nowotworem gruczołu tarczowego. Spotyka się go w 1–3% wszystkich złośliwych rozrostów tarczycy. Występuje przede wszystkim u kobiet w wieku podeszłym, najczęściej w 6. i 7. dekadzie życia. Nie stwierdzono, by miał związek z wcześniejszym napromienianiem okolicy głowy i szyi lub zakażeniem HIV [16]. Wiadomo natomiast o częstszym występowaniu chłoniaków u chorych z wrodzonymi stanami upośledzenia odporności i chorobami tkanki łącznej. Zaobserwowano także ponad trzykrotnie większą zapadalność w grupie pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (30–80%). Jest wiele danych świadczących o pewnym związku patogenetycznym między tymi dwiema chorobami. Jednak nie pozwalają one na stwierdzenie, że autoimmunologiczne zapalenie tarczycy bezpośrednio prowadzi do rozwoju chłoniaka [17]. Mimo to powiększająca się tarczyca i obniżenie miana przeciwciał przeciw-tarczycowych, u pacjenta z wolem Hashimoto, powinno budzić niepokój onkologicz-

ny. W przebiegu klinicznym pierwotnego nieziarniczego chłoniaka tarczycy obserwuje się szybki i rozlany rozrost tarczycy, często z objawami ucisku na sąsiednie narządy. Powoduje ona bradykardię (z ucisku zatoki szyjnej), dysfagię, dysfonię czy przemieszczenie tchawicy [17]. Rozpoznanie chłoniaka tarczycy czasami jest stawiane na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej — częściej jednak, dopiero podczas zabiegu chirurgicznego wykonywanego właśnie z powodu braku wcześniejszego rozpoznania i w celu uzyskania materiału do badania histopatologicznego. Stopień zaawansowania klinicznego, podobnie jak innych chłoniaków, jest określany za pomocą czterostopniowej skali Ann Arbor.

W przypadku niektórych typów chłoniaków zlokalizowanych tylko w tarczycy (stopień IE wg Ann Arbor) wystarczającym leczniczym postępowaniem jest całkowita tyroidektomia. Dla większości pacjentów postępowaniem z wyboru jest leczenie systemowe, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby. Standardem postępowania jest połączenie polichemioterapii z radioterapią lokalną, które podniosło zdecydowanie efektywność leczenia i poprawiło przeżywalność [17]. Oczywiście powodzenie terapeutyczne zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby — i tak w stadium IE można osiągnąć 80–100% wyleczalność, w IIE — 50%, a w IIIIE i IVE — 36%. W przypadku pierwotnego nieziarniczego chłoniaka tarczycy statystycznie znacznie gorsze rokowanie mają chorzy z guzem o średnicy przekraczającej 10 cm i dysfagią w momencie rozpoznania. Lepiej rokują pacjenci poniżej 60. roku życia, z pierwotną niedoczynnością tarczycy, obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych i dłuższym niż 6 miesięcy rozwojem wola. Natomiast szybko powiększające się wole w wywiadzie, prawidłowa hormonalna czynność tarczycy i brak przeciwciał przeciw-tarczycowych są gorsze rokowniczo.

PODSUMOWANIE

W tyreologii należy liczyć się z możliwością ciężkich powikłań wywołanych znacznymi zaburzeniami hormonalnymi, jak również nieprawidłowościami anatomicznymi. Choć występują one rzadko, to mogą stano-

wić bezpośrednie zagrożenie życia. Wymagają natychmiastowego leczenia, a w razie konieczności, przekazania chorego do oddziału endokrynologicznego, chirurgicznego lub oddziału intensywnej terapii.

PIŚMIENNICTWO

1. Fater-Dębska A., Gworys P., Brzeziński J. i wsp. Zaburzenia tyreometaboliczne a niewydolność serca. *Endokrynol. Pol.* 2007; 58 (3): 228–234.
2. Błachowicz A., Kryszatowicz B., Franek E. Tarczycza a serce. *Terapia* 2007; 192: 69–76.
3. Kumar A., Bhandari A.K., Rahimtoola S.H. Torsade de pointes and marked QT prolongation in association with hypothyroidism. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 712.
4. Lazarus J. Investigation and treatment of hypothyroidism. *Clin. Endocrinol.* 1996; 2: 129–131.
5. Sworzak K., Podlaska M., Chelmińska M. Zaburzenia układu oddechowego w chorobach tarczycy. *Wiad. Lek.* 2003; 44: 53–56.
6. Stępnia I., Dolińska E., Kochanowski J. Zaburzenia neurologiczne w przebiegu wybranych schorzeń układu endokrynnego. *Terapia* 2008; 217: 34–38.
7. Riaz K., Forker A. D., Isley W. L. i wsp. Hyperthyroidism: a "curable" cause of congestive heart failure — three case reports and a review of the literature. *Congest Heart Fail* 2003; 9: 40–46.
8. Ejma M. Powikłania neurologiczne w schorzeniach gruczołu tarczowego. *Pol. Przegląd. Neurol.* 2009; 5: 24–31.
9. Yamamoto T., Fukuyama J., Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 1999; 12: 1167–1172.
10. Favia G., Iacobone S., Zanella F.A. i wsp. Management of invasive and advanced thyroid cancer. *Minerva Endocrinol.* 2009; 34: 37–55.
11. Mizan-Kalisiak K., Sworzak K., Markuszewska A., Warnke D. Rak anaplastyczny tarczycy o klinicznym przebiegu sugerującym podostre zapalenie tego gruczołu — na podstawie obserwacji własnej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1988; 79: 278.
12. Smallridge R.C., Marlow L.A., Copland J. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocrine-Related Cancer* 2009; 16: 17–44.
13. Jia Bi, Bo Lu. Advances in the diagnosis and management of thyroid neoplasms. *Curr. Opin. Oncol.* 2000; 12: 54–59.
14. Kebebew E., Ituarte Ph.H.G., Siperstein A.E., Quan-Yang Duh, Clark O.H. Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88: 1139–1147.
15. Sippel R.S., Kunnimalaiyaan M., Chen H. Current management of Medullary Cancer. *The Oncologist* 2008; 13: 539–547.
16. Sworzak K., Babińska A. Zaburzenia endokrynologiczne u chorych z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). *Endokrynol. Pol.* 1998; 49: 69–78.
17. Mazur-Roszak M., Litwiniuk M., Łącka K. Pierwotne chłoniaki tarczycy. *Współczesna Onkologia* 2007; 11: 272–275.