

Lek. Dorota Walasik-Szemplińska

**Wpływ jodu radioaktywnego na parametry przepływów
w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej w badaniu
dopplerowskim u pacjentów z nadczynnością tarczycy**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Iwona Sudoł-Szopińska

Klinika Medyczna Sensor Cliniq, ul. Kacza 8, 01-013 Warszawa



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2020


lek. med.
DOROTA WALASIK-SZEMPLIŃSKA
specjalista okulistyki


prof. dr hab. med.
Iwona Sudoł-Szopińska
specjalista radiolog
64-57247

2. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Orbitopatia tarczycowa jest autoimmunologicznym procesem zapalnym tkanek miękkich, najczęściej związanym z chorobą Gravesa-Basedowa [4]. Istnieje wiele klasyfikacji aktywności i ciężkości choroby, które stanowią podstawę do leczenia, zarówno jeśli chodzi o czas, jak i rodzaj zastosowanej terapii. Mimo niewątpliwej przydatności klinicznej posiadają one wiele ograniczeń. W praktyce klinicznej brakuje narzędzi, które pozwoliłyby na ilościową ocenę zaawansowania orbitopatii tarczycowej oraz umożliwiłyby wyodrębnienie pacjentów o zwiększonym ryzyku rozwoju lub progresji choroby.

Metoda ultrasonografii dopplerowskiej naczyń pozagałkowych znalazła już zastosowania kliniczne w diagnostyce licznych schorzeń okulistycznych o podłożu naczyniowym, zapalnym oraz rozrostowym [5]. Dzięki badaniom dopplerowskim dobrze udokumentowane zostały zmiany hemodynamiczne w naczyniach żylnych oczodołu w przebiegu orbitopatii tarczycowej, przede wszystkim zmniejszenie prędkości przepływu oraz zastój w żyłę ocznej górnej [6].

Podczas gdy zmiany w naczyniach żylnych oczodołu są dość dobrze zbadane i udokumentowane, badania dopplerowskie dotyczące przepływów w naczyniach tętniczych oczodołu nadal należą do rzadkości. Zmiana parametrów przepływów w naczyniach tętniczych może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka zaostrzenia przebiegu orbitopatii tarczycowej i stać się podstawą do wcześniejszego wdrożenia leczenia lub podjęcia decyzji o wczesnej dekompresji oczodołu.

Aby jednak badanie dopplerowskie tętnic oczodołu znalazło zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej, należy uzyskać poprawę czułości metody i wyznaczyć właściwy punkt odniesienia dla uzyskiwanych pomiarów. Zmiany w parametrach przepływów powinny być ponadto na tyle swoiste, żeby różnicowały proces zapalny toczący się w oczodole od zmian hemodynamicznych występujących we wszystkich naczyniach organizmu pod wpływem tyreotoksykozy.

Rozprawa doktorska pod tytułem „Wpływ jodu radioaktywnego na parametry przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej w badaniu dopplerowskim u pacjentów z nadczynnością tarczycy” została oparta na cyklu trzech publikacji [1–3]. Pierwsze dwie zawierają własny materiał badawczy, trzecia praca poglądowa stanowi

kliniczne uzasadnienie konieczności poszukiwania nowych metod wczesnej diagnostyki wystąpienia lub progresji orbitopatii tarczycowej, opisując ciężkie somatyczne powikłania leczenia orbitopatii tarczycowej pulsami metylprednizolonu.

Sformułowano następujące cele pracy badawczej:

1. Porównanie parametrów przepływów w tętnicy środkowej siatkówki (CRA, Central Retinal Artery) i tętnicy ocznej (OA, Ophthalmic Artery) u osób z nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa i wola nadczynnego oraz w grupie osób zdrowych.
2. Ocena wpływu nadczynności tarczycy oraz zmian hemodynamicznych na naczynia oczodołu.
3. Wyjaśnienie przyczyny wzrostu współczynnika oporu (RI, Resistance Index) w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa mimo braku klinicznych cech orbitopatii tarczycowej.
4. Ocena parametrów przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej metodą Dopplera u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bez cech orbitopatii tarczycowej (punktacja w skali Clinical Activity Score, CAS = 0) i wolem nadczynnym po podaniu jodu radioaktywnego.
5. Znalezienie charakterystycznych dla choroby Gravesa-Basedowa zmian w parametrach przepływów, które mogłyby świadczyć o podwyższonym ryzyku wystąpienia *de novo* orbitopatii tarczycowej we wczesnym okresie po leczeniu radiojodem.
6. Zbadanie korelacji między parametrami przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej a parametrami biochemicznymi u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa.

Praca badawcza została podzielona na dwie części.

1. W pierwszej części porównano parametry przepływów w tętnicy środkowej siatkówki oraz tętnicy ocznej w trzech grupach: pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, pacjentów z wolem nadczynnym tarczycy oraz u zdrowych ochotników.
2. Druga część pracy polegała na analogicznym porównaniu parametrów przepływów w naczyniach oczodołowych u pacjentów z nadczynnością tarczycy

w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa oraz wola nadczynnego tarczycy, po podaniu jodu radioaktywnego J131.

Do badania włączono 82 pacjentów z nadczynnością tarczycy: 44 osoby z chorobą Gravesa-Basedowa oraz 38 osób z wolem nadczynnym. Grupę kontrolną stanowiło 45 zdrowych ochotników.

Z badania wykluczono pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i współistniejącymi cechami aktywności orbitopatii tarczycowej ($CAS \geq 1$), pogrubieniem mięśni gałkoruchowych, wadami refrakcji (wysoką nadwzrocznością, krótkowzrocznością) jaskrą oraz ze wszystkimi innymi stanami mogącymi skutkować zaburzeniami przepływów w naczyniach oczodołu.

Wszyscy pacjenci byli pod stałą opieką Poradni Endokrynologicznej, przyjmowali doustnie tyreostatyki, uzyskując stan eutyreozy lub pozostając w subklinicznej nadczynności mimo zastosowanego leczenia. Rodzaj substancji czynnej i dawka nie stanowiły kryterium włączenia ani wyłączenia z badanej grupy.

Badane grupy porównywano również pod względem wychwytu znacznika promieniotwórczego w badaniu scyntygraficznym tarczycy ($Tc\ 99$), palenia papierosów, osadzenia gałek ocznych (egzofthalmometria Hertla) oraz ciśnienia wewnątrzgałkowego (metodą aplanacji).

Wszyscy pacjenci włączeni do drugiej części badania zostali zakwalifikowani przez lekarza endokrynologa do leczenia jodem radioaktywnym J 131 w dawce 5–20 mCi.

Pacjentom włączonym do badania wykonano następujące badania:

a/ badania biochemiczne

U wszystkich pacjentów oznaczono stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, Thyroid Stimulating Hormone), wolnej trójjodotyroniny (FT3, Free Triiodothyronine) i wolnej tyroksyny (FT4, Free Thyroxine) w surowicy krwi.

W grupie pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa oznaczono dodatkowo stężenie przeciwciał przeciw receptorowi TSH (TRAb, Thyrotropin Receptor Antibody) w surowicy krwi, natomiast w grupie pacjentów z wolem nadczynnym stężenie przeciwciał przeciw peroksydazie tarczycowej (ATPO, Anti-thyroid Peroxidase

Antibodies). Za punkt odcięcia stężenia przeciwciał TRAb przyjęto 2,0 IU/l, a ATPO 50 IU/mL, zgodnie z normami dla danego laboratorium.

b/ badanie okulistyczne

Badanie okulistyczne było zgodne z wytycznymi Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Gravesa (EUGOGO, European Group On Graves' Orbitopathy) [7].

U wszystkich pacjentów przeprowadzono pełne badanie okulistyczne obejmujące: badanie ostrości wzroku do dali i do bliży z autorefraktometrią, badanie ciśnienia wewnątrzgałkowego metodą air-puff i metodą aplanacji, badanie odruchów źrenicznych (bezpośredni, pośredni, względny dośrodkowy defekt źreniczny: RAPD, Relative Afferent Pupillary Defect), badanie widzenia barw na tablicach pseudochromatycznych Ishihary, badanie osadzenia gałek ocznych za pomocą egzoftalmometru Hertla i ocenę ruchomości gałek ocznych. Biomikroskopowo oceniano odcinek przedni oraz dno oka za pomocą soczewki Volke'a o mocy 78D.

U pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa dokonano również oceny aktywności orbitopatii tarczycowej w skali Clinical Activity Score (CAS) [8].

Pełne badanie okulistyczne powtórzono po dwóch i czterech tygodniach od podania jodu radioaktywnego.

c/ badanie ciśnienia tętniczego i częstości serca

U wszystkich osób zakwalifikowanych do badania wykonano pomiar ciśnienia tętniczego krwi i częstości serca. Pomiarów dokonywano w czasie nieprzekraczającym 30 minut od badania przepływów w naczyniach pozagałkowych.

Kolejne badania wykonano według tego samego schematu dwa i cztery tygodnie po podaniu jodu radioaktywnego.

d/ badanie ultrasonograficzne

W dniu badania okulistycznego u wszystkich pacjentów wykonano w obu oczach badanie ultrasonograficzne przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej metodą Dopplera, za pomocą aparatu ACUSON X 300 PE, Siemens AG, z głowicą liniową VF13-5 o zakresie częstotliwości 4,4–13 MHz.

Tętnicę środkową siatkówki lokalizowano w okolicy tarczy nerwu wzrokowego, pomiaru prędkości przepływu dokonywano 2–3 mm poniżej tylnej ściany gałki ocznej. Pomiaru prędkości przepływu w tętnicy ocznej dokonywano na głębokości 35–36 mm. Wszystkie badania ultrasonograficzne tętnic pozagałkowych były wykonane przez tę samą osobę.

Ocenie poddano parametry: szczytową (maksymalną) prędkość skurczową (PSV, Peak Systolic Velocity), prędkość końcoworozkurczową (EDV, End Diastolic Velocity) i opór naczyniowy (RI, Resistance Index), mierzony jako iloraz różnicy prędkości maksymalnej i minimalnej oraz prędkości maksymalnej. W każdym badanym naczyniu wykonywano trzy niezależne pomiary szukanych parametrów, otrzymane wartości liczbowe poddano uśrednieniu. Obliczono odchylenie standardowe dla otrzymanych wartości parametrów przepływów (PSV, EDV, RI).

U pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa wykonano ponadto badanie USG gałek ocznych i oczodołów w projekcji B, za pomocą aparatu Aviso, Quantel Medical, głowicą liniową o częstotliwości 10 MHz. Ocenie poddano grubość mięśni gałkoruchowych: prostego górnego, prostego dolnego, prostego bocznego i prostego przyśrodkowego.

W grupie osób zdrowych wykonano dodatkowo badanie przepływów w tętnicach szyjnych za pomocą aparatu Philips HD7 XE.

Badanie przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej powtórzono dwa i cztery tygodnie po podaniu jodu radioaktywnego.

Otrzymane parametry przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej korelowano ze stężeniem TSH, FT3, FT4 w obu grupach pacjentów z nadczynnością tarczycy.

W grupie pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa uzyskane wyniki korelowano dodatkowo ze stężeniem przeciwciał TRAb w surowicy krwi, a w grupie z wolem naczynnym ze stężeniem przeciwciał ATPO.

W pierwszej części badania porównano parametry przepływów u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa z parametrami przepływów w grupie pacjentów z nadczynnością

tarczycy o innym podłożu. Badanie to pozwoliło ocenić wpływ samej nadczynności tarczycy na naczynia oczodołu.

W badaniu własnym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między pacjentami z chorobą Gravesa-Basedowa i wolem nadczynnym w zakresie badanych parametrów w obu naczyniach. Stwierdzono natomiast wyższe wartości PSV i RI w CRA oraz niższe w EDV w grupie pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa oraz wolem nadczynnym w porównaniu z wartościami w grupie osób zdrowych oraz wyższe PSV i EDV przy niezmiennych wartościach RI w OA. Wyniki te wskazują na ogólnoustrojowy wpływ nadczynności tarczycy i wywołanego nadczynnością przepływu hiperkinetycznego na naczynia oczodołu, niezależnie od przyczyny hipertyreozy.

Nadczynność tarczycy, niezależnie od przyczyny i podłoża, wywołuje utrwalone zmiany w układzie sercowo-naczyniowym. Zgodnie z doniesieniami nawet unormowanie stężenia TSH nie zapobiega mechanizmom uszkadzającym śródbłonek naczyń, produkcji cytokin prozapalnych, a co za tym idzie przebudowie naczyń krwionośnych [8]. Ciekawy jest fakt, że podobne zmiany zachodzą zarówno w grupie chorych z nadczynnością tarczycy wywołaną chorobą Gravesa-Basedowa, jak i wolem nadczynnym. Tak więc nie tylko choroba o podłożu immunologicznym może powodować zmiany w parametrach przepływów w naczyniach. Logiczne więc wydaje się, że wpływ choroby Gravesa-Basedowa na wartości przepływów w naczyniach pozagałkowych oczodołu powinien być porównywany z wpływem na analogiczne wartości w grupie pacjentów z wolem nadczynnym, nie tylko zaś w grupie osób zdrowych, w celu wyeliminowania ogólnoustrojowego wpływu nadczynności tarczycy i uzyskania wiarygodnych wyników pomiarów.

W drugiej części badania porównano parametry przepływów w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej po podaniu jodu radioaktywnego w grupie pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i z wolem nadczynnym. Porównanie wartości PSV, EDV oraz RI w dwóch grupach pacjentów z nadczynnością tarczycy o różnej etiologii poddanych terapii radiojodem pozwoliło odpowiedzieć na pytanie, na ile zmiany oczodołowe są związane z miejscową reakcją swoistą dla choroby Gravesa-Basedowa, a na ile wynikają z ogólnoustrojowych zmian hemodynamicznych. Działanie jodu radioaktywnego na tkanki oczodołu jako jednego z czynników ryzyka wystąpienia lub

progresji orbitopatii tarczycowej jest wciąż niedostatecznie poznane. Ocena wpływu działania jodu radioaktywnego na parametry przepływów w naczyniach oczodołu pozwoli być może wyodrębnić grupę pacjentów narażonych na zaostrzenie orbitopatii tarczycowej lub jej powstanie *de novo* po podaniu pierwiastka promieniotwórczego.

Badania własne udowodniły, że podanie jodu radioaktywnego nasila cechy przepływu hiperkinetycznego.

Dwa tygodnie po podaniu jodu radioaktywnego u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bez cech orbitopatii tarczycowej zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie wartości RI w tętnicy środkowej siatkówki w porównaniu z wartościami u pacjentów z wolem naczynnym. Zmniejszenie RI w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa we wczesnym okresie po podaniu jodu radioaktywnego może być dobrym czynnikiem prognostycznym skuteczności leczenia jodem promieniotwórczym i wskaźnikiem braku wystąpienia orbitopatii tarczycowej po zastosowaniu radiojodu.

Na podstawie przeprowadzonego badania sformułowano następujące wnioski:

1. Podanie jodu radioaktywnego w leczeniu nadczynności tarczycy powoduje nasilenie cech przepływu hiperkinetycznego w naczyniach oczodołu, niezależnie od przyczyny nadczynności.
2. Wzrost współczynnika RI w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa mimo braku cech orbitopatii tarczycowej jest wynikiem przepływu hiperkinetycznego w naczyniu o małej średnicy, co wynika z prawa Hagen-Poiseuille'a, w którym udowodniona jest zależność między szybkością przepływu krwi i opornością naczynia od jego średnicy. Tym samym należy przyjąć, że w warunkach nadczynności tarczycy wywołującej przepływ hiperkinetyczny w naczyniu o małej średnicy wzrasta opór naczyniowy.
3. We wczesnym okresie po podaniu jodu radioaktywnego (dwa tygodnie) u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bez cech orbitopatii tarczycowej obserwuje się statystycznie istotne zmniejszenie wartości RI w tętnicy środkowej siatkówki w porównaniu z wartością u pacjentów z wolem naczynnym.

4. Cztery tygodnie po podaniu jodu radioaktywnego parametry przepływu w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy ocznej nie wykazują statystycznie istotnej różnicy w porównaniu z parametrami przepływów przed podaniem jodu radioaktywnego zarówno u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa bez cech orbitopatii, jak i z wolem nadczynnym.
5. Zmniejszenie wartości wskaźnika RI w tętnicy środkowej siatkówki u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa we wczesnym okresie po podaniu jodu radioaktywnego może być dobrym czynnikiem prognostycznym skuteczności leczenia jodem promieniotwórczym i wskaźnikiem braku wystąpienia orbitopatii tarczycowej po zastosowaniu jodu radioaktywnego.