

(32)

Patogeneza i leczenie oftalmopatii Gravesa

Patogenesis and management of Graves' ophthalmopathy

Joanna Wierzbowska, Andrzej Stankiewicz

Z Kliniki Okulistycznej Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz

Summary: The most recent hypothesis on pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy (GO) and short characteristics of the disease was presented. Emphasis was placed on the necessity of coordinated treatment of the thyroid dysfunction and ophthalmopathy. Management of hyperthyroidism and Graves' ophthalmopathy, including the latest methods was described.

Słowa kluczowe: oftalmopatia Gravesa, leczenie nadczynności tarczycy, glikokortykoterapia, radioterapia oczodołów.

Key words: Graves' ophthalmopathy, management of hyperthyroidism, glucocorticosteroids therapy, orbital radiotherapy.

Wstęp

Oftalmopatia Gravesa (OG) jest zespołem zmian ocznych, towarzyszącym autoimmunologicznym chorobom tarczycy. W piśmiennictwie spotyka się wiele terminów, określających to schorzenie: wytrzeszcz endokryny, wytrzeszcz złośliwy, orbitopatia tarczycowa.

Oftalmopatia Gravesa w 90% przypadków towarzyszy nadczynności tarczycy, z reguły w przebiegu choroby Graves-Basedowa, w pozostałych 10% ma związek z niedoczynnością tarczycy (najczęściej typu Hashimoto) lub eutyreozą (tzw. oczna choroba Gravesa), choć u większości chorych z eutyreozą występują lub szybko rozwijają się dyskretne cechy dysfunkcji tarczycy (29). U 85% chorych zmiany oczne występują do 18 miesięcy przed stwierdzeniem lub po stwierdzeniu tyreotoksykozy. Sporadycznie na wiele lat przed pojawieniem się nadczynności tarczycy może wystąpić oftalmopatia. Oftalmopatia może rozwinąć się również w kilka lat po wystąpieniu tyreotoksykozy. Zmiany oczne manifestują się klinicznie przed nadczynnością tarczycy u 20% chorych, jednocześnie z nią u 40% oraz po wystąpieniu tyreotoksykozy – u pozostałych 40% chorych. Częściej stwierdza się je u kobiet, przewaga wynosi w tym przypadku nawet 6:1. Największa zapadalność ma miejsce w dwóch grupach wiekowych: 40-44 oraz 60-64 lata. Cięższe przypadki OG występują u starszych mężczyzn (powyżej 60 lat). Klinicznie zmiany oczne stwierdza się u ponad połowy chorych z chorobą Graves-Basedowa, choć dzięki zastosowaniu współczesnych technik obrazowania takich jak ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (CT) czy rezonans magnetyczny (NMR) udaje się wykryć nawet subtelne nieprawidłowości oczne niemal u wszystkich chorych (33). U większości z nich zmiany te są łagodne (tzw. oftalmopatia nienaciekowa) i ograniczają się do miernego obrzęku tkanek miękkich, poszerzenia szpary powiekowej wskutek retrakcji powieki górnej oraz wzmożonego łzawienia. Ustępują, na ogół całkowicie, wraz z przywróceniem prawidłowej funkcji tarczycy. U około

5-10% chorych zmiany w narządzie wzroku mają charakter naciekowo-obrzękowy o postępującym przebiegu i mogą prowadzić do poważnych powikłań okulistycznych (tzw. oftalmopatia naciekowo-obrzękowa) (31).

Patogeneza

Immunopatogeneza OG nie jest do końca wyjaśniona. Dominuje obecnie pogląd (3), że na skutek rozpoznania wspólnego dla tarczycy i oczodołu antygeny (prawdopodobnie jest nim receptor TSH) dochodzi do infiltracji tkanek pozagałkowych komórkami jednojądrzastymi, głównie limfocytami T CD4+ i CD8+. Proces ten ułatwiają – krążące we krwi lub miejscowo indukowane przez cytokiny – cząsteczki adhezyjne w śródbłonku i fibroblastach oczodołu, a także ekspresja antygeny HLA-DR. W wyniku interakcji pomiędzy klonem CD4+ limfocytów T a fibroblastami dochodzi do uwalniania cytokin (INF-alfa, INF-gamma, IL-1 alfa, TNF-beta), które z kolei aktywują albo specyficzne cytotosyczne limfocyty T (CD8+), albo limfocyty B, wytwarzające autoprzeciwciała. Cytokiny są ważnym mediatorem odpowiedzi immunologicznej. Niektóre z nich, takie jak IL-1, INF gamma, TGF-beta, stymulują fibroblasty oczodołu do syntezy i wydzielania glikozaminoglikanów, które następnie chłoną wodę w przestrzeni pozagałkowej, prowadząc do obrzęku oczodołu i wytrzeszczu. Inne cytokiny, jak: IL-1 alfa, IL-4, TGF-beta, indukują proliferację fibroblastów oczodołu, co również przyczynia się do zwiększenia masy wewnątrzoczodołowej. Ekspresja cytokin jest zmienna w zależności od zaawansowania choroby. Sugerowany jest udział profilu cytokin Th-1 (IL-2, INF gamma, TNF alfa), tzw. komórkowego, we wczesnych stadiach choroby, natomiast w stadium zaawansowanym – profilu cytokin Th-2 (IL-4, IL-5, IL-10), zwanego humoralnym. Przypuszcza się, że zależność pomiędzy aktywnością interleukiny-4 i interferonu gamma determinuje przewagę odpowiedzi humoralnej lub komórkowej w immunopatogenezie schorzenia. Cytokiny, wśród których główną rolę przypisuje

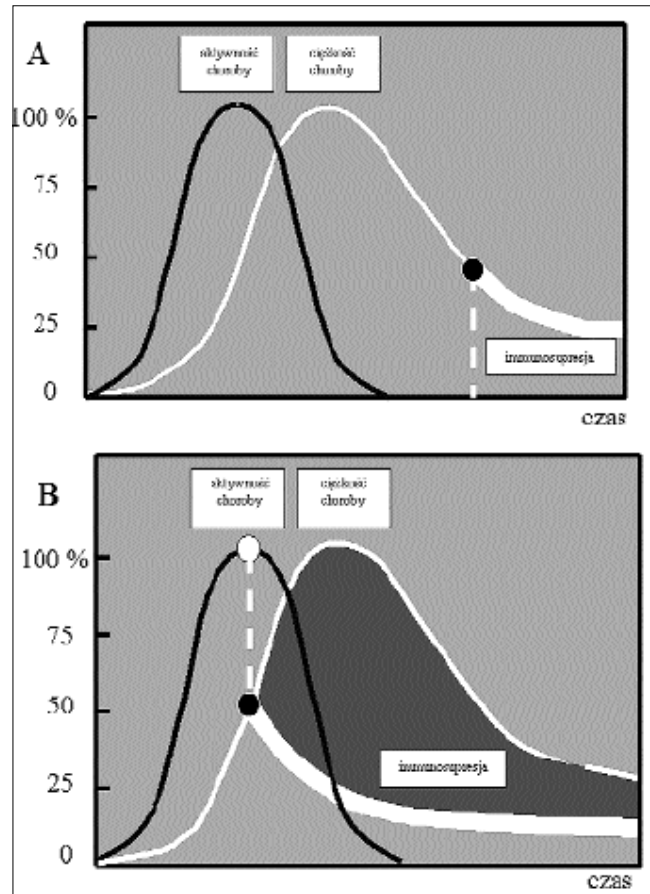
się interleukinie-1 (IL-1), wydają się więc zaangażowane nie tylko w uruchomienie, ale również w podtrzymywanie kaskady reakcji autoimmunologicznej w tkankach pozagałkowych, ostatecznie prowadząc do klinicznej manifestacji choroby (32).

Zmiany naciekowo-obrzękowe OG rozwijają się na podłożu zaburzeń genetycznych i współdziałania czynników środowiskowych. U rasy białej związek z OG mają antygeny HLA-A1, B8, Cw3 i DR3. W badaniach przeprowadzonych na Japończykach odkryto, że dwa antygeny układu HLA II klasy: DR14 i DQ1, mogą być genetycznymi markerami sprzyjającymi wystąpieniu ciężkiej OG, antygeny zaś HLA-B35, B54, DR4 i DQ4 – markerami chroniącymi przed oftalmopatią (23). Najsilniejszym aktywatorem środowiskowym jest palenie tytoniu. Stwierdzono, że konsekwencją tego nałogu jest zmiana struktury receptora TSH oraz zwiększenie jego immunogenności. Pod wpływem hypoksji dochodzi również do obniżenia stężenia antagonisty receptora IL-1 (IL-1 ra) i tym samym do osłabienia hamowania efektu zapalnego IL-1. Obserwowana jest również zwiększona ekspresja HLA-DR na fibroblastach oczodołu i związana z tym wzmożona produkcja glikozaminoglikanów (21).

Oftalmopatia Gravesa należy do tzw. self-limited disease, czyli chorób samoograniczających się. Badania Perrosa (25), dotyczące naturalnego przebiegu choroby Graves-Basedowa, dowiodły, że w ciągu rocznej obserwacji u 14% chorych ze współistniejącą łagodną lub umiarkowaną oftalmopatią doszło do samoistnego pogorszenia zmian ocznych, u 64% do samoistnej poprawy, a u 22% z nich do stabilizacji stanu okulistycznego. Na obecnym poziomie wiedzy wyróżnia się dwie, następujące po sobie fazy schorzenia: początkową, aktywną, ze stopniowo narastającymi objawami ocznymi, które następnie częściowo się cofają, oraz fazę późną, nieaktywną, z obecnością resztkowych, na ogół utrwalonych zmian ocznych. Chorzy będący w różnych stadiach naturalnego przebiegu OG mogą prezentować ciężki obraz kliniczny, z reguły jednak aktywność choroby zmniejsza się, jeśli trwa ona ponad 2 lata (8).

Pacjenci w aktywnym stadium OG skarżą się na pieczenie oczu, nadwrażliwość na światło, wzmożone łzawienie, uczucie ciała obcego pod powiekami, wrażenie wypierania gałek ocznych, ból zagałkowy i towarzyszący ruchom oczu. W cięższych przypadkach podają dwojenie obrazów, upośledzenie wzroku i rażącą zmianę wyglądu twarzy. Zmiany oczne w OG są na ogół obustronne (u 86% chorych) i w większości przypadków symetryczne. Rozwój postępującej oftalmopatii może być przewlekły i powolny, może ona też mieć nagły początek i gwałtowny, złośliwy przebieg. W takich przypadkach, o ile nie zostanie zastosowane intensywne leczenie, może dojść do najcięższych powikłań: neuropatii wzrokowej, owrzodzeń i perforacji rogówki, zwichnięcia gałki ocznej poza granice kostne oczodołu i następowej ślepoty.

Późne stadium choroby cechuje zwłóknienie, często przy braku jakichkolwiek objawów ocznych. Również zmiana fazy zapalnej w zwłóknienie może być niema klinicznie. Dlatego odróżnienie fazy aktywnej od ciężkiej, nieaktywnej bywa czasami trudne i wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań diagnostycznych w celu zakwalifikowania chorych do odpowiedniego leczenia. W fazie czynnej, w której w obrazie histologicznym występuje naciek limfocytarny i obrzęk, można spodziewać się dobrej odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne, w fazie zaś nieczynnej, w której dominuje zwłóknienie, leczenie takie jest nieskuteczne, natomiast mogą istnieć wskazania do leczenia rehabilitacyjnego (35). W piśmiennic-



Ryc. 1. Odpowiedź na leczenie immunosupresyjne w różnych fazach OG (wg Wiersing) (35).

Naturalny przebieg aktywności i ciężkości choroby przedstawione są jako dwie odrębne krzywe. Immunosupresja stosowana jest w połowie maksymalnej ciężkości choroby: odpowiedź na leczenie jest znikoma, gdy immunosupresja stosowana jest przy szczyłkowej aktywności choroby (część A), zaś wyraźna, gdy zastosujemy ją przy szczytowej aktywności choroby (część B).

Fig. 1. Response to immunosuppressant therapy at different stages of GO (derived from Wiersing; Thyroid International 1997).

Two separate curves of activity and severity of Graves' Ophthalmopathy are displayed. Immunosuppressant therapy is applied in a half of maximum severity of the disease: therapeutical response is minimal if immunosuppressants were used at residual activity of GO (part A), and significant – at maximum activity of the disease (part B).

twie podkreśla się również znaczenie czasu trwania zmian ocznych; przeważają opinie, że najlepsze wyniki terapii można uzyskać, gdy leczenie immunosupresyjne rozpoczyna się najpóźniej po upływie 12 miesięcy od wystąpienia oftalmopatii (8,36) (ryc. 1).

W celu prawidłowego wyselekcjonowania chorych z aktywną postacią oftalmopatii Mourits określił tzw. współczynnik aktywności choroby (Clinical Activity Score, CAS), wyrażony jako suma punktów, odpowiadających takim objawom ocznym jak: samoistny ból zagałkowy, ból podczas ruchów oczu, przekrwienie powiek, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, obrzęk spojówek, obrzęk mięśnia łzowego. Współczynnik o wartości równej 4 lub wyższej, w siedmiostopniowej skali, świadczy o czynnym procesie zapalnym i celowości podjęcia leczenia immunosupresyjnego (22).

Poza dokładnym i systematycznym badaniem okulistycznym, wykonywanym przez tego samego lekarza, niezwykle pomocne są

współczesne techniki obrazowania oczodołu (NMR, CT, USG) oraz badania biochemiczne. Długi czas relaksacji T2 dla mięśni gałkoro- chowych i tłuszczu oczodołowego w obrazowaniu techniką NMR oraz niski współczynnik odbicia dla zewnętrznych mięśni oka w pre- zentacji A badania USG wskazują na aktywną, naciekową postać choroby. Do najnowszych metod diagnostycznych należą: scynty- grafia oczodołów przy użyciu oktreotydu, znakowanego Indem 111, technika spektroskopowego pomiaru stężenia siarczanu chondroity- ny w tkance oczodołowej (H-Magnetic Resonance Spectroscopy), ocena stężenia glikozaminoglikanów w surowicy krwi oraz ilości- owy pomiar wydzielania tych związków w moczu. Ostatnio propono- wane jest również oznaczanie stężenia receptora interleukiny-2 oraz CD8 w surowicy krwi jako markerów aktywności oftalmopatii (8).

Leczenie nadczynności tarczycy

Z nie do końca poznanej etiopatogenezy OG wynika brak, jak dotąd, leczenia przyczynowego, a także skutecznej profilaktyki tego schorzenia. W piśmiennictwie spotyka się wiele prac, podkreślają- cych związek stanu czynnościowego tarczycy z przebiegiem oftal- mopatii i wskazujących, iż podstawowym warunkiem leczenia zmian ocznych jest równoczesne wyrównanie funkcji tarczycy (8,27). Należy dążyć do trwałego opanowania hipertyreozы w cza- sie pierwszego rzutu choroby; zespoły ciężkiej oftalmopatii współ- istnieją częściej przy kolejnych nawrotach nadczynności tarczycy (27).

Stosowane są trzy metody leczenia tyreotoksykozy:

- ❖ farmakologiczna, za pomocą doustnych leków przeciwtarczycy- wych (tyreostatyków),
- ❖ izotopowa, z wykorzystaniem jodu promieniotwórczego,
- ❖ chirurgiczna, pod postacią subtotalnej lub totalnej tyreoidektomii.

Związek pomiędzy sposobem leczenia nadczynności tarczycy a przebiegiem zmian ocznych był i jest nadal przedmiotem wielu kontrowersji i badań. Na pytanie, jaki rodzaj terapii nadczynności tarczycy jest optymalny u chorych ze współistniejącą OG, nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi. Biorąc pod uwagę publikowane w piśmiennictwie prace dotyczące wpływu różnych metod leczenia hipertyreoidyzmu na przebieg oftalmopatii oraz uwzględniając zale- ty i wady poszczególnych metod, można wysnuć następujące wnio- ski.

1. Leczenie tyreostatykami, choć bezpieczne dla przebiegu oftalmopa- tii, jest długotrwałe (trwa min. 18 miesięcy) i obciążone dużym ryzykiem nawrotów nadczynności tarczycy, a tym samym – aktywności immunologicznej tarczycy, co w dalszym przebiegu choroby może wpływać na pogorszenie zmian ocznych (5).
2. Leczenie jodem promieniotwórczym, mimo że w początkowym okresie po terapii izotopowej (2-7 miesięcy) obciążone niewiel- kim ryzykiem pogorszenia istniejącej OG (u 15-35% chorych), w ostateczności jest dla schorzenia oczu korzystne, gdyż eliminu- jąc autoantygeny tarczycowe i uczynnione limfocyty T tarczycy, zaburza ciąg patogenetyczny choroby Gravesa-Basedowa (12). Umożliwia szybką i trwałą kontrolę hipertyreoidyzmu (u 90% chorych w ciągu roku) oraz zapobiega progresji oftalmopatii, związanej z nawrotem tyreotoksykozy (15). W celu profilaktyki progresji istniejącej oftalmopatii u chorych z czynnikami ryzyka (palenie tytoniu, wysoki poziom trójiodotyroniny i przeciwciał anty-TSH-R, kolejna terapia radiojodem), Bartalena wprowadził w 1989 roku metodę tzw. osłony steroidowej, polegającą na trzy-

miesięcznej terapii średnimi dawkami Prednisonu (0,3-0,4 mg/kg na dobę), począwszy od dnia podania radiojodu. W badaniach randomizowanych nie zaobserwował pogorszenia, przeciwnie – u większości chorych nastąpiła poprawa stanu okulistycznego (6).

3. Leczenie chirurgiczne tarczycy, bezpieczne dla oftalmopatii, jest najbardziej inwazyjną z metod leczenia hipertyreozы i obciążoną ryzykiem powikłań śród- i pooperacyjnych (12). Koszty takiego leczenia są też czterokrotnie wyższe niż dwóch poprzednich.

Leczenie zmian ocznych

Leczenie oftalmopatii nienaciekowej

Poza normalizacją funkcji tarczycy sprowadza się ono do stoso- wania leczenia miejscowego, objawowego (krople sterydowe, sztuczne łzy, krople anemizujące, guanetydyna, preparaty żelowe, maści oczne) oraz innych metod łagodzących dolegliwości oczne (uniesienie głowy podczas snu, przyciemniane szkła). W nadciśnie- niu ocznym lekami z wyboru są preparaty zmniejszające produkcję cieczy wodnistej: beta-blokery lub inhibitory anhidrazy węglano- wej. Zawsze należy pouczyć chorego palącego papierosy o koniecz- ności zerwania z nałogiem palenia, gdyż stanowi on bardzo poważ- ny czynnik ryzyka progresji zmian ocznych.

Leczenie oftalmopatii naciekowo-obrzękowej

Celem stosowanych metod leczenia jest albo zmniejszenie obję- tości obrzękłych tkanek wewnątrzoczdolowych, albo zwiększenie wolnej przestrzeni wewnątrz oczodołu. Pierwszy rodzaj postępowania terapeutycznego, okreśłany w piśmiennictwie anglosaskim jako „farmakologiczna dekompresja”, obejmuje leki immunosupresyjne oraz inne metody lecznicze, takie jak radioterapia, które zmniejszają objawy procesu zapalnego w oczodole. Chirurgiczna dekompresja poprzez zwiększenie pojemności oczodołu zmniejsza jedynie mechaniczne skutki wytrzeszczu i najczęściej wymaga albo wcze- śniejszej, albo następowej glikokortykoterapii. Większość (77%) członków Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego uważa gli- kokortykoterapię za leczenie pierwszego rzutu w OG, 5% z nich preferuje radioterapię oczodołów, a 18% – obie metody łącznie (34). Dekompresja chirurgiczna oczodołów jest stosowana w Euro- pie wyjątkowo rzadko jako metoda z wyboru, podczas gdy w nie- których ośrodkach USA jest preferowana. Ostatnimi laty do uzna- nych metod leczenia dołączyły nowe, obiecujące propozycje terapii, wykorzystujące immunoglobuliny, analogi somatostatyny czy anty- oksydanty (9,16,17).

Glikokortykosteroidy

Pierwsze wyniki zastosowania tych leków w leczeniu oftalmopa- tii naciekowej przedstawili Hoffenberg i Jackson w 1958 roku, osiem lat później Werner opisał dwa przypadki dramatycznej popra- wy stanu oczu po wysokich (100-140 mg na dobę) dawkach Pred- nisonu, wcześniej niereagujących na niższe (45-50 mg na dobę) dawki tego leku (8).

Mechanizm działania glikokortykosteroidów, wykazujących silne działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, polega przede wszystkim na zaburzeniu funkcji limfocytów T i B oraz hamowaniu uwalniania mediatorów reakcji zapalnej, w tym cytokin. Leki te zmniejszają również syntezę glikozaminoglikanów przez fibroblasty oczodołu. Leczenie jest intensywne (średnio 1-2 mg Prednisonu na kg masy ciała na dobę w początkowym okresie terapii) i długotrwa-

łe (min. kilka miesięcy). Skuteczność glikokortykoterapii ogólnej w OG oceniana jest w piśmiennictwie na 60% (zakres od 40% do 100%). Poprawa kliniczna obserwowana jest już po 3 dniach leczenia; największe nasilenie efektu uzyskuje się po 6-8 tygodniach terapii. U około 40-50% chorych dochodzi do nawrotu objawów ocznych po odstawieniu leku lub nawet w trakcie zmniejszania jego dawki (8,36). W ciągu ostatnich lat coraz częściej, zwłaszcza w najcięższych przypadkach, stosowana jest glikokortykoterapia dożylna w postaci pulsów z Metylprednisonu. Jednorazowa dawka leku wynosi 0,5-1,0 g, całkowita zaś do 21 g w czasie terapii. Według Koshiyamy (19) najlepsze efekty uzyskuje się, kontynuując leczenie pulsacyjne doustnym stosowaniem sterydów.

Niekwestionowaną ujemną stroną glikokortykoterapii są objawy uboczne, do których należą m. in.: otyłość kushingoidalna, cukrzyca, choroba wrzodowa, infekcje, nadciśnienie tętnicze, osteoporoza, hirsutyzm, bezsenność i depresja. Objawy te nie występują przy miejscowym – pozagałkowym lub podspojówkowym – stosowaniu glikokortykosteroidów, jednak tę formę terapii cechuje niska skuteczność (25%) i z tego powodu właściwie nie jest stosowana (8).

Radioterapia oczodołów

Przesłanką do stosowania tej metody, obecnej w terapii OG od około 60 lat, jest niespecyficzne działanie przeciwwzapalne oraz swoiste działanie immunosupresyjne promieniowania, zarówno na mediatory (limfocyty), jak i efekторы (fibroblasty) reakcji immunologicznej w oczodole. Komórki te cechuje wysoka radiowrażliwość na niskie dawki promieniowania. Postęp w tej dziedzinie przyniosło zastosowanie aparatów wysokonapięciowych: kobaltowych, a zwłaszcza akceleratora liniowego.

Przed leczeniem wykonuje się indywidualną maskę gipsową lub termoplastyczną chorego, unieruchamiającą głowę w trakcie naświetlania, na której pod symulatorem ustala się wielkość pól napromieniania oraz kąty wejścia wiązki do przestrzeni oczodołowej. Następnie za pomocą tomografu komputerowego w pozycji leczniczej wykonywanych jest kilka przekrojów tomograficznych. Zostają one poddane opracowaniu komputerowemu w celu ustalenia najkorzystniejszego wariantu rozkładu dawki leczniczej, czyli takiego, aby jej wartość, którą otrzymają soczewka, rogówka, przysadka i podwzgórze, wynosiła maksymalnie 5%. Za optymalną całkowitą dawkę promieniowania uznano 20 Gy, podzieloną na 10 frakcji podawanych w ciągu 2 tygodni. Skuteczność radioterapii wynosi do 65%, dobre efekty są obserwowane zwłaszcza w oftalmopatii szybko postępującej i słabo reagującej na steroidoterapię. Największa poprawa dotyczy stanu tkanek miękkich (u 80% chorych), ruchomości mięśni gałkoruchowych i funkcji wzrokowej (u 65% chorych), najmniejsza – wytrzeszczu. W odróżnieniu od glikokortykoterapii, efekty radioterapii ujawniają się później, po kilku tygodniach, a nawet miesiącach od naświetlań. Czynniki obniżającymi efekty radioterapii są: płeć męska, podeszły wiek, oporna na leczenie nadczynność tarczycy oraz inny niż nadczynność stan funkcjonalny tarczycy. Metoda ta jest dobrze tolerowana przez chorych. Sporadycznie (u 20% z nich) występuje przejściowe zwiększenie nastryzku spojówkowego. Do powikłań niezmiernie rzadkich, zwłaszcza przy zastosowaniu najnowocześniejszych technik, należą zaćma oraz retinopatia popromienna. Użycie skolimowanej wiązki promieniowania, generowanej przez akcelerator liniowy, oraz dawek frakcjonowanych powoduje, że soczewka otrzymuje podprogową dla wywołania zaćmy dawkę promieniowania (11). Również

opisywane pojedyncze przypadki retinopatii popromiennej miały przypuszczalnie związek z nieprawidłową dawką promieniowania lub techniką naświetlań, niemniej jednak należy unikać tej metody u chorych z towarzyszącymi schorzeniami małych naczyń, takimi jak cukrzyca, zwłaszcza przy współistnieniu zmian na dnie oka. Potencjalnym zagrożeniem radioterapii jest indukcja karcinogenezy, w piśmiennictwie podawany jest wskaźnik teoretycznego ryzyka, wynoszący od 0,3 do 1,2%. Jak dotąd, nie opisano ani jednego przypadku takiego powikłania (8).

Metoda skojarzona: glikokortykoterapia i radioterapia oczodołów

Opisana przez Bartalenę i wsp. (7) w 1983 roku metoda skojarzonego podawania wysokich dawek glikokortykosteroidów i telekobaltoterapii oczodołów pozwala uzyskać 75% odsetek korzystnych wyników przy istotnym skróceniu czasu leczenia (średnio o 30%) i tym samym zmniejszeniu objawów ubocznych steroidoterapii. Komponenta sterydowa leczenia skojarzonego powoduje szybką poprawę zmian ocznych i zapobiega przejściowemu nasileniu zmian, związanych z naświetlaniem, napromienianie zaś, którego skutki lecznicze manifestują się później, utrwała efekty steroidoterapii i zmniejsza ryzyko nawrotu objawów klinicznych. Wśród metod farmakologicznych terapia skojarzona znalazła zastosowanie jako metoda z wyboru w leczeniu ciężkiej OG (8).

Leczenie chirurgiczne

Dekompresja oczodołów

Ponad 90% pierwotnych operacji wykonywanych w OG to operacje odbarczenia oczodołu, prawie zawsze wykonywane obustronnie. Głównym wskazaniem do leczenia chirurgicznego jest kompresyjna neuropatia wzrokowa oraz ciężki wytrzeszcz z keratopatią (2). Odbarczenie oczodołu następuje przez usunięcie jednej lub kilku jego ścian kostnych, wskutek czego następuje wpuklenie się zawartości oczodołu do przestrzeni okołoczodołowej. Zmniejszenie wytrzeszczu zależy przede wszystkim od liczby usuniętych ścian oraz zakresu ich usunięcia. Przy usunięciu jednej ściany uzyskuje się zmniejszenie wytrzeszczu o około 2,5 mm, przy dwóch o 4 mm, a przy trzech o 7 mm (24). Pierwszy zabieg dekompresji oczodołu w chorobie Graves-Basedowa wykonał Dolinger w 1911 roku, stosując metodę orbitotomii bocznej według Kronleina. Następnie inni chirurdzy dokonywali różnych jej modyfikacji. Szersze uznanie zyskała metoda Walsh'a i Ogury, którzy zastosowali technikę, polegającą na połączeniu resekcji dna oczodołu i ściany przyśrodkowej z nacięciem okostnej, z dościsła Caldwell-Luca. W celu zminimalizowania powikłań metoda ta była przez innych operatorów modyfikowana i do lat 90. stanowiła 75% wszystkich operacji odbarczających (1). W 1990 roku Kennedy (18) wprowadził endoskopową, przeznosową modyfikację zabiegu Walsh'a i Ogury, w ciężkich przypadkach łącząc ją z orbitotomią boczną. Zaletami tej metody są brak blizn skórnych oraz bliznowacenia i bólu w okolicy szczękowej, związanych z dościsłem Caldwell-Luca, a także możliwość przeprowadzenia jej w znieczuleniu miejscowym. W 1981 roku McCord (20) jako pierwszy opisał przezspojówkowy dostęp do oczodołu, z zastosowaniem cięcia w bocznym kącie szpary powiekowej i sklepieniu dolnym, umożliwiającym odsłonięcie przyśrodkowej i dolnej ściany oczodołu. Technika ta, spopularyzowana przez Rootmana (28) jako metoda „ruchomej powieki”, poprzez rozszerzone rozcięcie kąta bocznego szpary powiekowej umożliwia dojscie również

do ściany bocznej oczodołu. Z każdą techniką wiąże się kilka działań niepożądanych, z których głównym jest jatrogenne dwojenie, występujące w największym odsetku (od 30 do 66% przypadków) po zastosowaniu dojścia przezprzedsionkowego. Zbyt rozległe usunięcie ściany dolnej może prowadzić do zapadnięcia gałki ocznej i konieczności wtórnej operacji rekonstrukcyjnej. Do innych, rzadszych powikłań należą uszkodzenie ściany woreczka łzowego lub kanalików łzowych, tworzenie się odczynów zapalnych i ziarninieków w zatokach obocznych nosa, zaburzenia ustawienia powiek, znieczulica czoła, zanik mięśnia skroniowego, trudności w żuciu i drętwienie policzka. Wybór techniki chirurgicznej, poza preferencjami zespołu chirurgicznego, powinien mieć związek z indywidualnym obrazem klinicznym choroby. Proponuje się, aby w przypadkach ze średnim wytrzeszczem, tj. poniżej 5 mm, stosować wejście przezspojówkowe lub przezpowiekowe, a dopiero przy większym wytrzeszczu wykonać dekompresję przezzatkową, preferując drogę przez zatokę szczękową. W przypadku kompresyjnej neuropatii wzrokowej optymalną metodą jest usunięcie dolnej i przysrodkowej ściany oczodołu z wejścia przezprzedsionkowego, gdyż pozwala na znaczne odbarczenie nerwu w szczycie oczodołu. U chorych bez przedoperacyjnego dwojenia preferowaną metodą w niektórych ośrodkach jest technika usunięcia trzech ścian oczodołu z dojścia wieńcowego lub przezpowiekowego, gdyż charakteryzuje się najmniejszym (19%) ryzykiem pooperacyjnej diplopii (10,31).

Inną metodą chirurgicznej dekompresji jest usunięcie samego tłuszczu oczodołowego drogą górno-przysrodkowej lub dolno-bocznej orbitotomii przedniej.

Chirurgia powiek

Stanowi ona około 4% pierwotnych operacji w OG. Jej cel to zmniejszenie retrakcji powiek i zniesienie niedomykalności szpary powiekowej. Najczęściej wykonywane jest czasowe, częściowe zeszywanie szpary powiekowej.

Inne metody

Leki immunosupresyjne

Spośród leków tej grupy, obecnie rzadko używanych, najszersze zastosowanie znalazła Cyklosporyna. Nieliczne prace badawcze dowiodły, że w monoterapii Cyklosporyna jest mniej skuteczna niż Prednison (22% naprzeciw 60%), w skojarzeniu zaś z Prednisonem zwiększa skuteczność glikokortykoterapii i minimalizuje ryzyko nawrotów z 40% do 5% (26). Do leczenia OG wprowadzono również inne leki immunosupresyjne, takie jak: Azatiopryna, Cyclofosfamid, czy immunomodulujące, jak Ciamekson, jednak z uwagi na niezbyt dużą skuteczność i znaczny odsetek objawów ubocznych nie mają one obecnie zastosowania (8).

Plazmafereza

Przesłanką do zastosowania plazmaferezy było założenie, że eliminacja z krwioobiegu przeciwciał lub kompleksów immunologicznych, zaangażowanych w patogenezę OG, przyniesie poprawę stanu klinicznego, obserwowaną w innych chorobach z autoagresji (14). Metoda ta stosowana jako jedyna wiązała się z dużym ryzykiem nawrotów i na ogół wymagała następnej glikokortykoterapii lub immunosupresji. Obecnie plazmaferezę wykorzystuje się niezmiernie rzadko.

Nowe metody

Analogi somatostatyny

W nowej metodzie, wprowadzonej przez Changa (9) w 1982

roku, wykorzystano fakt obecności na powierzchni uczynionych limfocytów oczodołu receptorów dla somatostatyny oraz fakt zwiększonego oczodołowego wychwytu syntetycznego analogu somatostatyny, oktreotydu u chorych z czynną OG. Mechanizm działania analogów somatostatyny nie jest do końca poznany, przypuszcza się, że zmniejszają sekrecję cytokin. Dotychczasowe badania wykazują skuteczność tej metody zbliżoną do glikokortykoterapii, przy jednoczesnej niewielkiej ilości objawów ubocznych (łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe). Ujemną stroną leczenia oktreotydem, poza wysokimi kosztami, jest krótki okres półtrwania leku i konieczność kilkukrotnych iniekcji w ciągu doby. Od niedawna stosowany jest również długo działający analog somatostatyny, Lanreotydu, który podawany jest raz na tydzień przez 3 kolejne miesiące (8).

Immunoglobuliny

Ich skuteczność w leczeniu OG polega na hamowaniu syntezy przeciwciał przez blokowanie receptorów na powierzchni limfocytów B, zmniejszeniu uwalniania cytokin oraz rozpuszczaniu kompleksów immunologicznych. Leki podawane są dożylnie w dawce 0,4 g/kg mc na dobę przez 5 kolejnych dni; cykle te powtarza się trzykrotnie z trzytygodniową przerwą. Skuteczność terapii jest porównywalna do skuteczności glikokortykoterapii (76% wobec 66% w grupie leczonej steroidami), efekty uboczne zaś są znacznie mniejsze (17). Głównym czynnikiem ograniczającym stosowanie tej metody jest jej bardzo wysoki koszt.

Antyoksydanty

W ostatnich latach w piśmiennictwie ukazały się pojedyncze doniesienia o korzystnym wpływie nikotynamidu, allopurilolu czy pentoksyfiliny na przebieg umiarkowanej oftalmopatii (4,8,16).

Metody przyszłości

Przyszłość leczenia i zapobiegania OG prawdopodobnie będzie opierać się na stosowaniu leków, hamujących syntezę cytokin zapalnych, takich jak TNF-alfa, IL-6 i zwiększających aktywność cytokin inhibitorowych, do których należą antagonisty receptora IL-1 (IL-1 ra) czy IL-10 (32).

Chirurgia rehabilitacyjna

Leczenie to, przeprowadzane w fazie nieczynnej choroby jako ostatni etap terapii OG, obejmuje chirurgię mięśni gałkoruchowych oraz chirurgię powiek i ma prowadzić do poprawy funkcji oka oraz wyglądu chorego. Jest wskazane u 20-70% chorych, wcześniej leczonych z powodu ciężkich zmian ocznych. Ewoluuujące, coraz bezpieczniejsze techniki chirurgiczne, wykorzystujące ukryte nacięcia, a także coraz gorsze tolerowanie przez chorych zmian w wyglądzie, wywołanych wytrzeszczem, doprowadziły w ostatnich latach do szerszego zastosowania także operacji odbarczających w celach rehabilitacji leczniczej. Shorr i Seiff (30) zaproponowali czteroetapowy algorytm operacji naprawczych: I – dekompresja oczodołów, II – chirurgia mięśni gałkoruchowych, III – korekcja ustawienia powiek oraz IV – blefaroplastyka. Przeprowadza się je w odstępach kilkutygodniowych.

Chirurgia mięśni gałkoruchowych

Celem operacji na mięśniach jest redukcja dwojenia i przywrócenie pojedynczego widzenia w ustawieniu pierwotnym oraz podczas czytania. Korekcja wykonywana jest po minimum 4-6 miesiącach stabilizacji zmian ocznych. Najczęściej operacje przeprowadzane są

na mięśniach prostych dolnych i przyśrodkowych i polegają na cofnięciu przyczepu zwłókniałego mięśnia z zastosowaniem szwów stałych lub regulowanych. W przypadkach dużych zezów należy brać pod uwagę konieczność kilkietapowego leczenia.

Chirurgia powiek

Najczęściej przeprowadzana jest jako ostatnia z metod chirurgicznych i obejmuje m. in. cofnięcie lub wycięcie mięśnia Mullera, cofnięcie lub miotomię mięśnia dźwigacza oraz kantorafię. Najskuteczniejszą techniką operacyjną w przypadku retrakcji powieki dolnej jest cofnięcie retraktorów powieki z towarzyszącym wszczepem, pochodzącym z twardówki lub chrząstki. Korekcję ustawienia powiek można łączyć z zabiegiem usunięcia z nich przepukliny tłuszczu oczodołowego.

Alternatywą dla chirurgii powiek, choć mniej skuteczną, są iniekcje toksyny botulinowej A (8).

Podsumowanie

Pomimo ciągłych badań oftalmopatia Gravesa nadal pozostaje trudnym zagadnieniem patogenetycznym i dylematem terapeutycznym. W ciężkiej postaci może prowadzić do inwalidztwa wzrokowego i głębokiego obniżenia jakości życia chorych nią dotkniętych. Wyniki ankiet przeprowadzonych wśród chorych wskazują, że wywołuje ona większe zaburzenia w sferze psychicznej, społecznej i ekonomicznej niż cukrzyca, rozedma płuc czy choroby serca (13). Leczenie chorego z OG wymaga stworzenia zespołu specjalistów, w skład którego wchodziłoby okulista, endokrynolog, a także radiolog i chirurg. Współpraca między nimi umożliwi prawidłową diagnostykę schorzenia z określeniem fazy choroby oczu (aktywna lub nieaktywna) i charakteru jej naturalnego przebiegu (zmiany nienaciekowe lub naciekowe), a także wybór optymalnych metod leczenia tyreotoksykozy i zmian ocznych.

Zastosowanie nowych technik diagnostycznych ułatwia różnicowanie trudnych klinicznie faz oftalmopatii Gravesa i pozwala przewidzieć odpowiedź na planowaną, niepozbawioną działań ubocznych immunosupresję. W ostatnich latach wprowadzono nowe, mniej obciążające dla chorego, ale, niestety, kosztowne metody leczenia aktywnej fazy oftalmopatii (immunoglobuliny, analogi somatostatyny). Prowadzone są także badania doświadczalne z wykorzystaniem antagonistów cytokin. Jednak przełom w leczeniu oftalmopatii Gravesa będzie możliwy dopiero po całkowitym poznaniu mechanizmów patogenetycznych tej choroby, umożliwiającym zastosowanie skutecznego leczenia przyczynowego, a być może także jej profilaktykę.

PIŚMIENNICTWO: 1. Alper M.: *Pionners in the history of orbital decompression for Graves' ophthalmopathy*. Doc. Ophthalmol., 1995, 89, 163-171. 2. Bahn R. S., Bartley G. B., Gorman C. A.: *Emergency treatment of Graves' ophthalmopathy*. Bailliere's Clin. Endocrinol. Metabol., 1992, 6, 95-104. 3. Bahn R. S., Heufelder A. E.: *Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy*. N. Engl. J. Med., 1993, 329, 1468-1475. 4. Balazs C., Kiss E., Vamos A., Molnar I., Farid N. R.: *Beneficial effect of pentoxifylline on thyroid-associated ophthalmopathy*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 82, 1999-2001. 5. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F., Manetti L., Tanda M. L., Dell'Unto E., Bruno-Bossio G., Nardi M., Bartolomei M. P., Lepri A., Rossi G., Martino E., Pinchera A.: *Relation between therapy for*

hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N. Engl. J. Med., 1998, 338, 73-78. 6. Bartalena L., Marcocci C., Bogazzi F., Panicucci M., Lepri A., Pinchera A.: *Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism*. N. Engl. J. Med., 1989, 321, 1349-1352. 7. Bartalena L., Marcocci C., Chiovato L., Laddaga M., Lepri G., Andreani D., Cavallacci G., Baschieri L., Pinchera A.: *Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1983, 56, 1139-1144. 8. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C.: *Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives*. Endocrine Rev., 2000, 21, 168-199. 9. Chang T. C., Kao S. C. S., Huang K. M.: *Octreotide, Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema*. Br. Med. J., 1992, 304, 1158. 10. DeSanto L. W., Gorman C. A.: *Selection of patients and choice of operation for orbital decompression in Graves' ophthalmopathy*. Laryngoscope, 1973, 83, 945-959. 11. Donaldson S. S., Bagshaw M. A., Kriss I. P.: *Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1973, 37, 276-285. 12. Fernandez-Sanchez J. R., Rosell Pradas J., Carazo Martinez O.: *Graves' Ophthalmopathy after subtotal thyroidectomy and radioiodine therapy*. Br. J. Surg., 1993, 80, 1134-1136. 13. Gerding M. N., Terwee C. B., Dekker F. W., Koornneef L., Prummel M. F., Wiersinga W. M.: *Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the Medical Outcomes Study Instrument*. Thyroid, 1997, 7, 885-889. 14. Glinoe D., Etienne-Decerf J., Schrooven M., Sand G., Hoyoux P., Mahieu P., Winand R.: *Beneficial effects of intensive plasma exchange followed by immunosuppressive therapy in severe Graves' ophthalmopathy*. Acta Endocrinol (Copenh.), 1986, 111, 30-38. 15. Gorman C. A.: *Radioiodine therapy does not aggravate Graves' ophthalmopathy*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, 80, 340-345. 16. Jastrzębska H., Gietka-Czernel M., Janik J., Czech W., Zgliczyński S., Kamińska M.: *Zastosowanie nikotynamidu w zapobieganiu fazie naciekowo-obrzękowej zmian ocznych w chorobie Gravesa*. Endokrynol. Pol., 2000, 51, 257-264. 17. Kahaly G., Pitz S., Muller-Forell W., Hommel G.: *Randomized trial of intravenous immunoglobulin versus prednisone in Graves' ophthalmopathy*. Clin. Exp. Immunol., 1996, 106, 197-201. 18. Kennedy D., Goodstein M., Miller N., Zinreich S.: *Endoscopic transantral orbital decompression*. Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 1990, 116, 275-282. 19. Koshiyama H., Koh T., Fujiwara K., Hayakawa K.: *Therapy of Graves' ophthalmopathy with intravenous high-dose steroid followed by orbital irradiation*. Thyroid, 1994, 4, 409-413. 20. McCord C. D.: *Orbital decompression for Graves' disease: exposure through lateral canthal and inferior fornix incision*. Ophthalmology, 1981, 88, 533-541. 21. Metcalfe R. A., Weetman A. P.: *Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: possible role in thyroid-associated ophthalmopathy*. Clin. Endocrinol., 1994, 40, 67-72. 22. Mourits M. P., Prummel M. F., Wiersinga W. M., Koornneef L.: *Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy*. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 1997, 47, 9-14. 23. Ohtsuka K., Nakamura Y.: *Human Leukocyte Antigens associated with hyperthyroid Graves' ophthalmopathy in Japanese patients*. Am. J. Ophthalmol., 1998, 126, 805-810. 24. Otto J., Koornneef L., Mourits M., Deen-van Leeuwen L.: *Retrolbulbar pressures measured during surgical decompression of the orbit*. Br. J. Ophthalmol., 1996, 80, 1042-1045. 25.

- Perros P, Crombie A. L., Kendall-Taylor P: *Natural history of thyroid-associated ophthalmopathy*. Clin. Endocrinol., 1995, 42, 45-50.
26. Prummel M. F., Mourits M. Ph., Berghout A.: *Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy*. N. Engl. J. Med., 1989, 321, 1353-1359.
27. Prummel M. F., Wiersinga W. M., Mourits M. Ph.: *Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy*. Arch. Int. Med., 1990, 150, 1098-1101.
28. Rootman J., Stewart B., Goldberg R. A.: *Decompression for thyroid orbitopathy*. In *Orbital surgery: a conceptual approach*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995, 353-384.
29. Salvi M., Zhang Z. G., Haegert D. i wsp.: *Patients with endocrine ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1990, 70, 89-94.
30. Shorr N., Seiff S. R.: *The four stages of surgical rehabilitation of the patient with dysthyroid ophthalmopathy*. Ophthalmology, 1986, 93, 476-483.
31. Stankiewicz A.: *Orbitopatia i oftalmopatia Gravesa*. Klin Oczna, 1997, 99, 56-63.
32. Tan G. H., Duttyon C. M., Bahn R. S.: *Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptor inhibit IL-1- induced glycosaminoglycan production in cultured human orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, 81, 449-452.
33. Villadolid M., Yokoyama N., Izumi M.: *Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, 80, 2830-2833.
34. Weetman A., Wiersinga W. M.: *Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey*. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 1998, 48, 11-12.
35. Wiersinga W. M.: *Graves' Ophthalmopathy*. Thyroid International, 1997, 3, 1-15.
36. Zgliczyński S., Jastrzębska H., Górowski T., Janik J., Kuś J., Machnicka J., Dańczyk-Ginalska Z., Skowrońska-Gardas A.: *Treatment for severe Graves' ophthalmopathy; a three-stage management: corticotherapy, retrobulbar irradiation and transantral decompression*. Acta Endocrinol. (Copenh.), 1989, (Suppl. 2), 169-178.

Pozostałe piśmiennictwo u autorów.

Praca wpłynęła do Redakcji 01.03.2002 r. (84)

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

lek. med. Joanna Wierzbowska
Klinika Okulistyczna CSK WAM
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa