

©Borgis

*Helena Jastrzębska

Orbitopatia 2016

Graves' Orbitopathy 2016

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

dekompresja oczodołów, glikokortykoidy, orbitopatia Gravesa, rytuksymab, selen

Keywords

orbital decompression, glucocorticoids, Graves' orbitopathy, rituximab, selenium

Konflikt interesów**Conflict of interest**

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Helena Jastrzębska
Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 834-31-31
hjastrzebska@cmkp.edu.pl

Streszczenie

Orbitopatia demonstruje się klinicznie u 25% chorych z chorobą Gravesa. Większość przypadków stanowią zmiany łagodne, niewymagające specjalistycznego leczenia. Decyzja o leczeniu uwzględnia ocenę aktywności i ciężkości zmian oraz ich wpływ na jakość życia. Leczenie miejscowe (sztuczne łzy, maści do worka spojówkowego, ciemne szkła) i kontrola czynników ryzyka (palenie papierosów, zaburzenia czynności tarczycy) dotyczą wszystkich chorych. W przypadku zmian łagodnych pomocne może być 6-miesięczne stosowanie selenu. W zmianach aktywnych umiarkowanych/ciężkich i zagrożeniu utratą wzroku leczeniem pierwszego wyboru jest dożylna podaż kortykoidów. Dawka kumulacyjna metyloprednizolonu nie przekracza zwykle 5 g, z wyjątkiem zmian zagrażających, w których stosuje się do 8 g. Leczeniem drugiego wyboru jest powtórzenie dożylnej kortykoterapii, dołączenie radioterapii oczodołów, cyklosporyny lub podaż rytuksymabu. U większości leczonych po przejściu choroby w fazę nieaktywną potrzebne są operacje rehabilitacyjne, w tym dekompresja oczodołów, operacje mięśni okoruchowych i powiek.

S u m m a r y

Graves' orbitopathy (GO) is clinically present in approximately 25% of patients with Graves disease (GD). Most GO cases have a mild course in which managing the risk factors is the most important therapy. Treatment should rely on assessment of the activity and severity of GO and its impact on the patient's quality of life. Local measures (artificial tears, ointments and dark glasses) and control of risk factors for progression (smoking and thyroid dysfunction) are recommended for all patients. In mild GO a 6-month course of selenium supplementation is effective in improving mild manifestations and preventing progression to more severe forms. High-dose glucocorticoids *i.v.* (GCs), are the first line of treatment for active moderate-to-severe and sight-threatening GO. The optimal cumulative dose appears to be 4.5-5 g of methylprednisolone, but higher doses up to 8 g can be used for more severe forms. Second-line treatments included a second course of intravenous GCs, GCs combined with orbital radiotherapy, cyclosporine or rituximab. Rehabilitative treatment (orbital decompression surgery, squint surgery or eyelid surgery) is needed in the majority of patients when GO has been inactivated by immunosuppressive treatment.

Rekomendacje European Group on Graves Orbitopathy 2016 (EUGOGO 2016) publikowane w „European Thyroid Journal” w 2016 roku uwzględniają zarówno diagnostykę, jak i standardowe leczenie oraz perspektywy leczenia chorych z orbitopatią tarczycową (1). Pierwsze opracowanie zespołu ekspertów europejskich publikowane w 2008 roku (2). Z klinicznego punktu widzenia najważniejsze wydają się obecnie następujące aspekty:

1. U wszystkich chorych z orbitopatią Gravesa rekomenduje się ocenę jakości życia z wykorzystaniem walidowanego specyficznego dla tej patologii kwestionariusza GOQoL – Graves Orbitopathy Quality of Life. Umożliwia to ocenę wpływu choroby i leczenia na psychosocjalne aspekty dobrostanu chorych (3).

2. Kliniczna ocena orbitopatii powinna odbywać się według standaryzowanych kryteriów kwalifikujących aktywność choroby jako fazy: aktywna, nieaktywna oraz ciężkość choroby: łagodna, umiarkowana/ciężka, zagrożenie utratą wzroku według zaproponowanych wcześniej kryteriów EUGOGO oraz nadal wykorzystanie klasyfikacji NOSPECS (tab. 1-3) (4).

3. Przypadki orbitopatii tarczycowej powinny być kierowane do specjalistycznych ośrodków zapewniających opiekę doświadczonych zespołów endokrynologiczno-okulistycznych. Jedynie przypadki łagodnych zmian normalizujących się po wyrównaniu czynności tarczycy lub leczeniu miejscowym nie wymagają opieki specjalistycznej.

Tab. 1. Ocena aktywności oftalmopatii Gravesa według CAS (Clinical Activity Score) – 7-punktowej skali, w której wartość ≥ 3 sugeruje aktywny proces zapalny i dobrą odpowiedź na leczenie p/zapalne

1. ból w oczodołach spoczynkowy
2. ból przy ruchach gałek ocznych
3. przekrwienie powiek
4. przekrwienie spojówek
5. obrzęk powiek
6. obrzęk spojówek gałkowych
7. obrzęk mięśnia łzowego

Tab. 2. Ciężkość oftalmopatii według EUGOGO: łagodna, umiarkowana/ciężka, zagrożenie utratą wzroku

Parametr	Łagodna	Umiarkowana/ciężka	Zagrożenie utratą wzroku
Retrakcja powiek (mm)	< 2	≥ 2	
Wyrzeszcz powyżej normy (mm)	< 3	≥ 3	
Zajęcie tkanek miękkich	łagodne	umiarkowane/ciężkie	
Dwojenie	nieobecne, przemijające	niestałe, stałe	
Uszkodzenie rogówki	nieobecne	łagodne	ciężkie
Neuropatia nerwu wzrokowego			spadek ostrości widzenia, obrzęk tarczy n. II, upośledzenie widzenia, zwężenie stożka oczodołu
Podwichnięcie gałki ocznej			tak

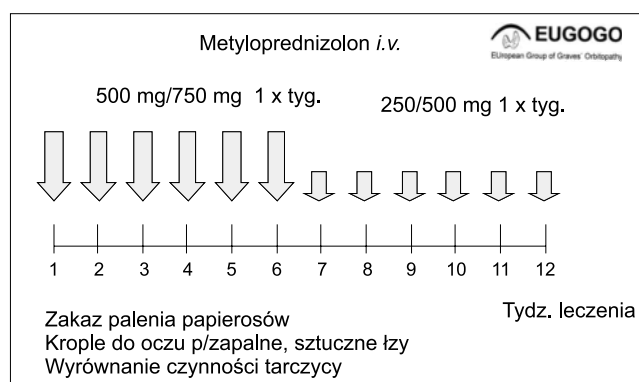
Tab. 3. Ocena ciężkości oftalmopatii Gravesa według skali NOSPECS określenie „mnemoniczne”, od ocenianych parametrów

No sign Or symptoms
Klasa 1 Only sign, no symptoms
Klasa 2 Soft tissue involvement
Klasa 3 Proptosis
Klasa 4 Extraocular muscle involvement
Klasa 5 Corneal involvement
Klasa 6 Sight loss

- Należy objąć zakazem palenia papierosów wszystkich chorych z chorobą Gravesa, niezależnie od obecności zmian ocznych (5).
- U wszystkich chorych z orbitopatią konieczne jest uzyskanie i utrzymanie stanu wyrównanej czynności tarczycy.
- U chorych z aktywną orbitopatią Gravesa leczonych radiojodem konieczna jest profilaktyka steroidowa polegająca na podaży prednizonu w dawce 0,3-0,5 mg/kg/d. Mniejsze dawki mogą być stosowane w grupach niskiego ryzyka. Przypadki nieaktywnej orbitopatii nie wymagają osłony steroidowej, jeżeli dotyczą chorych niepalących papierosów, u których udaje się uniknąć po leczeniu radiojodem niedoczynności tarczycy.
- U wszystkich chorych z orbitopatią tarczycową należy ocenić rogówkę i zastosować sztuczne łzy

lub w miarę potrzeby maści/zele osłaniające rogówkę, szczególnie w nocy.

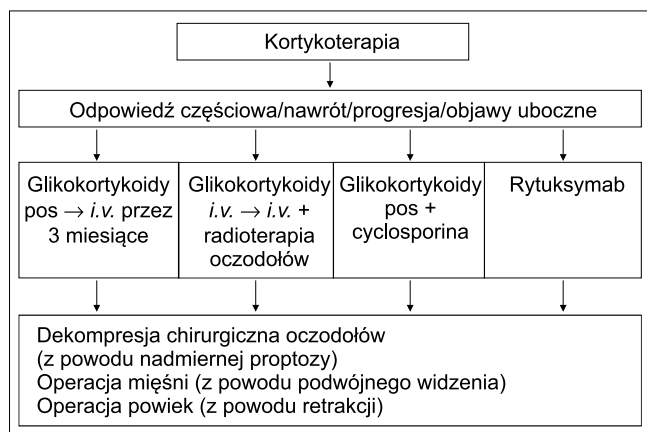
- Przypadki łagodnej orbitopatii wymagają leczenia miejscowego i kontroli, obniżony wskaźnik jakości życia może skłaniać także w tych przypadkach do leczenia immunosupresyjnego w fazie aktywnej lub rehabilitacyjnych operacji w fazie nieaktywnej.
- Suplementacja selenem w dawce 200 μ g/d, sześciomiesięczna, zlecona w przypadkach łagodnej orbitopatii, może wpłynąć na poprawę zmian ocznych i chronić przed progresją do form ciężkich (6).
- Glukokortykoidy podawane dożylnie w wysokich dawkach stanowią leczenie pierwszego wyboru w aktywnej umiarkowanej/ciężkiej orbitopatii. Leczenie powinno być stosowane w ośrodkach specjalistycznych.
- Dawka glukokortykoidów podanych dożylnie nie powinna przekroczyć 8,0 g/kurację. W przypadkach aktywnego wirusowego zapalenia wątroby, biochemicznych cech uszkodzenia wątroby, ryzyka sercowo-naczyniowego, zaburzeń psychiatrycznych występują przeciwwskazania do dożylniej korytkoterapii. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze powinny być dobrze kontrolowane przed włączeniem korytkoterapii.
- Standardowe leczenie większości przypadków umiarkowanej/ciężkiej orbitopatii opiera się na dożylniej podaży metyprednizolonu cotygodniowo 0,5 g przez 6 tygodni, następnie cotygodniowo 0,25 g przez 6 tygodni, łącznie 4,5 g/kurację. Większe dawki 0,75 g cotygodniowo przez 6 tygodni, następnie 0,5 g cotygodniowo przez 6 tygodni, łącznie 7,5 g/kurację można stosować w przypadkach nasilonej umiarkowanej/ciężkiej orbitopatii (ryc. 1) (7, 8).



Ryc. 1. Leczenie orbitopatii Gravesa

- Leczenie korytkoidami wymagają kontroli pod kątem wyników leczenia i ryzyka objawów ubocznych. Objawy uboczne mogą skłaniać do odstawienia korytkoterapii i zastosowania innej opcji terapeutycznej.
- Leczeniem drugiego wyboru u chorych z umiarkowaną/ciężką orbitopatią tarczycową jest zastosowanie doustnej lub dożylniej korytkoterapii łącznie z radioterapią oczodołów, podaż cyklosporyny

łącznie z doustną kortykoterapią czy zastosowanie rytuksymabu (ryc. 2) (9, 10). Piśmiennictwo dostarcza rozbieżnych danych co do skuteczności rytuksymabu (tab. 4) (11, 12). Doświadczenie własne Kliniki Endokrynologii CMKP w pojedynczym przypadku wiązało się z uzyskaniem remisji choroby (ryc. 3, 4). Mniejszą skuteczność mogą wykazać pozagałkowe wstrzyknięcia triamcynolonu czy podaż azatiopryny. Nie są rekomendowane analogi somatostatyny czy dożylna podaż immunoglobulin. W przypadkach podwójnego widzenia zastosowanie mogą znaleźć szkła pryzmatyczne. Retrakcja powieki górnej może być leczona toksyną botulinową.



Ryc. 2. Nieskuteczność kortykoterapii w aktywnej fazie orbitopatii Gravesa wg. Bartelena, (9, 10)

15. Rehabilitacyjne operacje mięśni okoruchowych rekomendowane są w fazie nieaktywnej utrzymującej się przez co najmniej 6 miesięcy u chorych z upośledzonym widzeniem i obniżonym wskaźnikiem jakości życia. Jeżeli konieczne jest wieloetapowe leczenie chirurgiczne, dekompresja oczodołów powinna poprzedzać operację mięśni okoruchowych i w miarę potrzeby być uzupełniona o operację powiek. Le-



Ryc. 3a, b, c, d. Przebyte leczenie – kortykoterapia, trzy operacje p/jaskrowe, dekompresja chirurgiczna oczodołów – okazało się nieskuteczne



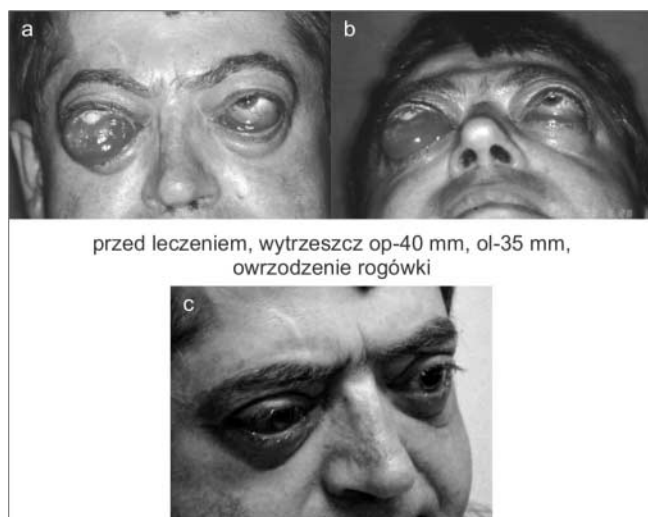
Ryc. 4a, b, c. Zastosowano rytuksymab z dobrym efektem

czenie powinno być przeprowadzone w ośrodkach specjalistycznych (13, 14).

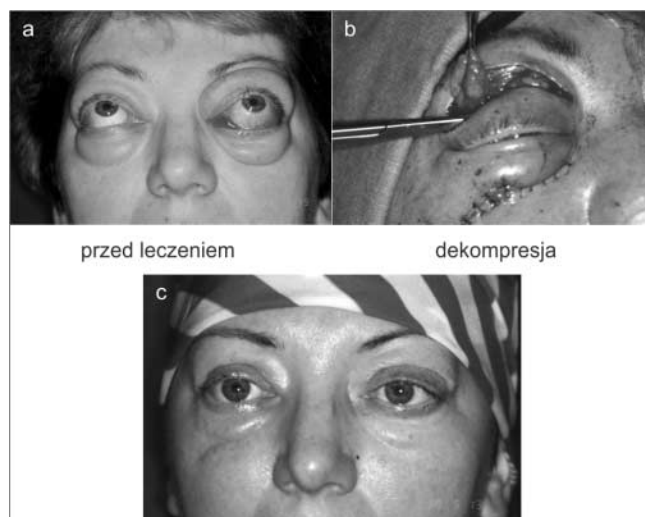
16. Chorzy z owrzodzeniem rogówki powinni być leczeni intensywnie zachowawczo, a w miarę potrzeby chirurgicznie (ryc. 5).

Tab. 4. Czy rytuksymab wywiera korzystne działanie w aktywnej, umiarkowanej/ciężkiej orbitopatii Gravesa? (11, 12)

Parametr	University of Milan		Mayo Clinic	
	Rytuksymab 2000 mg (n = 12), 500 mg (n = 3)	Metylprednizolon 7,5 g	Rytuksymab 2000 mg (n = 13)	Placebo (0,9% NaC)
Liczba przypadków	15	16	13	12
Aktywność procesu CAS pierwotny punkt końcowy po 24 tyg.	Poprawa wskaźnik 4,4 → 1,6	Poprawa wskaźnik 4,7 → 2,3	Poprawa u 4/13 (31%)	Poprawa u 3/12 (25%)
Ciężkość orbitopatii NOSPECS wtórny punkt końcowy po 52 tyg.	Poprawa u 15/15 (100%)	Poprawa u 69%	Poprawa u 2/10 (20%)	Poprawa u 3/10 (30%)
Obniżenie TRAb po 76 tyg.	U 13/15 (86,6%)	U 10/60 (62,5%)	U 13/13 (100%)	U 12/12 (100%)
Odsetek nawrotów po 52 tyg.	0/15 (0%)	5/16 (30%)		
Oparcie rehabilitacyjne po 76 tyg.	5/15 (33%)	12/16 (75%)		
Objawy uboczne	Przejęściowe	Uszkodzenie wątroby hiperglikemia	8/13 (62%)	3/12 (25%)
Wyniki leczenia	Bardzo korzystne	Korzystne	Niekorzystne, porównywalne z placebo	



Ryc. 5. Orbitopatia Gravesa z owrzodzeniem rogówki. a) i b) przed leczeniem wytrzeszcz op-40 mm, ol-35 mm, owrzodzenie rogówki oka prawego, c) 1 miesiąc po dekompresji oczodołów wytrzeszcz op-15 mm, ol-8 mm



Ryc. 6. Orbitopatia Gravesa z neuropatią nerwu wzrokowego. a) przed leczeniem, b) zabieg chirurgicznej dekompresji oczodołów, c) 3 miesiące po zabiegu

17. Neuropatia nerwu wzrokowego wymaga natychmiastowego podania metyloprednizolonu dożylnie w dawce 0,5-1,0 g przez 3 kolejne dni lub co drugi dzień przez 1 tydzień. Jeżeli odpowiedź jest niezadawalająca w czasie 2 tygodni, konieczna jest pilna dekompresja chirurgiczna (ryc. 6). Ustąpienie neuropatii lub zadawalająca poprawa w czasie 2 tygodni skłania do kontynuowania korytkoterapii według schematu leczenia umiarkowanej/ciężkiej orbitopatii. Połączenie naczyniówki lub podwichnięcie gałki

ocznej wymaga natychmiastowej dekompresji chirurgicznej oczodołów.

18. Perspektywy leczenia orbitopatii tarczycowej ogniskują się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa innych leków immunosupresyjnych, takich jak mycophenolate i biologicznych, takich jak tocilizumab oraz p/c monoklonalnych przeciwciało receptorowi IGF1.

Dokumentacja zdjęciowa dotyczy chorych leczonych w Klinice Endokrynologii CMKP w Warszawie. Wszyscy chorzy wyrazili zgodę na publikację.

PIŚMIENNICTWO

- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM on behalf of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 9-26.
- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ et al.: Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18: 333-346.
- Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP et al.: Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 54: 391-398.
- Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L: Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 9-14.
- Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G et al.: Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 773-776.
- Marcocci C, Bartalena L: Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2013; 36 (10 suppl.): 15-20.
- Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M: Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5234-5240.
- Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W et al.: Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4454-4463.
- Bartalena L. 2010. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail. *Clinical Endocrinology* 73: 149-152.
- Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G: Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 102-108.
- Salvi M, Vannucchi G, Currò N et al.: Efficacy of B-Cell Targeted Therapy With Rituximab in Patients With Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2015; 100(2): 422-431.
- Stan MN, Garrity JA, Carranza BG et al: Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb; 100(2): 432-41.
- Boboridis KG, Uddin J, Mikropoulos DG et al.: Critical appraisal on orbital decompression for thyroid eye disease: a systematic review and literature search. *Adv Ther* 2015; 32: 595-611.
- Kazim M, Gold KG: A review of surgical techniques to correct upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 391-393.

otrzymano/received: 03.11.2016
zaakceptowano/accepted: 30.11.2016