



Postępowanie w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa

Komentarz i uzupełnienie do stanowiska EUGOGO

Tomasz Bednarczuk¹, Ewa Bar-Andziak¹, Alicja Hubalewska-Dydejczyk², Agata Waligórska², Maria Górską³, Janusz Myśliwiec³, Barbara Jarząb⁴, Regina Karcmarzyk⁵, Anna Zawadzka⁵, Dariusz Garmol⁵, Dariusz Kęćik⁶, Leszek Królicki⁷, Maria Teresa Płazińska⁷, Antoni Krzeski⁸, Barbara Krzyżanowska-Świniarska⁹, Andrzej Lewiński¹⁰, Andrzej Milewicz¹¹, Jacek Daroszewski¹¹, Ewa Płaczkiewicz-Jankowska¹², Krystyna Pilarska¹³, Maciej Skórski¹⁴, Wiesław Wiechno¹⁴, Jerzy Sowiński¹⁵, Anelli Syrenicz¹⁶, Jerzy Szaflik¹⁷, Hubert Wanyura¹⁸, Wojciech Zgliczyński¹⁹, Helena Jastrzębska¹⁹, Janusz Nauman²⁰

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁴Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

⁵Zakład Teleradioterapii, Centrum Onkologii — Instytut M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁶Katedra i Klinika Okulistyki I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁷Zakład Medycyny Nuklearnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁸Katedra i Klinika Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

⁹Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

¹⁰Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

¹¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami Akademii Medycznej we Wrocławiu

¹²Polski Instytut Evidence Based Medicine w Krakowie

¹³Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

¹⁴Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Chorób Klatki Piersiowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁵Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego

im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

¹⁶Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

¹⁷Katedra i Klinika Okulistyki II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁸Klinika Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

¹⁹Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

²⁰Zakład Badawczo-Lecznicy Endokrynologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN im. M. Mossakowskiego

Przedrukowano za zgodą z: *Medycyna Praktyczna* — wydanie specjalne 2009; 2: 107–128

Copyright by *Medycyna Praktyczna*

Wprowadzenie

Choroba Gravesa i Basedowa (ChGB) charakteryzuje się różnorodnym obrazem klinicznym, na który składają się objawy ze strony tarczycy, tkanek oczodołu, a niekiedy również skóry przedgolni oraz dystalnych paliczków rąk i stóp [1, 2]. Chorobie najczęściej towarzyszą objawy nadczynności tarczycy wywołane przeciwciałami łączącymi się i stymulującymi receptor dla tyreotropiny (TSH-R), w wyniku czego dochodzi do nadmiernej biosyntezy tyroksyny i trijodotyroniny. W leczeniu chorych na ChGB najtrudniejszym problemem

klinicznym nie jest jednak tyreotoksykoza, lecz objawy pozatarczycowe, a zwłaszcza orbitopatia (*Graves' orbitopathy* — GO).

Orbitopatia Gravesa (inne określenia spotykane w piśmiennictwie: oftalmopatia tarczycowa, oftalmopatia Gravesa, oftalmopatia naciekowo-obrzękowa, wytrzeszcz złośliwy, *thyroid associated orbitopathy* lub *thyroid-associated ophthalmopathy* — TAO, *thyroid eye disease* — TED, *Graves' ophthalmopathy* lub *Graves' orbitopathy* — GO) jest przewlekłym, autoimmunologicznym zapaleniem tkanek oczodołu (mięśni gałki ocznej i tkanki łącznej/tłuszczowej okołogałkowej), towarzyszącym



Prof. nadzw. dr hab. n. med. Tomasz Bednarczuk, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 28 71, faks: +48 22 599 19 75, e-mail: bednar@amwaw.edu.pl

głównie ChGB (w 90% przypadków), rzadziej chorobie Hashimoto (5%), lub też rozwijającym się u osób bez klinicznych objawów choroby tarczycy (5%). Częstość występowania GO u pacjentów z ChGB jest trudna do oceny; ustalenie rozpoznania zależy od definicji zmian ocznych i od zakresu wykonanych badań pomocniczych. Choć za pomocą czułych metod diagnostycznych (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) pewne cechy orbitopatii w postaci „utajonej” można stwierdzić u większości chorych, to tylko u około 25% zmiany oczne przyjmują postać orbitopatii naciekowo-obrzękowej (zapalenie tkanek miękkich okołogałkowych, wytrzeszcz i/lub zaburzenia ruchomości gałek ocznych). Klinicznie jawna GO w istotny sposób wpływa na pogorszenie jakości życia chorych [3]. U 3–5% chorych z ChGB zmiany oczne przyjmują postać orbitopatii, która się wiąże z ryzykiem utraty wzroku i trwałego inwalidztwa w przebiegu neuropatii nerwu wzrokowego lub owrządzenia rogówki. Niemożność skutecznego leczenia przyczynowego powoduje, że w terapii nadal stosujemy nieswoiste, znane od dziesięcioleci metody: glikokortykosteroidy, radioterapię i operacyjne odbarczenie oczodołu, które są obciążone licznymi działaniami niepożądanymi. Niestety wyniki tego leczenia są często niezadowalające i po ustąpieniu aktywnego okresu choroby pacjenci wymagają dalszego operacyjnego leczenia rehabilitacyjnego, w celu usunięcia lub zmniejszenia wytrzeszczu, oraz korekcji ustawienia gałek ocznych i powiek [4–10].

W ramach Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego utworzono międzynarodową grupę roboczą *European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO), reprezentowaną przez interdyscyplinarny zespół klinicystów z różnych ośrodków medycznych. Za swój główny cel specjaliści przyjęli udoskonalenie postępowania z pacjentami z GO na podstawie opublikowanych badań klinicznych. Jest to cel bardzo trudny ze względu na małą liczbę badań o wysokim stopniu wiarygodności (badania prospektywne z randomizacją). Jednym z najważniejszych ograniczeń dotychczasowych badań klinicznych jest częsty brak grupy kontrolnej otrzymującej placebo, ponieważ GO charakteryzuje samoograniczający przebieg. Ponadto badane grupy często były małe, niezbyt dobrze scharakteryzowane, a do oceny ciężkości i aktywności orbitopatii stosowano różne klasyfikacje. Pod patronatem EUGOGO w 2008 roku ukazały się zalecenia postępowania w GO [11]. Niestety wiele rekomendacji EUGOGO stanowią opinie zespołu ekspertów lub opinie uznanych autorytetów (klasa zalecenia IV, stopień wiarygodności danych C).

Leczenie orbitopatii tarczycowej (oprócz postaci łagodnej) powinno się prowadzić w ośrodkach referencyjnych, gdyż wymaga ono współpracy endokrynologa, okulisty, laryngologa, specjalisty chirurgii szczękowo-

wej, radioterapeuty, specjalisty medycyny nuklearnej i chirurga wyspecjalizowanego w chirurgii tarczycy. Ze względu na częsty brak jednoznacznych zaleceń opartych na wiarygodnych danych niezmiernie ważne w postępowaniu jest indywidualne doświadczenie poszczególnych ośrodków. Ponadto postępowanie musi również uwzględniać czynnik ekonomiczny i możliwości administracyjne. Należy podkreślić, że polscy naukowcy wnieśli znaczący wkład do badań dotyczących patogenezy, diagnostyki i leczenia GO, a doświadczenia polskich ośrodków w większości pokrywają się ze stanowiskiem EUGOGO.

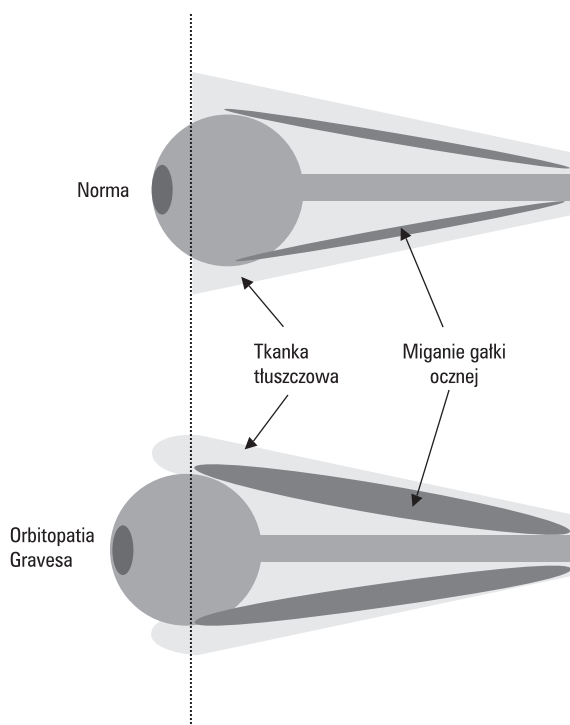
Etiopatogeneza orbitopatii

Wybór optymalnego postępowania w GO musi wynikać ze zrozumienia podstaw etiopatogenezy zmian ocznych. Intensywne badania prowadzone w ostatnich latach pozwoliły lepiej zrozumieć patogenezę orbitopatii. Szczególny związek pomiędzy nadczynnością tarczycy a GO można tłumaczyć występowaniem wspólnego autoantygeny, znajdującego się w tarczycy i w tkankach pozagałkowych. Wiele badań sugeruje, że wspólnym antygenem może być TSH-R, znajdujący się na powierzchni subpopulacji fibroblastów oczodołowych — preadipocytów (komórki zdolne do różnicowania się w komórki tłuszczowe).

Badania histologiczne wskazują, że miejscem toczącego się zapalenia w GO jest tkanka łączna tłuszczowa okołogałkowa oraz tkanka łączna włóknista mięśni gałki ocznej: omięsna (*perimysium*) oraz śródmięsna (*endomygium*) [12]. Główne zmiany stwierdzane w tych tkankach polegają na:

- 1) nacieczeniu przez komórki jednojądrowe, głównie przez limfocyty T, a w mniejszym stopniu przez komórki plazmatyczne wydzielające przeciwciała, komórki tuczne i makrofagi;
- 2) obrzęku mięśni gałki ocznej, spowodowanym nagromadzeniem glikozaminoglikanów;
- 3) rozplemie tkanki tłuszczowej okołogałkowej;
- 4) włóknieniu mięśni i tkanki łącznej okołogałkowej w końcowej fazie choroby.

Większość objawów GO jest następstwem procesu zapalnego toczącego się w tkankach pozagałkowych. Jednym z podstawowych objawów GO jest wytrzeszcz, spowodowany powiększeniem objętości (obrzękiem) mięśni gałki ocznej i/lub rozplemem tkanki tłuszczowej oczodołu (ryc. 1). Zwiększenie objętości tkanek pozagałkowych wewnątrz oczodołu powoduje wzrost ciśnienia śródoczodołowego i następnie nadmierne wysunięcie gałek ocznych poza brzozy kostne oczodołów. Powiększone tkanki upośledzają również odpływ żylny i limfatyczny z oczodołu, prowadząc do obrzęku tkanek miękkich. Proces zapalny w obrębie mięśni oka

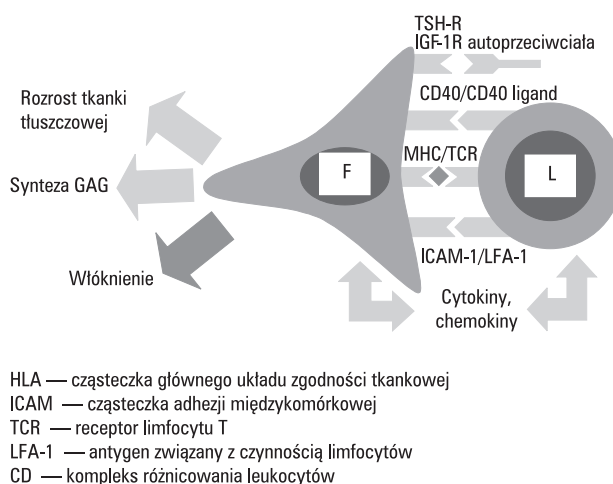


Rycina 1. Patomechanizm wytrzeszczu w orbitopatii Gravesa

w fazie aktywnej zapalenia powoduje upośledzenie precyzyjnych mechanizmów koordynujących skoordynowany ruch gałek ocznych, prowadząc do różnych objawów: od podwójnego widzenia o różnym stopniu nasilenia po oftalmoplegię. Powiększone mięśnie mogą uciskać na pęczek naczyniowo-nerwowy, w szczyście oczodołu prowadząc do neuropatii nerwu wzrokowego. W przypadku znacznego wytrzeszczu opisywano również „rozciąganie” nerwu wzrokowego (*optic nerve stretch*). W fazie nieaktywnej zapalenia dochodzi do włóknienia mięśni oka i utrwalenia się zaburzeń ruchomości gałek ocznych oraz upośledzenia widzenia.

U podłoża patogenezy GO leży aktywacja fibroblastów (ryc. 2). Fibroblasty z tkanek oczodołowych różnią się morfologicznie i czynnościowo od fibroblastów z innych narządów, co może tłumaczyć lokalizację zapalenia w oczodole. W okresie „aktywnym” choroby dochodzi do różnicowania fibroblastów oczodołowych w komórki tłuszczowe, co doprowadza do rozplemu tkanki tłuszczowej. Powiększenie mięśni gałki ocznej oraz tkanki łącznej/tłuszczowej wynika również z obrzęku, spowodowanego nagromadzeniem w macierzy pozakomórkowej hydrofilowych glikozaminoglikanów. Do nadmiernej produkcji glikozaminoglikanów prowadzą różne mechanizmy [13–17].

Stymulacja cytokinami. Fibroblasty oczodołowe są bardzo wrażliwe na stymulację cytokinami. Badania *in vitro* wskazują, że cytokiny wydzielane przez leukocyty w aktywnej fazie zapalenia, takie jak: interferon γ



HLA — cząsteczka głównego układu zgodności tkankowej
 ICAM — cząsteczka adhezji międzykomórkowej
 TCR — receptor limfocyty T
 LFA-1 — antygen związany z czynnością limfocytów
 CD — kompleks różnicowania leukocytów

Rycina 2. Aktywacja fibroblastów w orbitopatii Gravesa

(IFN- γ), interleukina 1 α (IL-1 α) i leukoregulina silnie pobudzają syntezę glikozaminoglikanów, i że proces ten można zahamować podaniem glikokortykosteroidów. Te cytokiny oraz czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α) wpływają również na ekspresję ważnych czynników immunomodulacyjnych, takich jak: HLA-DR, CD40 oraz cząsteczki adhezyjne (np. cząsteczka przylegania międzykomórkowego 1 — ICAM-1) na powierzchni komórek śródbłonna, fibroblastach, włóknienkach mięśniowych lub komórkach tłuszczowych.

Interakcje CD40/CD40 ligand. Bezpośrednie interakcje między fibroblastami a leukocytami (głównie limfocytami T lub komórkami tucznyimi) za pośrednictwem układu CD40/CD40 ligand biorą również udział w produkcji glikozaminoglikanów.

Autoprzeciwiła. Kolejnym mechanizmem prowadzącym do nadmiernej syntezy glikozaminoglikanów jest aktywacja przez autoprzeciwiła receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1). Rola innych autoprzeciwił skierowanych przeciwko innym antygenom tkanki łącznej i antygenom mięśniowym pozostaje nieznana [18, 19].

W fazie ustępowania zapalenia dochodzi do włóknienia mięśni oka i tkanki łącznej okołogałkowej. Glikokortykosteroidy nie hamują nadmiernej produkcji włókien kolagenowych przez fibroblasty.

Przebieg orbitopatii jest bardzo różnorodny. Nieliczne badania analizujące przebieg naturalny GO sugerują, że u około 65% chorych dochodzi do samoistnej poprawy (jednak nawet wówczas stan narządu wzroku nie powraca zwykle do normy), u około 20% chorych objawy oczne nie ulegają zmianie w ciągu roku, a u 15% chorych dochodzi do istotnego pogorszenia. Ponadto w trakcie leczenia immunosupresyjnego można obserwować remisje i nawroty. Pomimo znacznego postępu w rozumieniu patogenezy orbitopatii jej wy-

stąpienie, przebieg kliniczny i stopień zaawansowania są nadal trudne do przewidzenia. Duże znaczenie ma wczesna identyfikacja chorych zagrożonych nasiloną postacią GO, gdyż skuteczna (być może radykalna) terapia nadczynności tarczycy, dokładna obserwacja i intensywne leczenie wczesnych zmian ocznych mogą znacznie złagodzić przebieg orbitopatii. Dotychczas najlepiej udokumentowano związek GO z kilkoma czynnikami środowiskowymi (palenie papierosów, leczenie radiojodem) i endogennymi (podeszły wiek, płeć męska oraz stężenie przeciwciał przeciwko receptorowi TSH) [20].

- 1) Palenie tytoniu. Największą wagę przywiązuje się do palenia tytoniu, ponieważ wykazano silny związek pomiędzy liczbą wypalanych papierosów a ryzykiem rozwoju orbitopatii (OR = 4,4, 95% CI: 2,9–6,7), nasileniem zmian ocznych i wynikami leczenia immunosupresyjnego. Zawsze należy pouczyć pacjenta z ChGB o konieczności bezwzględnego zaprzestania palenia tytoniu. Takie postępowanie można uznać za profilaktykę rozwoju GO, jak i wspomagające leczenie klinicznie jawnej orbitopatii [21].
- 2) Terapia jodem promieniotwórczym. Metoda leczenia nadczynności tarczycy może również wpływać na przebieg orbitopatii. Obecnie się uważa, że leczenie radiojodem w małym stopniu predysponuje do rozwoju GO, ale może pogorszyć przebieg już istniejącej orbitopatii. Leczenie zachowawcze tyreostatykami i leczenie operacyjne nie wpływają w istotny sposób na rozwój orbitopatii. Istotne jest jednak osiągnięcie trwałej eutyreozy, gdyż zarówno niedoczynność tarczycy, jak i nawrót nadczynności mogą wpływać na nasilenie objawów ocznych.
- 3) Wiek. Zaawansowaną postać orbitopatii rzadko obserwuje się u dzieci, natomiast częściej stwierdza się ją u osób po 50. rż.
- 4) Płeć. Choć ChGB częściej dotyka kobiet niż mężczyzn, to stosunkowo więcej mężczyzn choruje na ciężką oftalmopatię. Nie wiadomo jednak, czy wiąże się to z ich trybem życia i narażeniem na określone czynniki środowiskowe (np. palenie tytoniu), z ochronnym wpływem estrogenów u kobiet, czy z czynnikami genetycznymi predysponującymi mężczyzn do zmian ocznych.
- 5) Autoprzeciwciała przeciwko receptorowi dla TSH [22]. Duże stężenie przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH (> 10 IU/ml) około 6 miesięcy po wystąpieniu pierwszych objawów ocznych jest niezależnym od palenia i wieku, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym przebiegu orbitopatii. Nie stwierdzono jednoznacznych korelacji między stężeniem przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO) i przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) a rozwojem lub przebiegiem GO.

Diagnostyka orbitopatii tarczycowej

Nie ma jednoznacznych kryteriów rozpoznania GO; decyduje łączna interpretacja obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych i obrazowych (biopsje tkanek oczodołu wykonuje się obecnie bardzo rzadko). Rozpoznanie GO można ustalić (bez konieczności wykonywania badań obrazowych), jeżeli typowe, obustronne objawy GO współistnieją z nadczynnością tarczycy. Wątpliwości mogą budzić przypadki, w których się stwierdza:

- 1) Zmiany oczne bez nadczynności tarczycy. Najczęściej (w ok. 70%) orbitopatia ujawnia się w ciągu 18 miesięcy od rozpoznania nadczynności tarczycy. Należy jednak pamiętać, że zmiany oczne mogą się ujawnić wcześniej lub przebiegać bez nadczynności tarczycy (*euthyroid Graves' orbitopathy*) albo z niedoczynnością tarczycy (w trakcie leczenia ChGB lub w przebiegu choroby Hashimoto). W każdym przypadku należy dokonać oceny stanu czynnościowego tarczycy (oznaczenia TSH, FT4 i ewentualnie FT3). Bardzo istotne jest również oznaczenie przeciwciał przeciwko TSH-R.

Na podstawie stężenia tych przeciwciał można nie tylko rozpoznać ChGB i *euthyroid Graves' orbitopathy*, ale również prognozować przebieg zmian ocznych oraz prawdopodobieństwo uzyskania trwałej remisji podczas leczenia nadczynności tarczycy tyreostatykami. Ultrasonografia (USG) tarczycy, oznaczenie przeciwciał anty-TPO i anty-TG mają mniejszą wartość diagnostyczną i służą jedynie do rozpoznania autoimmunologicznej choroby tarczycy.

- 2) Asymetryczne zmiany oczne, a zwłaszcza asymetryczny wytrzeszcz. GO jest najczęstszą przyczyną wytrzeszczu u dorosłych. U osób bez zaburzeń czynności tarczycy, bez wykładników autoimmunologicznej choroby tarczycy lub z jednostronnym wytrzeszczem zawsze konieczne jest różnicowanie z guzami oczodołu, chorobami naczyń i innymi stanami zapalnymi oczodołu (tab. I). Ważną metodą różnicowania tych patologii są badania obrazowe: USG, rezonans magnetyczny (MR), tomografia komputerowa (TK), angiografia metodą MR (angio-MR), angiografia metodą TK (angio-TK) czy też arteriografia szyjna. Prawdziwa jednostronna GO występuje rzadko (ok. 5%); za pomocą czułych metod diagnostycznych (USG, TK i MR) pewne cechy orbitopatii (zgrubienie mięśni) najczęściej stwierdza się obustronnie.

W przypadkach objawów ograniczonych do mięśni ocznych, powiek (retrakcja lub opadanie powieki górnej) lub neuropatii nerwu wzrokowego w różnicowaniu należy uwzględnić przyczyny neurologiczne. Należy szczególnie pamiętać o możliwości współistnienia ChGB z innymi chorobami autoimmunologicznymi, na przykład z miastenią (*myasthenia gravis*).

Tabela I. Diagnostyka różnicowa wytrzeszczu [13, 23, 44, 51]

1. Guzy wewnątrzczaszkowe i oczodołu
— guzy pierwotne
• dorośli: oponiak nerwu wzrokowego, oponiak grzebienia kości klinowej, chłoniak, naczyniak jamisty
• dzieci: mięśniakomięsak (<i>rhabdomyosarcoma</i>), naczyniak włósniczkowy, torbiel skórzasta (<i>cystis dermoidalis</i>)
— przerzuty nowotworowe
— guzy gruczolu łzowego
2. Choroby naczyń
— przetoka szyjno-jamista
— zakrzep zatoki jamistej
— krwaki pourazowe oczodołu
3. Choroby zapalne oczodołu i zatok przynosowych
— zakażenia bakteryjne, grzybicze, pasożytnicze (włośnica)
— idiopatyczne zapalenie tkanek oczodołu (guz rzekomy)
— torbiel śluzowa (śluzowiak, <i>mucocele</i>)
4. Inne
— histocytoza z komórek Langerhansa
— sarkoidoza
— ziarniniakowatość Wegenera
— choroba Pageta czaszki
— choroba Cushinga
— marskość wątroby

3) Brak poprawy lub pogorszenie zmian ocznych podczas terapii glikokortykosteroidami.

Rozpoznanie ChGB lub choroby autoimmunologicznej tarczycy nie wyklucza współistnienia innej przyczyny zmian ocznych. W każdym przypadku nietypowego przebiegu GO konieczna jest weryfikacja rozpoznania.

Ocena zaawansowania orbitopatii

Określenie stopnia zaawansowania GO zależy od oceny kilku kategorii objawów, które tradycyjnie opisuje

się według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego NOSPECS (tab. II). Nazwa klasyfikacji pochodzi od pierwszych liter angielskich nazw poszczególnych kategorii objawów.

Klasyfikację NOSPECS można utrzymać do celów dydaktycznych, ale posługiwanie się nią nie wystarcza już do celów klinicznych i badawczych. EUGOGO zalecił szczegółowe opisywanie objawów z poszczególnych kategorii przy użyciu mierzalnych, ściśle określonych parametrów (dokładne instrukcje badania przedmiotowego oraz atlas ze zdjęciami objawów ocznych dostępne są na stronie internetowej www.eugogo.org). W każdym przypadku GO konieczna jest konsultacja okulistyczna. Standard badania chorego z GO przedstawiono w tabeli III. Ocenę narządu wzroku przeprowadza się oddzielnie dla każdego oka.

Objawy ze strony powiek

Najczęstszym objawem ocznym u chorych z ChGB jest retrakcja powieki górnej (objaw Dalrymple'a), powodująca charakterystyczny wyraz „przerażenia” (ryc. 3).

Retrakcja powieki górnej może być spowodowana:

- 1) nadmierną stymulacją układu współczulnego i skurczem mięśnia tarczowego górnego (Müllera) zbudowanego z mięśniówki gładkiej (retrakcja powieki górnej może się pojawić w każdej postaci nadczynności tarczycy i zazwyczaj cofa się wraz z ustępowaniem hipertyreozy);
- 2) wytrzeszczem;
- 3) zmianami pozapalnymi i włóknieniem mięśnia dźwigacza powieki górnej i mięśnia Müllera (wówczas może mieć przewlekły charakter i nie ustępuje wraz z opanowaniem nadczynności tarczycy).

Podobnie objaw Graefego (przy patrzeniu ku dołowi, opóźnienie ruchu powieki górnej w stosunku do gałki

Tabela II. Uproszczona klasyfikacja NOSPECS

Klasa	Nazwa angielska kategorii objawów	Opis objawów
0	No signs or symptoms	Bez dolegliwości i objawów orbitopatii
1	Only signs, no symptoms	Bez dolegliwości, jedynie objawy przedmiotowe ograniczone do retrakcji powieki górnej, nienadążania ruchu powieki za ruchem gałki ocznej i nadmiernego rozszerzenia szpar powiekowych sprawiającego wrażenie nadmiernego wpatrywania się
2	Soft-tissue involvement	Zajęcie tkanek miękkich (dolegliwości i objawy przedmiotowe): światłowstręt, łzawienie, pieczenie i ból pozagałkowy, nastrzyk, obrzęk powiek i spojówek, stan zapalny mięśnia łzowego
3	Proptosis	Wytrzeszcz
4	Extraocular muscle involvement	Zajęcie mięśni zewnątrzgałkowych: dwojenie, upośledzenie ruchomości gałek ocznych, zez
5	Corneal involvement	Zajęcie rogówki: ubytki nabłonka, owrzodzenia, zmętnienie, martwica, perforacja; objawy: ból, pogorszenie ostrości wzroku
6	Sight loss due to optic nerve involvement	Neuropatia nerwu wzrokowego: upośledzenie widzenia barw („szarzenie”, „płowienie” obrazu) pogorszenie ostrości wzroku, ubytki pola widzenia, ślepotą; zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego w badaniu dna oczu

Tabela III. Badanie kliniczne chorego z GO^a

1. Wywiad

- ból gałki ocznej lub ból zlokalizowany zagałkowo (uczucie „wypychania gałki”)
- ból przy ruchach gałki ocznej
- nadmierne łzawienie
- światłowstręt
- uczucie „obecności piasku pod powiekami”
- podwójne widzenie (0 — bez podwójnego widzenia, 1 — przemijające, sporadyczne przy zmęczeniu, 2 — niestałe, przy skrajnych ruchach gałki, 3 — stałe przy patrzeniu na wprost lub czytaniu)
- pogorszenie ostrości wzroku nieulegające poprawie po mrugnieniu lub zakryciu drugiego oka, upośledzenie widzenia barw („szarzenie” lub „płowienie” obrazu)
- współistniejące choroby, m.in. cukrzyca, zaćma, jaskra
- palenie tytoniu
- ankieta oceniająca wpływ orbitopatii na jakość życia (dostępna na www.eugogo.org)

2. Badanie przedmiotowe

A. Szpara powiekowa:

- szerokość szpary powiekowej (w mm)
- retrakcja powieki górnej (\pm mm), retrakcja powieki dolnej (\pm mm)
- niedomykanie powiek (*lagophthalmos*), jeśli tak – czy widoczna jest rogówka i czy obecne jest zjawisko Bella

B. Objawy ze strony tkanek miękkich:

- obrzęk powiek (nieobecny/śladowy, średni, duży)
- zaczerwienie powiek (obecne/nieobecne)
- obrzęk spojówek (*chemosis*) (obecne/nieobecne)
- zaczerwienienie spojówek (obecne/nieobecne)
- stan zapalny (obrzęk i zaczerwienienie) mięska łzowego lub fałdu półksiężycowatego spojówki (obecny/nieobecny)

C. Wytrzeszcz (np. pomiar za pomocą egzoftalmometru Hertla; należy zanotować rozstaw i kolejne badania wykonywać przy tej samej odległości pomiędzy krawędziami oczodołów)

D. Ruchomość gałek ocznych:

- przymusowe ustawienie gałek ocznych
- ograniczenie ruchomości (np. badanie na ekranie Hessa)

E. Zmiany w obrębie rogówki (nieobecne/ogniskowa keratopatia/owrzodzenie)

F. Neuropatia nerwu wzrokowego:

- ostrość wzroku przy użyciu tablic Snellena
- badanie dna oczu — ocena tarczy nerwu wzrokowego, fałdów naczyniówki (*chorioidal folds*)
- widzenie barw (np. przy użyciu tablic Ishihary)
- defekt względnego odruchu źrenicznego (obecny/nieobecny)
- badanie pola widzenia

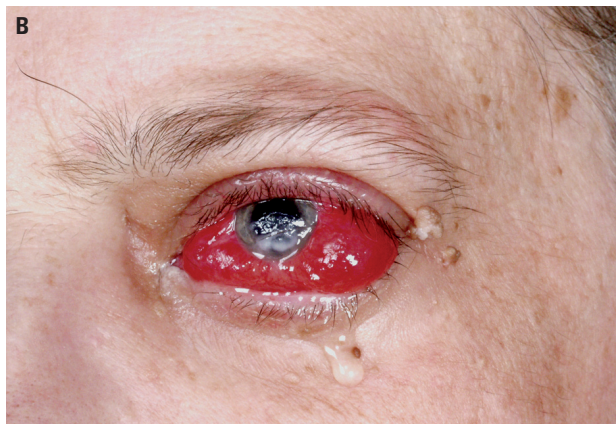
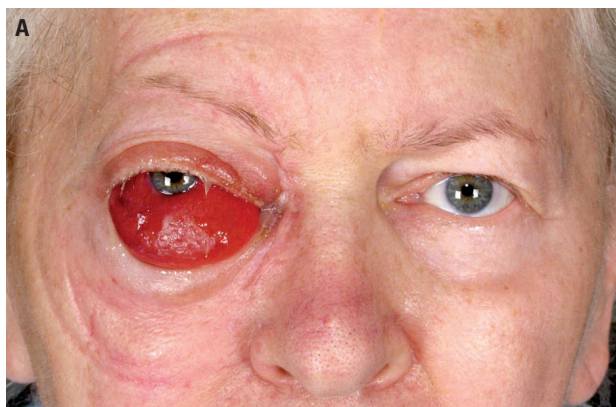
G. Ciśnienie śródgałkowe przy patrzeniu na wprost

^a według formularza do oceny klinicznej dostępnego na stronie internetowej www.eugogo.org/download/initialCRF



Rycina 3. Retrakcja powieki górnej

ocznej i uwidocznienie rąbka twardówki nad rogówką) i objaw Kochera (przy patrzeniu ku górze, opóźnienie ruchu gałki ocznej w stosunku do uniesionej powieki górnej i uwidocznienie rąbka twardówki nad rogówką) mogą występować w każdej postaci nadczynności tarczycy. Powyższe objawy związane z retrakcją powiek nie upośledzają zdolności widzenia i nie stwarzają zagrożenia utraty wzroku, ale przetrwałe zmiany mogą istotnie wpływać na samoocenę chorych i jakość ich życia — wówczas należy rozważyć leczenie operacyjne w fazie nieaktywnej GO. Bardzo ważne jest jednak, aby u wszystkich chorych z poszerzeniem szpary powiekowej, retrakcją powiek i/lub wytrzeszczem badać domykanie powiek oraz zjawisko Bella (ochronny ruch gałek ocznych ku górze przy zamykaniu powiek). Nie-



Rycina 4. A — zajęcie tkanek miękkich w orbitopatii Gravesa. B — zajęcie tkanek miękkich i uszkodzenie rogówki

domykalność powiek oraz brak odruchu Bella są istotnymi czynnikami ryzyka uszkodzenia rogówki.

Objawy ze strony tkanek miękkich

Objawy zajęcia tkanek miękkich oczodołu stanowią dla chorego dokuczliwy problem, ale rzadko stwarzają realne zagrożenie dla narządu wzroku (ryc. 4). Istotnym problemem w opisywaniu zmian ze strony tkanek miękkich jest ich ilościowa ocena, gdyż zgodność badania klinicznego przeprowadzonego przez różnych lekarzy może być mała [27]. W ujednoczeniu systemu ocen może pomóc korzystanie z atlasu zdjęć umieszczonego na stronie internetowej EUGOGO (www.eugogo.org).

Wytrzeszcz

Wytrzeszcz, pojawiający się u około 25% chorych z ChGB, definiuje się jako wysunięcie gałki ocznej poza brzegi kostne oczodołu ponad normę dla danej populacji (ogólnie uznana górna granica normy dla rasy białej wynosi 20 mm; ryc. 5). Pomiaru wytrzeszczu należy dokonywać za pomocą egzoftalmometru (np. Hertla). Wytrzeszcz rzekomy występuje między innymi w przypadkach:



Rycina 5. Wytrzeszcz

- 1) powiększenia gałki ocznej (np. w krótkowzroczności);
- 2) asymetrii szpary powiekowej (retrakcja powieki lub opadnięcie powieki po drugiej stronie);
- 3) zapadnięcia gałki ocznej (*enophthalmus*) po drugiej stronie.

Dla większości chorych wytrzeszcz stanowi dokuczliwy problem kosmetyczny. Ponadto u niektórych chorych może się wiązać z niedomykaniem powiek i upośledzeniem mechanizmów ochrony rogówki przed wysychaniem. Objaw ten rzadko ulega samoistnej remisji i słabo odpowiada na leczenie immunosupresyjne.

Ruchomość gałek ocznych

Mięśniem najczęściej objętym zapaleniem w GO jest mięsień prosty dolny, co ogranicza spoglądanie ku górze (ryc. 6A) i powoduje charakterystyczne odchylenie głowy do tyłu przy patrzeniu na wprost (ryc. 4). W drugiej kolejności zapalenie obejmuje zwykle mięsień prosty przyśrodkowy, co upośledza patrzenie w bok i może prowadzić do powstania zezia zbieżnego (esotropia; ryc. 6B). Izolowane zajęcie mięśnia prostego bocznego właściwie nie występuje w GO.

Głównym objawem zajęcia mięśni poruszających gałkę oczną jest podwójne widzenie o różnym stopniu nasilenia (tab. III). W najcięższych przypadkach podwójne widzenie występuje stale przy patrzeniu na wprost lub przy próbie czytania. Innym objawem wskazującym na zajęcie mięśni oka jest objaw Moebiusa (upośledzenie konwergencji). W okresie aktywnym GO może również dochodzić do silnego bólu występującego w spoczynku lub przy ruchach gałek ocznych. Objawy zajęcia mięśni ocznych zmniejszają się pod wpływem leczenia immunosupresyjnego i przeciwzapalnego (kortykoterapia, radioterapia), ale mają dużą skłonność do nawrotów po przerwaniu leczenia lub podczas zmniejszania dawek leków.



Rycina 6. Zającie mięśni ocznych. A — zaburzona ruchomość gałek ocznych przy patrzeniu ku górze; B — zez zbieżny

Uszkodzenie rogówki

Zającie rogówki jest powikłaniem GO potencjalnie zagrożającym ślepotą (ryc. 4B). Niedomykanie powiek, wytrzeszcz i upośledzona czynność gruczołów łzowych mogą powodować wysychanie rogówki, powstawanie procesu zapalnego, tworzenie się nadżerek, owrzodzeń, a w skrajnych przypadkach perforację rogówki. Stąd też u każdego chorego z nasilonymi objawami orbitopatii należy przeprowadzić dokładne badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej.

Zającie nerwu wzrokowego (dystyroid optic neuropathy — DON)

Rozpoznanie neuropatii nerwu wzrokowego nie jest łatwe. Należy podkreślić, że nie ma jednoznacznej korelacji pomiędzy stopniem zajęcia tkanek miękkich,

wytrzeszczu, zaburzeń ruchomości gałek ocznych a wystąpieniem neuropatii. Ponadto u około 50% chorych z neuropatią obraz dna oka może być prawidłowy (ale stwierdzenie obrzęku tarczy nerwu wzrokowego silnie wskazuje na neuropatię). Z tych powodów badanie ostrości wzroku, widzenia barw oraz względnego odruchu na światło powinno się wykonywać podczas każdej wizyty okulistycznej. Według EUGOGO najbardziej przydatne w rozpoznaniu neuropatii nerwu wzrokowego są: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaburzenie widzenia barw oraz badania obrazowe (TK lub MR) ukazujące ucisk pęczka naczyniowo-nerwowego przez pogrubiałe mięśnie oka. Niekiedy wykonuje się badanie wzrokowych potencjałów wywołanych, stanowiące czułą metodę wykrywania neuropatii [28, 29].

Ciśnienie śródgałkowe

U około 25% chorych z orbitopatią obserwuje się wzrost ciśnienia śródgałkowego [30]. Jego pomiar przy patrzeniu na wprost jest niezbędnym elementem badania okulistycznego w każdym przypadku orbitopatii. Wzrost ciśnienia śródgałkowego przy spojrzeniu ku górze jest czułym objawem świadczącym o zajęciu mięśni gałki ocznej w GO.

EUGOGO zaleca stosowanie klasyfikacji stopnia zaawansowania GO opartej na powyższym badaniu klinicznym (tab. IV). Wielką zaletą tej klasyfikacji jest jej prostota, przejrzystość oraz zawarte sugestie postępowania terapeutycznego. Można jedynie zwrócić uwagę, że o ile rozpoznanie i leczenie GO zagrożającej utratą wzroku i GO łagodnej nie budzą wątpliwości, o tyle grupa GO umiarkowanej i ciężkiej jest bardzo różnorodna: od chorych wyłącznie z retrakcją ≥ 2 mm do chorych ze znacznym wytrzeszczem i stałym podwójnym widzeniem. Wydaje się, że decyzje terapeutyczne w tej grupie muszą być bardzo rozważne i podejmowane indywidualnie.

Tabela IV. Klasyfikacja ciężkości orbitopatii tarczycowej wg EUGOGO

Stopień zaawansowania	Objawy kliniczne	Leczenie
Orbitopatia zagrażająca utratą wzroku	Neuropatia nerwu wzrokowego i/lub uszkodzenie rogówki	Konieczne jest natychmiastowe leczenie
Orbitopatia umiarkowana do ciężkiej	Zwykle występuje ≥ 1 z następujących objawów: — retrakcja powiek ≥ 2 mm — umiarkowane lub zaawansowane zającie tkanek miękkich oczodołu — wytrzeszcz ≥ 3 mm ponad normę odpowiednią dla rasy i płci — niestałe lub stałe podwójne widzenie	Ta postać orbitopatii nie zagraża utratą wzroku, ale znacznie pogarsza jakość życia pacjentów, dlatego uzasadnione jest podjęcie leczenia immunosupresyjnego (jeśli choroba jest aktywna) lub operacyjnego (jeśli choroba nie jest aktywna)
Orbitopatia łagodna	Zwykle występuje ≥ 1 z następujących objawów: — niewielka retrakcja powiek (< 2 mm) — niewielkie zającie tkanek miękkich oczodołu — wytrzeszcz < 3 mm ponad normę odpowiednią dla rasy i płci — przemijające podwójne widzenie lub jego brak — zmiany rogówkowe ustępujące pod wpływem środków nawilżających	Objawy choroby nie wpływają istotnie na życie codzienne i nie uzasadniają leczenia immunosupresyjnego ani operacyjnego

Tabela V. Kliniczny wskaźnik aktywności orbitopatii (Clinical Activity Score — CAS) wg Mourits i wsp.

Kategoria	Nr	Objaw kliniczny
Ból	1.	Ból zlokalizowany zagłokowo
	2.	Ból przy ruchach gałki ocznej ku górze lub ku dołowi
Zaczerwienienie	3.	Zaczerwienienie powiek
	4.	Rozlane zaczerwienienie spojówek
Obrzęk	5.	Obrzęk powiek
	6.	Obrzęk spojówek gałkowych (<i>chemosis</i>)
	7.	Obrzęk mięska łzowego ^a
	8.	Narastanie wytrzeszczu o ≥ 2 mm w okresie 1–3 miesięcy ^b
Upośledzenie czynności	9.	Zmniejszenie ruchomości gałek ocznych w którymkolwiek kierunku o ≥ 5 stopni w okresie 1–3 miesięcy ^b
	10.	Zmniejszenie ostrości wzroku o ≥ 1 rzęd na tablicy Snellena w okresie 1–3 miesięcy ^b

^awg EUGOGO 2008 — stan zapalny mięska łzowego lub fałdu półksiężycowatego spojówki; ^bpunkty, które nie zostały ujęte w klasyfikacji EUGOGO

Ocena aktywności orbitopatii

Niestety nie opracowano dotychczas idealnych metod oceny aktywności procesu zapalnego w orbitopatii. Stosuje się zatem kombinacje parametrów opartych na objawach klinicznych, wynikach badań obrazowych oraz różnych badań laboratoryjnych, w zależności od doświadczeń danego ośrodka.

Do najczęściej używanych kryteriów aktywności należy skala CAS (*Clinical Activity Score*). W 1989 roku Mourits i wsp. zaproponowali klasyfikację opierającą się na podstawowych objawach klinicznych, charakteryzujących stan zapalny (ból, zaczerwienienie, obrzęk i upośledzenie funkcji; tab. V). Wystąpienie każdego z 10 objawów było oceniane jednym punktem. Uzyskanie powyżej 4 punktów świadczyło o tym, że zapalenie w tkankach pozagałkowych jest aktywne i że wdrożone leczenie immunosupresyjne może przynieść pożądany skutek. Obecnie EUGOGO zaleca posługiwanie

się 7-punktową skalą CAS (zbieżną z siedmioma pierwszymi punktami oryginalnej skali CAS). Niewielkiej modyfikacji uległ też punkt 7. — należy ocenić nie tylko obrzęk mięska łzowego, lecz stan zapalny (obrzęk i zaczerwienienie) mięska łzowego lub fałdu półksiężycowatego spojówki. O aktywności procesu zapalnego świadczy wskaźnik CAS $\geq 3/7$.

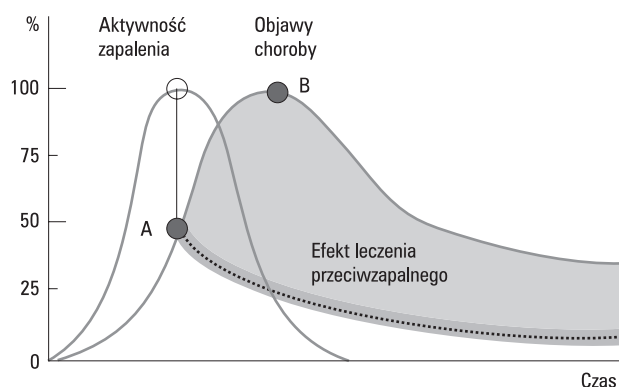
Rekomendacje EUGOGO nie zawierają informacji na temat badań dodatkowych służących do oceny aktywności GO. Do badań obrazowych wykonywanych w tym celu należy przede wszystkim badanie metodą MR. Ocena czasu relaksacji w prezentacji T₂-zależnej pozwala na uwidocznienie ognisk zapalnych (obrzęku) w obrębie tkanek pozagałkowych. Wykonanie MR może być szczególnie istotne przed leczeniem operacyjnym obejmującym mięśnie oka, w celu wykluczenia aktywnej fazy GO. Ponadto badanie MR pozwala uwidocznić ucisk powiększonych mięśni na pęczek naczyniowo-nerwowy w tylnych częściach oczodołu (tab. VI). Na podstawie badania TK można rozpoznać orbitopatię tarczycową z uciskiem lub bez ucisku na nerw wzrokowy. Ponadto badanie TK dobrze obrazuje struktury kostne oczodołu (co jest szczególnie ważne przed planowaną operacją dekompresji). TK nie służy jednak do oceny aktywności zapalenia. U chorych z nadczynnością tarczycy nie należy podawać środków cieniujących zawierających jod. Ultrasonografia oczodołów służy również do rozpoznania GO, ale jest badaniem zbyt subiektywnym — ocena aktywności zmian zapalnych w mięśniach ocznych zależy w dużym stopniu od doświadczenia badającego. Inne badania przeprowadza się rzadziej: scyntygrafia ze znakowanymi analogami somatostatyny lub PET pomimo swoich zalet są drogimi badaniami [31, 32].

Dotychczas proponowano wykorzystanie szeregu parametrów laboratoryjnych do oceny aktywności orbitopatii, na przykład stężenie glikozaminoglikanów w surowicy lub w moczu, stężenia różnych czynników immunomodulujących (np. interleukin, cząsteczek adhezyjnych). Żadna z metod nie okazała się jednak wystarczająco czuła i swoista, i nie została powszechnie zaakceptowana [15, 33–35].

Tabela VI. Przydatność badań obrazowych w orbitopatii tarczycowej

Badanie	Rozpoznanie orbitopatii tarczycowej	Ocena aktywności orbitopatii	Diagnostyka neuropatii nerwu wzrokowego	Ocena struktur kostnych oczodołu
TK	Tak	Nie	Tak	Tak
MR	Tak	Tak	Tak	Nie
USG	Tak	Tak?	Nie?	Nie
Scyntygrafia, PET	Nie	Tak	Nie	Nie

MR — rezonans magnetyczny, PET — pozytronowa tomografia emisyjna, TK — tomografia komputerowa, USG — ultrasonografia



Rycina 7. Naturalny przebieg orbitopatii Gravesa i korzyści wczesnego leczenia immunosupresyjnego. Przedruk z: Jarzab B. Orbitopatia tarczycowa. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. T. 1. Kraków, Medycyna Praktyczna, 2005: ryc. IV.B.3–12 (DVD)

Ogólne zasady leczenia orbitopatii tarczycowej

1. Leczenie GO nie jest skuteczne bez wcześniejszego wyrównania czynności tarczycy. Uzyskanie trwałej eutyreozy, bez nawrotów nadczynności tarczycy lub okresów niedoczynności tarczycy, może spowodować znaczne złagodzenie orbitopatii.
2. Przed podjęciem decyzji o leczeniu należy zawsze ocenić nasilenie objawów ocznych, ryzyko ciężkich powikłań oraz związane z orbitopatią problemy w życiu zawodowym i osobistym.
3. Drugim czynnikiem, który należy bezwzględnie ocenić, jest aktywność procesu zapalnego. Leczenie immunosupresyjne i/lub napromienianie oczodołów stosuje się tylko w fazie aktywnej zmian ocznych. Podejmowanie prób takiego leczenia w okresie dominującego włóknienia stanowi błąd i naraża chorego na powikłania leczenia przy małej szansie na jakąkolwiek poprawę. Leczenie immunosupresyjne należy rozpocząć wcześnie (ryc. 7). Trudność polega na ocenie, czy objawy kliniczne dopiero narastają lub osiągnęły już swoje maksimum. Decyzja wymaga dużego doświadczenia klinicznego i starannej obserwacji chorego, gdyż kryteria aktywności zapalenia są zawodne, a zaawansowanie orbitopatii może odzwierciedlać jego nieodwracalne skutki. Operacje mięśni gałki ocznej lub powiek przeprowadza się wyłącznie w fazie nieaktywnej.
4. Na każdym etapie leczenia orbitopatii ważną rolę odgrywają: zaprzestanie palenia tytoniu oraz leczenie miejscowe (wyższe ułożenie głowy w czasie snu, ochrona oczu poprzez zastosowanie odpowiednich okularów przeciwsłonecznych, zastosowanie opatrunków zakładanych w czasie snu chroniących ro-

gówki przed wysychaniem, stosowanie leków nawilżających, przeciwzapalnych i przeciwbakteryjnych w kroplach i maściach, leku moczopędnego — obniżającego ciśnienie śródgałkowe, wreszcie zastosowanie pryzmatów korygujących dwojenie).

5. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej orbitopatii i orbitopatii zagrażającej utratą wzroku powinno się prowadzić w ośrodkach referencyjnych.
6. Pomimo prób wprowadzenia nowych metod leczenia GO nadal u większości chorych stosuje się terapię glikokortykosteroidami, radioterapię okolicy pozagałkowej i/lub leczenie operacyjne. Wykazano, że leczenie skojarzone z zastosowaniem dwóch lub trzech metod leczenia jest bardziej skuteczne i jest związane z lepszym efektem końcowym niż leczenie jednego rodzaju [36–39].
7. Należy poinformować chorych, że przebieg orbitopatii jest przewlekły (≥ 1 rok). Nie ma obecnie metod leczenia powodujących natychmiastowe ustąpienie objawów ocznych.

Leczenie nadczynności tarczycy

W leczeniu orbitopatii tarczycowej konieczne jest dążenie do jak najszybszego i skutecznego leczenia towarzyszącej nadczynności tarczycy i osiągnięcie trwałej eutyreozy. Metoda leczenia nadczynności tarczycy może jednak wpływać na przebieg orbitopatii.

Leki przeciwtarczycowe

Terapia tyreostatykami nie wpływa na przebieg orbitopatii. Nie wykazano również wyższości żadnego leku przeciwtarczycowego ani schematu leczenia (monoterapia, stosowanie tyreostatyków z L-tyroksyną). Konieczne jest jednak częste monitorowanie stężenia hormonów tarczycy (co 4–6 tygodni) w celu wczesnego wykrycia i leczenia niedoczynności tarczycy oraz nawrotu hipertyreozy. W wyniku leczenia tyreostatykami zmniejsza się stężenie przeciwciał przeciwko TSH-R, jednakże szanse uzyskania trwałej remisji u chorych z ciężką orbitopatią są małe (< 10% po roku terapii). Tak więc większość chorych z ciężką orbitopatią może wymagać leczenia radykalnego. Niektórzy autorzy sugerują, aby u tych chorych opóźnić leczenie radykalne (zwłaszcza terapię ^{131}I), do momentu gdy zmiany oczne pozostaną stabilne przez rok.

Terapia jodem promieniotwórczym

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że terapia ^{131}I może być związana z małym ryzykiem rozwoju orbitopatii i istotnym ryzykiem pogorszenia przebiegu już istniejącej aktywnej orbitopatii [40, 41]. To zjawisko można wytłumaczyć wzmożoną odpowiedzią autoimmunologiczną (m.in. zwiększeniem stężenia

przeciwciał przeciwtarczycowych), spowodowaną uwolnieniem autoantygenów w trakcie zapalenia tarczycy indukowanego radiojodem. Do czynników związanych z ryzykiem nasilenia zmian ocznych po terapii ^{131}I należą:

- 1) już istniejąca aktywna orbitopatia przed podaniem jodu promieniotwórczego (^{131}I nie wpływa na pogorszenie orbitopatii w okresie nieaktywnym/włóknienia);
- 2) palenie tytoniu;
- 3) duże stężenie przeciwciał przeciwko TSH-R ($> 7,5$ IU/l);
- 4) niedoczynność tarczycy po leczeniu ^{131}I ;
- 5) powtarzanie terapii radiojodem.

W celu zapobiegania nasileniu zmian ocznych u chorych z aktywną GO w trakcie leczenia ^{131}I należy:

- 1) stosować profilaktyczną terapię glikokortykosteroidami (GKS): prednizon w dawce 0,3–0,5 mg/kg/d., od 1.–3. dnia po podaniu ^{131}I , przez 4–5 tygodni, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę przez kolejne 8 tygodni (niektórzy autorzy uważają, że profilaktyczne stosowanie GKS przez 1–2 miesiące jest również skuteczne);
- 2) regularnie monitorować czynność tarczycy (co 4–6 tygodni) w celu wczesnego wykrycia niedoczynności tarczycy i wczesnego rozpoczęcia leczenia substytucyjnego L-tyroksyną.

Należy jednak podkreślić, że terapia jodem promieniotwórczym pozostaje główną metodą leczenia nadczynności tarczycy w przebiegu ChGB (z orbitopatią lub bez orbitopatii). Nierozwiązany pozostaje problem, czy chorych z nadczynnością tarczycy, z małą objętością tarczycy, z aktywną, umiarkowaną i ciężką orbitopatią leczyć najpierw:

- 1) lekami przeciwtarczycowymi > 1 rok, a następnie jodem promieniotwórczym przy braku uzyskania remisji immunologicznej i biochemicznej oraz przy stabilnych zmianach ocznych;
- 2) jodem promieniotwórczym w osłonie GKS.

Z dotychczasowych badań wynika, że obie strategie postępowania mogą być słuszne, a decyzja musi być podejmowana u każdego chorego z osobna. Obecnie prowadzone są dalsze badania kliniczne w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii jodem promieniotwórczym w czasie terapii GKS *i.v.*, jeśli przyniosła ona wcześniej redukcję objawów orbitopatii.

Leczenie operacyjne — tyreoidektomia

Bez względu na wskazanie do leczenia operacyjnego w ChGB jest rozpoznanie lub podejrzenie złośliwego nowotworu tarczycy. W pozostałych przypadkach leczenie operacyjne stanowi alternatywę do leczenia ^{131}I i należy je rozważyć zwłaszcza w przypadku dużego

wola (objętość tarczycy przekracza 50–60 ml) i objawów ucisku na tchawicę. Czy ciężka orbitopatia u chorych na ChGB z niedużym wolem jest wskazaniem do leczenia operacyjnego, pozostaje kwestią kontrowersyjną.

Choć istnieją doniesienia o pogorszeniu zmian ocznych po tyreoidektomii, to jednak większość badań sugeruje, że zarówno całkowite wycięcie tarczycy, prawie całkowite wycięcie tarczycy (pozostawione resztki gruczołu < 2 ml), jak również subtotalne wycięcie tarczycy (łącznie objętość kikutów 2–4 ml, maksymalnie do 8 ml) — nie wpływają niekorzystnie na przebieg orbitopatii. Niektórzy autorzy zaś uważają, że całkowite usunięcie tarczycy (poprzez usunięcie autoantygenów i zmniejszenie stężenia przeciwciał przeciwtarczycowych) wpływa korzystnie na zmiany oczne, jednak pogląd ten wymaga jeszcze potwierdzenia w badaniach klinicznych [42].

Subtotalne wycięcie tarczycy w wolu guzkowym nietoksycznym jest operacją dość łatwą, obarczoną niewielkim ryzykiem powikłań i może być wykonywane przez większość chirurgów posiadających specjalizację z chirurgii ogólnej. Wycięcie wola guzkowego nadczynnego lub nowotworowego jest znacznie trudniejsze i chirurg może je bezpiecznie wykonywać dopiero wtedy, gdy wykona wiele operacji zwykłego wola. Operacje tyreoidektomii w ChGB są jeszcze trudniejsze — najtrudniejsze i najbardziej ryzykowne w całej chirurgii tarczycy i powinny być wykonywane wyłącznie przez chirurgów wyspecjalizowanych w chirurgii tarczycy. Ukrwienie tarczycy w ChGB jest szczególnie duże i nie zawsze się je udaje wystarczająco zredukować podawaniem płynu Lugola przed operacją (podawanie doustne płynu Lugola w przygotowaniu do tyreoidektomii obecnie jest wskazane jedynie w naczyniowych, bardzo bogato ukrwionych wolach ze szmerem naczyniowym bez zmian ogniskowych, wszystkie inne postaci wola operuje się bez przygotowania jodem). Miąższ tarczycy w wolu Gravesa i Basedowa jest bardzo kruchy, dlatego tarczycę trudno się wydzielić z tkanek otaczających. W takiej sytuacji bezkrwawe wydzielenie tarczycy i usunięcie jej wymaga umiejętności szczególnych. Chirurg niemający odpowiedniego doświadczenia nie zrobi tego bezpiecznie — spowoduje dużą utratę krwi lub uszkodzi nerwy krtaniowe wsteczne i/lub przytarczycę.

W doświadczonych ośrodkach chirurgicznych ryzyko powikłań po całkowitym wycięciu tarczycy, prawie całkowitym wycięciu tarczycy i subtotalnym wycięciu tarczycy jest zbliżone. W takich ośrodkach najczęściej zdarzającym się powikłaniem po tyreoidektomii w ChGB jest pooperacyjna niedoczynność przytarczyc wynikająca z niedokrwienia przytarczyc w przebiegu pooperacyjnym. Inne typowe dla tyreoidektomii powikłania,

czyli krwawienia pooperacyjne i porażenia nerwów kraniowych wstecznych zdarzają się nie częściej niż po zwykłym usunięciu tarczycy. Obniżenie stężenia wapnia w surowicy we wczesnym okresie pooperacyjnym (1.–4. doby) obserwuje się u prawie wszystkich chorych po tyreoidektomii z powodu ChGB. Najczęściej jest to spadek niewielki i jedynie niektórzy z tych chorych mają objawową tężyzkę. U większości chorych niedoczynność przytarczyc ustępuje, a przypadki trwałej tężyzki wymagającej wielomiesięcznego leczenia należą do rzadkości.

Jednakże ryzyko nawrotu hipertyreozы silnie koreluje z objętością pozostawionych kikutów tarczycy i jest istotnie większe po operacji subtotalnej (ok. 5–20%). W związku z tym po podjęciu decyzji o leczeniu operacyjnym całkowite lub prawie całkowite usunięcie tarczycy wydaje się leczeniem z wyboru w ChGB z orbitopatią lub bez orbitopatii. Przyjęcie takiego trybu postępowania jest możliwe jednak tylko w ośrodkach, które mają wystarczające doświadczenie w przeprowadzaniu całkowitego lub prawie całkowitego wycięcia tarczycy oraz mały odsetek trwałych powikłań po tym leczeniu.

„Ablacja tarczycy”

Istnieją próby zastosowania w GO ablacji tarczycy, na przykład według zmodyfikowanego algorytmu stosowanego w rakach zróżnicowanych tarczycy, tzn. prawie całkowite wycięcie tarczycy i uzupełniająca terapia jodem promieniotwórczym w osłonie GKS. W niektórych przypadkach położenie nerwów kraniowych wstecznych w stosunku do torebki tarczycy jest takie, że usunięcie doszczętne mięszu tarczycy może się wiązać z ich uszkodzeniem. Można wtedy pozostawić nie więcej niż 2 g mięszu tarczycy, by chronić nerwy. Należy się jednak w takich przypadkach liczyć z nawrotem ChGB. U takich chorych można rozważyć ablację radiologiczną pozostawionego mięszu tarczycy przy użyciu ¹³¹I. Wstępne wyniki są bardzo zachęcające, ale konieczne są dalsze badania, by potwierdzić rzeczywiste korzyści takiego postępowania i by móc zalecać takie postępowanie u chorych z GO.

Leczenie orbitopatii

Glikokortykosteroidy

GKS pozostają lekami z wyboru w GO umiarkowanej i ciężkiej oraz zagrażającej utratą wzroku. Szerokie działania immunosupresyjne/przeciwzapalne GKS oraz wpływ na fibroblasty w oczodole pozwala na szybkie osiągnięcie korzystnego efektu terapeutycznego w aktywnej orbitopatii naciekowej. Możliwe są 3 drogi podawania: doustna, miejscowa (zagałkowa lub dospójkowska) i dożylna [37]. Miejscowe podawanie GKS do tkanek pozagałkowych jest obecnie metodą często

krytykowaną i w zdecydowanej liczbie ośrodków zaniechaną. Najważniejsze zarzuty to: uciążliwość wielu wstrzyknięć, początkowe powiększanie się i tak już dużej masy tkanki oczodołu, a przede wszystkim tworzenie się blizn w miejscu po wstrzyknięciach. Schematy korytkoterapii systemowej w GO nie zostały jednoznacznie ustalone i różnią się w zależności od doświadczenia poszczególnych ośrodków. W prospektywnych badaniach klinicznych z randomizacją stosowano między innymi następujące schematy:

- 1) prednizon *p.o.*: 1–2 mg/kg mc. (60–100 mg/d.) przez okres 6–8 tygodni, a następnie zmniejszanie dawki aż do odstawienia w czasie 3 miesięcy;
- 2) prednizon *p.o.*: dawka początkowa 100 mg dziennie, stopniowe zmniejszanie dawki początkowo o 10 mg tygodniowo do dawki 10–20 mg/d., a następnie o 2,5–5 mg/tydz.;
- 3) metyloprednizolon *i.v.*: 500 mg raz w tygodniu przez 6 tygodni, następnie 250 mg raz w tygodniu przez 6 tygodni, całkowity czas leczenia: 12 tygodni; łączna dawka 4,5 g metyloprednizolonu (obecnie chyba najczęściej stosowany schemat korytkoterapii dożylny w GO);
- 4) metyloprednizolon *i.v.*: 15 mg/kg mc. przez 4 cykle, następnie 7,5 mg/kg mc. przez kolejne 4 cykle; każdy cykl składa się z 2 wlewow dożylnych w kolejnych 2 dniach w odstępach 2-tygodniowych; łączna dawka wynosi 9–12 g metyloprednizolonu. EUGOGO zaleca obecnie, aby całkowita dawka kumulatywna metyloprednizolonu nie przekraczała 8 g w jednym cyklu terapeutycznym, w związku z czym powyższy schemat uległ modyfikacji: metyloprednizolon 15 mg/kg mc. (maks. 1,0 g) raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie 7,5 mg/kg raz w tygodniu przez 8 tygodni. Autorzy postulują także, aby po zakończeniu terapii dożylny rozważyć terapię prednizonem 10–40 mg *p.o.* przez około 2 miesiące;
- 5) leczenie neuropatii nerwu wzrokowego: w 1. i 2. tygodniu: metyloprednizolon *i.v.*: 1,0 g przez 3 kolejne dni; w 3. i 4. tygodniu prednizon 40/mg/d. *p.o.*; od 5. do 8. tygodnia: prednizon 30/mg/d. *p.o.*; od 9. do 12. tygodnia: prednizon 20/mg/d. *p.o.*; następnie stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu o 2,5 mg/tydzień. (Uwaga! Podczas terapii konieczna jest regularna kontrola aktywności w surowicy aminotransferaz). Poprawa powinna wystąpić w ciągu pierwszych 2 tygodni.

Korytkoterapia wydaje się szczególnie skuteczna w przypadkach neuropatii nerwu wzrokowego (leczeniem z wyboru są pulsy metyloprednizolonu *i.v.*), zmian zapalnych tkanek miękkich okołogałkowych oraz zajęcia mięśni gałki ocznej. GKS mają mniejszy wpływ na wytrzeszcz gałek ocznych. Poprawa zmian ocznych następuje na ogół w ciągu 4 tygodni. Niestety

Tabela VII. Główne działania niepożądane glikokortykosteroidów

Tkanka, narząd	Działanie niepożądane
Nadnercza	Wtórna niedoczynność kory nadnerczy
Układ krążenia	Nagle zgony sercowe ^a , ostre zespoły wieńcowe, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, nadciśnienie tętnicze, powikłania zakrzepowo-zatorowe
Ośrodkowy układ nerwowy	Udar mózgu, chwiejność emocjonalna, skłonność do euforii lub depresji, psychozy, rzekomy guz mózgu
Przewód pokarmowy	Choroba wrzodowa żołądka (zwłaszcza u osób przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne), krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja, stłuszczenie wątroby, ostra niewydolność wątroby ^a
Układ immunologiczny	Skłonność do zakażeń, zwłaszcza oportunistycznych (np. grzybiczych), aktywacja latentnych wirusów (np. <i>Varicella-zoster</i>)
Skóra	Zanik tkanki podskórnej i ścięczenie skóry, gorsze gojenie ran, czerwone rozstępy, trądzik, hirsutyzm
Mięśnie	Miopatia posteroidea, zanik mięśni kończyn i tułowia
Kości	Osteoporoza posteroidea, złamania, martwica jałowa kości (<i>osteonecrosis</i>)
Oczy	Zaćma, jaskra (ostry wzrost ciśnienia śródgałkowego u chorych z jaskrą) ^b
Choroby metaboliczne	Cukrzyca, otyłość brzuszna z otłuszczeniem tułowia i karku, zaburzenia gospodarki lipidowej
Nerki	Retencja sodu, nadmierne dobowe wydalanie potasu
Układ rozrodczy	Zaburzenia miesiączkowania, hipogonadyzm

zmodyfikowane na podstawie: Rhen T., Cidłowski J. N. Engl. J. Med., 2005; 353: 1711–1723; ^atylko przy pulsach metyloprednizolonu; ^bpodwyższone ciśnienie śródgałkowe jest często spotykane u chorych z wytrzeszczem i nie stanowi przeciwwskazania do kortykoterapii

niektóre objawy oczne, zwłaszcza zajęcie mięśni, mogą wykazywać steroidozależność i nawracają przy próbach zmniejszenia dawek lub odstawienia leków.

Podstawową wadą leczenia są bardzo częste i niekiedy poważne działania niepożądane dotyczące większości chorych (tab. VII) [45, 46]. Przed kortykoterapią i/lub podczas niej należy wykonywać badania kontrolne w celu wykrycia niewydolności wątroby (USG jamy brzusznej i badania laboratoryjne), wirusowego zapalenia wątroby, nadciśnienia tętniczego, wrzodu żołądka, cukrzycy, zakażenia układu moczowego, zaćmy i jaskry. Niektóre ośrodki sugerują również rutynowe badania przesiewowe w kierunku autoimmunologicznego zapalenia wątroby (p. niżej). U wszystkich chorych, u których planuje się leczenie prednizonem w dawce ≥ 5 mg/d. przez okres dłuższy niż 3 miesiące należy wykonać badania diagnostyczne oraz rozpocząć leczenie zgodnie z Polskimi Zaleceniami Diagnostyki i Leczenia Osteoporozy (suplementacja wapnia i witaminy D, bisfosfonian) [46].

Dotychczasowe wyniki badań sugerują, że skuteczność pulsów metyloprednizolonu jest większa niż terapii doustnej GKS (poprawę zmian ocznych obserwowano u 80–90% chorych leczonych metyloprednizolonem *i.v.* oraz u 50–60% chorych leczonych prednizonem *p.o.*). Ponadto leczenie dożylnie wydaje się lepiej tolerowane niż klasyczna terapia doustna dużymi dawkami prednizonu. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie ma perspektywnych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo pulsów metyloprednizolonu i innych GKS (poza prednizonem) stosowanych *p.o.* (w niektórych polskich ośrodkach metyloprednizo-

lon *p.o.* jest rutynowo stosowany w aktywnej GO). Ponadto należy podkreślić, że podczas leczenia dużymi dawkami metyloprednizolonu wystąpiły sporadyczne nagłe zgony sercowe lub zgony z powodu ostrej niewydolności wątroby (< 0,5% chorych z GO). W celu poprawy bezpieczeństwa leczenia ustalono maksymalną łączną dawkę metyloprednizolonu wynoszącą ≤ 8 g w jednym cyklu na kurację. Pewne kontrowersje może jednak budzić twierdzenie EUGOGO, że leczeniem z wyboru umiarkowanej i ciężkiej postaci orbitopatii tarczycowej w fazie aktywnej jest terapia pulsami GKS *i.v.* O ile leczenie dożylnymi pulsami ciężkiej orbitopatii nie budzi większych wątpliwości, o tyle niektórzy autorzy uważają, że chorych z retrakcją powiek i/lub z umiarkowanym zajęciem tkanek miękkich nie powinno się narażać na terapię powodującą ryzyko (choć niewielkie) powikłań zagrażających życiu [47]. W takich przypadkach terapia prednizonem w mniejszych dawkach (30–40 mg/d.) może być równie skuteczna i wiązać się z mniejszą częstością powikłań. Ponadto w warunkach polskich terapia metyloprednizolonem *i.v.* może wymagać wielokrotnych hospitalizacji, co może stanowić istotną niedogodność dla chorych i zwiększa koszty leczenia. Wydaje się, że wskazania do terapii i schemat leczenia chorych z umiarkowaną i ciężką GO należy rozpatrywać indywidualnie.

Radioterapia

Choć radioterapię oczodołów wykorzystuje się w leczeniu orbitopatii Gravesa od wielu lat, to jej skuteczność i bezpieczeństwo wciąż budzą pewne kontrowersje [48]. Obecnie najczęściej stosuje się napromienianie tkanek

pozagałkowych promieniowaniem fotonowym o energii 6 MV. Skuteczność tej metody leczenia wynika z wrażliwości limfocytów na promieniowanie i z zahamowania wydzielania glikozaminoglikanów przez oczodołowe fibroblasty. Radioterapię można rozważyć u:

- 1) chorych z umiarkowaną orbitopatią — monoterapia lub leczenie skojarzone z GKS *i.v.* lub *p.o.*;
- 2) chorych z ciężką orbitopatią — leczenie skojarzone z GKS *i.v.* lub *p.o.* (kontrowersyjne jest jednak zastosowanie radioterapii w leczeniu neuropatii nerwu wzrokowego — w niedawno opublikowanych prospektywnych badaniach z randomizacją oceniających skuteczność radioterapii, neuropatia ta stanowiła kryterium wykluczające z badania).

EUGOGO uznaje, że radioterapię oczodołów powinno się stosować głównie w przypadkach wystąpienia podwójnego widzenia i zaburzeń ruchomości gałki ocznej. Inni autorzy twierdzą, że wskazania do napromieniania oczodołów są: brak możliwości leczenia GKS (z powodu przeciwwskazań lub działań ubocznych) oraz nawroty orbitopatii po leczeniu GKS.

W większości zakładów teleradioterapii stosuje się napromienianie oczodołów do dawki całkowitej 20 Gy (2000 cGy) — podawanej w 10 frakcjach, codziennie 1 raz dziennie w ciągu 2 tygodni. Stosuje się również napromienianie:

- 1) 1 raz w tygodniu przez 10 tygodni w dawce frakcyjnej 2 Gy (dawka całkowita 20 Gy);
- 2) 1 raz w tygodniu przez 20 tygodni w dawce frakcyjnej 1 Gy (dawka całkowita 20 Gy);
- 3) codziennie przez 2 tygodnie w dawce frakcyjnej 1 Gy (dawka całkowita 10 Gy).

Interpretacja badań klinicznych w zakresie radioterapii jest trudna. Początkowo (często na podstawie wyników badań klinicznych bez grupy kontrolnej) uważano, że leczenie było skuteczne u ok. 60% chorych w większości kategorii objawów orbitopatii (miało najmniejszy wpływ na stopień wytrzeszczu). Najlepsze efekty radioterapii obserwowano u chorych z aktywną GO o krótkim (< 6–12 miesięcy) czasie trwania. Skuteczność radioterapii należy ocenić po paru tygodniach, a w pierwszym okresie można zaobserwować nasilenie objawów głównie ze strony tkanek miękkich oczodołu (stąd niektórzy autorzy zawsze stosują leczenie skojarzone z GKS). Ostatnio opublikowane wyniki badań prospektywnych z podwójnie ślepą próbą oceniające skuteczność napromieniania głównie u chorych z umiarkowaną orbitopatią podają w wątpliwość wartość tego leczenia. Powyższe badania sugerują, że radioterapia ma ograniczoną skuteczność i dotyczy głównie zajęcia mięśni gałki ocznej. Uwzględniając pewne zastrzeżenia metodyczne do niektórych badań (głównie dobór grupy badanej) i duży materiał obserwacji klinicznych (również w wielu polskich ośrodkach), na-

leży jednak przyjąć, że radioterapia wciąż stanowi cenną metodę leczenia GO, szczególnie w skojarzeniu z leczeniem GKS. Efektywność radioterapii (zarówno pod względem uzyskanej poprawy, jak i trwałości efektów leczenia) jest większa w przypadkach równoczesnego stosowania GKS *p.o.* lub *i.v.* Właśnie ta metoda leczenia skojarzonego pozostaje w wielu polskich ośrodkach standardowym sposobem postępowania u chorych z ciężką orbitopatią, również u tych z zajęciem nerwu wzrokowego [36, 37, 39]. Leczenie skojarzone może być także związane ze zmniejszeniem sumarycznej dawki i skróceniem czasu kortykoterapii oraz z mniejszą liczbą nawrotów orbitopatii.

Napromienianie tkanek pozagałkowych jest metodą dobrze tolerowaną, obciążoną niewielkimi powikłaniami. Do potencjalnych działań niepożądanych zalicza się: odczyn zapalny ze strony tkanek miękkich, zaćmę, neuropatię nerwu wzrokowego oraz retinopatię. Oprócz rozwoju lub nasilenia retinopatii (zwłaszcza u chorych z cukrzycą i być może z nadciśnieniem tętniczym) powyższych działań ubocznych praktycznie nie obserwuje się w grupie chorych poddanych radioterapii. Dlatego jedynymi przeciwwskazaniami do leczenia są retinopatia cukrzycowa i ewentualnie retinopatia nadciśnieniowa oraz immunosupresja cyklosporyną.

Radioterapia oczodołów wiąże się z ryzykiem rozwoju nowotworów w obszarze napromienianym. Wynosi ono < 4% w ciągu 30 lat po leczeniu. Dlatego powinno się zachować ostrożność przy planowaniu radioterapii u pacjentów do 35. roku życia.

Leczenie operacyjne

Okolo 5% chorych z orbitopatią Gravesa może wymagać leczenia operacyjnego. W leczeniu GO można przeprowadzać szereg rodzajów zabiegów operacyjnych i z reguły jest to leczenie wieloetapowe. W aktywnym okresie choroby wykonuje się przede wszystkim zabiegi w orbitopatii ciężkiej lub zagrażającej utratą wzroku: dekompresję oczodołów lub tarsorafię. Leczenie operacyjne przeprowadzane w fazie nieaktywnej choroby jest ostatnim etapem terapii GO i jego celem jest poprawa funkcji oka, jak również poprawa wyglądu chorego. Może ono obejmować:

- 1) odbarczenie oczodołów (leczenie wytrzeszczu),
- 2) chirurgię mięśni gałkoruchowych (leczenie podwójnego widzenia),
- 3) korekcję ustawienia powiek,
- 4) blefaroplastykę.

Odbarczenie oczodołów (leczenie wytrzeszczu)

Dekompresja oczodołu jest operacją polegającą na częściowym usunięciu jednej lub kilku jego ścian kostnych. Dzięki temu możliwe staje się przemieszczenie tkanek pozagałkowych do przestrzeni okołoczodołowych,

zmniejszenie ciśnienia w oczodole oraz poprawa odpływu krwi żyłnej i chłonki z oczodołu. W efekcie dochodzi do zmniejszenia wytrzeszczu, zmniejszenia ucisku tkanek oczodołu na nerw wzrokowy oraz zmniejszenia ich obrzęku.

Wskazaniami do chirurgicznego odbarczenia oczodołów są:

- 1) neuropatia nerwu wzrokowego, szczególnie jeżeli leczenie GKS *i.v.* nie przyniosło poprawy;
- 2) nasilony wytrzeszcz, a zwłaszcza związane z nim niedomykanie powiek, zmiany w rogówce oraz podwichnięcie gałki ocznej;
- 3) progresja choroby u osób z przeciwwskazaniami do leczenia immunosupresyjnego, z opornością albo zależnością od terapii GKS (nawrót objawów po zmniejszeniu dawek leku);
- 4) zmniejszenie wytrzeszczu u chorych w fazie nieaktywnej z powodów kosmetycznych.

Opisano wiele technik odbarczenia oczodołu, różniących się dostępem operacyjnym oraz liczbą resekowanych ścian. Odbarczenie oczodołu można bowiem wykonać z dostępu przezzatokowego, zewnątrzoczodołowego, przezspojówkowego, przezczaszkowego lub wewnątrznosowego [49–52]. Zmniejszenie wytrzeszczu zależy przede wszystkim od liczby usuniętych ścian. Po usunięciu jednej ściany uzyskuje się zmniejszenie wytrzeszczu średnio o 2–3 mm, dwóch — o 4–5 mm, a trzech — o około 7 mm. W praktyce najczęściej wykonywany jest zabieg polegający na usunięciu ściany dolnej i przyśrodkowej oczodołu (dekompresja odbywa się zatem kosztem zatoki szczękowej i sitowia) bądź też izolowane usunięcie ściany przyśrodkowej z dostępu wewnątrznosowego, najczęściej z zastosowaniem techniki endoskopowej. Izolowana dekompresja ściany bocznej nie jest skuteczna w neuropatii nerwu wzrokowego, ale pozwala najlepiej zachować czynność mięśni ocznych przy zmniejszeniu wytrzeszczu (śr. 2–3 mm). Dekompresję ściany górnej wykonuje się rzadko i jest to dostęp neurochirurgiczny. W niektórych przypadkach wykonuje się przezpowiekowe usunięcie tłuszczu zagałkowego bez usuwania ścian oczodołu. Jest to operacja o względnie małym ryzyku powikłań ze strony mięśni gałkoruchowych (p. niżej), a jej wyniki są zadowalające.

Głównym powikłaniem dekompresji oczodołów jest możliwość wystąpienia bądź nasilenia podwójnego widzenia. Częstość tego powikłania zależy od techniki operacyjnej, a w najczęściej wykonywanych dekompresjach ściany dolnej i przyśrodkowej podwójne widzenie rozwija się lub nasila aż u połowy chorych (u pozostałej połowy podwójne widzenie może ulec poprawie). W każdym przypadku należy poinformować chorego przed podjęciem decyzji o operacji o możliwości wystąpienia tego powikłania. Leczenie operacyjne podwój-

nego widzenia należy planować w fazie nieaktywnej GO, dopiero po kilku miesiącach od dekompresji (po całkowitej stabilizacji warunków anatomicznych). Inne powikłania leczenia to: podwichnięcie dolnej powieki, zapalenie zatok przynosowych, płynotok, zakażenie tkanek oczodołu, zaburzenia węchu, drętwienie górnej powieki, nadmierne opadanie powiek — występują rzadko, u kilku procent chorych.

Chirurgia mięśni gałkoruchowych (leczenie podwójnego widzenia)

Celem operacji obejmujących mięśnie oczne jest zmniejszenie dwojenia i przywrócenie pojedynczego widzenia w ustawieniu przy patrzeniu na wprost oraz podczas czytania [53]. Do zabiegów należy kwalifikować chorych, u których podwójnego widzenia nie można skorygować za pomocą szkieł przyzmatycznych. Operacje wykonuje się w stanie eutyreozy, u chorych, u których obraz kliniczny zmian ocznych jest stabilny przez okres > 6 miesięcy, a badanie MR przemawia za ustąpieniem aktywnego procesu zapalnego. W przypadkach dużego zeza należy brać pod uwagę konieczność kilkuetapowego leczenia.

Korekcja ustawienia powiek

W aktywnej fazie choroby z zajęciem rogówki wykonuje się czasowe zszywanie powiek — tarsorrhafię częściową lub całkowitą, umożliwiającą gojenie rogówki.

Inne operacje korygujące pozycję powiek należy wykonywać w nieaktywnej fazie choroby. Istnieje szereg technik poprawy retrakcji powiek, na przykład: miotomia lub przeszycie przyczepów mięśnia Müllera, przecięcie przyczepów rozciągniętego mięśnia dźwigacza powieki górnej, miotomia mięśnia dźwigacza powieki, przeszycie przyczepów retraktorów powieki dolnej, wszycie „spacera” (pochodzącego ze śluzówki podniebienia twardego, twardówki czy chrząstki) wydłużającego powieki. Wybór metody często zależy od doświadczenia ośrodka. Nadmierne obniżenie górnych powiek w wyniku zabiegów może budzić niezadowolony chorych i stanowi stosunkowo częsty niepożądany wynik leczenia. Korekcję ustawienia powiek można łączyć z zabiegiem usunięcia z nich przepukliny tłuszczu oczodołowego. Alternatywą dla chirurgii powiek, choć mniej skuteczną, są wstrzyknięcia toksyny botulinowej.

Blefaroplastyka (plastyka powiek)

Ostatnim etapem leczenia chirurgicznego w GO jest blefaroplastyka — usunięcie nadmiaru skóry powiek i tłuszczu (często wykonywana łącznie z dekompresją oczodołów).

Alternatywne metody leczenia orbitopatii

Rzadziej stosuje się inne metody leczenia orbitopatii, głównie w razie nieskuteczności standardowej terapii.

Tabela VIII. Wybrane leki biologiczne

Nazwa	Budowa	Mechanizm działania	Główne wskazania	Stosowanie w GO
Rytuksymab	Przeciwciało anti-CD20	Usunięcie limfocytów B	Chłoniaki niezłośliwe	Tak
Abatacept	Kompleks CTLA4-przeciwciało	Hamowanie aktywacji limfocytów T	RZS	Nie
Etanercept	Kompleks TNF R-przeciwciało	Anty-TNF α	RZS, ZZSK, ŁZS	Tak
Inflixymab	Przeciwciało anti-TNF	Anty-TNF α	RZS, ZZSK, ŁZS, ChLC	Tak
Adalimumab	Przeciwciało anti-TNF	Anty-TNF α	RZS, ŁZS, ChLC	Nie
Tocilizumab	Przeciwciało anti-IL6	Anty-IL6	Brak	Nie
Anakinra	Przeciwciało anti-IL1R	Blokowanie receptora IL-1	RZS	Nie

ChLC — choroba Leśniowskiego i Crohna, ŁZS — łuszczycowe zapalenie stawów, RZS — reumatoidalne zapalenie stawów, ZZSK — zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Metody te charakteryzują się mniejszą dostępnością, większymi kosztami leczenia oraz niedostateczną liczbą wiarygodnych danych z badań klinicznych i wynikającą z tego niepewnością co do korzystnego efektu terapii. Do alternatywnych metod leczenia GO zalicza się:

Leki immunosupresyjne. Cyklosporyna okazała się nieskuteczna w monoterapii, jednakże w leczeniu skojarzonym z prednizonem stwierdzono zwiększoną skuteczność i mniejszą liczbę nawrotów. Opisywano również stosowanie azatiopryny w GO [54, 55].

Analogi somatostatyny. Dotychczasowe wyniki prospektywnych badań klinicznych z placebo nie zezwalają na jednoznaczną ocenę skuteczności terapii analogami somatostatyny w GO; dodatkowo duży koszt leczenia nakazuje bardzo rozważne ich stosowanie w GO [56].

Leki biologiczne (antycytokinowe). Prawdopodobnie leczenie biologiczne będzie odgrywało bardzo istotną rolę w leczeniu ciężkich postaci GO w przyszłości. Wstępne wyniki badań bez randomizacji, opisy przypadków z zastosowaniem infliksymabu i etanerceptu wskazują na szybko pojawiający się i korzystny efekt leczenia (tab. VIII) [57, 58]. Konieczne są jednak dalsze badania w celu ostatecznego ustalenia wskazań do ich stosowania i opracowania schematów leczenia.

Plazmafereza. Metoda polega na wymianie osocza i pozwala na eliminację z krążenia immunoglobulin, kompleksów immunologicznych i innych czynników humoralnych. Skuteczność tej metody w GO jest niejednoznaczna. Ponadto plazmaferezy noszą ze sobą ryzyko zakażeń wirusowych.

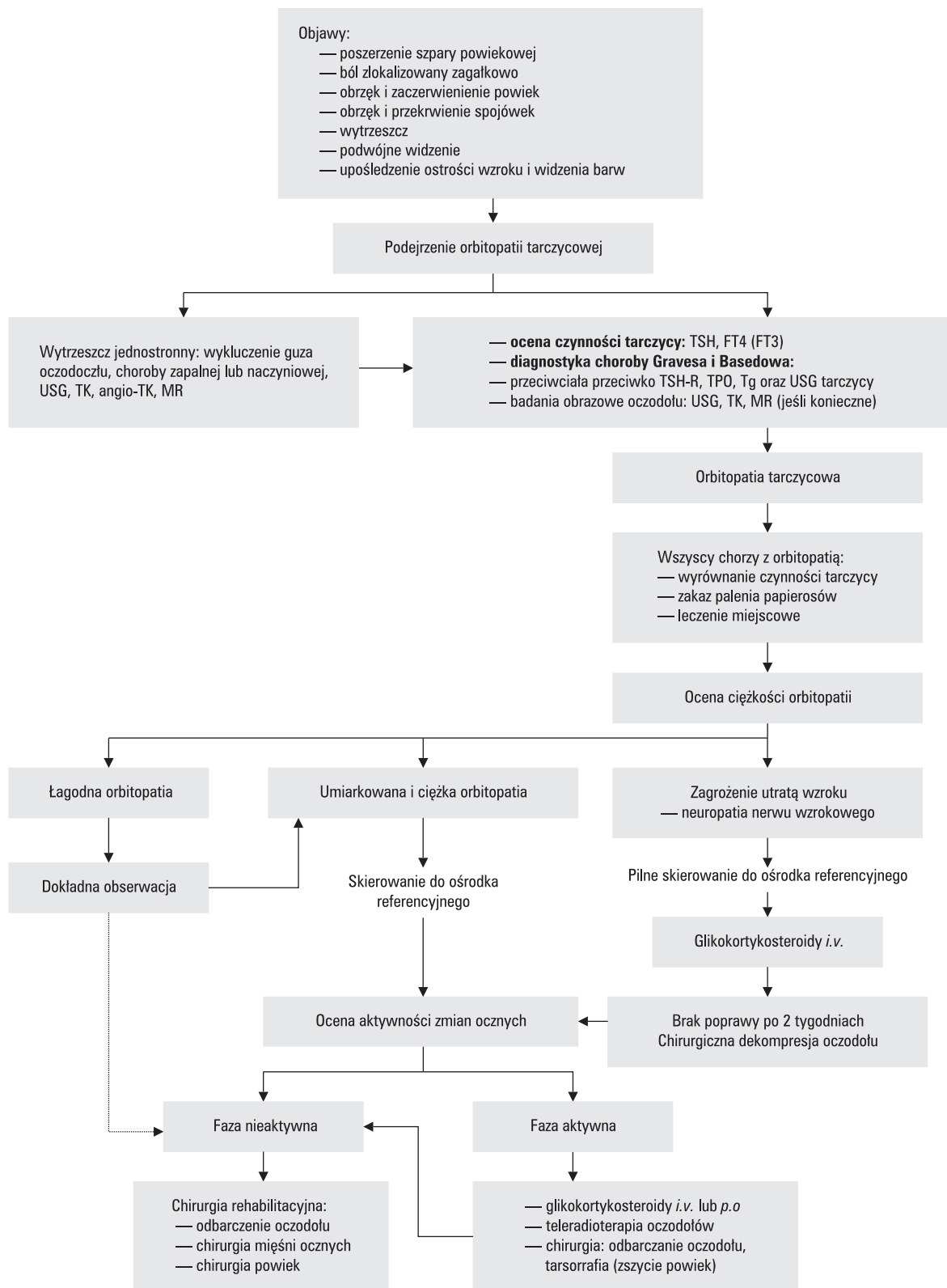
Immunoglobuliny podawane dożylnie. Sposób ich działania pozostaje niejasny. Skuteczność leczenia wydaje się porównywalna do skuteczności GKS.

Uwagi końcowe

Stanowisko EUGOGO dotyczące postępowania w GO przygotowano na podstawie bardzo wnikliwej analizy

dotychczasowej wiedzy na temat leczenia zmian ocznych w przebiegu ChGB. W bardzo przejrzysty sposób przedstawiono podstawowe rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia GO dla lekarzy rodzinnych, endokrynologów i okulistów. Podjęto bardzo istotną próbę ujednoczenia postępowania w GO, więc należy oczekiwać, że większość zaleceń będzie respektowana w polskich ośrodkach zajmujących się leczeniem orbitopatii. Należy jednak podkreślić, że wiele pytań dotyczących leczenia GO nie znajduje jednoznacznej odpowiedzi w wynikach badań klinicznych. Stąd niezmiernie ważne jest doświadczenie poszczególnych ośrodków, a każdy pacjent wymaga indywidualnego podejścia uwzględniającego stopień zaawansowania zmian ocznych, występowanie chorób współistniejących, jakość życia oraz ograniczenia administracyjne i finansowe.

Bez wątplenia opieka nad chorymi z orbitopatią tarczycową stanowi trudne zadanie. Chociaż w większości przypadków GO nie osiąga nasilenia zagrażającego utratą wzroku, to objawy umiarkowanej i ciężkiej orbitopatii są długotrwałe, bardzo dokuczliwe i istotnie pogarszają jakość życia. Standardowe leczenie, obejmujące GKS, radioterapię i/lub leczenie operacyjne, wiąże się z poważnymi działaniami ubocznymi, a jego wyniki są często niezadowolające dla chorych i lekarzy. Późniejsze leczenie rehabilitacyjne może być wieloetapowe, a dostępność do niektórych procedur w Polsce (w ramach NFZ) jest bardzo ograniczona. Ze względu na brak przyczynowego leczenia GO oraz tendencję do samoistnej częściowej remisji u większości chorych z łagodną postacią GO wskazana jest profilaktyka nasilenia zmian ocznych (zaprzestanie palenia tytoniu, a w razie leczenia ¹³¹I profilaktyczna glikokortykoterapia i wczesne leczenie substytucyjne L-tyroksyną), leczenie miejscowe oraz obserwacja chorego. Postępowanie u chorych z GO zagrażającą utratą wzroku również zostało ustalone — początkowo zaleca się GKS dożylnie, a następnie ewentualnie odbarczenie oczodołów.



Rycina 8. Algorytm postępowania w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa [11, 59]

Najwięcej dylematów terapeutycznych wiąże się z umiarkowaną i ciężką orbitopatią [47]. W tej bardzo różnorodnej grupie chorych decyzja co do glikokortykoterapii (*i.v.* lub *p.o.*; jaka dawka?; jaki czas terapii?;

czy w skojarzeniu z radioterapią oczodołów?) musi być bardzo rozważna.

Nieznacznie zmodyfikowany algorytm postępowania w GO przedstawia rycina 8.

Dalszy postęp i rozwój nowych metod leczenia GO zależy od lepszego poznania etiopatogenezy zmian ocznych oraz zmian zachodzących w fibroblastach oczodołowych. Na pewno interesujące będą wyniki badań oceniających skuteczność leków biologicznych w GO. Ważne jest jednak, aby dalsze badania kliniczne w GO były wieloośrodkowe i obejmowały dużą grupę dobrze scharakteryzowanych chorych, i by dostarczyły wiarygodnych odpowiedzi w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych. Obecnie pozostaje mieć tylko nadzieję, że istotny postęp w leczeniu orbitopatii nadejdzie szybko.

Piśmiennictwo

- Karasek M, Lewinski A. Etiopathogenesis of Graves' disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24: 161–166.
- Kula D, Bednarczuk T, Jurecka-Lubieniecka B i wsp. Interaction of HLA-DRB1 alleles with CTLA-4 in the predisposition to Graves' disease: the impact of DRB1*07. *Thyroid*, 2006; 16: 447–453.
- Warmuz-Stangierska I, Czarnywojtek A, Stangierski R i wsp. Jakość życia pacjentów z orbitopatią w przebiegu choroby Grave-Basedowa (kontynuacja badań). *Przegl Lek* 2004; 61: 857–859.
- Bednarek J, Sowiński J. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w orbitopatii tarczycowej. *Endokrynol Pol* 2002; 53 (supl. 1): 59–65.
- Kulig G, Pilarska K, Syrenicz A i wsp. Obraz kliniczny orbitopatii tarczycowej w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. *Endokrynol Pol* 2002; 53: 203–211.
- Lewiński A. Endocrine ophthalmopathy. 2nd ESE Postgraduate Course in Clinical Endocrinology, Kosice, Slovakia, 12–14.10.2006. Abstracts, 30–38, 2006.
- Lewiński A, Makarewicz J, Adamczewski Z i wsp. Thyroid-associated ophthalmopathy – diagnostics and treatment. *Endokrynol Pol* 2001; 53 (supl. 1): 33–46.
- Mackiewicz E. Porównanie metod leczenia orbitopatii towarzyszącej chorobie Graves-Basedowa. *Okulistyka* 2002; 1: 35–39.
- Sewerynek E. Rozpoznanie i leczenie objawów ocznych w przebiegu chorób tarczycy o podłożu autoimmunologicznym. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2007; 1: 143–151.
- Wierzbowska J, Stankiewicz A. Patogeneza i leczenie orbitopatii Gravesa. *Klin Oczna* 2002; 104: 147–153.
- Bartelena L, Baldeschi L, Dickinson AJ i wsp. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18: 333–346.
- Kiljanski JI, Nebes V, Wall JR. The ocular muscle cell is a target of the immune system in endocrine ophthalmopathy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 204–212.
- Bednarczuk T, Gopinath B, Ploski R i wsp. Susceptibility genes in Graves' ophthalmopathy: searching for a needle in a haystack? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 3–19.
- Bednarek J, Wysocki H, Sowiński J. Peripheral parameters of oxidative stress in patients with infiltrative Graves' ophthalmopathy treated with corticosteroids. *Immunol Lett* 2004; 93: 227–232.
- Daroszewski J, Rybka J, Gamian A. Glycosaminoglycans in the pathogenesis and diagnostics of Graves's ophthalmopathy. *Postepy Hig Med Dosw* 2006; 60: 370–378.
- Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T i wsp. Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1194–1199.
- Krętowski A, Wawrusiewicz N, Mironczuk K i wsp. Intercellular adhesion molecule 1 gene polymorphisms in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4945–4949.
- Nauman J, Adler G, Faryna M. Eye-muscle membrane antibodies in autoimmune orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 97: 202–205.
- Nauman J. Biological activity of antibodies circulating in endocrine ophthalmopathy. *Dev Ophthalmol* 1993; 25: 29–37.
- Sieradzki J, Katra B, Mirkiewicz-Sieradzka B. Czynniki ryzyka wystąpienia orbitopatii w przebiegu choroby Graves-Basedowa. *Przegl Lek* 2000; 57: 321–323.
- Czarnywojtek A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Florek E i wsp. Stężenie kotoniny — markera nikotynizmu u pacjentów z nadczynnością tarczycy. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 612–618.
- Myśliwiec J, Kretowski A, Stepien A i wsp. Thyrotropin receptor antibodies detected by the human recombinant TBII assay — a surrogate marker for autoimmune activity in Graves' ophthalmopathy? *Med Sci Monit* 2002; 8: MT159–62.
- Golkowski F, Trofimiuk M, Huszno B i wsp. Jednostronny wytrzeszcz w przebiegu zakrzepicy zatoki jamistej jako problem diagnostyczny — opis przypadku. *Przegl Lek* 2003; 60: 492–494.
- Kiljański J, Bednarczuk T, Tesla P i wsp. Orbitopatia tarczycowa u chorej po usunięciu guza oczodołu i ablacyjnym leczeniu raka brodawkowatego tarczycy — opis przypadku. *Endokrynol Pol* 2002; 53 (supl. 1): 380.
- Owecki M, Sowiński J. Orbitopatia tarczycowa w przebiegu choroby Gravesa I Basedowa ze współistniejącym guzem prawego oczodołu I towarzyszącą hiperprolaktynemią — opis przypadku. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 112: 1335–1339.
- Sikorska ZW, Stafiej JM. Trudności w rozpoznaniu orbitopatii tarczycowej — opis przypadku. *Przegl Lek* 2004; 61: 835–837.
- Nowak M, Marek B, Kos-Kudła B i wsp. Ocena stanu filmu łzowego u chorych z aktywną postacią orbitopatii tarczycowej. *Klin Oczna* 1999; 101: 361–365.
- Pawłowski P, Myśliwiec J, Mrugacz M i wsp. Pattern visual evoked potentials in the early diagnosis of optic neuropathy in the course of Graves' ophthalmopathy. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 122–126.
- Rutecka-Debniak A, Lubiński W, Krzysztolik Z. Wzrokowe potencjały wywołane w diagnostyce i monitorowaniu neuropatii nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii tarczycowej. *Klin Oczna* 1999; 101: 361–365.
- Janik J, Wasowska M, Zgliczyński S i wsp. Naciski oczne u chorych z wytrzeszczem naciekowo-obrzękowym w chorobie Gravesa I Basedowa. *Klin Oczna* 1990; 92: 46–47.
- Junik R. Obrazowanie orbitopatii tarczycowej metodami medycyny nuklearnej. *Przegl Lek* 2004; 61: 833–834.
- Ziemiański A, Sowiński J, Sosnowski P. Wartość tomografii komputerowej w rozpoznawaniu zmian ocznych w przebiegu choroby Gravesa Basedowa. *Pol Przegl Radiol* 1983; 47: 349–354.
- Myśliwiec J, Kretowski A, Stepien A i wsp. Serum levels of soluble TNF- α receptors (sTNFR1 and sTNFR2) during corticosteroid treatment in patients with Graves' ophthalmopathy. *Immunol. Invest.*, 2004; 33: 61–68.
- Myśliwiec J, Waligórski D, Nikolajuk A i wsp. Soluble CD40 and its ligand CD154 in patients with Graves' ophthalmopathy during combined therapy with corticosteroids and teloradiotherapy. *Adv Med Sci* 2007; 52: 104–108.
- Winsz-Szczołka KB, Olczyk KZ, Koźma EM i wsp. Glikozaminoglikany surowicy krwi osób z chorobą Gravesa i Basedowa. *Wiad Lek* 2006; 59: 66–71.
- Jastrzębska H, Gietka-Czernel M, Janik J i wsp. Kortykoterapia, radioterapia I leczenie chirurgiczne – trzy kolejne etapy standardowego leczenia 960 chorych z ciężką orbitopatią Gravesa. *Endokrynol Pol* 2004; 3: 244–262.
- Kulig G, Kaźmierczyk-Puchalska A, Krzyżanowska-Swiniarska B i wsp. Effectiveness of treatment for thyroid orbitopathy in patients hospitalized at the Endocrinology Department of Pomeranian Medical University. *Przegl Lek* 2004; 61: 852–854.
- Pilarska K, Czekalski S, Syrenicz A i wsp. Indywidualny wybór metody leczenia postępującej orbitopatii obrzękowo-naciekowej w chorobie Gravesa-Basedowa. *Pol Tyg Lek* 1993; 48: 609–611.
- Zgliczyński S, Jastrzębska H, Górski T i wsp. Wyniki 3-etapowego leczenia: (I) kortykoterapia, (II) akcelerator liniowy i (III) dekompresja oczodołów, 206 chorych z wytrzeszczem złośliwym w chorobie Graves-Basedowa. *Endokrynol Pol* 1992; 43: 274–286.
- Jastrzębska H, Gietka-Czernel M, Zgliczyński S. Standardy leczenia radiojodem łagodnych chorób tarczycy. *Endokrynol Pol* 2003; 54: 187–194.
- Król A, Krawczyk A, Nowak M i wsp. Ryzyka wystąpienia lub nasilenia orbitopatii u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa leczonych jodem promieniotwórczym – badanie prospektywne (doniesienie wstępne). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 75.
- Sowiński J, Stajgis P, Ziemiański A i wsp. Total thyroidectomy in the treatment of Basedow's ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 97: 348–353.
- Mikita A, Mariak Z, Myśliwiec J. Podaż metyloprednizolonu bezpośrednio do mięśni zewnątrzgałkowych w zaburzeniach ruchomości gałek ocznych spowodowanych orbitopatią tarczycową. *Doniesienie wstępne. Endokrynol Pol* 2005; 56: 168–173.
- Kaźmierczyk-Puchalska A, Kulig G, Krzyżanowska-Swiniarska B i wsp. Wpływ nadczynności tarczycy oraz glikokortykoterapii na metabolizm tkanki kostnej u pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i orbitopatią. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 259–264.
- Kulig G, Kaźmierczyk-Puchalska A, Krzyżanowska-Swiniarska B i wsp. Powikłania skojarzonego leczenia orbitopatii tarczycowej glikokortykosteroidami i napromienianiem tkanek pozagałkowych. *Przegl Lek* 2004; 61: 855–856.

46. Lorenc R, Głuszko P, Karczmarewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia*, 2007; 9: 1–40.
47. Bahn R. The EUGOGO consensus statement on the management of Graves' orbitopathy: equally applicable to North American clinicians and patients. *Thyroid* 2008; 18: 281–282.
48. Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ i wsp. Orbital radiation for graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008; 115: 398–409.
49. Golusiński W, Kordylewska M, Krzysztof M i wsp. Endoskopowe odbarczenie oczodolów w przebiegu wytrzeszczu w chorobie Gravesa i Basedowa. *Otolaryngol Pol* 2008; 62: 587–592.
50. Krzeski A, Górski NP, Kiljański J. Wewnątrznosowa endoskopowa dekompresja oczodołu w chorobie Gravesa-Basedowa — doświadczenia własne. *Otolaryngologia* 2003; 2: 173–179.
51. Wanyura H, Kamiński A, Jastrzębska H i wsp. Severe Graves' orbitopathy — analysis of therapeutic strategy in 23 patients. *Czas Stomatol* 2008; 61: 797–806.
52. Zapala J, Wyszyńska-Pawełec G, Staszak-Pappe E. Odbarczenie oczodolów w chorobie Gravesa-Basedowa – doniesienie wstępne. *Klin Oczna* 2005; 107: 272–274.
53. Filipowicz E, Papée E, Mirkiewicz-Sieradzka B. Chirurgiczna korekcja zeza w oftalmopatii Grave-Basedowa. Doświadczenia własne. *Przeł. Lek* 2000; 57: 313–317.
54. Baldys-Waligórska A, Kuśnierz-Cabala B, Huszno B. Szczególny przypadek oftalmopatii naciekowej w przebiegu choroby Grave-Basedowa. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 536–540.
55. Huszno B, Trofimiuk M, Gołkowski F i wsp. Ocena wczesnego zastosowania leczenia immunosupresyjnego w zapobieganiu powikłaniom choroby Gravesa-Basedowa. *Przeł. Lek* 2004; 61: 868–871.
56. Piłarska K, Kulig G. Lanreotyd w leczeniu orbitopatii tarczycowej. *Przeł. Lek* 2004; 61: 845–847.
57. Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Siejka A i wsp. Monoclonal anti-TNFalpha antibody (infliximab) in the treatment of patient with thyroid associated ophthalmopathy. *Klin Oczna* 2007; 109: 457–460.
58. Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Siejka A i wsp. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciwcytokinowych i przeciwlifocytarnych w leczeniu orbitopatii tarczycowej. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22: 571–574.
59. Bednarczuk T, Jastrzębska H. Ciężka orbitopatia tarczycowa. *Med Dypł* 2008; zeszyt edukacyjny: 1–3.