

Rozpoznanie i leczenie objawów ocznych w przebiegu chorób tarczycy o podłożu autoimmunologicznym

STRESZCZENIE

U pacjentów z nadczynnością tarczycy w wyniku nadmiernej aktywacji układu współczulnego może wystąpić nadmierne rozszerzenie szpar powiekowych z powodu retrakcji powiek oraz nadmierne łzawienie. Objawy oczne, zwykle o charakterze łagodnym, ustępują samoistnie w trakcie leczenia nadczynności tarczycy.

W chorobach autoimmunologicznych tarczycy zmiany oczne mogą jednak przybrać postać nasiloną, którą określa się jako oftalmopatię Gravesa. Do obrazu klinicznego postaci naciekowej oftalmopatii Gravesa należą: zmiany zapalne w obrębie powiek, spojówek, wytrzeszcz gałek ocznych, zaburzenia ruchomości mięśni okoruchowych, uszkodzenia rogówki i uszkodzenie nerwu wzrokowego. U większości pacjentów zmiany obrzękowo-naciekowe w tkankach miękkich oczodołów ustępują samoistnie. U 5–10% chorych z oftalmopatią Gravesa dochodzi do progresji zmian ocznych i do rozwoju ciężkiej naciekowej oftalmopatii. Wymaga ona skojarzonego leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów i/lub zastosowania radioterapii przestrzeni pozagałkowej.

słowa kluczowe: choroba Gravesa-Basedowa, oftalmopatia Gravesa, rozpoznanie, leczenie

Zmiany oczne towarzyszące chorobom autoimmunologicznym tarczycy, w tym chorobie Gravesa-Basedowa, można podzielić na dwie kategorie. Pierwsza z nich wiąże się z nadmierną aktywacją układu współczulnego i występuje w każdej postaci nadczynności tarczycy. Zmiany te, o charakterze łagodnym, polegają na dyskretnym obrzęku tkanek miękkich, poszerzeniu szpar powiekowych oraz nadmiernym wydzielaniu łez.

Mają one tendencję do samoistnego ustępowania i nie wymagają leczenia.

Druga grupa objawów jest wynikiem zmian o charakterze obrzękowo-naciekowym, obejmującym tkanki miękkie oczodołu. Zmiany zapalne przestrzeni pozagałkowej towarzyszące chorobom autoimmunologicznym tarczycy w 90% współlistnieją z chorobą Gravesa-Basedowa, znacznie rzadziej (w ok. 5%) — z przewlekłym zapaleniem tarczycy

Ewa Sewerynek

Zakład Metabolizmu Kostnego,
Katedra Endokrynologii Ogólnej,
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
w Łodzi

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek
Zakład Metabolizmu Kostnego,
Katedra Endokrynologii Ogólnej,
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Żeligowskiego 7/9, 90-725 Łódź
tel./faks: (042) 63-93-127
e-mail: ewa.sewerynek@wp.pl

Copyright © 2007 Via Medica
ISSN 1897-3590

(chorobą Hashimoto). Związek z chorobami autoimmunologicznymi tarczycy znajduje odbicie w nomenklaturze [orbitopatia związana z chorobami tarczycy (TAO, *thyroid associated orbitopathy*)] czy oftalmopatia Gravesa (OG, *Graves' ophthalmopathy*)]. Tylko w pozostałych 5% zmiany oczne mają charakter idiopatyczny i występują u pacjentów bez klinicznych objawów chorób tarczycy.

CZNNIKI PREDYSPONUJĄCE DO ROZWOJU ZMIAN OCZNYCH W PRZEBIEGU CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNYCH TARCZYCY

Mechanizm powstawania zmian ocznych w przebiegu chorób autoimmunologicznych tarczycy nie jest do końca poznany. Wiadomo, że oftalmopatia występuje 6 razy częściej u osób rasy białej w porównaniu z osobami rasy żółtej mieszkającymi na tym samym terenie. Choroba Gravesa-Basedowa częściej występuje z antygenem zgodności tkankowej HLA-DR4 i HLA-DRw6 u ludności pochodzenia afrykańskiego żyjącej w Stanach Zjednoczonych, podczas gdy allele HLA-Bw46 i HLA-B35 są częstsze u ludności chińskiej i japońskiej. W wymienionych antygenach zgodności tkankowej nie ma różnicy między pacjentami bez i z oftalmopatią. Jedynie w populacji węgierskiej HLA-Dr3 jest silniejszym antygenem zgodności tkankowej. Podczas gdy na chorobę Gravesa-Basedowa choruje 10 razy więcej kobiet niż mężczyzn, to w przypadku OG ta proporcja wynosi tylko 2,5:1. Szczyt zachorowań przypada u kobiet w wieku 40–44 i 60–64 lat, a u mężczyzn w wieku 45–49 i 65–69 lat. Zaostrożenie OG wzrasta z wiekiem, zwłaszcza u mężczyzn. **Palenie tytoniu jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka tej choroby.**

PATOGENEZA ZMIAN OCZNYCH W OFTALMOPATII GRAWESA

W patogenezie wytrzeszczu naciekowo-obrzękowego istotną rolę odgrywają trzy procesy: nacieki, obrzęk i włóknienie tkanek pozagałkowych (ryc. 1–3).



Rycina 1. Zmiany o charakterze oftalmopatii naciekowo-obrzękowej z wytrzeszczem o dużym nasileniu



Rycina 2. Zmiany o charakterze oftalmopatii naciekowo-obrzękowej z wytrzeszczem asymetrycznym



Rycina 3. Zmiany o charakterze oftalmopatii naciekowo-obrzękowej z wytrzeszczem miernego stopnia

Wykazano, że nacieki pozagałkowe występują u 70–90% osób z chorobą Gravesa-Basedowa, jednak ujawniają się w zdecydowanie mniejszej grupie badanych. Obecnie, dzięki łatwiejszemu dostępowi do badań obrazowych oczodołów — [magnetyczny rezonans jądrowy (NMR, *nuclear magnetic resonance*); tomografia komputerowa], rozpoznaje się częściej zmiany naciekowe tkanek miękkich oczodołu, a badanie NMR potwierdza ponadto obecność fazy aktywnej procesu naciekowo-obrzękowego. Jest to istotne zwłaszcza w przypadku braku ewidentnych cech wytrzeszczu gałek ocznych. W związku z tym, w nomenklaturze angielskiej zmiany oczne nazywa się obecnie często orbitopatią Gravesa.

W powstawaniu nacieków i rozwoju wytrzeszczu istotną rolę przypisywano specyficznym autoprzeciwciałom skierowanym przeciwko antygenom mięśni zewnętrznych



Wykazano, że nacieki pozagałkowe występują u 70–90% osób z chorobą Gravesa-Basedowa, jednak ujawniają się w zdecydowanie mniejszej grupie badanych



Zmiany oczne nazywa się obecnie często orbitopatią Gravesa

gałki ocznej lub autoprzeciwciałom reagującym krzyżowo z tymi mięśniami i tarczycą. Jednym z potencjalnych autoantygenów wspólnych dla tarczycy i tkanek pozagałkowych jest receptor dla TSH (TSH-R). Innym kandydatem jest tyreoglobulina (Tg). Wykazano, że stopień nasilenia zmian ocznych nie koreluje ze stopniem nadczynności tarczycy, a często pojawia się w stanie równowagi hormonalnej. Natomiast silnie koreluje z mianem przeciwciał przeciwko TSH-R.

W przebiegu autoimmunologicznych chorób tarczycy w tkance pozagałkowej dochodzi do akumulacji pobudzonych komórek jednojądrowych (limfocytów, plazmacytów, makrofagów i fibroblastów), uwolnienia cytokin [interferon gamma (INF- γ), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α , *tumour necrosis factor*), interleukina 1 alfa (IL-5)]. Wtórnie dochodzi do wytwarzania i gromadzenia glikozaminoglikanów (GAG), wzrostu zawartości wody i późniejszego włóknienia. Stężenie GAG w istotny sposób koreluje z aktywnością procesu. Na skutek obrzęku tkanki pozagałkowej wytwarza się dysproporcja między prawidłową pojemnością oczodołu a objętością tkanek oczodołu w trakcie wytrzeszczu. Wzrost objętości dołu pozagałkowego z 26 ml do 32 ml zwiększa wytrzeszcz o 8 mm. Następstwem tego jest przesunięcie do przodu gałki ocznej, ucisk na nerw wzrokowy, utrudnienie odpływu żylnego i limfatycznego z oczodołu, wzrost ciśnienia śródgałkowego, a także upośledzenie ruchomości mięśni okoruchowych. Wywodzą się one, z wyjątkiem mięśnia skośnego dolnego, z otoczki włóknistej Zinna i zawierają wielokrotnie więcej śródmiąższowej tkanki łącznej i włókien nerwowych w porównaniu z mięśniami szkieletowymi. Na przykład stosunek nerwów do masy mięśni okoruchowych wynosi 1:5, podczas gdy w mięśniach poprzecznie prążkowanych ten stosunek wynosi 1:50. Mięśnie zewnętrzne oka są lepiej ukrwione, a tkanka łączna pozagałkowa zawiera więcej komórek HLA II, makrofagów,

komórek śródbłonka i limfocytów T. W patogenie OG istotną rolę odgrywają także cząstki adhezyjne (ICAM-1, *interstitial cell adhesion molecule*; VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule*) oraz cząstki adhezyjne leukocytów śródbłonka (ELAM-1, *endothelial leukocyte adhesion molecule*).

Dotychczas nie wiadomo, jaki typ reakcji immunologicznej dominuje w procesie uszkodzenia tkanki łącznej. Faza początkowa oftalmopatii wiąże się z czynnością limfocytów Th₁ wydzielających takie cytokiny, jak: IL-2, INF- γ , TNF- α . W rozwiniętej OG dochodzi do aktywacji limfocytów Th₂ wydzielających IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, czyli cytokin stymulujących reakcje humoralne i wydzielanie IgG, IgM i IgE oraz hamujących niektóre funkcje odpowiedzi komórkowej. Palenie tytoniu nasila niedotlenienie tkanek pozagałkowych wywołane wydzielaniem cytokin.

Jak do tej pory, nie ma jednoznacznych danych na temat patogenyzy oftalmopatii. Wydaje się, że ciężkość i rozwój OG zależą prawdopodobnie od interakcji między czynnikami genetycznymi, środowiskowymi, endogennymi i lokalnymi [1].

OBRAZ KLINICZNY OBRZĘKOWO-NACIEKOWEJ POSTACI OFTALMOPATII TARCZYCOWEJ

Chorzy z OG skarżą się na nadwrażliwość na światło słoneczne, łzawienie, światłowstręt, pieczenie oczu, uczucie „ciała obcego” pod powiekami, bóle gałek ocznych, trudności przy czytaniu lub patrzeniu w dal spowodowane dwojeniem. Dwojenie występuje początkowo sporadycznie, najczęściej przy skrajnych położeniach gałek ocznych. W późniejszym okresie choroby jest ono stałe i obecne przy patrzeniu we wszystkich kierunkach (tab. 1).

KLASYFIKACJA ZMIAN OCZNYCH W PRZEBIEGU OFTALMOPATII GRAVESA

Najczęściej kliniczna ocena zmian ocznych w przebiegu OG opiera się na klasyfikacji opracowanej przez Wernera [2, 3] (tab. 2),



Stopień nasilenia zmian ocznych nie koreluje ze stopniem nadczynności tarczycy, a często pojawia się w stanie równowagi hormonalnej. Natomiast silnie koreluje z mianem przeciwciał przeciwko TSH-R

Tabela 1

Porównanie objawów najczęściej zgłaszanych przez pacjenta z badaniem okulistycznym

| Objawy zgłaszane przez pacjenta | Objawy stwierdzone podczas badania okulistycznego |
|--|---|
| Światłowstręt | Wytrzeszcz (często asymetryczny) |
| Łzawienie | Niedomykalność szpar powiekowych |
| Uczucie wypychania gałek ocznych do przodu | Retrakcja powiek |
| Zamazywanie się obrazów | Objaw Moebiusa — uszkodzenie konwergencji |
| Dwojenie (okresowe lub trwałe) | Obrzęk i zaczerwienienie powiek |
| Bóle oczu przy ruchach | Nastryknięcie spojówek — objaw czuły |
| Obrzęki powiek (poranne) | Obrzęk i zaczerwienienie mięska łzowego |
| „Zaczerwienie oczu” | Zaburzenie ruchomości gałek ocznych |
| | Zamazywanie się obrazów |
| | Nadciśnienie śródgałkowe |

Tabela 2

Klasyfikacja według Wernera obejmuje 6 klas zmian ocznych

| Nr klasy | Stopień nasilenia dolegliwości i objawów klinicznych |
|----------|--|
| Klasa 0 | Bez dolegliwości i objawów klinicznych |
| Klasa 1 | Retrakcja powieki górnej, szeroka szpara powiekowa i objaw Graefego |
| Klasa 2 | Zajęcie tkanek miękkich oczodołów |
| | 0 — nieobecne A — nieznaczne B — średnio nasilone C — znacznie nasilone |
| Klasa 3 | Wytrzeszcz gałek ocznych |
| | 0 — nieobecne A — o 3–4 mm > normy (23–24 mm) B — o 5–7 mm > normy (25–27 mm) C — o 8 i więcej mm > normy (> 27 mm) |
| Klasa 4 | Zaburzenia czynności mięśni okoruchowych (zazwyczaj z dwojeniem oraz innymi dolegliwościami i objawami) |
| | 0 — nieobecne A — ograniczenie ruchomości w skrajnych ustawieniach gałek ocznych B — wyraźne ograniczenie ruchomości gałek ocznych C — unieruchomienie gałki ocznej |
| Klasa 5 | Uszkodzenia rogówki |
| | 0 — nieobecne A — punkcikowate nakrapianie rogówki B — owrzodzenia rogówki C — martwica i przebicie rogówki |
| Klasa 6 | Ostrość wzroku w modyfikacji Prummela |
| | 0 — ostrość wzroku > 0,67 A — ostrość wzroku 0,67–0,33 lub objawy zastoju na brodawce nerwu wzrokowego lub ograniczenie pola widzenia B — zmiany jak wyżej i/lub ostrość wzroku 0,32–0,1 C — ostrość wzroku < 0,1 |

w modyfikacji Prummela i wsp. [4], indeksie oftalmopatii według Donaldson i wsp. [5] oraz klinicznym wskaźniku aktywności choroby (CAS, *clinical activity score*) autorstwa Mouritsa i wsp. [6].

Ocenę narządu wzroku przeprowadza się oddzielnie dla każdego oka, podając kolejno zmiany w każdej z poszczególnych klas.

Indeks oftalmopatii autorstwa Donaldson i wsp. [5] zawiera ocenę pięciu kategorii zmian ocznych w punktach od 1 do 3 (tab. 3). Indeks oblicza się, dodając sumę punktów z wszystkich ocenianych kategorii, oddzielnie dla każdego oka. Wskaźnik ten służy przede wszystkim do śledzenia dynamiki

zmian ocznych i oceny efektów prowadzonego leczenia.

Kliniczny wskaźnik aktywności według Mouritsa i wsp. (1989) (CAS) opiera się na podstawowych objawach klinicznych, charakteryzujących stan zapalny (ból, zaczerwienienie, obrzęk, upośledzenie funkcji), wyrażonych w skali punktowej od 0 do 10, charakteryzującej nasilenie poszczególnych wykładników procesu zapalnego (tab. 4). Każdej z pozycji został przypisany 1 punkt. Wartość wskaźnika odpowiada sumie przypisanych punktów i określa stopień aktywności procesu zapalnego w oczodole. O aktywności procesu zapalnego świadczy wskaźnik CAS po-



Ocenę narządu wzroku przeprowadza się oddzielnie dla każdego oka, podając kolejno zmiany w każdej z poszczególnych klas

Tabela 3

Kategorie zmian ocznych w chorobie Gravesa-Basedowa według Donaldson i wsp. [5]

| Tkanki miękkie oczodołu | Wytrzeszcz > 20 mm | Mięśnie okoruchowe | Rogówka | Ostrość wzroku | Wynik |
|--|--------------------|--|------------------------|----------------|-------|
| Nieznaczne przekrwienie spojówek, obrzęk powiek, minimalne dolegliwości | 3–4 | Sporadyczne dwojenie w skrajnym ustawieniu gałek ocznych | Nieznaczne nakrapianie | 0,8–0,5 | 1 |
| Umiarkowane przekrwienie spojówek, obrzęk powiek, dolegliwości średnio nasilone | 5–7 | Częste dwojenie, umiarkowane ograniczenie ruchomości gałek ocznych | Wyraźne nakrapianie | 0,45–0,2 | 2 |
| Znaczne przekrwienie i obrzęk spojówek, duży obrzęk powiek, ciężkie dolegliwości | > 8 | Stale dwojenie, duże zaburzenia ruchomości gałek ocznych | Owrzodzenie | < 0,2 | 3 |

Tabela 4

Kliniczny wskaźnik aktywności (CAS) według Mouritsa i wsp. [6]

| | | |
|----------------------|----|--|
| Ból | 1 | Uciążliwy ból odczuwany nad gałką oczną lub za nią w okresie ostatnich 4 tygodni |
| | 2 | Ból odczuwany przy próbie spojrzenia do góry, na bok lub ku dołowi w okresie ostatnich 4 tygodni |
| Zaczerwienienie | 3 | Zaczerwienienie powiek |
| | 4 | Rozlane zaczerwienienie spojówki na obszarze obejmującym przynajmniej jeden kwadrant |
| Obrzęk | 5 | Obrzęk powiek |
| | 6 | Chemoza spojówek |
| | 7 | Obrzęk mięśnia łzowego |
| | 8 | Progresja wytrzeszczu > 1 mm w okresie 1–3 miesięcy |
| Upośledzenie funkcji | 9 | Obniżenie ostrości wzroku o jedną lub więcej linii na tablicy Snellena w okresie 1–3 miesięcy |
| | 10 | Ograniczenie ruchomości gałek ocznych w każdym kierunku o 5 lub więcej stopni w okresie 1–3 miesięcy |

**Prawidłowo leczona
i kontrolowana
nadczynność tarczycy
zapobiega rozwijaniu się
zmian ocznych**

wyżej 4. Wskaźnik aktywności CAS pozwala na prognozowanie efektu leczenia.

Podstawą rozpoczęcia leczenia obrzękoniackiej postaci OG jest nasilenie objawów ze strony narządu wzroku, wyrażone co najmniej 3C stopniem w skali Wernera i indeksem oftalmopatii według Donaldson, wynoszącym przynajmniej 4 punkty.

Należy różnicować aktywność oftalmopatii, która jest zjawiskiem przejściowym, podlegającym leczeniu immunosupresyjnemu od zaawansowania choroby, która wiąże się z przewagą procesów włóknienia, czyli z punktu widzenia klinicznego jest fazą nieodwracalną.

Bartalena i wsp. [7] podali klasyfikację oceny zaawansowania OG, biorąc pod uwagę następujące parametry: wytrzeszcz, dwojenie i neuropatię nerwu II (tab. 5).

Zaawansowaną OG rozpoznaje się w przypadkach, jeśli występuje: 1) jeden objaw nasilony; 2) dwa objawy umiarkowane; 3) jeden objaw umiarkowany + objawy łagodne. Należy podkreślić, iż w powyższej ocenie przez 1) dwojenie okresowe należy rozumieć dwojenie występujące tylko przy zmęczeniu; 2) niestałe — to dwojenie przy spojrzeniu ku górze i/lub na boki; 3) stałe — przy patrzeniu na wprost i/lub ku dołowi (przy czytaniu). Przez subkliniczną neuropatię nerwu II należy rozumieć nieprawidłowe potencjały wzrokowe wywołane lub inne testy przy prawidłowej lub nieznacznie obniżonej ostrości wzroku.

Orbitopatia tarczycowa w chorobie Gravesa-Basedowa często charakteryzuje się zupełnie niezależnym przebiegiem klinicz-

nym od nadczynności tarczycy. Zmiany oczne wyprzedzają, współistnieją lub występują po okresie nadczynności tarczycy. W niektórych przypadkach pojawiają się bez klinicznych, a niekiedy i bez hormonalnych wykładników nadczynności tarczycy.

Proces chorobowy tocący się w tkankach pozagałkowych może się cofać, utrzymywać się w stanie stacjonarnym lub przybierać charakter postępujący. Postępująca postać oftalmopatii tarczycowej pojawia się u 5–10% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa. Progresja zmian ocznych może być powolna lub też przebiegać gwałtownie, prowadząc w stosunkowo krótkim czasie do rozwoju fazy złośliwej, stwarzającej bezpośrednio zagrożenie utraty wzroku. Często do zaostrzenia zmian ocznych dochodzi po podaniu dawki leczniczej ¹³¹I lub zabiegu częściowego usunięcia tarczycy po krótkim okresie leczenia tyreostatykiem.

LECZENIE ZMIAN OCZNYCH W PRZEBIEGU OFTALMOPATII GRAVESA

W ostatnim czasie ukazało się wiele prac podsumowujących dotychczasową wiedzę na temat diagnostyki i leczenia OG [8, 9]. Oftalmopatia Gravesa jest najczęściej skojarzona z dysfunkcją gruczołu tarczowego, zwłaszcza z nadczynnością tarczycy. Wykazano, iż prawidłowo leczona i kontrolowana nadczynność tarczycy zapobiega rozwijaniu się zmian ocznych. U pacjentów z ciężką oftalmopatią zaleca się stosowanie intensywnego leczenia immunosupresyjnego z użyciem glikokortykoterapii i radioterapii.

Tabela 5

Klasyfikacja zaawansowania zmian ocznych według Bartaleny i wsp. [7]

| Objawy oftalmopatii | Wytrzeszcz [mm] | Parametr Dwojenie | Neuropatia nerwu II |
|---------------------|-----------------|-------------------|--------------------------|
| Łagodne | 19–20 | Okresowe | Subkliniczna |
| Umiarkowane | 21–23 | Niestałe | Ostrość wzroku 8/10–5/10 |
| Nasilone | > 23 | Stale | Ostrość wzroku < 5/10 |

Wykazano, iż terapia ^{131}I , uznana za optymalne leczenie nadczynności tarczycy, niesie ze sobą niebezpieczeństwo nasilenia zmian ocznych [10]. Stwierdzono progresję zmian ocznych u pacjentów, którzy wymagali kilku dawek radiojodu w porównaniu z grupą pacjentów, u których wystąpiła niedoczynność tarczycy już po pierwszej dawce. W celu zmniejszenia ryzyka nasilenia zmian ocznych po radiojodzie zaleca się stosowanie prewencji steroidami [11]. W przypadku współistnienia nadczynności tarczycy i OG zalecane jest stosowanie ablacyjnych dawek radiojodu w celu całkowitego zniszczenia gruczołu tarczowego jako źródła autoantygeny [12].

Wykazano, że także niedoczynność tarczycy — choć w mniejszym stopniu niż nadczynność gruczołu tarczowego — dodatkowo koreluje z nasileniem oftalmopatii. Uważa się, iż w mechanizmie odpowiedzialnym za progresję zmian ocznych istotną rolę odgrywa aktywacja receptorów TSH (w wyniku działania przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH w nadczynności i przez wzrost TSH w niedoczynności), która zwiększa ekspresję i wydzielanie antygenów oraz stymuluje reakcje immunologiczne. Także podwyższona miana przeciwciał przeciw tarczycowym dodatkowo koreluje z aktywnością OG. Podawanie L-tyroksyny u pacjentów po leczeniu radiojodem zmniejsza incydenty OG.

W przypadku triady najczęstszych objawów, to znaczy łzawienia, światłowstrętu, uczucia wypychania gałek ocznych, należy często używać sztucznych łez celem nawilżenia spojówek oraz ciemnych okularów, najlepiej szkieł fotochromatycznych. Dalsze postępowanie jest uzależnione od ciężkości przypadku.

Wiele ośrodków stosuje tak zwany trzyetapowy standardowy sposób leczenia [13, 14]: I etap — glukokortykoterapia, II etap — napromienienie oczodołów i III etap — chirurgiczna dekompresja oczodołów lub chirurgia korekcyjna mięśni oka.

Pierwsze dwa etapy stosuje się w tak zwanej fazie aktywnej procesu immunologicznego i zapalnego (faza naciekowo-obrzękowa), natomiast etap trzeci — dekompresję oczodołów przy bardzo zaawansowanym wytrzeszczu można wykonać zarówno w fazie aktywnej, jak i w fazie włóknienia. Zabieg dekompresji oczodołu służy odbarczeniu dołu pozagałkowego lub rzadziej wykonuje się go ze względów kosmetycznych. Chirurgia mięśni oka wykonywana jest tylko w fazie włóknienia przy utrwalonym podwójnym widzeniu.

I etap leczenia

I etap leczenia polega na stosowaniu doustnie prednizonu (np. Encorton) w dawce 1–2 mg/kg/dobę przez 4–6 tygodni, a następnie stopniowym zmniejszaniu dawki. Stosując steroidy, należy pamiętać o lekach uzupełniających i osłonowych oraz przeciwwskazaniach do ich stosowania.

Alternatywną metodą leczenia jest podawanie dużych dawek steroidów domięśniowo lub dożylnie, na przykład 1 g metyloprednizolonu w 1–3 iniekcjach/tydzień, w sumie najczęściej 4 cykle (leczenie tylko w warunkach szpitalnych!). Wykazano, iż zwykle już pierwsze wstrzyknięcie przynosi poprawę.

Glukokortykosteroidy są szczególnie efektywne w aktywnej fazie choroby. Zmniejszają zmiany zapalne tkanek miękkich oczodołu, neuropatię oraz dysfunkcję mięśni okoruchowych, natomiast mają mniejszy wpływ na wytrzeszcz gałek ocznych.

II etap leczenia

II etap leczenia polega na radioterapii oczodołów promieniowaniem rentgenowskim, kobaltoterapią lub obecnie najbardziej preferowaną — wysokowoltażową energią generowaną z akceleratora liniowego. Najczęściej stosowany schemat napromieniania to radioterapia trwająca 10 dni w dawce 20 Gy dziennie, łącznie 200 Gy [11].



Terapia ^{131}I , uznana za optymalne leczenie nadczynności tarczycy, niesie ze sobą niebezpieczeństwo nasilenia zmian ocznych



I etap leczenia polega na stosowaniu doustnie prednizonu w dawce 1–2 mg/kg/dobę przez 4–6 tygodni, a następnie stopniowym zmniejszaniu dawki



II etap leczenia polega na radioterapii oczodołów promieniowaniem rentgenowskim, kobaltoterapią lub wysokowoltażową energią generowaną z akceleratora liniowego



III etap leczenia to dekompresja oczodołów wykonywana z reguły po wygaśnięciu czynnego procesu zapalnego, w fazie włóknienia

Celem radioterapii jest zmniejszenie procesu zapalnego oraz redukcja produkcji glikozaminoglikanów. Limfocyty infiltrujące tkankę pozagałkową wykazują wysoką wrażliwość na naświetlanie. Zabieg ten jest szczególnie efektywny w hamowaniu procesu zapalnego. Ma również wpływ na mięśnie okoruchowe i neuropatię.

Leczenie skojarzone ma zdecydowaną przewagę zarówno pod względem skuteczności, jak i trwałości efektów leczenia [15, 16]. Naświetlanie rozpoczyna się w czasie stosowania zmniejszonych dawek prednizonu (zwykle ok. 30 mg/d.). Nawroty oftalmopatii są najrzadsze po takim kompleksowym leczeniu.

III etap leczenia

III etap leczenia to dekompresja oczodołów wykonywana z reguły po wygaśnięciu czynnego procesu zapalnego, w fazie włóknienia. Jest to operacja, której celem jest odbarczenie przestrzeni pozagałkowej poprzez dojście do zatoki szczękowej lub poprzez usunięcie bocznej kostnej ściany oczodołu.

Podsumowując, w przypadku współistnienia nadczynności tarczycy z OG należy:

- we wszystkich przypadkach dążyć do szybkiego przywrócenia stanu równowagi hormonalnej za pomocą leków przeciwtarczycowych, a następnie wprowadzić radykalną terapię ¹³¹I lub zabieg operacyjny;
- w przypadku pacjentów z oftalmopatią niewielkiego i średniego stopnia — zapobiegać możliwości przejściowego za-

ostrzenia choroby po terapii ¹³¹I lub zabiegu chirurgicznym, poprzez krótkotrwałe podawanie glukokortykosteroidów;

- u chorych z ciężką postacią oftalmopatii — zalecić radykalne leczenie nadczynności połączone ze specyficzną terapią powikłań ocznych składającą się z podawania dużych dawek glukokortykosteroidów i/lub radioterapią.

Przy ustalaniu radykalnego sposobu postępowania w przypadku OG należy pamiętać, że u 33% pacjentów leczonych ¹³¹I stwierdzono pogorszenie oftalmopatii, zwłaszcza u palących tytoń. Pacjenci ci wymagają więc odpowiedniego przygotowania niewielkimi dawkami steroidów [17]. Nie zaobserwowano pogorszenia oftalmopatii w trakcie stosowania tyreostatyków w leczeniu nadczynności tarczycy czy po wykonaniu zabiegu operacyjnego usunięcia tarczycy. Z kolei niektórzy sądzą, że całkowite wycięcie tarczycy lub zniszczenie tarczycy ¹³¹I ułatwia leczenie wytrzeszczu poprzez niszczenie antygeny tarczycowego. W niektórych przypadkach leczenie nadczynności tarczycy tyreostatykami przynosi także poprawę oftalmopatii. Może mieć to związek z immunosupresyjnym efektem tyreostatyków [18].

Należy podkreślić, że mimo wdrażania intensywnego leczenia wielokrotnie nie udaje się uzyskać zadowalającego efektu terapii, a współistnienie chorób tarczycy ze zmianami ocznymi wymaga szerokiej diagnostyki. Jednakże wiadomo, iż można obserwować przypadki samoistnej remisji OG.

PIŚMIENNICTWO

1. Bednarczuk T., Gopinath B., Ploski R., Wall J.R. Susceptibility genes in Graves' ophthalmopathy searching for a needle in hay stack? Clin. Endocrinol. 2007 (w druku).
2. Werner S.C. Classification of the eye changes of Graves' disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1969; 29: 982–984.
3. Werner S.C. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the AdHoc Committee of the American Thyroid Association. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977; 44: 203–204.
4. Prummel M.F., Mourits M.P., Berghout A. i wsp. Prednisone and cyclosporin in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. N. Engl. J. Med. 1989; 321: 1353–1359.
5. Donaldson S.S., Bagshaw M.A., Kriss J.P. Supravoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976; 118: 276–285.

6. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M. i wsp. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br. J. Ophthalmol.* 1989; 73: 639–644.
7. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 168–199.
8. Bartalena L., Marcocci C., Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 146: 457–461.
9. Lewiński A., Makarewicz J., Adamczewski Z. i wsp. Oftalmopatia Gravesa — diagnostyka i leczenie. *Endokrynol. Pol. — Polish J. Endocrinol.* 2002; 53 (supl. 1): 33–46.
10. Tallstedt L., Lundell G., Torring O. i wsp. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *The Thyroid Study Group. N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1733–1738.
11. Prummel M.F. Graves' ophthalmopathy: diagnosis and management. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27: 373–376.
12. De Groot L.J. Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 1997; 7: 259–264.
13. Jastrzębska H., Zgliczyński S., Gietka-Czernel M. i wsp. Wyniki 4-etapowego leczenia: kortykoterapia, akcelerator liniowy, dekompresja oczodołów i operacja mięśni okoruchowych u 370 chorych z wytrzeszczem złośliwym w chorobie Graves-Basedowa. *Endokrynol. Pol.* 1996; 47 (supl. 1): 59–63.
14. Reed R.R. Thyroid-associated ophthalmopathy: treatment. W: Falk S.A. (red.). *Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy.* Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997; 359–377.
15. Wiersinga M.W., Prummel M.F. An evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2000; 29: 297–319.
16. Tsujino K., Hirota S., Hagiwara M. i wsp. Clinical outcomes of orbital irradiation combined with or without systemic high-dose or pulsed corticosteroids for Graves' ophthalmopathy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 857–864.
17. Pinchera A., Bartalena L., Marcocci C. Therapeutic controversies: radiation and Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 342–344.
18. Sewerynek E., Wiktorska J., Nowak D. i wsp. Methimazole protection against oxidative stress induced by hyperthyroidism in Graves' disease. *Endocrine Regul.* 2000; 34: 83–89.