

Božo Trbojević<sup>1</sup>

## BELEŠKE IZ ISTORIJE AUTOIMUNSKE ORBITOPATIJE

**Sažetak:** Razvoj znanja o izgledu, prirodi, poreklu i ishodu bolesti očne duplje i oka u bolestima štitaste žlezde bio je veoma spor, sa mnogo nedoumica, kontroverzi i stranputica. Zanimljivo je da prvi pouzdani opisi ove udruženosti potiču od pravnika a ne od lekara. Kasniji doprinos arapskih lekara i mislilaca znatno je unapredio medicinsku misao i praksu. Zapadna medicina je baštinila otkrića istočnih naroda ugrađujući evropski smisao za racionalno; rezultat je bolje razumevanje prirode procesa, bolje poznavanje uzroka i razvoja poremećaja, ali su terapijske mogućnosti i dalje zaostajale. Tek poslednjih decenija prošlog veka dolazi do primetnog napretka u definitivnom određanju prirode promena u orbitopatiji, postaje jasno da je posredi imunski posredovan proces i time se donekle utire put boljoj i uspešnijoj terapiji. Uprkos tome, autoimunska orbitopatija ostaje još uvek jedno od stanja u endokrinologiji koje se najteže kontroliše i leči.

**Abstract:** Autoimmune orbitopathy, also called thyroid eye disease, for a long time is one of the enigmas in the field of autoimmune thyroid disease. Its immunopathogenesis is poorly understood, and management can be complicated. There are not many comprehensive texts that bring together all aspects of this peculiar condition. The present EUGOO seminar on autoimmune orbitopathy aims to give a thorough update on all aspects of thyroid orbitopathy, be it immunological, clinical, medical, surgical or psychological. This has been accomplished in a multidisciplinary approach, involving endocrinologists, ophthalmologists and orbital surgeons.

The development of our knowledge about a nature, pathogenesis and outcome of the orbital disease in autoimmune thyroid disease was very slow, with a multitude of controversies and dead ends. Its some strange that first descriptions of connections of thyroid disease and ocular changes dated from lawyer not from doctors. After that a huge achievement was noticed by arabian doctors and philosophers. Western medicine used these eastern discoveries and incorporate it in european rationale system. Even at the end of the past century the progress of our knowledge about AO become more rapid and we today much better understand the complexity and natural history of orbital changes in autoimmune thyroid diseases.

<sup>1</sup> Božo Trbojević, Klinika za endokrinologiju i bolesti metabolizma, KCS Beograd, Srbija.

Struma ili goiter (guttur: latinski naziv za grlo) poznata je od antičkih vremena. Reference o bolesti se mogu naći u kineskim i grčkim tekstovima, ali kombinacija izbočenih očiju, strume i znakova odgovarajućih hipertiroidizmu izgleda novijeg datuma. Prvo se pominju u legalnim rimskim tekstovima iz 2–3. veka i u vizantijskom tekstu iz 6. veka naše ere. Još na prelazu drugog u treći vek, rimski pravnik i bliski savetnik imperatora Septimija Severa, Domitius Ulpianus, uneo je zakonsku odredbu da rob koji ima gušu i izbočene oči ima manju radnu sposobnost. Ulpianus zaključuje da prodavac roba nije odgovoran zbog smanjenih radnih sposobnosti osobe sa takvim znacima (1).

Kao kod Ulpianusa i, verovatno, u nekoj vezi sa njegovim pravničkim nasleđem, u vizantijskom pravnom tekstu iz 6. veka, čiji je latinski naziv *Digesta Corpus Juris Civilis Justiniani* (2): ‘*quis natura gutturosus sit aut oculos eminentes habeat*’. Pošto se radi isključivo o pravnim a ne medicinskim dokumentima nije jasno da li je pravnik prepoznao vezu između ova dva medicinska znaka. Poznato je da se fiziognomija rimske populacije u to vreme odlikovala prominentnim očnim jabučicama i zbog toga se misli da Ulpianus nije svesno prepoznao povezanost strume i izbočenih očiju, ali su i druga tumačenja moguća.

Prvi medicinski rukopis u kome se promene na očima i struma povezuju, pripisuje se monahu Meletiusu, zvanom iatrosofista, koji je živio u 8. veku naše ere. Da se ovi opisi odnose na egzoftalmus i bolest za koju danas znamo da je bolest štitaste žlezde a ne neku drugu bolest, upućuje opis o izuzetnoj razdraženosti ovih osoba i izrazitoj promeni ponašanja. Meletius navodi: ...,“oči imaju naklonost da otiču i da izlaze napolje... zbog čega je osoba veoma uznemirena i zastrašena”(1,4). Ovakav opis nesumnjivo pokazuje da su vizantijski lekari poznavali bolest štitaste žlezde i da zaslužuju svoje mesto u istoriji tiroidologije.

Tekst arapskog autora Zayn al-Din Sayyed Isma‘il ibn Husayn Gorgani, poznatog i kao Sayyid Ismail Al-Jurjani, „Blago šaha Kvarazma” (*Zakhireye Khwarazmshahi*), objavljen je oko 1110. godine. Al-Jurjani je bio doktor i filozof i u svojoj enciklopedijskoj knjizi navodi, kako se verovalo, prvi opis koji povezuje otečen, zadebljali vrat i promene na očima za koje je mislio da su jedinstvena celina blisko povezanih poremećaja (3,5). Međutim, Al-Jurjani je bio veliki poštovalac Avicene, koji je živio približno jedan vek ranije, i bio je pod velikim uticajem njegovog čuvenog teksta, *Al-Qanoon ili Zakoni medicine*, posebno treće knjige (6,7). Ova istorija je značajna jer podvlači dominantnu ulogu koju je islamska medicina imala u srednjem veku prenoseći nasleđe ranije, helenističke, rimske i dalekoistočne medicine dodajući ovim znanjima sopstvena otkrića. Iznenađujuće je kada se proučavaju raniji persijski medicinski tekstovi, pisani više od jednog veka pre nego što je Al-Jurjani dao svoj opis, da je Avicena već opisao povezanost orbitopatije i zadebljalog vrata. Iako Al-Jurjanijeva medicinska enciklopedija zaista predstavlja veliko područje učenja i stvarno ugrađuje ideje koje se ne mogu naći ranije, ni u Aviceninom Kanonu, ipak se mora reći da se on u velikoj meri zasniva na otkrićima koja je dao Avicena.

Ibn Sina ili Abu Ali al-Husayn ibn Abd Allah ibn Sina, na zapadu poznat kao Avicena, verovatno je najpoznatiji lekar islamske civilizacije. Bio je i veoma plodan pisac, sastavio je skoro 270 različitih traktata od kojih je najveći broj iz oblasti medicine. U svom najpoznatijem delu *Al-Qanoon Avicena* opisuje potpune studije fiziologije, patologije, higijene, u koje ugrađuje i najvažnije izvore stare helenske i kineske medicine. Njegove knjige predstavljaju prave uzore svog vremena. Između ostalog, *Al-Qanoon* ili *Zakon* opisuje i otok prednje strane vrata (strumu) u osoba koje su imale pojačan apetit i koje nisu mogle da se zasite uprkos velikim količinama hrane koju su unosile. U dve glave svog *Kanona* opisao je i vezu između otoka vrata i izbočenja očiju. U glavi o egzoftalmusu opisuje diferencijalnu dijagnozu proptoze. Zapazio je da egzoftalmus može da nastane zbog pritiska iz pozadine orbite, beleži otok rožnjače, hemozu, povećanje mase orbitalne masti i slabost, zamorljivost očnih mišića u kliničkom ispoljavanju egzoftalmusa. Opisao je okularne karakteristike kada je uzrok egzoftalmusa zamor ekstraokularnih mišića (3,6). Njegova dela su prevedena u drugoj polovini 12. veka u Toledo. Od tada, kroz mnoge vekove Avicenin knjige predstavljaju jedan od najvažnijih medicinskih udžbenika u Zapadnoj Evropi. U stvari, sve do sredine 17. veka medicinski kurikulum evropskih univerziteta zasnivao se na Aviceninim tekstovima. Verovatno je da su najpoznatiji mediteranski univerziteti, kao u Kordobi i Salernu, koristili Avicenin tekstove i pre nego što su prevedeni na latinski jezik, pošto su u ovim školama helenska, rimska, arapska i hebrejska iskustva bila jedinstveni delovi kurikuluma. Širokim interesovanjem i znanjima iz različitih oblasti nauke ali i umetnosti Avicena je zapravo prototip renesansnog čoveka skoro tri veka pre pojave Medičija i njihovog kruga.

Potom nastupa duga pauza u opisima i istraživanjima bolesti oka i pojave strume, zadebljanja vrata.

Caleb Hillier Parry (1755–1822) proveo je najveći deo života kao lekar opšte prakse u Batu, Engleska. U spisima koji su nađeni posle njegove smrti, u poglavlju posvećenom bolestima srca, opisuje i pet pacijenata sa strumom i nesumnjivim hipertiroidizmom pod naslovom: „Enlargement of the Thyroid Gland in Connection with Enlargement or Palpitation of the Heart”. Jedna od njih je Mrs. Grace B, 37 godina, koju je Parry prvi put video avgusta 1786. Patila je od palpitacija i nepravilnog pulsa koji je dostizao 156 udara. Njena tiroidna žlezda je bila ogromna, dostižući ivicu donje vilice... „oči su bile izbočene, izlazile su iz prostora očnih duplji i imale su izgled neprekidne uplašnosti, nije podnosila uznemirenje i napor, posebno mišićni, kako sam retko do sada video”. Pacijentkinja je lečena puštanjem krvi i preparatima srebra, ali je razvila masivni otok sa noćnom ortopneom. Parry nije bio upućen u dalji tok bolesti ali pretpostavlja da je pacijentkinja ubrzo umrla. Ovaj kratak opis se uobičajeno smatrao prvim opisom oftalmopatije u tiroidnoj bolesti, što, kako smo videli, nije tačno (8, 9).

Hronološki, sledeći opis egzoftalmusa, zajedno sa oboljenjem štitaste žlezde, saopšten je anonimno 1816. u *Medico-Chirurgical Journal and Review*: „Mlada žena, 22 godine, imala je palpitacije, zadebljanje sa svake strane vrata veliko kao gušćje jaje. Oči su bile prominentne kao da hoće da iskoče iz očnih duplji. Bila je veoma nervozna, vitka i izrazito pletorična. Stavljena je na režim striktnog antiflogističkog sistema; puštana je krv, pila je samo vodu, nije smela da jede životinjsko meso, nije dobijala kalomel ili digitalis”. (10).

Robert Graves (1796–1853) je između 1834–1835. na Univerzitetskoj bolnici u Dublinu održao nekoliko predavanja (11). U jednom je opisao tri osobe sa strumom i palpitacijama. Četvrta pacijentkinja bila je „gospođa oko 20 godina, sa simptomima koji su izgledali kao histerija.” Razvila je tahikardiju, otok štitne žlezde i uznemirenost; „očne jabučice bile su приметно uvećane tako da očni kapci nisu mogli da ih pokriju tokom spavanja ili kada je pokušavala da zatvori oči. Kada su joj oči otvorene beonjače su se videle u širini nekoliko linija oko rožnjače.”

Od 1822, Carl Adolph von Basedow (1799–1854) obavljao je lekarsku praksu u malom gradu Merzeburgu, između Lajpciga i Halea u Nemačkoj. Video je tri pacijenta sa strumom u toku nekoliko godina. Prve dve (Madame G i Madame F) pojavile su se sa simptomima floridnog hipertiroidizma i egzoftalmusom. U toku bolesti, za obe se mislilo da su poludele i u stvari madam F je bila primljena u azil za umobolne. Jedna od žena imala je promene za koje danas znamo da su pretibijalni miksedem ili dermopatija (12).

Treći bolesnik, Herr M, 50-godina star muškarac, počev od 1832. počeo je da se žali na slabost i pojavu proliva. Žalio se na „toplotu od krvi”, izrazito preznojavanje i prekordijalne opresije. Lice je bilo bledo i otečeno a oči su prominirale izvan očnih duplji; štitasta žlezda je bila uvećana; bolesnik je gubio u težini uprkos dobrom apetitu i dalje je imao učestale tečne stolice. Tok bolesti je bio težak. Posle pojave keratitisa razvija se purulentna infekcija oba oka. Bazedov je preporučio široku inciziju obe očne jabučice da bi se evakuisao gnoj ali je bolesnik odbio ovo rešenje. Izgubio je vid na oba oka i Bazedov zapisuje „nesrećni bolesnik je trpeo nepodnošljive bolove”. Pojavljuju se teški srčani simptomi sa tahikardijom i respiratornim teškoćama zbog velike strume. Pacijent je iznenada umro 1843. godine (13). U 1877, Yeo (15) prvi opisuje dve osobe sa jednostranim egzoftalmusom. Razlog za ovaj fenomen ostao je enigmatičan i danas kao što je bio i pre 130 godina.

### *Patološka anatomija*

Bazedov je obavio prvu autopsiju pacijenta sa tiroidnom oftalmopatijom, u stvari obdukovao je svog pacijenta, Herr M. Nalaz nije posebno karakterističan pošto su obe očne jabučice bile fibrozne i svedene ispod polovine svoje normalne veličine. Našao je velike količine žutog masnog tkiva u orbitama (14). Jean-Martin Charcot

(1825–1893) je sabrao svoje rezultate postmortalnih studija orbita bolesnika sa egzoftalmusom i potvrđuje da jabučica izgleda normalno ali da se izvanredno velika masa masti nakuplja u očnim dupljama. Foster Moore je 1920. obavio postmortalnu disekciju orbita u bolesnika koji su umrli sa oboljenjem štitaste žlezde i očiju. On je sazeo osnovnu hipotezu tog doba o uzrocima egzoftalmusa: „(1) iritacija simpatikusnog nervnog sistema koji izaziva grčenje glatkih mišića u orbiti; (2) zagušenje orbite krvlju i (3) povećanje mase orbitalne masti”. Moore podvlači da pošto se egzoftalmus ne povlači posle smrti verovatno nije posledica simpatikusne hiperaktivnosti ili nagomilavanja krvi. „U tom slučaju orbite su sigurno pune zbog hipercirkulacije u njima i ništa drugo nenormalno se neće naći; proptoza je nesumnjivo posledica viška masti... Meni izgleda neodbranljivo da porast orbitalne masti predstavlja uobičajeni uzrok egzoftalmusa u Gravesovoj bolesti i da danas nema zadovoljavajućeg dokaza bilo kog drugog uzroka.”

U toku 1933, Howard Christian Naffziger (1884–1961) objavljuje pregled mnogih studija orbitalnih struktura u egzoftalmusu – neke pokušavaju da objasne promene proširenim varikoznim venama ili dilatiranim arterijama orbita ili miozitisom ekstraokularnih mišića. Naffziger podvlači da u njegovom materijalu upadljivo dominira zadebljanje ekstraokularnih mišića. Rundle i Pochin sprovode studiju osobina različitih tkiva u orbiti u egzoftalmusu. Zaključuju da je povećana količina masti u orbitalnom tkivu u najvećoj meri odgovorna za povećanje mase sadržaja orbita (16).

## ***Uzrok***

U veku koji je sledio Graves-a i Basedow-a objavljeno je mnogo publikacija o zajedničkoj pojavi strume, srčanih simptoma i proptoze. Autori su pokušavali da objasne ovu neobičnu udruženost simptoma. Cooper u jednom od najranijih revijalnih prikaza o udruženosti strume i oftalmopatije podvlači da je dvoje od pet bolesnika pogrešno dijagnostikovano kao hidroftalmija i najveći deo teškoća poticao je od lečenja živom kome su bolesnici podvrgnuti. Cooper nije pokušavao da utvrdi tok bolesti ali je insistirao da predstavi svoj način lečenja: „ako ima znakova anemije, čuje se šum nad sudovima vrata, ako postoje palpitacije i, pored toga, uvećanje štitaste žlezde ima dovoljno razloga da se misli da su promene oka sekundarne: ovo mišljenje je još sigurnije ako se bolesnik ne žali na bol i nelagodnost u očima ili poremećaj oštrine vida. Najuspešniji lekovi su gvožđe, aloja, mirta sa sedativima, potapanje tela u hladnu slanu vodu posle čega se primenjuju frikcije i, ako ima znakova histerije, frikcija duž kičme stimulacijskim linimentima”.

Iako je lako podsmevati se teorijama i idejama koje su važile više od 100 godina ranije u uslovima sasvim različitim od današnjih, neki od stavova su čak i u to vreme izgledali isuviše revolucionarni i skoro nerazumni. Tako, Jones 1860. piše: „Osnova bolesti je slabost, posebno nervnog sistema koji, uticajem na različite vazomotorne nerve, izaziva različite simptome. Tako efuzija iza očnih jabučica izaziva proptozu;

hiperemija i pojačana aktivnost celularnih elemenata štitaste žlezde izazivaju strumu; pareza vagusa izaziva palpitacije i povraćanje. Povoljan efekat tonikuma značajno podržava ovakvo stanovište”. Mnogi autori su ukazivali na srčane i neurološke poremećaje kao verovatne uzroke (ne posledicu) bolesti. Zapažanje da je „egzoftalmusna struma” neurološka bolest pojavljuje se 1861. godine. Poznati francuski lekari kao Trousseau i Charcot podržavaju ovo gledište. Tako Pierre Marie (1853–1940) piše članak o karakteristikama tremora koji su, po mišljenju Marie-a, prevideli mnogi prethodni istraživači.

U 1890. Mackenzie objavljuje dva klinička članka o Graves–Basedow, ljevoj i zaključuje: tako, gospodo, to je ono što hoću da vam predložim kao poreklo i razvoj ove veoma neobične bolesti. Verovatno je da poremećaj funkcije tiroidnog tela, čiji je značaj u vezi sa ishranom i transmisijom nervnih sila dokazan, ima veliki značaj u nastanku mnogih sekundarnih simptoma kojima sam poklonio pažnju ali realna bolest je rasprostranjeni poremećaj emocionalnog nervnog sistema.” Paul Julius Moebius (1853–1907) u kratkom ali uticajnom članku odbija prethodno mišljenje da je Basedow-ljeva bolest oboljenje krvi, srčana bolest ili neurološka bolest. Potvrdio je da je u vreme kada je sam razmišljao o prirodi Basedow-ljeve bolesti mislio da je ona neki oblik hysterije. Zapazio je da su simptomi miksedema na neki način sasvim suprotni simptomima hipertiroidizma i pretpostavlja da je Basedow-ljeva bolest poremećaj tiroidne žlezde. Odbacio je argumente popularne u to vreme da je štitasta žlezda rudimentarni organ ili da je njena uloga da reguliše moždani krvotok. Nije se bavio objašnjenjem egzoftalmusa (16).

U 1893. George Redmayne Murray (1865–1939)—koji je aprila 1891. prvi dao tiroidni ekstrakt pacijentu sa hipotiroidizmom—objavljuje rad u kome zapaža da su „neki od simptoma egzoftalmusne strume posledica hiperaktivnosti tiroidne žlezde”. Smatra da „smanjenje sekretorne aktivnosti popravlja stanje bolesnika”. Citirao je izveštaj da je hirurško uklanjanje žlezde dovelo do potpunog izlječenja. Posebno je istakao da uzrok egzoftalmusa ne mora da se u potpunosti pripiše hipersekreciji štitaste žlezde. U nekih bolesnika, lečenih od hipertiroidizma, posle operacije egzoftalmus ostaje nepromenjen ili se čak pogoršava. Pored toga, davanje tiroidnog ekstrakta ne izaziva egzoftalmus (17).

Hirsch objavljuje reviju o egzoftalmusu u kojoj iznosi mišljenje koje je jednu generaciju kasnije potpuno odbačeno. On pravi razliku između „malignog egzoftalmusa” i „egzoftalmusa sa difuznom toksičnom strumom”: „Maligni egzoftalmus je klinička celina različita od egzoftalmusa kako se vidi u tirotoksikozii. Ova stanja mogu imati sličnost u etiologiji; različita klinička slika i razlike u postupku ukazuju da je neophodno da kliničar bude upoznat sa dijagnostnim kriterijumima za bolest i da hirurg poznaje osnovni proces na kome se zasniva lečenje”

Iako mnogi bolesnici sa proptozom imaju hipertiroidizam, mali broj bude eutiroidan ili je čak hipotiroidan. Razlozi za kliničke varijacije u ispoljavanju nisu

poznati. Mehanički ili spoljašnji faktori mogli bi da imaju ulogu – na primer pušenje ili lečenje radiojodom. U 1946. Iason je nabrojao više od 25 pretpostavljenih uzroka egzoftalmusa. Neki su bili pomalo čudni (ruptura jugularnih sudova zbog sisanja snega ili ispijanja ledene vode ili adrenalna insuficijencija).

Studije u periodu oko II svetskog rata otkrile su da hipofiza larvi i amfibija luči tirotrofnu supstancu i kasnije je to potvrđeno u sisara. Spekulisalo se da taj hormon može da ima ulogu u nastanku egzoftalmusne strume. Ipak, 1953. godine Werner u pažljivo urađenoj studiji zaključuje da tirotropin nije uključen u patogenezu Graves ove bolesti. Bez obzira, hipofizektomija se i dalje obavljala u lečenju egzoftalmusa deceniju kasnije.

### ***Operacije na simpatikusnom sistemu***

Abadie je 1899. obavio sekciju cervikalnog simpatikusnog stabla u bolesnika sa teškim bilateralnim egzoftalmusom. On je tvrdio da je operacija postigla izvanredan uspeh i izlečenje. Nije imao sumnju da je procedura vredan postupak u lečenju egzoftalmusa. U toku naredne jedne do dve godine nekoliko drugih, naročito francuskih autora (Jaboulay, Jonnesco, Poncet, Reclus, Faure) preuzima proceduru koja je često izvođena dvadesetih godina prošlog veka, pošto se još uvek verovalo da je egzoftalmusna struma neurološka bolest. Cannon sa saradnicima insistira da je moguće izazvati hipertiroidizam u mačke stimulacijom simpatikusnih nerava. Eksperimenti za proveru ovog postulata sprovedeni su 1939. ali neuspešno i radovima Brain-a stavljena je tačka na spekulacije da je egzoftalmus neurološka bolest.

### ***Orbitalna hirurgija***

Egzoftalmus može biti veoma teška bolest ne samo zbog ekstremnog naruživanja bolesnika već i zbog bola i ugrožavanja vida, kako je prvi opisao još Basedow. Zbog toga nije iznenađenje da su medicinske zajednice insistirale na prepoznavanju bolesti u ranom stadijumu i traganju za postupcima u lečenju. Još 1867. v Graefe je preporučio lokalnu hirurgiju za vraćanje očnih jabučica i simptomatsko poboljšanje. Oktobra 1910. Julius Dollinger u Budimpešti obavlja prvu veliku operaciju sa eksplicitnim ciljem da ublaži egzoftalmusa u Graves–Basedow-ljevoj bolesti (18). Bolesnik nije imao klinički primetnu tiroidnu hiperfunkciju ali je imao tešku proptozu desnog oka sa keratitisom. Uprkos velikim dozama morfina trpeo je velike bolove. Uklonjen je spoljašnji zid orbite sa brzim, izrazitim ali kratkim poboljšanjem. Ovaj pristup se zasnivao na tehnici koju je razvio Rudolf Ulrich Kroenlein (1847– 1910) – jedan od vodećih hirurga u drugoj polovini 19. veka.

Moglo bi se očekivati da je 100 godina posle Dollinger-ove operacije postignuta saglasnost u pogledu orbitalne hirurgije. Oskar Hirsch (1877–1965) je 1930–20 posle pionirskog rada na pituitarnoj hirurgiji – opisao uklanjanje poda orbite. Naffziger, takođe pionir pituitarne hirurgije, uvodi uklanjanje krova orbite. Dollinger-ov članak je izgleda bio nepoznat ili zaboravljen u Sjedinjenim Državama jer je nekoliko studija 1936–1940 opisalo uklanjanje lateralnog zida orbite kao novu proceduru (20).

Opisano je i priređeno mnogo drugih hirurških procedura na koštanim granicama orbite, neke opisuju resekciju tri od četiri strane; u stvari, jedva da je neka kost orbite ostala pošteđena.

Dekompresija mekih tkiva izgleda logična alternativa u svetlu ranog saznanja da je akumulacija masti značajna pojava u tiroidnoj orbitopatiji. U stvari, rane publikacije saopštile su zadovoljavajući ishod posle uklanjanja delova orbitne masti čupanjem forcepsom koliko je bilo moguće. Hirsch je primenio isti princip u kombinaciji sa uklanjanjem donjeg sprata orbite. Ovaj princip se još uvek primenjuje, kako saopštava Adenis sa saradnicima. Razvijene su i različite tehnike za doterivanje zahvaćenih spoljašnjih mišića oka i očnih kapaka.

Nedavno, 2009, Leong i sar. (prema Medvei VC) zapažaju da „postoji mirijada tehnika u praksi za dekompresiju orbite ali nijedna ne postiže trajno dobar ishod sa malo komplikacija”. Oni su našli u literaturi na engleskom jeziku 56 članaka o ovom problemu objavljenih od 1990. do 2006. U njima je bilo moguće identifikovati 15 različitih hirurških tehnika (19).

Otkrićem da je egzoftalmusna struma autoimunska bolest zaključeno je da bi lečenje kortikosteroidima moglo da bude od koristi. Dva od prvih testiranja lečenja steroidima bila su zasnovana na pogrešnoj pretpostavci da TSH ili neki drugi faktor koji izaziva pojavu egzoftalmusa učestvuju u patogenezi i da steroidi deluju tako što inhibišu sekreciju tih faktora iz hipofize. The Medical Research Council Committee je 1955. sproveo ispitivanje kortizonom ili kortikotropinom (ACTH). Rezultati su bili razočaravajući – na prvom mestu zbog toga što su primenjene vrlo male doze kortizona. Sistemsko davanje kortikosteroida se pokazalo efikasnim ali su bile potrebne velike doze steroida, činjenica koja je i danas veliki problem. Kasnije su se pojavili radovi koji dokazuju da je intravenska primena steroida praćena boljim odnosom povoljnih prema nepovoljnim efektima (21).

Garber izveštava o uticaju metilprednizolona u umerenim dozama datim u subkonjunktivalni prostor. Zaključuje da je postupak bezopasan i efikasan. Kasnija istraživanja ovog postupka nalaze da nije tako efikasan ali je još uvek u upotrebi. Wiersinga i saradnici prvi objavljuju rezultate kontrolisane studije efekata steroida prema ciklosporinu u lečenju Graves–Basedow-ljeve orbitopatije. Saopštavaju se i drugi modaliteti lečenja: primena somatostatina, nesteroidnih imunosupresiva, citostatika, monoklonskih antitela...



## *Amsterdamska deklaracija*

“The pathogenesis of Graves’ orbitopathy is still poorly understood. Through research into the normal and abnormal situations, approached by different disciplines, might elucidate the problems and enable better management to prevent this disfiguring disease.”

Ovo stanovište izgleda tačno kao što je bilo i pre više stotina godina. Neki pacijenti imaju izvanredno dobar ishod dok drugi trpe zbog dugotrajne teške bolesti. Pacijenti sa dobrim ishodom nisu dobili neki potpuno nov i različit način lečenja. Razlike u uspehu lečenja i toku bolesti su više ispoljavanje neujednačenosti u ocenama i mogućnostima medicinskog i hirurškog lečenja, koje se veoma malo promenilo proteklih decenija. Slična zapažanja su vodila kliničare, pacijente i političare da formulišu deklaraciju Sv. Vinsenta (St. Vincent declaration) za obolele od dijabetesa. Deklaracija Sv. Vincenta je ispala preterano ambiciozna u predviđenim vremenskim okvirima za postizanje ciljeva ali je nesumnjivo uspešna. Dovala je dijabetes u vrh agendi zdravstvenih ustanova, zdravstvenih ekonomista i kliničara. Ona je postavila uslove potrebne da se poboljša nega dijabetesnih bolesnika ne kroz nove egzotične postupke već izgradnjom infrastrukture neophodne da zdravstvena nega dosegne do svih kojima je potrebna.

Sličnost između zbrinjavanja dijabetesnih bolesnika i osoba sa Graves ovom orbitopatijom inspirisala je pojavu Amsterdamske deklaracije (23). Ovaj dokument podvlači da bolesnici sa Graves-ovom orbitopatijom mogu i treba da dobiju bolju negu i postupak. Ona veliku pažnju poklanja poboljšanju kvaliteta života pacijenata, prevenciji i bržoj nezi i lečenju, prvenstveno u centrima sa najvišim standardima u lečenju orbitopatije.

Oktobra 2009. na Desetom internacionalnom simpozijumu o autoimunske orbitopatiji potpisana je Amsterdamska deklaracija(22, 23).

Opšti ciljevi Deklaracije su:

– Smanjenje morbiditeta vezanog za autoimunske orbitopatije i poboljšanje osećanja pacijenata i kvaliteta života,

– Sprečavanje pojave autoimunske orbitopatije u bolesnika sa velikim rizikom.

Petogodišnji ciljevi su:

– Povećanje opreza za ovu bolest kod zdravstvenih profesionalaca i menadžera;

– Ustanovljenje puteva usmeravanja i pružanja pomoći;

– Podrška postojećim centrima u postupku sa ovim stanjem;

– Stvaranje novih specijalizovanih centara tamo gde ne postoje;

– Ustanovljenje kontrole i mehanizama praćenja kvaliteta osiguranja i pružanja pomoći obolelima od autoimunske orbitopatije.

Implementacija mera za smanjenje incidence i morbiditeta od ove bolesti:

– prepolovljavanjem vremena od pojave do dijagnoze,

- prepolovljavanjem vremena od dijagnoze do upućivanja u specijalizovani centar,
- Odgovarajući postupak sa tiroidnom disfunkcijom uključujući i radiojod
- energične mere protiv pušenja u bolesnika sa rizikom za pojavu autoimunske orbitopatije;

\_Poboljšanje postojeće istraživačke mreže i razvoj internacionalnog zajedničkog istraživanja.

U nastojanjima da se približimo rešavanju enigme uzroka, razvoja i najboljeg načina lečenja autoimunskih bolesti uopšte i autoimunskih bolesti štitaste žlezde i pridruženih pojava posebno, posebno su korisni svi vidovi komunikacije u širokoj medicinskoj zajednici. Sastanci i skupovi na kojima se razmenjuju mišljenja, iskustva, stavovi, uspesi i neuspesi su od neprocenjivog značaja za napredak ka postizanju postavljenij ciljeva.

### ***Literatura***

1. Marketos SG, Eftychiadis A, Koutras DA, The first recognition of the association between goiter and exophthalmos. *J Endocr Invest* 1983;6:401.
2. Corpus Juris Civilis, institutiones-digesta. Berolini, Mommsen T, Kruger P, 1920:306.
3. Iraj Nabipour, Albert Burger, Muhammad-Reza Moharreri, Fereidoun Azizi: Avicenna, the First to Describe Thyroid-Related Orbitopathy *Thyroid* 2009, 19, 1.
4. S Marketos A Eftychiadis D A Koutras MD 1990, Thyroid diseases in the Byzantine era *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83, 111–113.
5. de Crussol des Epesse BT 1998 Discours sur l’oeil d’Esma il Gorgani. Institut Franc,ais de Recherche en Iran, Tehran, pp. 7–13.
6. Avicenna 1997, The Canon of Medicine (Book Three, Part 2). Translated into Persian by A. Sharafkandi (Hajar). Soroush Press, Tehran.
7. Nabipour I., Clinical endocrinology in the Islamic civilization in Iran., *Int J Endocrinol Metab* 1:43–45.
8. Hull G.1998, Caleb Hillier Parry 1755–1822: a notable provincial physician. *J R Soc Med* 1998;91:335–338.
9. Parry CH 1825 Collections from the Unpublished Medical Writings of the Late Caleb Hilier Parry, vol. 2. Underwoods, London, pp. 111–114.
10. Legg J.,W 1882 History of ophthalmic goitre. *St Bartholomew’s Hosp Rep* 28:7–10. 7. Ellis H 2006.
11. Graves RJ., 1842 Clinical Lectures, Lecture XII. Barrington & Haswell, Philadelphia.
12. v. Basedow CA Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschr Gesamte Heilk*, 1840. 6:197–204.
13. v. Basedow CA Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschr Gesamte Heilk*, 1840. 6:220–228.

14. v. Basedow CA Die Glotzaugen. *Wochenschr Gesamte Heilk*, 1848; 49:769–777.
15. B Yeo A case of exophthalmic goitre with new phenomena. *The British Medical Journal*, 1887, march 7, 321–323.
16. Jorgen Lindholm and Peter Laurberg, Hyperthyroidism, Exophthalmos, and Goiter: Historical Notes on the Orbitopathy Thyroid 2010, 20, 3, 291–300.
17. Murray GR., Thyroid secretion as a factor in exophthalmic goitre. *Lancet*, 1893; 142:1177–1179.
18. Dollinger J., Die Druckentlastung der Augenhöhle durch Entfernung der äußeren Orbitalwand bei hochgradigem Exophthalmus (Morbus Basedowii) und konsekutiver Hornhauterkrankung. *Dtsch Med Wochenschr*, 1911; 41:1888–1890.
19. Medvei VC., *History of Clinical Endocrinology*. Parthenon Publish, Carnforth, Lancashire, United Kingdom, 1993; p 47.
20. Lyons AS, Petrucelli RJ., *Medicine, An Illustrated History*. Harry N. Abrams, Inc, New York, 1987; p 310–313.
21. L. Bartalena, G. E. Krassas, W. Wiersinga, C. Marcocci, M. Salvi, C. Daumerie, C. Bournaud, M. Stahl, L. Sassi, G. Veronesi, C. Azzolini, K. G. Boboridis, M. P. Mourits, M. R. Soeters, L. Baldeschi, M. Nardi, N. Curro, A. Boschi, M. Bernard, and G. von Arx,\* for the European Group on Graves' Orbitopathy Efficacy and Safety of Three Different Cumulative Doses of Intravenous Methylprednisolone for Moderate to Severe and Active Graves' Orbitopathy *J Clin Endocrin Metab*. First published ahead of print October 4, 2012; as doi:10.1210/jc.2012-2389
22. Luigi Bartalena, Lelio Baldeschi, Alison J. Dickinson, Anja Eckstein, Pat Kendall-Taylor, Claudio Marcocci, Maarten P. Mourits, Petros Perros, Kostas Boboridis, Antonella Boschi, Nicola Curro, Chantal Daumerie, George J. Kahaly, Gerasimos Krassas, Carol M. Lane, John H. Lazarus, Michele Marino, Marco Nardi, Christopher Neoh, Jacques Orgiazzi, Simon Pearce, Aldo Pinchera, Susanne Pitz, Mario Salvi, Paolo Sivelli, Matthias Stahl, Georg von Arx, and Wilmar M. Wiersinga Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves' Orbitopathy *T* 2008; 18, 3, 333–346.
23. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, Boschi A, Dickinson AJ, Kendall-Taylor P, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marcocci C, Marino M, Neoh C, Orgiazzi J, Pinchera A, Pitz S, Prummel MF, Sartini MS, Stahl M, von Arx G Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:387–389.