
Nataša Pevac¹, Biljana Olujić²

POJAVA GREJVSOVE ORBITOPATIJE NAKON OPERATIVNOG LEČENJA AUTOIMUNOG HIPERTIREOIDIZMA

Sažetak: Grejvsova orbitopatija (GO) je najčešća manifestacija autoimunog hipertireoidizma. Javlja se najčešće u prvoj godini posle postavljanja dijagnoze, a retko može da se javi i kod eutireoidnih i hipotireoidnih pacijenata. Nakon totalne tireoidektomije se može razviti kod oko 10–20% pacijenata, simptomi se obično javljaju nekoliko meseci do godinu dana od operacije. Rizik je veći kod pacijenata sa visokim titrom anti-TSH receptorskih antitela (TrAb), kod pušača i pacijenata koji nisu pravovremeno započeli supstitucionu terapiju levotiroksinom. Prva linija lečenja je primena intravenskih kortikosteroida. Bolesnica starosti 69 godina sa autoimunom tireoidnom bolešću se prezentovala autoimunim hipertireodizmom, započela lečenje tioresupresivnom terapijom, u trajanju od 5 godina, bez razvoja orbitopatije tokom lečenja. S obzirom na nepostizanje stabilizacije bolesti, sprovedena druga linija lečenja, urađena totalna tireoidektomija, sa posledičnim hipotireoidizmom i hipoparatiroidizmom. U daljem toku lečenja adekvatno supstituisana levotiroksinom, alfacalcidolom i kalcijumom. Operativno lečen adenokarcinom sigme, postoperativno primala hemioterapiju. Obolela 9 godina nakon operacije štitaste žlezde od COVID infekcije, nakon sprovedene redovne vakcinacije, lečena primenom biološke terapije, monoklonsko antitelo na “spike” protein SARS CoV 2 i antivirusnom terapijom. Nakon 11 godina od sprovedene totalne tireoidektomije dolazi do pojave srednje teške forme GO, umerenog stepena kliničke aktivnosti sa nestalnim dvoslikama, sa povišenim titrom TrAb. Primenom intravenske kortikosteroidne terapije postiže se zadovoljavajući terapijski odgovor. Pojava GO, kao najčešće ekstrapireoidne manifestacije autoimunog hipertireoidizma, izuzetno se retko javlja nakon više godina od početka lečenja hipertireoidizma, a još ređe nakon sprovođenja operativnog lečenja

¹ Nataša Pevac, Zdravstveni centar Sremska Mitrovica, Srbija, npevac@gmail.com

² Opšta bolnica Sombor, Srbija.

autoimunog hipertireoidizma. COVID infekcija i primena biološke terapije može biti okidač za pokretanje autoimunog procesa, kao i pridružene bolesti.

Ključne reči: Grejvsova orbitopatija, tireoidektomija, COVID infekcija

UVOD

Grejvsova orbitopatija (GO) je najčešća manifestacija autoimunog hipertireoidizma, najčešće se javlja u prvoj godini posle postavljanja dijagnoze, a retko može da se javi i kod eutireoidnih i hipotireoidnih pacijenata (1). Nakon totalne tireoidektomije se može razviti kod oko 10–20% pacijenata, simptomi se obično javljaju nekoliko meseci do godinu dana od operacije (2). Rizik je veći kod pacijenata sa visokim titrom anti-TSH receptorskih antitela, kod pušača i pacijenata koji nisu pravovremeno započeli supstitucionu terapiju levotiroksinom (3). Prva linija lečenja je primena intravenskih kortikosteroida (4).

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica, 69 godina, javlja se na pregled endokrinologu zbog pojave Grejvsove orbitopatije (GO).

Dijagnoza autoimune hipertireoze je postavljena pre 12 godina (2006. godine), inicijalno lečena tireosupresivnom terapijom u trajanju od 5 godina, bez razvoja orbitopatije tokom lečenja. Nakon toga, s obzirom na to da nije došlo do stabilizacije bolesti, sprovedena druga linija lečenja, urađena totalna tireoidektomija (2011. godine), sa posledičnim hipotireoidizmom i hipoparatireoidizmom, postoperativno adekvatno supstituisani od samog početka supstitucionom terapijom levotiroksina, kalcidiola i kalcijuma, uz redovne kontrole. Marta 2023. godine javlja se na pregled endokrinologu zbog bola u desnom oku, crvenila i protruzije istog, bez pojačavanja bola pri pokretanju bulbusa. U jednom momentu primetila povremene dvoslike pri pogledu u stranu i zamućenje vida. Zaključeno da postoji srednje teška forma GO, CAS 3/7, sa nestalnim dvoslikama. Objektivnim pregledom, rime okuli asimetrične na račun retrakcije i protruzije desnog oka, obostrana retrakcija kapaka, više desnog oka, obostrano otoci kapaka i laka difuzna hiperemija konjunktiva, bez hemoze, plike i karunkuli bez promena. Učinjene laboratorijske analize su ukazale na povišen titar anti-TSH receptorskih antitela (TrAb) 6,9 IU/L, a magnetnom rezonancom orbita verifikovana obostrana proptoza nešto izraženije desno, izmenjeni i zadebljali orbitalni mišići donji pravi i medijalni pravi sa desne strane i uvećano retrobulbarno masno tkivo i proptoza izraženije na OD. Obavljen oftalmološki pregled.

U ličnoj anamnezi, prema medicinskoj dokumentaciji, 2020. godine operativno lečen adenokarcinom sigme sa privremenom stomom, nakon 2 godine urađena rekonstrukcija, postoperativno lečena hemioterapijom. 2021. godine vakcinisana protiv uzročnika SARS COV 2 infekcije, u dve doze BIBP COVID 19 (inaktivisanom cela virusna čestica). Kod pacijentkinje 2022. godine potvrđena infekcija SARS COV 2 virusom, lečena primenom biološke terapije, monoklonsko antitelo protiv “spike” protein (Casirivimab/ imdevimab), uz antivirusnu terapiju (favipiravir). Na osnovu rezultata funkcionalnog i morfološkog ispitivanja donešena odluka da se započne lečenje 12-nedeljnim kortikosteroidnim (KS) protokolom metilprednizolonom (MP).

Evaluacijom postterapijskog efekta nakon četiri meseca zaključeno da je došlo do poboljšanja bolesti u vidu smanjenja stepena kliničke aktivnosti GO, redukcije otoka kapaka obostrano, manjeg stepena protruzije, iščezavanja povremenih dvoslika, registrovan pad u titru TSH receptorskih antitela (TRAb 2,7 IU/L).

DISKUSIJA

Grejvsova bolest je autoimunska bolest štitaste žlezde, kod koje dolazi do stvaranja TSH receptorskih antitela (TrAb), koja se vezuju za TSH receptore tireocita i hronično ga aktiviraju, bez obzira na regulatorne mehanizme hipofize, čime dolazi do pojačane sekrecije trijodtironina (T3) i tiroksina (T4) (1). Paralelno, autoimunski proces zahvata i orbitalno tkivo (5). GO je najčešća manifestacija autoimunog hipertireoidizma, najčešće se javlja u prvoj godini posle dijagnoze, a retko može da se javi i kod eutireoidnih i hipotireoidnih pacijenata (6). Oko 80% slučajeva GO je povezano sa hipertireoidizmom, ali može da se javi pre, za vreme i nakon uspostavljanja eutireoidne funkcije na terapiji hipertireoidizma (7).

Ključna uloga u patogenezi je ekspresija TSH receptora i IGF 1 receptora na orbitalnim fibroblastima, koje aktiviraju TrAb, aktivacija receptora (TSHR/IGF-1) pokreće imunološku kaskadu (7). Fibroblasti proliferišu, diferencijacija u miofibroblaste, dovode do uvećanja mišićne mase i diferencijacije u adipocite, što dovodi do uvećanja retrobulbarnog masnog tkiva, povećana sekrecija glikozaminoglikana dovodi do zadržavanja vode i otoka tkiva (7). Rane inflamatorne promene podrazumevaju nakupljanje T limfocita, CD4+ i CD8+, dok su B limfociti retko prisutni, kao i makrofazi i mastociti (7). Najčešći simptomi Grejvsove orbitopatije su promene u izgledu usled retrakcije kapaka, sa ili bez proptoze, zatim osećaj peska u očima, suzenje i fotofobija, te diplopije u težim kliničkim slikama (4). Najčešći znaci orbitopatije su retrakcija gornjeg kapka, prisutna u 90–98% pacijenata sa bočnim proširenjem koje je patognomonično za GO. Ostali znaci uključuju crvenilo, otečenost konjunktive,

proptozu, egzoftalmus i lagoftalmus u težim slučajevima. Terapijski pristup zavisi od procene aktivnosti i težine bolesti (4).

Za procenu aktivnosti bolesti koristi se CAS (rezultat kliničke aktivnosti), koji uključuje sedam parametara koji se boduju jednim bodom: retrobulbarni bol u miru, retrobulbarni bol pri pokretu bulbusa, crvenilo kapka, crvenilo konjunktiva, otok kapka, edem plika i karunkula i hemoza. Zbir bodova veći ili jednak 3 predstavlja aktivnu GO (Tabela 1) (4).

Tabela 1. Skor kliničke aktivnosti (CAS – Clinical Activity Score) za procenu aktivnosti orbitopatije

1.	Spontano prisutan bol retrobulbarno
2.	Bol pri pokretu očne jabučice
3.	Eritem kapka
4.	Hiperemija konjunktive
5.	Hemoza
6.	Edem karunkule
7.	Edem očnih kapaka

Za procenu težine oboljenja se koriste EUGOGO preporuke za klasifikaciju težine GO (Tabela 2)

1. GO koje ugrožavaju vid: Pacijenti koji imaju distiroidnu optičku neuropatiju i/ili oštećenje kornee. Zahteva hitno lečenje.
2. Srednje do teške GO: Pacijenti imaju jednu ili više od navedenih promena: retrakcija kapaka ≥ 2 mm, srednja do teška zahvaćenost mekih tkiva, egzoftalmus ≥ 3 mm, stalne ili nestalne diplopije. Lečenje se sprovodi imunosupresivima ili hirurški dekompresijom.
3. Blage GO: Pacijenti imaju jednu ili više od navedenih promena: retrakcija kapaka < 2 mm, blaga zahvaćenost mekih tkiva, egzoftalmus < 3 mm, povremene ili odsutne diplopije i iritacija kornee (osetljiva na lubrikante).

Tabela 2. Klasifikacija težine Graves-ove orbitopatije – EUGOGO

GO koje ugrožavaju vid	Pacijenti koji imaju distiroidnu optičku neuropatiju i/ili oštećenje kornee. Zahteva hitno lečenje.
Srednje do teške GO	Pacijenti imaju jednu ili više od navedenih promena: retrakcija kapaka ≥ 2 mm, srednja do teška zahvaćenost mekih tkiva, egzoftalmus ≥ 3 mm, stalne ili nestalne diplopije. Lečenje se sprovodi imunosupresivima ili hirurški dekompresijom.
Blage GO	Pacijenti imaju jednu ili više od navedenih promena: retrakcija kapaka < 2 mm, blaga zahvaćenost mekih tkiva, egzoftalmus < 3 mm, povremene ili odsutne diplopije i iritacija kornee (osetljiva na lubrikante).

Imidžing metode koje se koriste su ultrasonografija, magnetna rezonanca, oktreosken (scintigrafija) (8).

U terapiji GO prvi cilj je uspostaviti medikamentno eutireoidno stanje, te lečiti orbitopatiju po protokolu kortikosteroidima i/ili biološkom terapijom (7).

Prva linija lečenja aktivnih i srednje teških GO je primena intravenskih glukokortikoida, koji su efikasniji, bolje se tolerišu i imaju manje neželjenih efekata u odnosu na oralnu terapiju. Protokol podrazumeva primenu jednom nedeljno, tokom 12 nedelja, prvih 6 nedelja doza od 500 mg metilprednizolona, a potom 6 nedelja 250 mg metilprednizolona. Veće doze se mogu koristiti za teže oblike, ali kumulativna doza ne bi trebalo da prelazi 8 g po ciklusu (9).

Druga linija lečenja je primena biološke terapije (tocilizumab, rituksimab, teprotumumab) (10).

Nakon totalne tireoidektomije GO se može razviti kod oko 10–20% pacijenata, simptomi se obično javljaju nekoliko meseci do godinu dana od operacije. Rizik je veći kod pacijenata sa visokim titrom anti-TSH receptorskih antitela, kod pušača i pacijenata koji nisu pravovremeno započeli supstitucionu terapiju levotiroksinom. Radiojodna terapija (RAI) nosi veći rizik za razvoj GO. Grejvsova bolest (GB) je autoimuna bolest, a ne bolest same štitaste žlezde, te operativnim lečenjem autoimuni odgovor može da perzistira (7).

ZAKLJUČAK

U celini, prikazali smo bolesnicu kod koje se srednja teška forma Grejvsove orbitopatije javila 11 godina, što je izuzetno retko, nakon operativnog lečenja autoimunog hipertireoidizma, koja je prethodno lečena u trajanju od 5 godina tireosupresivnom terapijom, a u vreme aktivne bolesti nije došlo do razvoja GO, kao najčešće ekstratireoidne komplikacije autoimunog hipertireoidizma. Mogući razlog, okidač

ponovne aktivacije autoimunog procesa, može biti COVID infekcija i primena biološke terapije, kao i pridružene bolesti, budući da je GB sistemska autoimuna bolest, a ne samo bolest štitaste žlezde.

Primena prve linije lečenja, kortikosteroidna terapija, dovela je do zadovoljavajućeg terapijskog odgovora.

LITERATURA

1. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Apr; 11(4): 282–98.
2. Tay WL, Loh WJ, Lee LAL, Chng CL. Persistent hyperthyroidism and de novo Graves' ophthalmopathy after total thyroidectomy. *Endocrinol diabetes Metab case reports*. 2017; 2017.
3. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Sep; 91(9): 3464–70.
4. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug; 185(4): G43–67.
5. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy: The Role of Autoantibodies. 2014; 17(10): 1013–8.
6. Macovei ML, Azis Ū, Gheorghe AG, Burcea M. A systematic review of euthyroid Graves' disease (Review). 2021.
7. Eckstein A, Dekowski D, Führer-Sakel D, Berchner-Pfannschmidt U, Esser J. [Graves' ophthalmopathy]. *Ophthalmologe*. 2016 Apr; 113(4): 346–9.
8. Čivrný J, Karhanová M, Hübnerová P, Schovánek J, Heřman M. MRI in the assessment of thyroid-associated orbitopathy activity. *Clin Radiol*. 2022 Dec; 77(12): 925–34.
9. Jespersen S, Nygaard B, Østergaard L. Methylprednisolone Pulse Treatment of Graves' Ophthalmopathy Is Not Associated with Secondary Adrenocortical Insufficiency. 2015; 222–5.
10. Wang L, Chen L. Emerging therapeutic approaches in graves' ophthalmopathy : an update on pharmacological interventions. 2025; (July): 1–8.