
Sanja Klet¹, Bojan Marković¹, Tamara Janić¹, Mirjana Stojković^{1,2},
Jasmina Ćirić^{1,2}, Biljana Nedeljković Beleslin^{1,2}, Miloš Žarković^{1,2}

KORTOKOREZISTENTNA GREJVSOVA ORBITOPATIJA – TERAPIJSKE OPCIJE

Sažetak: Grejvsova orbitopatija je najčešća ekstratiroidna manifestacija autoimunskog hipertiroidizma, mada se retko može javiti i kod eutiroidnih i hipotiroidnih pacijenata. U patogenezi orbitopatije značajnu ulogu imaju TSH-receptorska antitela i insulinu-sličan faktor rasta-1, a centralno mesto njihovog delovanja predstavljaju orbitalni fibroblasti. Pored navedenih autoantitela, u ovom kompleksnom imunološkom procesu učestvuju T i B limfociti, kao i različiti citokini. Krajnji produkt ove imunološke kaskade je indukcija proliferacije fibroblasta, sekrecije glikozaminoglikana, diferencijacije fibroblasta u miofibroblaste i adipocite, što je zaslužno za pojavu kliničke slike orbitopatije. Pre započinjanja terapije potrebno je uraditi kliničku procenu orbitopatije koja se zasniva na proceni aktivnosti i težine bolesti, kao i procenu kvaliteta života pacijenata. Aktivnost orbitopatije procenjuje se na osnovu skora kliničke aktivnosti, težina bolesti može na osnovu NOSPECS klacifikacije, a kvaliteta života pomoću specifičnog upitnika Evropske grupe za Grejvsovu orbitopatiju. Na osnovu dobijenih podataka orbitopatija se klasifikuje kao aktivna/neaktivna, blaga/srednje-teška/teška. Lečenje Grejvsove orbitopatije može biti specifično ili suportivno. Specifičan tretman zavisiće od stepena kliničke aktivnosti i težine bolesti, a kao dodatan faktor pri izboru individualne terapije uzima se i stepen narušenog kvaliteta života. Intravenski glukokortikoidi su najčeće korišćena prva linija terapije za aktivne, srednje-teške orbitopatije, međutim, određen broj pacijenata slabo reaguje na primenjenu terapiju. Kod takvih pacijenata indikovana je primena druge linije lečenja. Najčeće korišćena druga linija terapije kod nas za aktivne, srednje-teške glukokortikoid - rezistentne Grejvsove orbitopatije je tocilizumab. Prikazali smo pacijentkinju sa autoimunskom tiroidnom bolešću, koja se prezentovala primarnom hipotireozom, kod koje se, uprkos primeni intravenskih glukokortikoida u dva navrata, održavala aktivna, srednje-teška orbitopatija, te je u nastavku lečenja

¹ Sanja Klet, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski klinički centar Srbije.

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

primenjena biološka terapija (tocilizumab). Primenjenom terapijom postignut je značajan povoljan terapijski efekat.

Ključne reci: Grejvsova orbitopatija, kortikosteroid-rezistentna Grejvsova orbitopatija, biološka terapija, tocilizumab

Prikaz slučaja

Pacijentkinja, 52 godine, primljena je na Kliniku za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS zbog perzistentne Grejvsove orbitopatije (GO). Dijagnoza primarne hipotireoze na terenu autoimunske tiroidne bolesti postavljena je 2015. godine kada je u terapiju uveden levotiroksin. Promene na očima javile su se tokom 2018. godine, najpre unilateralno na levom oku, u vidu izbočenosti očne jabučice, crvenila konjunktive, otoka gornjih i donjih kapaka i bola pri pokretu očne jabučice, a kasnije i pojavom hemoze i edemom plike i karunkula. Tokom 2021. godine dolazi do pojave otoka gornjeg kapka i konjunktivalne hiperemije na desnom oku. Prvi put hospitalizovana na našem odeljenju oktobra 2021. godine, kada se prezentovala aktivnom, srednje-teškom Grejvsovom orbitopatijom. Objektivno na prijemu, na levom oku dominirao je edem gornjih i donjih kapaka, konjunktivalna hiperemija, hemoza, edem plike i karunkula, izbočenost i bol pri pokretu očne jabučice, dok je na desnom oku bila prisutna konjunktivalna hiperemija i edem gornjeg kapka (Tabela 1). Učinjen je MR orbita, koja je ukazala na uvećanu gornju grupu mišića na levom oku (gornjeg pravog mišića i mišića podizača gornjeg očnog kapka), sa propagacijom procesa u retrobulbarno masno tkivo, lakrimalnu žlezdu i delom u medijalni i lateralni pravi mišić, kao i na laku proptozu bulbusa. Obavljen oftalmološki pregled (Tabela 1). Lečenje je započeto 12-nedeljnim kortikosteroidnim (KS) protokolom, metilpredizonom (MP), u dozi 6x500mg+6x250mg, koji je sproveden u periodu oktobar 2021 – januar 2022. godine. Evaluacija postterapijskog efekta terapije sprovedena je januara 2022. godine. Objektivno, postojao je edem i hiperemija gornjih i donjih kapaka, konjunktivalna hiperemija, hemoza, edem plike i karunkula i izbočenost levog oka, dok je na desnom oku bila prisutna konjunktivalna hiperemija i edem gornjeg kapka. Izmerene su povišene vrednosti TSH receptorskih antitela (TRAb). Na kontrolnom oftalmološkom pregledu nije bilo poboljšanja vidne oštine (Tabela 1). S obzirom na to da je na primenjenu terapiju i dalje postojala aktivna, srednje-teška GO ponovljeno je lečenje 12-nedeljnim KS protokolom u istoj dozi MP u periodu februar 2022 – april 2022. godine. Retestiranje nakon primenjena dva dvanaestonedeljna KS protokola učinjeno je novembra 2022. godine. Objektivno, peristirao je otok i hiperemija gornjeg i donjeg kapka, crvenilo konjunktiva, hemoza, edem plike i karunkula, izbočenost levog oka, a na desnom oku bila je prisutna konjunktivalna hiperemija, edem i hiperemija gornjeg kapka (Tabela 1). TRAb antitela su i dalje bila povišena (Tabela 1). Na oftalmološkom pregledu zabeleženo je delimično poboljšanje

vidne oštrine (Tabela 1). Na osnovu rezultata funkcionalnog i morfološkog ispitivanja zaključeno je da na do tada primenjenu KS terapiju nije došlo do značajnijeg poboljšanja i da i dalje perzistira aktivna, srednje-teška GO, zbog čega je lečenje nastavljeno biološkom terapijom, tocilizumabom, u dozi 8mg/kg, jednom mesečno, u trajanju od 4 meseca. Terapija je sprovedena u periodu februar 2023 – maj 2023. godine. Tokom reevaluacije efekta terapije juna 2023. godine na levom oku zaostao je edem gornjeg kapka i diskretan edem plike i karunkula, a na desnom oku samo diskretna hiperemija konjunktive. Širina palpebralnih apertura i stepen proptoze bio je manji, a izmerena TSH receptorskih antitela u padu. Na oftalmološkom pregledu zabeleženo je značajno poboljšanje vidne oštrine na oba oka (Tabela 1). Zaključeno je da je na primenjenu biološku terapiju došlo do značajnog poboljšanja orbitopatije u vidu smanjenja stepena kliničke aktivnosti bolesti, redukcije proptoze i širine palpebralnih apertura na oba oka. Takođe, zabeleženo je značajno poboljšanje vidne oštrine i pad titra TSH receptorskih antitela (Tabela 1).

Diskusija

Grejvsova orbitopatija je najčešća ekstratiroidna manifestacija autoimunskog hipertiroidizma, mada se retko može javiti i kod eutiroidnih i hipotiroidnih pacijenata (1). Važnu ulogu u nastanku orbitopatije imaju TSH-receptorska antitela (TRAb) i insulinu-sličan faktor rasta-1 (IGF-1), a centralno mesto delovanja ovih autoantitela jesu orbitalni fibroblasti. Aktivacija receptora (TSHR/IGF-1R kompleks) pokreće imunološku kaskadu koja dovodi do proliferacije fibroblasta, sekrecije glikozamoglikana (zadržavanje vode, otok tkiva), diferencijacije fibroblasta u miofibroblaste (uvećanje mase mišića) i adipocite (uvećanje retrobulbarnog masnog tkiva). U ovom kompleksnom imunološkom procesu učestvuju i T i B limfociti, kao i različiti citokini, poput interleukina-1 β (IL-1 β), interleukina-4 (IL-4), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), interleukina-16 (IL-16), faktora nekroze tumora α (TNF- α) (2, 3, 4, 5, 6). Spektar kliničke prezentacije bolesti može varirati od retrakcije kapaka, proptoze, oftalmoplegije, duplih slika, otoka kapaka, hiperemije kapaka, otoka plika i karunkula, hemoze, konjunktivalne hiperemije pa sve do kornealnih ulceracija i gubitka vida (2, 5). Zbog toga je pre donošenja odluke o terapiji potrebno uraditi kliničku procenu GO, koja se zasniva na proceni aktivnosti i težine bolesti, kao i proceni kvaliteta života pacijenata sa GO (4, 7). Na osnovu ove procene donosi se odluka o individualnom terapijskom pristupu. Za procenu aktivnosti GO koristi se skor kliničke aktivnosti (Clinical activity score – CAS), u kom se sledećih sedam parametara boduju sa po jednim bodom: retrobulbarni bol u miru, retrobulbarni bol pri pokretima bulbusa, crvenilo kapaka, crvenilo konjunktiva, otok kapaka, edem plika i karunkula i hemoza. Zbir bodova ≥ 3 predstavlja aktivnu GO (7, 8). Težina bolesti procenjuje se na osnovu stepena zahvaćenosti mekih tkiva, širine

palpebralnih apertura, stepena proptoze, vrste duplih slika, zahvaćenosti kornee i optičkog nerva, za šta se može koristiti NOSPECS klacifikacija i može biti blaga, srednje-teška i teška (orbitopatija koja ugrožava vid). Na osnovu dobijenih podataka GO se klasifikuje kao aktivna/neaktivna, blaga/srednje-teška/teška orbitopatija. Za procenu kvaliteta života pacijenata sa GO koristi se specifični upitnik Evropske grupe za Grejvsovu orbitopatiju (GO-QOL) (7). Lečenje GO može biti specifično ili suportivno. U suportivne metode spadaju veštačke suze, gelovi za oči (štite korneu tokom noći), tamne i prizmatske naočare (pomažu kod duplih slika), spavanje na visokom uzglavlju (redukcija otoka), lečenje hiperholesterolemije, prestanak pušenja, kao i samo kauzalno lečenje hipertireoze (5). Specifičan tretman GO zavisi od aktivnosti i stepena težine bolesti, a kao dodatan faktor za procenu uzima se stepen narušenog kvaliteta života. Pacijenti sa blagom formom GO koji žive u selen-deficitnom području mogu imati benefit od uzimanja oralnih suplemenata selena tokom 6 meseci u dozi od 200 µg dnevno (2, 4, 5, 7). Međutim, ukoliko postoji znatno narušen kvalitet života mogu se razmotriti niske doze intravenskih glukokortikoida (ivGK) kod aktivnih ili hirurški tretman kod neaktivnih GO (5,7). Prva linija lečenja aktivnih, srednje-teških GO je primena ivGK. Oralni glukokortikoidi se takođe mogu koristiti, međutim, prednost se daje ivGK jer su oni efikasniji, imaju manje neželjenih efekata i bolje se tolerišu. IvGK se najčešće primenjuju u vidu infuzija MP, jednom nedeljno, tokom 12 nedelja, obično prvih šest nedelja po 500 mg MP, a narednih šest nedelja po 250 mg MP, kada kumulativna doza iznosi 4,5 g. Veće doze mogu se koristiti za teže oblike, ali kumulativna doza ne bi trebalo da prelazi 8 g po ciklusu, a pojedinačne doze ne veće od 750 mg MP (4, 5, 7). Oko 20–30% pacijenata sa aktivnom srednje-teškom GO slabo reaguje na glukokortikoidnu terapiju, što dovodi do relapsa ili progresije bolesti (6, 9, 10). Kod takvih pacijenata indikovana je primena druge linije lečenja. Moguće opcije lečenja jesu ponavljanje 12-nedeljnog ivGK protokola, per os pronison, orbitalna radioterapija u kombinaciji sa oralnim ili ivGK, primena biološke terapije (teprotumumab, rituksimab, tocilizumab), hirurško lečenje (7). Najčešće korišćena druga linija terapije kod nas za aktivnu srednje-tešku glukokortikoid-rezistentnu GO je tocilizumab. Tocilizumab je monoklonsko IL-6 receptorsko antitelo. IL-6 kao proinflamatorni citokin igra važnu ulogu u aktivaciji T i B limfocita, a deluje i direktno na orbitalne preadipocite (2, 5, 6, 7, 9, 10). Lečenje tocilizumabom pokazalo je povoljan efekat u vidu smanjenja kliničke aktivnosti bolesti, titra TSH-receptorskih antitela, proptoze, retrakcije kapaka, diplopija, poboljšanja motiliteta bulbosa (6, 9). Teška GO (GO sa značajnom zahvaćenošću kornee, GO sa distiroidnom optičkom neuropatijom (DON)) jeste najteži oblik GO i predstavlja urgentno stanje gde je indikovano hitno započinjanje terapije. Inicijalno se može pokušati sa medikamentnom dekompresijom (visokim dozama ivGK koje mogu preći 750 mg), a ukoliko pacijenti nemaju povoljan odgovor na primenjenu terapiju savetuje se hirurška dekompresija (7).

Zaključak

Terapija kortiko-rezistentnih GO predstavlja veliki izazov. Vodiči sugerišu da se tocilizumab može koristiti kod pacijenata sa aktivnom, srednje-teškom GO rezistentnom na glukokortikoide. Povoljni efekti leka ogledaju se u smanjenju kliničke aktivnosti bolesti, titra TRAb, proptoze, retrakcije kapaka, diplopija, poboljšanju motiliteta bulbusa. U slučaju naše pacijentkinje na primenjenu terapiju došlo je do značajnog poboljšanja orbitopatije u vidu smanjenja stepena kliničke aktivnosti, redukcije proptoze i poboljšanja vidne oštine na oba oka, kao i do smanjenja titra TSH receptorskih antitela. Primenjenom terapijom postignut je značajan povoljan terapijski efekat, a kvalitet života pacijentkinje znatno poboljšan.

Tabela 1.

	Oktobar 2021. pre terapije	Januar 2022.g. - nakon prvog ciklusa KS th	Novembar 2022.g. - nakon drugog ciklusa KS th, a pre početka biološke th	Jun 2023.g. - nakon biološke th
CAS OS	5	5	5	2
CAS OD	2	2	3	1
NOSPECS* OS	2b;3c;4b;50;60;	2b;3c;4b;50;60;	2b;3c;4a;50;60;	2a;3a;40;50;60;
NOSPECS* OD	2a;3b;4a;50;60;	2a;3b;4a;50;60;	2a;3b;4a;50;60;	2a;3a;40;50;60;
PAOS	13mm	13mm	14mm	9mm
PAOD	9mm	9mm	10mm	9mm
HERTEL BAZA	121mm	121mm	110mm	110mm
HERTEL OS	26mm	26mm	23mm	18mm
HERTEL OD	21mm	21m	21mm	19mm
VOS	cc. 0.6	cc. 0.6	cc. 0.7	cc. 1.0
VOD	cc. 0.6	cc. 0.6	cc. 0.7	cc. 1.0
TRAb		2.9 IU/l	2.6 IU/l	1.8 IU/l

CAS – skor kliničke aktivnosti, OS – levo oko, OD – desno oko, VOS – oština vida na levom oku, VOD – oština vida na levom oku, TRAb – TSH receptorska antitela, Hertel – egzoftalmometrija po Hertelu, cc. – sa optičkom korekcijom; *EUGOGO

Literatura

1. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 1.
2. Men CJ, Kossler AL, Wester ST. Updates on the understanding and management of thyroid eye disease. *Ther Adv Ophthalmol* 2021; 13: 1–14.

3. Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifiyan NF, Sinha Hikim A, Gianoukakis AG, Douglas RS, Smith TJ. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol* 2008; 181(6): 4397–4405.
4. Dosiou C, Kossler AL. Thyroid Eye Disease: Navigating the New Treatment Landscape. *J Endocr Soc.* 2021; 5(5): 1–13.
5. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med.* 2022; 292(5): 692–716.
6. Boutzios G, Chatzi S, Goules AV, Mina A, Charonis GC, Vlachoyiannopoulos PG, Tzioufas AG. Tocilizumab improves clinical outcome in patients with active corticosteroid-resistant moderate-to-severe Graves' orbitopathy: an observational study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1–7
7. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021; 185: G43–G67.
8. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 47: 9–14.
9. Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, Prada-Ramallal G. Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience. *J Clin Med.* 2021; 10(4): 1–17.
10. Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2014; 30(2): 162–7.