

## TERAPIJA DISTIROIDNE OFTALMOPATIJE

**Sažetak:** Distiroidna orbitopatija (DTO) predstavlja oboljenje sadržaja orbite koje se javlja u sklopu Gravesove bolesti. Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu pojave očnih znakova, znakova prisustva autoimune bolesti štitaste žlezde ili autoantitela prema štitastoj žlezdi i na osnovu ispitivanja kojima se isključuje postojanje drugih bolesti (naročito vizualizacija orbite).

Medikamentna terapija je i dalje jedan od najznačajnijih pristupa lečenju DTO. Uz neophodne mere, kao što su prestanak pušenja i održavanje eutiroidnog stanja, medikamentna terapija je efikasna u većine pacijenata. Za sada osnovnu linju lečenja DTO čini intravenska primena glukokortikoida, koja je efikasna i sa prihvatljivom učestalošću neželjenih efekata. Mesto dugodelujućih analoga somatostatina još uvek nije definisano, ali je veoma interesantna njihova mogućnost da smanje proptozu. Rituximab se pokazao efikasnim u malim studijama i u pojedinačnim slučajevima, kod pacijenata kod kojih glukokortikoidi nisu postigli zadovoljavajući efekat. U nekim slučajevima hirurško lečenje je neohodno radi očuvanja vida, dok u mnogim drugim rehabilitaciona hirurgija omogućava korekciju diplopije i/ili poremećaja kapaka.

**Abstract:** Dysthyroid ophthalmopathy (DTO) is a disease of content of an orbit associated with the Graves' disease. Diagnostic criteria are presence of the eye signs, presence of the thyroid autoimmunity and exclusion of the other disorders.

Medical therapy is one of the main approaches in the treatment of the DTO. When applied together with smoking cessation medical therapy is effective in most cases. Main approach in medical treatment of the DTO is use of the intravenous glucocorticoids. This treatment is efficient with acceptable rate of adverse effects. Long acting somatostatin analogs might be useful, especially as they seem to reduce proptosis. Rituximab has been shown to be efficient in small studies and case reports. In some cases surgical treatment is necessary in order to prevent sight loss, and muscle and rehabilitative surgery is necessary in most cases.

Distiroidna orbitopatija (DTO) predstavlja oboljenje sadržaja orbite koje se javlja u sklopu Gravesove bolesti. DTO se manifestuje u širokom spektru, od subkliničke forme, do oblika koji dovode do značajnih fizičkih promena ili gubitka vida. Klinički ispoljeni znaci bolesti se javljaju u 30 do 45% obolelih od Gravesove bolesti, a ukoliko se analiziraju promene viđene kompjuterizovanom tomografijom, ili merenje intraokularnog pritiska, promene se nalaze u oko 70% obolelih (1;2). Očni znaci bolesti se pojavljuju kod 20% pacijenata pre, u 40% u isto vreme, a u 40% posle postavljanja dijagnoze hipertireoze (3). Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu pojave očnih znakova, znakova prisustva autoimune bolesti štitaste žlezde ili autoantitela prema štitastoj žlezdi i na osnovu ispitivanja kojima se isključuje postojanje drugih bolesti (naročito vizualizacija orbite) (4).

DTO ima dinamičan tok bolesti. Postoje dve bitne karakteristike koje treba razlikovati: težina i aktivnost bolesti. Težinu bolesti predstavlja stepen funkcionalnog ili kozmetskog deficita. Sa druge strane aktivnost predstavlja stepen zapaljenja u datom trenutku (5). Odnos težine i stepena aktivnosti bolesti predstavljen je na slici 1. Iz ovoga se jasno vidi da treba odabrati optimalan trenutak za svaki vid terapije (slika 2).

Kada se govori o terapiji bilo koje bolesti treba odgovoriti na četiri pitanja: koga, kada, kako (medikamentno, radioterapija ili hirurški) i čime (izbor leka ili operativnog zahvata) lečiti.

Prvo pitanje je koga lečiti. Ukoliko postoji oštećenje funkcije optičkog nerva to predstavlja tešku formu bolesti. Umereno tešku formu predstavlja značajan poremećaj motiliteta bulbosa,

proptoza veća od 4 mm ili umerena ili značajna zahvaćenost mekih tkiva, dok laku formu predstavlja minimalan poremećaj pokretljivosti bulbosa (samo u ekstremnim uglovima), proptoza manja od 4 mm ili minimalna zahvaćenost mekih tkiva. Terapija lake forme DOT se svodi na prestanak pušenja i lokalne mere, dok terapija drugih formi zahteva primenu lekova ili hirurškog lečenja.

Pitanja kada i kako lečiti su povezana i zavise prvenstveno od aktivnosti bolesti. Aktivna bolest se prvenstveno leči medikamentni i radioterapijski jer ovi lekovi nemaju efekta kada bolest nije aktivna (slika 2). Hirurško lečenje može da se primeni i u aktivnoj bolesti, kada postoji ugroženost vida, mada su u toj situaciji kortikosteroidi podjednako efikasni (6). Međutim kada bolest nije aktivna, hirurško lečenje je osnov terapije. Ono može da obuhvata hirurgiju orbite, hirurgiju očnih mišića i hirurgiju kapaka.

U daljem tekstu prvenstveno ćemo govoriti o medikamentnoj terapiji orbitopatije. Međutim, bez obzira na odabranu terapiju neke prateće mere su neophodne. Prva od njih je prestanak pušenja. U poređenju sa nepušačima, rizik nastanka simtomatske DTO raste sa brojem popušenih cigareta dnevno. Oni koji puše do 10 cigareta imaju relativni rizik od 1.8, oni koji puše 10 do 20 imaju relativni rizik 3.8, dok oni koji puše preko 20 cigareta imaju relativni rizik 7 (7). Osim toga, uspeh terapije DTO je značajno manji kod pušača. Studija Bartalene i saradnika je pokazala da je terapija neuspešna u oko 6% nepušača i u oko 32% pušača (8). Drugim rečima, prestanak pušenja je neophodna mera u terapiji DTO. Druga značajna mera je održavanje normalnog tiroidnog statusa (eutireoza). Poznato je da primena radioaktivnog joda u terapiji hipertireoze često pogoršava DTO (9). Međutim održavanje eutiroidnog statusa ovaj efekat terapije radiojodom čini značajno ređim (10). Ovi podaci jasno ukazuju na značaj eutiroidnog statusa u terapiji DTO.

Danas osnovu terapije čine metode čija je efikasnost u lečenju dokazana. To su terapija glukokortikoidima, zračenjem orbita i hirurška terapija. Pokušano je i sa primenom analoga somatostatina, imunoglobulina, ciklosporina i antioksidanata ali njihova efikasnost nije dokazana. U toku su strazivanja sa primenom rituximaba i etanercepta, a u budućnosti i sa PPAR-antagonistima i IL-1 receptor antagonistima.

U početnoj terapiji teške DTO primena pulsniha doza glukokortikoida je terapija izbora. Hirurško lečenje ne daje bolje rezultate od pulsniha doza glukokortikoida, i koristi se kada ne postoji adekvatan odgovor na terapiju glukokortikoidima. Jedan od protokola za primenu glukokortikoida u ovih bolesnika se sastoji od pulseva metilprednizolona i to 1 g intravenski dnevno tokom tri dana, a zatim se ovaj ciklus ponovi posle 7 dana. Od petnaestog dana terapije započinje se sa oralnom terapijom prednizonom u trajanju od 4 meseca i to 2 nedelje 40 mg, 4 nedelje 30 mg, 4 nedelje 20 mg, a zatim se do ukidanja dnevna doza smanjuje za 2.5 mg svake nedelje (6). Postoje i drugi protokoli sa različitim dužinama lečenja i dozama glukokortikoida (11;12).

Alternativa intravenskim glukokortikoidima je oralna primena. Kod blažih formi DTO ovo je moguć oblik terapije. Jedan od protokola se sastoji u primeni prednizona po sledećoj shemi: počinje se sa 100 mg tokom 7 dana a zatim se doza prednizona smanjuje za po 15 mg na dve nedelje do 25 mg, a zatim za po 5 mg na dve nedelje do potpunog prekida terapije (13). Ipak, treba imati u vidu da je intravenska primena glukokortikoida značajno efikasnija i da ima manje neželjenih efekata. Studija Kahalyja i saradnika je pokazala da je efikasnost terapije oralnim glukokortikoidima 51% a 77% ukoliko se primenjuju intravenski pulsevi. Marcocci i saradnici su pokazali da se neželjeni efekti glukokortikoidne terapije češće javljaju pri primeni oralim putem. U njihovoj seriji ispitanika neželjeni efekti glukokortikoida su bili prisutni u 56% pacijenata lečenih intravenskom primenom i u 85% pacijenata lečenih oralnim glukokortikoidima (13).

Posebno mesto kortikosteroida je u prevenciji pogoršanja DTO posle terapije hipertireoze radioaktivnim jodom. U ovih pacijenata primena glukokortikoida može da spreči pogoršanje DTO. Protokol sa sastoji u oralnoj primeni prednizona. Terapija počinje drugog ili trećeg dana posle primene radiojoda. Doza prednizona je dozi 0.4 do 0.5 mg/kg telesne težine. Lečenje ovom dozom traje 30 dana a tokom 60 dana se postepeno smanjuje do ukidanja (14).

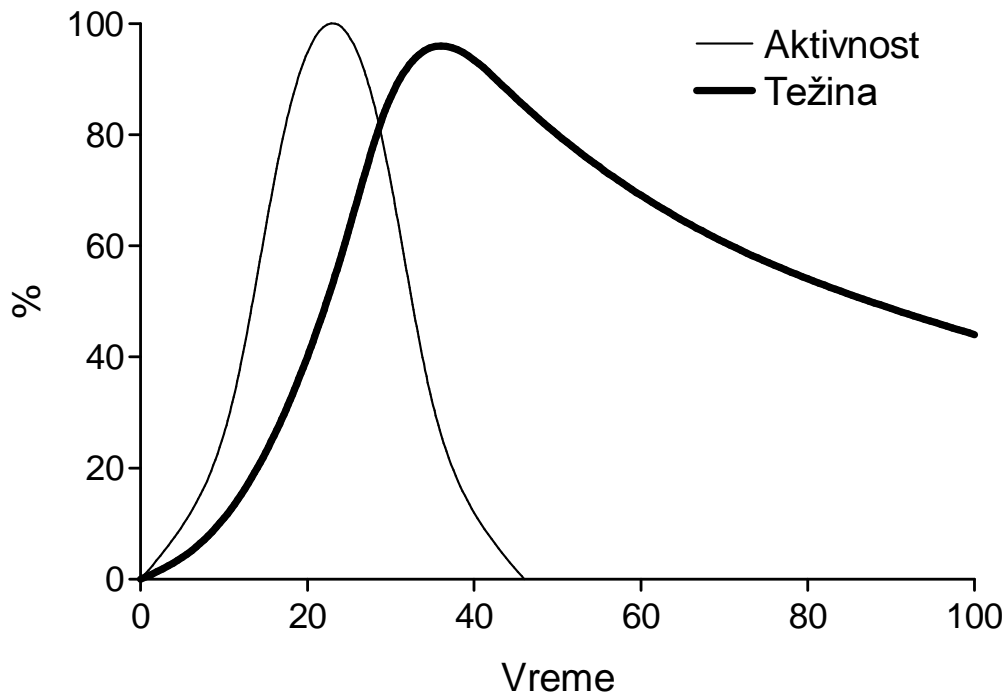
Etanercept blokira vezivanje TNF $\alpha$  na TNF receptor. U studiji Paridaensa i saradnika od 10 bolesnika 1 je imao dobar odgovor na terapiju, jedan nije imao odgovor na terapiju a 8 je imalo umerenodgovor (15). Anti-CD20 monoklonsko antitelo, rituximab, deluje na B limfocite. Dosadašnja istraživanja su pokazala da je ovaj lek efikasan koliko i kortikosteroidi u terapiji DTO,

mada su u pitanju male serije ili pojedinačni slučajevi (16-18). Nažalost, ovi lekovi su još uvek jako skupi i imaju ozbiljne neželjene efekte, pa su dalja istraživanja neophodna (19).

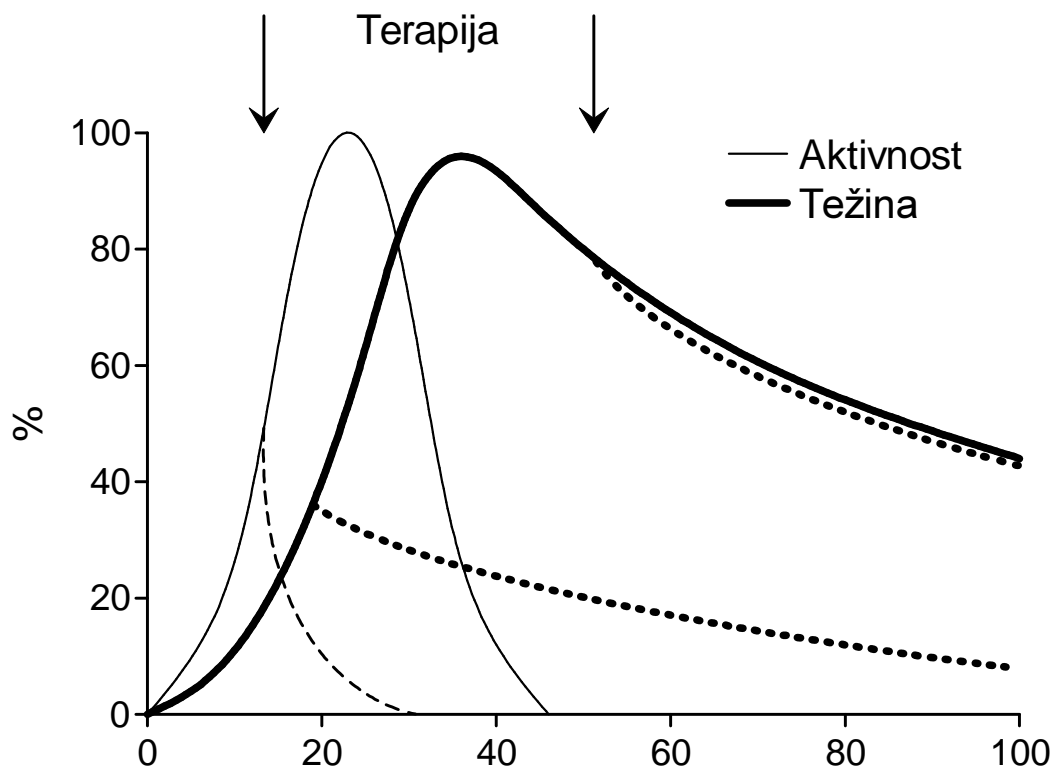
Mesto i uloga analoga somatostatina u lečenju oftalmopatije još uvek nije definisana. Novije studije su pokazale da dugodelujući analog somatostatina ima efekte u lečenju DTO (20). Posebno je interesantno da dugodelujući analog somatostatina nije imao uticaja na meka tkiva, kao ni na diplopije, ali je značajno smanjivao proptozu (21). Ovo ukazuje da je potrebno još istraživanja da bi definisalo mesto ovog leka u terapiji DTO.

Medikamentna terapija je i dalje jedan od najznačajnijih pristupa lečenju DTO. Međutim, zbog karakterističnog toka bolesti veoma je teško napraviti adekvatna istraživanja koja bi omogućila donošenje jasnih zaključaka o optimalnoj terapiji. Za sada se uglavnom koristi medikamentna monoterapija ili kombinacija drugih oblika terapije sa monoterapijom. Uz neophodne mere, kao što su prestanak pušenja i održavanje eutiroidnog stanja, medikamentna terapija je efikasna u većine pacijenata. Za sada osnovnu liniju lečenja DTO čini intravenska primena glukokortikoida, koja je efikasna i sa prihvatljivom učestalošću neželjenih efekata. Mesto dugodelujućih analoga somatostatina još uvek nije definisano, ali je veoma interesantna njihova mogućnost da smanje proptozu. Rituximab se pokazao efikasnim u malim studijama i u pojedinačnim slučajevima, kod pacijenata kod kojih glukokortikoidi nisu postigli zadovoljavajući efekat. U nekim slučajevima hirurško lečenje je neophodno radi očuvanja vida, dok u mnogim drugim rehabilitaciona hirurgija omogućava korekciju diplopije i/ili poremećaja kapaka.

#### Grafikoni



Slika 1. Odnos aktivnosti i težine bolesti u DTO.



*Slika 2. Promena težine bolesti i finalnog ishoda u odnosu na vreme date terapije. Ukoliko je terapija data u optimalno vreme (prva strelica) ishod je značajno bolji. Ukoliko se terapija primeni kasno, nema razlike u ishodu bolesti.*

## *Literatura*

- (1) Chang TC, Huang KM, Chang TJ, Lin SL. Correlation of orbital computed tomography and antibodies in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32(5):551-558.
- (2) Gamblin GT, Harper DG, Galentine P, Buck DR, Chernow B, Eil C. Prevalence of increased intraocular pressure in Graves' disease--evidence of frequent subclinical ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1983; 308(8):420-424.
- (3) Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12(10):855-860.
- (4) Mourits MP. Diagnosis and differential diagnosis of Graves' orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. *Graves' orbitopathy*. Basel: Karger, 2007: 66-77.
- (5) Dickinson AJ. Clinical manifestations. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. *Graves' orbitopathy*. Basel: Karger, 2007: 1-26.
- (6) Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(3):323-328.
- (7) Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(4):477-481.
- (8) Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998; 129(8):632-635.
- (9) Tallstedt L, Lundell G, Torring O et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326(26):1733-1738.
- (10) Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994; 130(5):494-497.
- (11) Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9):5234-5240.
- (12) Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *BMJ* 1988; 297(6663):1574-1578.
- (13) Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3562-3567.
- (14) Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338(2):73-78.
- (15) Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye* 2005; 19(12):1286-1289.
- (16) El FD, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedus L. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid* 2006; 16(7):709-710.
- (17) Salvi M, Vannucchi G, Campi I et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(4):511-517.
- (18) Salvi M, Vannucchi G, Campi I et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(1):33-40.
- (19) Bartalena L, Tanda ML. Immunotherapy for Graves' orbitopathy: easy enthusiasm, but let's keep trying. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(11):1012-1016.
- (20) Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12):5910-5915.
- (21) Wemeau JL, Caron P, Beckers A et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):841-848.