

Obravnava bolnikov s ščitnično orbitopatijo, upošteva je priporočila EUGOGO (european group on graves' orbitopathy)

Management of patients with graves' orbitopathy according to EUGOGO (european group on Graves' orbitopathy) consensus statement

Polona Jaki-Mekjavić, Matej Beltram

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46, 1525
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Polona Jaki
Mekjavić, dr. med.,
Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Grablovičeva 46,
1525 Ljubljana; e-naslov:
polona.jaki@guest.arnes.si

Ključne besede:

ščitnična orbitopatija,
kajenje, kortikosteroidi

Key words:

Graves' orbitopathy,
smoking, corticosteroids

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 1-34-8

Prispelo: 22. jun. 2009,
Sprejeto: 31. maj 2010

Izvelek

Izhodišča: Ščitnična orbitopatija (ŠO) je najpogostejši neščitnični znak Gravesove bolezni oz. basedovke. Bolezen poteka v različno izraženih oblikah in se s časom ustali, pri izrazitejših oblikah je potrebno zdravljenje. Pri obravnavanju bolnikov s ŠO je potreben multidisciplinarni pristop.

Zaključki: V pričujočem prispevku bodo predstavljena stališča EUGOGO o zdravljenju bolnikov s ŠO prilagojena na slovenski prostor.

Abstract

Background: Graves' orbitopathy is the most common non-thyroid sign of Graves' disease. The disease has a clinical course with various grades of severity, and is self-limited in the long run. However, severe forms of the disease require prompt medical and surgical treatment. A multidisciplinary approach is necessary.

Conclusions: The aim of the article is to present the Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on Management of Graves' Orbitopathy, as applied in the the Republic of Slovenia.

Uvod

Ščitnična orbitopatija (ŠO) je avtoimunska bolezen, za katero uporabljamo različna imena (Tabela 1). Je najpogostejši in najpomembnejši neščitnični znak Gravesove bolezni oz. basedovke. Redko se pojavi tudi pri bolnikih, ki niso bili nikoli hipertirotični (t.i. evtirotična ali oftalmična Gravesova bolezen), kot tudi pri bolnikih, ki so hipotirotični zaradi kroničnega avtoimunskega (Hashimotovega) tiroiditisa. Patogenetska povezava med vnetjem orbite in ščitnice še ni povsem razjasnjena, je pa povsem jasno, da je za zdravljenje bolnikov s ŠO potrebno usklajeno zdravljenje ščitnične bolezni in orbitopatije.¹

EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy)

Evropska skupina za ščitnično orbitopatijo (EUGOGO) je mednarodno multidisciplinarno združenje zdravnikov, ki se

posvečajo izboljšanju zdravljenja bolnikov z očesnimi komplikacijami Gravesove bolezni oz. basedovke. EUGOGO je oblikovala enotno stališče o zdravljenju ščitnične orbitopatije in ga leta 2008 izdala v dveh različnih revijah istočasno.² To niso praktične smernice, saj ni narejenih dovolj randomiziranih kliničnih študij, ki bi jih podprle. Stališče EUGOGO je predvsem priporočilo za zdravljenje ŠO, ki temelji zlasti na uskladitvi praktičnih izkušenj različnih strokovnjakov, ki se v vsakdanjem delu srečujejo z bolniki s ŠO ob upoštevanju razpoložljive literature. Multidisciplinarni pristop k bolniku z basedovko je v različnih državah nekoliko različno.

Tabela 1: Različna poimenovanja ščitnične orbitopatije.

Ščitnična orbitopatija (ŠO)
(uveljavljeni slovenski izraz)

Gravesova orbitopatija
Gravesova oftalmopatija
Endokrina orbitopatija
Endokrina oftalmopatija

Tabela 2: Napotitev bolnika v ambulanto za ščitnično orbitopatijo – stopnja nujnosti.

Nujna napotitev*	Simptomi	Znaki
	nepojasnjeno poslabšanje vida	izrazita motnjava roženice
	spremenjeno zaznavanje barv na eno ali obe očesi	vidna izpostavljenost roženice pri zaprtem očesu
	nenadno izbočenje enega ali obeh očeš (subluksacija očesa)	oteklina papile vidnega živca
	neobičajna občutljivost oči na svetlobo, poslabšanje v zadnjem mesecu ali dveh	neobičajno otekanje ali rdečina vek ali veznice
Nenujna napotitev	občutek peska v očeh, ki se ne izboljša po enem tednu lokalnega zdravljenja	omejena gibljivost oči ali škiljenje
	bolečina v očeh ali za njimi: poslabšanje v zadnjem mesecu ali dveh	kompensatorna drža glave v izogib dvojnemu vidu
	izgled oči močno skrbi bolnika	
	pojav dvojnega vida	

*prisotnost vsaj enega naštetega simptoma ali znaka

Opomba: V ambulanto za ŠO naj se napoti tudi bolnike z neobičajno klinično sliko (enostranska ŠO, evtirotična ŠO), ne glede na izraženost simptomov in znakov, da se postavi pravilna diagnoza.

čen, odvisno od organiziranosti in izurjenosti posameznih centrov.

V pričujočem prispevku bodo predstavljena stališča EUGOGO o zdravljenju bolnikov s ŠO, prilagojena na slovenski prostor.

Organizacija obravnave bolnikov s ŠO

Eno glavnih priporočil skupine EUGOGO je obravnavanje bolnikov s ŠO v t.i. kombinirani ščitnično-očesni ambulanti. V UKC Ljubljana imamo dobro utečeno in koordinirano sodelovanje tirologov (Oddelek za boleznj ščitnice na Kliniki za nuklearno medicino, UKC Ljubljana) in oftalmologov (Ambulanta za ŠO na Očesni kliniki, UKC Ljubljana), ki imajo izkušnje z zdravljenjem ŠO. V Ambulanti za ŠO na Očesni kliniki obravnavamo bolnike iz vse Slovenije z napredovalo obliko ŠO, kot tudi bolnike z neobičajno obliko (unilateralno ali evtirotično) ŠO oz. z akutnim močnim poslabšanjem bolezni. V Tabeli 2 so povzeti simptomi in znaki ŠO, ki so po priporočilih EUGOGO vodilo za nujno oz. nenujno napotitev v Ambulanto za ŠO.

Kajenje in ŠO

Vse bolnike s ŠO je potrebno poučiti o škodljivosti kajenja. V zdravljenje bolnika s ŠO je vsekakor vključen tudi njegov osebni zdravnik, zato naj tudi on, tako kot oftalmolog in tirolog, bolnika s ŠO ozavešča o pomembnem negativnem vplivu kajenja na ŠO. Kajenje namreč močno in trajno vpliva tako na izraženost bolezni kot na učinek zdravljenja.³⁻⁵ Pri kadilcih poteka ŠO v težji in izrazitejši obliki, pa tudi učinek zdravljenja je upočasnjen in slabši.^{6,7} Po zdravljenju hipertiroze z radiojodom ŠO pogosteje napreduje pri kadilcih kot pri nekadilcih.^{8,9} Kajenje upočasnjuje ali celo zmanjša učinek zdravljenja ŠO.¹⁰

Zdravljenje ščitnične bolezni

Poudarjen je tudi pomen dobro urejene ščitnične bolezni z dobro nadzorovanim zdravljenjem. Hipertirotični in hipotirotični bolniki imajo pogosteje izrazitejšo ŠO kot evtirotični.^{11,12} V začetnem obdobju zdravljenja, ko se pričakuje hitrejše spreminjanje ščitničnega statusa, priporočajo pogoste kontrole ščitničnih hormonov (vsakih 4–6 tednov). Pri bolnikih s ŠO želimo čim hi-

Tabela 3: Klinična aktivnost ŠO.

Pritisk za očmi v mirovanju
Bolečina za očmi izzvana s premikanjem oči
Rdečina vek
Rdečina veznice
Rdečina žmurke
Oteklina vek
Oteklina veznice – hemoza

Prisotnost treh ali več naštetih znakov ($\geq 3/7$) je znak aktivne bolezni.

treje doseči remisijo bolezni, zato pogosteje uporabljamo zdravljenje z radiojodom. Po zdravljenju bazedovke z radijodom lahko pri znatnem delu bolnikov (~15 %) pride do razvoja ŠO ali do poslabšanja že prej obstoječe aktivne ŠO. To lahko v veliki meri preprečimo, če bolnike po radiojodnem zdravljenju zdravimo s sistemskimi kortikosteroidi in če s pravočasnim nadomestnim hormonskim zdravljenjem uredimo hipotirozo.^{9,12-14} Bolniki, pri katerih ŠO ni več aktivna, lahko dobijo radiojod brez steroidne zaščite, a je tudi pri teh potrebno pravočasno zdravljenje hipotiroze po zdravljenju z radiojodom.¹⁵

Zdravljenje ščitnične orbitopatije (ŠO)

Med enostavnimi postopki, ki lahko ublažijo simptome, velja omeniti lokalno vlaženje oči za zmanjšanje občutka peska, soljenja in fotofobije; uporabo mazila ponoči, če bolnik ne zapre oči v celoti; in dvignjeno vzglavje med spanjem, kar lahko zmanjša jutranje otekline okrog oči.

Druge vrste zdravljenja ŠO indiciramo in izvajamo v t.i. kombinirani ščitnično-očesni ambulanti. Za odločitev o vrsti terapije je potrebno določiti aktivnost bolezni in stopnjo izraženosti bolezni. Razvrščanje ni enostavno, nimamo še kvantitativnega laboratorijskega kazalca. Pri določanju aktivnosti se opiramo zlasti na klinične znake vnetja in tako določimo stopnjo klinične aktivnosti oz. CAS—clinical activity score (Tabela 3).¹⁵ Določanje aktivnosti je pomembno zlasti zato, ker je zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili učinkovito le, če je bolezen še aktivna.^{16,17} V nasprotju s tem je kirurško zdravljenje pri aktivni bolezni indicirano le, kadar je ogrožen vid. Sicer kirurško zdra-

vljenje izvajamo le, ko je bolezen že vsaj pol leta neaktivna.

EUGOGO priporoča razvrstitev bolnikov glede na stopnjo izraženosti bolezni v tri skupine: vid ogrožujoča ŠO, zmerna do izrazita in blaga ŠO (Tabela 4).

Zdravljenje vid ogrožujoče ŠO je potrebno začeti takoj. Če je prisotna ščitnična optična nevropatija, jo zdravimo z visokimi odmerki kortikosteroidov, ki jih apliciramo intravenozno več dni zapored in nato nadaljujemo s tedenskimi odmerki. Kadar odgovor na to zdravljenje ni zadosten, je potrebna še kirurška dekompresija orbite. Pri nas najpogosteje uporabljamo transnazalni pristop, izvedejo jo otorinolaringologi (Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana). Če so prisotne spremembe na roženici, katere ni mogoče zaščititi z zaprtimi vekami (izrazita protruzija, odsoten ali slab Bellov fenomen), poleg lokalnih mazil uporabljamo vlažno komoro ali začasno tarzorafijo.

Zdravljenje zmerne do izrazite ŠO je odvisno od aktivnosti. Če je bolezen aktivna, je indicirano zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili. Najpogosteje uporabljamo kortikosteroide per os vsak drugi dan ali intravenozno enkrat na teden, več zaporednih tednov. Zaradi vpliva kortikosteroidov na osteoporozo pri dlje časa trajajočem zdravljenju (tri mesece ali več) predpišemo še bisfosfonate. Uporabljamo tudi retrobulbarno obsevanje (RO) z linearnim akceleratorjem, ki se izvaja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Kumulativni odmerek je 20 Gy na orbito, razdeljen na deset odmerkov, ki jih bolnik prejme v dveh tednih. Pri indiciranju zdravljenja z RO upoštevamo dejstvo, da sta izraziti hipertenzivna in diabetična retinopatija absolutni kontraindikaciji za tovrstno zdravljenje.^{18,19} RO pogosto kombiniramo s sočasnim zdravljenjem s sistemskimi kortikosteroidi.²⁰

Kirurška terapija je indicirana, ko ŠO ni več aktivna vsaj šest mesecev. T. i. rehabilitativna kirurška terapija zajema dekompresijo orbite za zmanjšanje protruzije zrkla, korekcijo strabizma za odpravo dvojnega vida, podaljšanje vek in blefaroplastiko. Če je pri istem bolniku potrebnih več različnih

Tabela 4: Stopnje izraženosti ŠO.

Vid ogrožujoča ŠO	Zmerna do izrazita ŠO	Blaga ŠO
bolniki s ščitnično optično nevropatijo in/ali razjedo roženice	bolniki, katerih vid ni ogrožen, imajo pa zaradi očesne bolezni tako oteženo vsakdanje življenje, da zdravljenje opraviči stranske učinke imunosupresivnega zdravljenja (pri aktivni bolezni) oz. kirurškega posega (pri neaktivni bolezni)	bolniki, katerih težave zaradi ŠO manj izrazito vplivajo na njihovo vsakdanje življenje

kirurških posegov, se izvajajo po zgoraj navedenem zaporedju.

Zdravljenje blage ŠO ponavadi zajema lokalno zdravljenje: vlaženje oči z umetnimi solzami in zaščitna očala. Če so težave zaradi ŠO za bolnika zelo moteče in znatno vplivajo na kakovost njegovega življenja, uporabljamo tudi kratkotrajno (petdnevno) zdravljenje s kortikosteroidi v obliki tablet v večjem odmerku (96 mg Medrola vsak drugi dan). V nasprotnem primeru sledimo navodilom skupine EUGOGO, ki za blago obliko priporoča le opazovanje, saj je ŠO bolezen, katere naravni potek vodi do umiritve znakov bolezni oz. neaktivnosti.

Zaključek

Vse bolnike s ŠO je potrebno spodbujati k prenehanju kajenja in jih začeti čimprej zdraviti z namenom, da vzpostavimo in vzdržujemo evtirozo. Bolnike z vid ogrožujočo ŠO zdravimo z visokimi odmerki kortikosteroidov intravenozno. Če ni dobrega odgovora na zdravljenje po 1–2 tednih, je potrebna urgentna kirurška dekompresija orbite. Pri zdravljenju bolnikov z zmerno do izrazito ŠO uporabljamo zdravljenje z visokimi tedenskimi odmerki kortikosteroidov intravenozno (v kombinaciji z retrobulbarnim obsevanjem ali brez njega), če je bolezen aktivna, oz. kirurško zdravljenje (dekompresija orbite, operacija strabizma, operacija vek – v tem zaporedju), če bolezen ni aktivna. Pri bolnikih z blago ŠO svetujemo zlasti lokalno zdravljenje in opazovanje; zdravljenje s kortikosteroidi je indicirano, kadar težave izrazito vplivajo na kvaliteto življenja bolnika s ŠO.

Literatura

1. Wiersinga WM. Combined thyroid-eye clinics. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. Graves' orbitopathy: A multidisciplinary approach. Basel: Karger; 2007.
2. Bartalena L, Baldesci L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendal-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18: 333–46. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 273–85.
3. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 855–60.
4. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders – a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 153–61.
5. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye* 2006; 20: 1–11.
6. Hagg E, Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *BMJ* 1987; 295: 634–5.
7. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 733–7.
8. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321: 1349–52.
9. Tallstedt L, Lundell G, Terring O, Wallin G, Ljunggren J-G, Blomgren H, Taube A; Thyroid Study Group. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992; 326: 173–8.
10. O'Hare JA, Georghagan M. Cigarette smoking as a promoter of Graves' disease. *Eur J Intern Med* 1993; 4: 289–92.
11. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koorneef L, Berghout A, van der Gaag R. Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol* 1989; 121 Suppl 2: 185–9.
12. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koorneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Int Med* 1990; 150: 1098–101.
13. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of

- Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73–8.
14. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy? *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 494–7.
 15. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5321–3.
 16. Mourits MP, Koorneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van deer Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 639–44.
 17. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koorneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 9–14.
 18. Marcocci c, Bartalena L, Rocchi R, Marino M, Menconi F, Morabito E, Mazzi B, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3561–6.
 19. Viebahn M, Marricks ME, Osterloh MD. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 29–32.
 20. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bosio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high-dose systemic glucocorticosteroids for Graves' ophthalmopathy is more effective than orbital radiotherapy alone: results of prospective study. *J Endocrinol Invest*, 1991; 14: 853–60.