

Danuta M. Przerwa

Oftalmopatia obrzękowo-naciekowa — etiopatogeneza i obraz kliniczny

Infiltrative ophthalmopathy — etiopathogenesis and clinical picture

Summary. The author presented, basing on the literature, the contemporary views concerning Graves' ophthalmopathy with special attention to problems of the increase of intraocular pressure.

Hasła: oftalmopatia obrzękowo-naciekowa, etiopatogeneza, ciśnienie śródgałkowe
Key words: infiltrative ophthalmopathy, etiopathogenesis, intraocular pressure

Terminów „wytrzeszcz pochodzenia endokrylnego” lub „wytrzeszcz tarczycowy” używa się, gdy wytrzeszcz towarzyszy dysfunkcji osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej. Zmiany w układzie wzrokowym współlistnieją z klinicznymi objawami tyreotoksykozy, mogą jednak występować również bez tych objawów. Często są one pierwszym sygnałem choroby Gravesa-Basedowa, o wiele lat wyprzedzają rozwinięcie się pełnego obrazu klinicznego, a czasem występują dopiero po skutecznym leczeniu choroby, po kilku latach od wykonania strumektomii lub stosowania farmakoterapii^{7,9}.

Etiologia wytrzeszczu tarczycowego i jego szczególnej formy — oftalmopatii obrzękowo-naciekowej — nie jest do tej pory całkowicie jasna¹⁰. W 1953 r. *Dobyns* i *Steelman* wyodrębnili z przysadki, obok hormonu tyreotropowego, „ciało czynne” o charakterze hormonu, odpowiedzialne, ich zdaniem, za powstawanie wytrzeszczu w nadczynności gruczołu tarczycowego. Odkrytą substancję nazwali EPS — exophthalmos producing substance. Obecnie EPS uznawana jest za immunoglobulinę z klasy G.

Od kilkunastu lat choroba Gravesa-Basedowa oraz wytrzeszcz endokrylny uznawane są za schorzenia autoimmunologiczne^{1,6,7,16}. W związku z tym, że proces naciekowy najwcześniej obserwowany jest w obrębie tkanki tłuszczowej oczodołu i mięśni gałkoruchowych^{3,13,14}, poszukiwania antygenów rozpoczęto od badania skrawków mięśni gałkoruchowych u chorych z oftalmopatią w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. *Kodama* i wsp. rozpoznali krążą-

ce autoprzeciwiacza przeciw ludzkiemu antygenowi mięśni gałkoruchowych u 74% chorych z oftalmopatią i nie stwierdzili ich w żadnym przypadku choroby Gravesa-Basedowa bez oftalmopatii. Kontynuując badania *Kodama*, *Atkinson* i wsp.¹ stwierdzili w surowicy chorych z chorobą Gravesa-Basedowa immunoglobulinę oftalmopatyczną (Olg), która specyficznie wiąże się z antygenem, uzyskanym ze skrawków mięśni gałkoruchowych u chorych z oftalmopatią tarczycową. Wyższy poziom Olg, niż opisywany w populacji zdrowej, autorzy stwierdzili u 64% chorych nie leczonych z aktywną postacią oftalmopatii, u 25% chorych z aktywną oftalmopatią, leczonych sterydami, u 16% chorych z przewlekłą, nieaktywną oftalmopatią, a tylko u 4,5% chorych z chorobą Gravesa-Basedowa bez oftalmopatii. *Hartwig* uważa, że u podłoża zmian naciekowych leży niewydolność limfocytów T-supresyjnych, powodująca upośledzenie nadzoru immunologicznego ustroju. Najnowsze badania *Weetmana* i wsp.¹⁶ nad reaktywnością limfocytów T i B u chorych z oftalmopatią pochodzenia endokrylnego, potwierdzają powyższe opinie.

Przedstawione wyżej poglądy oraz badania *Munro* i wsp. sugerują, że oftalmopatia naciekowa jest samodzielną jednostką chorobową, niezależną od stanu czynnościowego tarczycy. Przeciwno takiemu traktowaniu schorzenia występuje *Gamblin*⁴, który uważa, że częste występowanie subklinicznej oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa potwierdza koncepcję o ścisłej zależności między tarczycowymi i oczodołowymi komponentami obu chorób. Tezę *Gamblina* potwierdzają badania *Tamai* i wsp.¹², którzy znaleźli subtelne objawy dysfunkcji tarczycy (wole, wzrost jodochwytności, brak odpowiedzi w teście TRH) u 57 chorych z oftalmopatią naciekową, będących w stanie eutyreozy. Ponadto ścisła czasowa zależność między początkiem występo-

wania oftalmopatii a pojawieniem się nadczynności tarczycy, zaobserwowana przez *Gamblina* i wsp.⁴ u 81% chorych z oftalmopatią, dodatkowo potwierdza oczywistość istnienia ścisłej zależności etiopatogenezy między oftalmopatią obrzękowo-naciekową a chorobą Gravesa-Basedowa.

Powstanie kompleksów antygen-przeciwiacza w mięśniach gałkoruchowych powoduje przenikanie do mięśni oraz tkanek oczodołowych komórkowych czynników obronnych-makrofagów, limfocytów i komórek tucznych. Rośnie również ilość mukopolisacharydów hydrofilnych^{7,8,11}, a co za tym idzie — stan nawodnienia tych tkanek. Wzrasta objętość tkanek wewnątrzoczodołowych, mięśnie mogą zwiększyć swą objętość kilku- a nawet kilkunastokrotnie⁷ w porównaniu z normą.

Ze względu na topografię zmian wyróżnia się tzw. postać przednią oftalmopatii, w której zmiany naciekowe dotyczą głównie powiek, spojówek i mięśni gałkoruchowych, a najistotniejszym powikłaniem są zmiany rogówkowe (od powierzchniowych ubytków nabłonka do owróżnienia rogówki i jej perforacji) oraz postać tylną, gdzie dominującym objawem jest zajęcie nerwu wzrokowego.

Stopień ciężkości zmian *Le Hoang*⁹ proponuje ustalać na podstawie stanu klinicznego. Wyróżnia on 5 form oftalmopatii:

- 1 — forma subkliniczna
- 2 — forma łagodna, najczęstsza, występująca w 60-70% przypadków choroby Gravesa-Basedowa
- 3 — forma średnio-ciężka, dotycząca 20-30% chorych
- 4 — forma niepełna
- 5 — forma złośliwa, określana jako oftalmopatia obrzękowo-naciekowa, występująca w 2-12% przypadków choroby Gravesa-Basedowa.

Postać złośliwa oftalmopatii charakteryzuje się dramatycznym narastaniem objawów naciekowych i obejmuje:

- obrzęk powiek, zwykle ciastowaty, rzadziej twardy, z niezmienną skórą i dobrze widoczną siecią przepelnionych naczyń krwionośnych,
- znacznego stopnia retrakcję powiek górnych z niedomykalnością szpar powiekowych,
- obrzęk zastoinowy spojówek, masywny, często wypadanie zmienionej spojówki poza szparę powiekową, bardzo trudne lub niemożliwe do odprowadzenia,
- zastój żylny w naczyniach nadtwardówki oraz spojówki, najlepiej widoczny nad przyczepami mięśni gałkoruchowych oraz w kątach zewnętrznych,
- wytrzeszcz gałek ocznych,
- ograniczenie lub zniesienie ruchomości gałki ocznej, tzw. gałka „wmurowana”, często oftalmoplegia bolesna,
- różnego stopnia zajęcie rogówki,
- zajęcie nerwu wzrokowego,
- różnego stopnia upośledzenie widzenia.

Najczęściej zgłaszanymi przez chorych są skargi na:

— ból gałek, uczucie wypierania gałek z oczodołu, krótkotrwałe „zamglenia” widzenia — wynikające ze wzrostu ciśnienia śródgałkowego lub ucisku obrzękniętych tkanek na gałkę oczną,

— pieczenie, suchość lub nadmierne łzawienie — jako wynik zaburzeń czynnościowych gruczołu łzowego, spowodowanych destabilizacją wegetatywnego układu nerwowego,

— dwojenie, początkowo przemijające, spotykane w okresie naciekowym, następnie trwałe, jako skutek zmian wtórnych włóknistych mięśni gałkoruchowych oraz bóle przy ruchach gałek ocznych, spowodowane również przez zmiany naciekowe mięśni,

— znacznego stopnia obniżenie ostrości wzroku — jako wynik wysokiego ciśnienia śródgałkowego, powikłań rogówkowych lub zmian w nerwie wzrokowym.

Mimo dość charakterystycznego obrazu klinicznego, oftalmopatia obrzękowo-naciekowa sprawia duże trudności diagnostyczne, szczególnie w przypadkach z ujemnym wywiadem ednokrynologicznym. Gwałtownie narastające zmiany naciekowe, w połączeniu z bolesnym ograniczeniem ruchomości gałki i znacznym obniżeniem ostrości wzroku mogą być początkowo traktowane jako zapalenie tkanek oczodołowych lub zakrzep zatoki jamistej. Mniej dynamicznie narastające, asymetryczne lub jednostronne zmiany wymagają różnicowania z nowotworami pierwotnymi i wtórnymi oczodołu, stanami zapalnymi mięśni lub innymi nienowotworowymi guzami oczodołu.

Pierwsze doniesienia na temat zależności stanu czynnościowego tarczycy i wzrostu ciśnienia śródgałkowego pojawiły się w piśmiennictwie okulistycznym w 1901 roku, gdy *Brailley* i *Eyre* opisali 5 przypadków młodych kobiet z nadczynnością tarczycy i wzrostem ciśnienia śródgałkowego (c.ś.), sugerując większą częstość występowania jaskry u chorych z dysfunkcją tarczycy. Od tej pory ukazało się szereg prac, dotyczących tego problemu, zwykle sprzecznych ze sobą.

Zainteresowanie badaniami nad zależnością wzrostu c.ś. od stanu czynnościowego tarczycy powróciło w latach 60-tych w retrospektywnych badaniach *Mc Lenechana* i *Davies*a, którzy analizując dane 100 chorych z jaskrą otwartego kąta, stwierdzili różnego rodzaju zaburzenia czynności tarczycy w 45% przypadków. *Becker* i wsp. zauważyli, że poziom jodu związanego z białkiem (PBI — protein bound iodine) jest znamienne wyższy u pacjentów z jaskrą otwartego kąta, niż u pacjentów z jaskrą zamkniętego kąta. Poruszenie wśród okulistów spowodowała praca *Wasiliewej*, która w grupie 53 chorych z nadczynnością tarczycy stwierdziła jaskrę u wszystkich badanych. Wzrost c.ś. był u tych pacjentów wprost proporcjonalnie skorelowany ze wzrostem poziomu hormonów tarczycy.

Późniejsze prace nie podają większego, niż w populacji normalnej, odsetka jaskry u chorych z zaburzeniami czynności tarczycy² lub jest to odsetek nieznacznie wyższy.

Wiele nieporozumień powstałych wokół tego problemu było spowodowanych błędną interpretacją dokonanego pomiaru c.ś.

Najczęściej popełnianym błędem było niedocenia- nie wpływu położenia gałki ocznej podczas dokony- wania pomiaru ciśnienia, czyli nieuwzględnianie „po- zycyjnych”¹⁴ zmian c.ś. Pierwszych spostrzeżeń, że kierunek spojrzenia zmienia wartość c.ś. dokonał Wessely w 1918 r., stwierdzając u pacjentów z wy- trzeszczem tarczycowym dużą rozpiętość wartości ciśnienia, zależną od kierunku spojrzenia. Dopiero po prawie 30 latach znaczenie tej obserwacji docenił Braley. Opisał on przypadek chorego z ciężką jedno- stroną oftalmopatią Gravesa, manifestującą się obrzękiem powiek, zajęciem tkanek miękkich oczodo- łu z oftalmoplegią bolesną i obrzękiem tarczy n.II. Stwierdził on wzrost c.ś. o 20 mmHg przy zmianie położenia oka o 5-10° w stosunku do położenia podstawowego. W zdrowym oku różnica była prak- tycznie nieistotna, wynosiła poniżej 2 mmHg przy spojrzeniu ku górze. Braley przypisywał tę zmianę uciskowi nieelastycznego, nacieczonego mięśnia pro- stego dolnego na gałkę oczną przy ruchu ku górze. Inni autorzy^{2,5,8,10} potwierdzają tę obserwację, czę- sto stwierdzaną u chorych z oftalmopatią.

Wiadomo, że poza mięśniem prostym dolnym, zmianom naciekowemu ulegają również inne mięśnie. Badania mięśni gałkoruchowych przy zastosowaniu technik tomografii komputerowej i ultradźwiękowej wykazują, że najczęściej w kolejności występowania, nacieki dotyczą mięśni prostych: dolnego, przysrod- kowego, górnego i bocznego^{3,5,13}. Natomiast *Krzy- stolikowa* i wsp. podają nieco inną kolejność: przy- środkowy, dolny, górny i boczny. Biorąc to pod uwagę, należy spodziewać się, że pozycyjne zmiany ciśnienia, jakkolwiek najczęstsze przy spojrzeniu ku górze, spotykane będą również przy innych kierun- kach spojrzenia¹⁰.

*Lyons*¹⁰ w badaniu 36 chorych z wytrzeszczem tarczycowym stwierdził znamienny wzrost c.ś. przy spojrzeniu ku górze, natomiast 4 chorych spośród 9 bez objawów oftalmopatii również miało znamien- ny wzrost c.ś. przy spojrzeniu ku górze. Podobne badania przeprowadził *Gamblin*⁵ wśród 80 pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa z minimalnymi lub bez klinicznych objawów zajęcia układu wzrokowego, stwierdzając pozycyjny wzrost c.ś. w 94% przypad- ków. Wynik ten potwierdza obserwację *Le Hoanga*⁹ o istnieniu subklinicznej formy oftalmopatii.

Drugim poważnym błędem przy ocenie wartości c.ś. było uwzględnienie wartości zmiany współczyn- nika elastyczności twardówki. Jako pierwsi zauważyli ten fakt *Weekers* i *Lavergne*¹⁵ w 1957 r., stwierdzając znaczne, nawet dwukrotne, obniżenie elastyczności twardówki u chorych z oftalmopatią naciekową w porównaniu z populacją normalną. Obserwację tę

potwierdzają również inni autorzy¹¹. Gdy uwzględni się sztywność twardówki, liczba oczu z podwyż- szonym c.ś. rośnie kilkakrotnie. Natomiast *Azad*, *Böck* i *Stepanik* oraz *Pontelewa* stwierdzają, że elastyczność twardówki u chorych z oftalmopatią tarczycową pozostaje w granicach normy i nie wpły- wa na wartość c.ś.

Wpływ mechanizmów regulacyjnych układu ner- wowego na c.ś. jest powszechnie znany. *Gloster* i *Greaves* powodowali zwiększenie c.ś. u kotów po elektrycznej stymulacji międzymózgowia. Badania *von Salmanna* i *Radnót*, polegające na elektrycznej stymulacji różnych ośrodków w mózgu, a szczególnie podwzgórze i wywołaniu wzrostu c.ś., zostały potwierdzone przez *Trzeciakowskiego*. Według niego pierwotnym źródłem regulacji c.ś. są mechanizmy neuralne, pobudzające czynniki neuroendokrynne.

Uważa się, że podwzgórze może wpływać bezpo- średnio na wysokość c.ś. oraz pośrednio, przez oś podwzgórze-przysadka-gruczoły dokrewne. *Manor*¹¹, *Gamblin*⁵ i *Cheng*² sugerują bezpośredni wpływ hor- monów tarczycy na produkcję cieczy wodnistej, nato- miast *Sears* przedstawia mechanizm działania osi podwzgórzowo-przysadkowej na produkcję cieczy wodnistej przez układ cyklazy adenylowej.

Mechanizmy te wyjaśniają wzrost c.ś. w nadczyno- ści tarczycy — jako wynik zwiększonego wytwa- rzania cieczy wodnistej przy stałym jej odpływie. Natomiast mechanizm zwyczaj c.ś. w oftalmopatii *Basedowa* u chorych w stanie eutyreozy jest dotych- czas niejasny. Obecnie przedstawiane są trzy równo- rzędne koncepcje na ten temat.

Pierwsza z nich, tzw. mechaniczna, obejmuje: 1. wpływ zwiększonej objętości tkanek wewnątrzoczodo- łowych na odpływ krwi żyłnej z oczodołu¹¹, 2. mechaniczny ucisk nacieczonych lub zwłókniałych mięśni gałkoruchowych na ścianę gałki⁸, 3. mechani- czny ucisk tkanek wewnątrzoczodołowych na tylny biegun gałki i przez to zmniejszenie objętości gałki oraz 4. wzrost ciśnienia w żyłach nadtwardówki i zwiększenie oporu odpływu cieczy wodnistej z gałki na tym odcinku dróg odpływu⁸.

Druga koncepcja podnosi rolę czynnika neuro- gennego — stwierdzana u chorych z chorobą *Grave- sa-Basedowa* nadpobudliwość układu adrenergiczne- go byłaby odpowiedzialna za zwyczaj c.ś.

Trzecia koncepcja odnosi się do zaburzeń gos- podarki mukopolisacharydami. Wg tej koncepcji utrudnienie odpływu cieczy wodnistej następuje już na wysokości beleczkowania kąta przesączania, w którym odkłada się duża ilość mukopolisachary- dów kwaśnych^{8,11}.

Wydaje się, że żaden z wymienionych mechaniz- mów nie występuje samodzielnie. Do wywołania wzrostu c.ś. w przebiegu oftalmopatii obrzękowo- naciekowej konieczne jest współistnienie wyżej wy- mienionych przyczyn. Wielu autorów^{2,11} uważa te mechanizmy za niewystarczające, postulując współis- tnienie czynników dodatkowych i kładąc szczególny nacisk na obciążenie genetyczne jaskrą, leczenie ste-

rydami oraz towarzyszące inne schorzenie okulistycz- ne i internistyczne, mogące wpływać na wzrost c.ś.

Oftalmopatia obrzękowo-naciekowa jest schorze- niem interesującym zarówno okulistów jak i internis- tów, na barkach których spoczywa zwykle prowadze- nie długotrwałego leczenia pacjenta. Jest więc rzeczą zrozumiałą, że stworzono kilka różnych klasyfikacji oftalmopatii w celu ułatwienia oceny stopnia ciężko- ści schorzenia oraz umożliwienia obiektywnego śle- dzenia zmian stanu klinicznego pod wpływem lecze- nia. Wszystkie klasyfikacje opierają się na ocenie (w skali punktowej) tkanek miękkich oczodołu, wielko- ści wytrzeszczu gałek ocznych, ruchomości gałek, stanu rogówki oraz ostrości wzroku. Niepokoii fakt, że żadna ze stworzonych przez internistów klasyfika- cja nie obejmuje oceny c.ś., którego wartość może w istotny sposób wpływać na funkcję układu wzroko- wego.

Przedstawione wyżej prace na temat współis- tnienia zwyczaj c.ś. i dysfunkcji tarczycy nie pozwalają na pomijanie lub marginesowe traktowanie tego poważnego problemu. Tym bardziej, że internista, leczący chorego z oftalmopatią naciekową dużymi dawkami sterydów, powinien wiedzieć nie tylko o możliwości wystąpienia zwyczaj c.ś. w przebiegu choroby podstawowej, ale i o zwiększającym ciśnieniu działaniu sterydów, podawanych ogólnie.

Piśmiennictwo

1. *Atkinson S., Holcombe M., Kendall-Taylor P.*: Ophthalmopathic immunoglobulin in patients with Graves' Ophthalmopathy. *Lancet* 2: 374-376 (1984).
2. *Cheng H., Perkins E. S.*: Thyroid disease and glaucoma. *Brit. J. Ophthal.* 51: 547-553 (1967).
3. *Enzmann*

4. *D. R., Donaldson S. S., Kriss J. P.*: Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 3: 815-819 (1979).
5. *Gamblin G. T., Galentine III P. G., Eil C.*: Intraocular pressure and thyroid disease. w: *The Eye and Orbit in Thyroid Disease.* (Raven Press, New York 1984).
6. *Gamblin G. T., Harper D. G., Galentine III P. G., Buck D. R., Chernow B., Eil C.*: Prevalence of increased intraocular pressure in Graves' disease: Evidence of frequent subclinical ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 308: 420-424 (1983).
7. *Gorman C.A.*: Temporal relationship between onset Graves' ophthalmopathy and diagnosis of thyrotoxicosis. *Mayo Clin. Proc.* 58: 515-519 (1983).
8. *Jackson J. M. D., Cobb W. E.*: Disorders of the thyroid. w: *Clinical Endocrinology*, Kohler, P. D. (Wiley and Sons, New York 1986).
9. *Kolker A. F., Hetherington J. Jr.*: Becker-Shaffers' Diagnosis and therapy of the glaucomas (Mosby, St. Louis 1983).
10. *Le Hoang P.*: Exophthalmie endocrinienne. *Clinique Ophthal.* 3: 197-211 (1984).
11. *Lyons D. E.*: Postural changes in intraocular pressure in dysthyroid exophthalmos. *Trans. Ophthal. Soc. U. K.* 91: 799-803 (1971).

11. *Manor R. S., Kurz O., Lewitus Z.*: Intraocular pressure in endocrinological patients with exophthalmos. *Ophthalmologica* 168: 241-252 (1974).
12. *Tamai H., Nakagawa T., Ohsako N., Fukino O., Takahashi H., Matsuzuka F., Kuma K., Nagataki S.*: Changes of thyroid functions in patients with euthyroid Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 50: 108-112 (1980).
13. *Trokel S., Hilar S. K.*: Recognition and differential diagnosis of enlarged muscles in computed tomography. *Amer. J. Ophthal.* 87: 503-512 (1979).
14. *Trokel S., Jakobiec F. A.*: Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 88: 553-564 (1981).
15. *Weekers R., Lavergne G.*: Un nouveau symptôme de l'exophthalmie thyroïdienne: la réduction de la rigidité oculaire. *Ophthalmologica* 134: 276-282 (1957).
16. *Weetman A. P., Fells P., Shine B.*: T and B cell reactivity to extraocular and skeletal muscle in Graves' ophthal- mopathy. *Brit. J. Ophthal.* 73: 323-327 (1989).

Pozostałe 58 pozycje piśmiennictwa znajduje się u Autorki.

Praca wpłynęła: 10.08.1993

Survey of Ophthalmology - Międzynarodowe Czasopismo Referatowe jest dwumiesięcznikiem drukującym przeglądy oraz prace poglądowe na temat najnowszych osiągnięć nauki i praktyki okulistycznej. Czasopismo jest wydawane w Bostonie (USA) i należy do jednego z najbardziej prestiżowych światowych czasopism okulistycznych.

Redakcja czasopisma wprowadziła ostatnio **możliwość rocznej prenumeraty po obniżonej cenie 30 USD** dla osób specjalizujących się w zakresie okulistyki; prenumerata dla pozostałych osób kosztuje 95 USD.

Osoby zainteresowane prenumeratą proszone są o pisemne zgłoszenia do prof. dr hab. Marka Prosta, członka międzynarodowego kolegium redakcyjnego *Survey of Ophthalmology*, II Klinika Okulistyki AM, ul. Chmielna 1, 20-079 Lublin