

Oftalmopatia tarczycowa jest najczęstszym pozataarczycowym objawem choroby Gravesa-Basedowa. Etiologia jest nieznaną, ale przypuszcza się, że ma ona podłoże autoimmunologiczne. Za patogenezę objawów ocznych przyjmuje się 3 procesy – naciek, obrzęk i włóknienie tkanki pozagałkowej. Klinicznie wyróżnia się 2 postaci – łagodną, która występuje częściej, oraz naciekowo-obrzękową, rokującą gorzej. Może ona prowadzić do trwałego uszkodzenia narządu wzroku. Ze względu na nieznaną etiologię można stosować tylko leczenie objawowe, do którego zalicza się steroidoterapię, radioterapię i dekompresję chirurgiczną. Celem pracy jest przedstawienie współczesnego stanu wiedzy na temat oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa, ze szczególnym uwzględnieniem roli radioterapii – metody leczenia rzadko stosowanej w chorobach nienowotworowych.

**Słowa kluczowe:** oftalmopatia Gravesa, radioterapia, chirurgiczna dekompresja, leczenie skojarzone.

## Oftalmopatia w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa – rozpoznanie i leczenie z uwzględnieniem roli radioterapii

*Ophthalmopathy in the course of Graves-Basedow disease – diagnosis and treatment with regard to the role of the radiotherapy*

Ewa Ziółkowska, Maria Kubiak, Tomasz Wiśniewski, Małgorzata Zarzycka

Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

### Wstęp

Oftalmopatia, zwana także chorobą Gravesa lub orbitopatią tarczycową (ang. *thyroid eye disease* – TED), polega na występowaniu zespołu objawów ocznych, wywołanych przez immunologiczne zapalenie tkanek miękkich oczodołu w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa i prowadzi do przejściowego lub trwałego uszkodzenia narządu wzroku [1].

Oftalmopatia jest najczęstszym pozataarczycowym objawem choroby Gravesa-Basedowa – ujawnia się u ok. 20–35% chorych, przy czym ciężka postać choroby występuje u 3–5% pacjentów. Na ogół jest obustronna, lecz w 15% przypadków nasilenie odczynu immunologicznego w jednym oczodole jest większe, co stwarza wrażenie wytrzeszczu jednostronnego. Typowa jednostronna postać choroby występuje tylko u 5% chorych [1].

O rozwoju choroby decydują czynniki genetyczne, endogenne i środowiskowe. Oftalmopatia występuje 6 razy częściej u rasy białej niż żółtej wśród osób mieszkających na tym samym terenie. Udokumentowanym czynnikiem ryzyka tej choroby jest palenie tytoniu [2]. Wykazano, że palacze papierosów lub ludzie, którzy palili w przeszłości, są bardziej narażeni na rozwój oftalmopatii [2, 3]. Palenie papierosów koreluje również z ciężkością choroby [4–7]. Mechanizm działania tytoniu jest niejasny, ale bierze się pod uwagę m.in. zwiększony poziom tiocyjanianów [8]. Ryzyko zaostrzenia choroby wzrasta z wiekiem. Uwidacznia się ona najczęściej po 50. roku życia. Leczenie nadczynności tarczycy jodem radioaktywnym może również spowodować wystąpienie oftalmopatii. Wiadomo, że stopień nasilenia zmian ocznych nie koreluje ze stopniem nadczynności tarczycy i może pojawić się także w eutyreozie. Zaobserwowano natomiast silną korelację z mianem przeciwciał anti-TSH-R [2].

Etiologia zmian ocznych w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa nie jest do końca poznana. Podkreśla się jej autoimmunologiczny charakter, występowanie wspólnego antygenu, którym jest receptor TSH w komórkach nabłonka pęcherzykowego tarczycy i fibroblastach oczodołów [9, 10].

Za patogenezę zmian ocznych odpowiadają 3 procesy:

- naciek,
- obrzęk,
- włóknienie.

W tkance pozagałkowej u pacjentów z TED dochodzi do nacieku pobudzonych komórek jednojądrowych (limfocytów, fibroblastów, mikrocytów i plazmocytozów), uwalniania cytokin i nadmiernego gromadzenia wody. W wyniku obrzęku, a potem stłuszczenia, objętość mięśni może wzrosnąć nawet 4 razy [1]. Obrzęk tkanki pozagałkowej powoduje przesuwanie gałki ocznej do przodu,

Thyroid ophthalmopathy is a most frequent extrathyroid symptom of the Graves-Basedow disease. The etiology is unknown, but supposes that she has an autoimmune basis. For the pathogenesis of ophthalmic symptoms accepts three processes: the infiltration, the swelling and the fibrination of the extraocular tissue. Clinically we favour two forms: gentle which appears more often and infiltration-edematous which worse prognoses. The disease can make for the permanent damage of the vision organ. For with the unknown etiology we can use only the symptomatic treatment such as: steroids, radiotherapy and surgical decompression. Purpose of this study is the performance of the present state of the knowledge on the subject of ophthalmopathy in the course of the Graves-Basedow disease with particular reference to the role of the radiotherapy – methods of the treatments seldom used in nonneoplastic diseases.

**Key words:** Graves opthalmopathy, radiotherapy, surgical decompression, systemic treatment.

utrudnienie odpływu żylnego, wzrost ciśnienia śródgałkowego, gorszą ruchomość mięśni okoruchowych oraz ucisk nerwu wzrokowego. W dalszym etapie wypchnięcie gałki ocznej może powodować niedomykalność szpar powiekowych, a nieprawidłowe nawilżanie prowadzi do stanów zapalnych rogówki i jej owrzodzeń, w następstwie czego dochodzi do utraty wzroku [2].

Zmiany oczne występujące w tej chorobie można podzielić na 2 duże grupy, różniące się sposobem leczenia i rokowaniem.

Najczęstsze są zmiany o charakterze łagodnym. Polegają one na nadmiernej aktywności układu współczulnego, skurczu mięśni Müllera i w efekcie poszerzeniu szpary ocznej. Niekiedy obserwuje się niewielki obrzęk tkanek miękkich (obejmujący także powieki), który uciskając punkt łzowy, upośledza odpływ też przez kanał nosowo-łzowy. Daje to obraz nadmiernego zawilgocenia oczu. Jeżeli dochodzi do wytrzeszczu gałek ocznych, to jest on nieznaczny. Nieleczona orbitopatia może wygasać bez trwałych następstw [2].

Druga grupa objawów – znacznie groźniejsza – jest wynikiem zmian o charakterze obrzękowo-naciekowym, obejmującym tkanki miękkie oczodołów. Powodują one zaburzenia ruchomości gałek ocznych, niedomykalność powiek, wtórnie odstąpienie i uszkodzenie rogówki oraz ucisk na nerw wzrokowy, co zagraża utratą wzroku. Z upływem czasu dochodzi do włóknienia tkanek oczodołu [2]. Na tym etapie choroba nie poddaje się już leczeniu zachowawczemu. Pojęcie wytrzeszczu złośliwego jest zarezerwowane dla najcięższych postaci choroby, obarczonych dużym ryzykiem nieodwracalnych powikłań [1].

W rozpoznaniu oftalmopatii pomocne są badania obrazowe – ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa i/lub rezonans magnetyczny, które uwiadcniają pogrubiałe mięśnie wewnątrzgałkowe, pozwalają na ocenę wielkości wytrzeszczu oraz stanu ścian kostnych oczodołu, ułatwiając różnicowanie z innymi schorzeniami oczodołu, zwłaszcza w przypadku zmian jednostronnych [2, 11].

Badanie okulistyczne powinno obejmować ocenę ruchomości gałek ocznych, ostrości wzroku, przezierności rogówki i soczewki, określenie stopnia dwojenia, pomiar wytrzeszczu egzoftalmometrem Hertla, badanie oftalmoskopowe dna oka, pomiar ciśnienia śródgałkowego oraz badanie pola widzenia [12].

### Klasyfikacja zmian ocznych w przebiegu oftalmopatii Gravesa

Ocenę narządu wzroku należy przeprowadzić oddzielnie dla każdego oka. W 1969 r. Amerykańskie Towarzystwo Tyreologiczne opublikowało system NOSPESC (tab. 1.), który został 8 lat później zmodyfikowany przez Wernera [13] (tab. 2.). Klasyfikacja ta pozwala nie tylko na ocenę występowania poszczególnych objawów, ale również określa ich ciężkość. Do opisu zmian ocznych przydatny jest także wskaźnik oftalmopatii Donaldson [14] (tab. 3.) zawierający ocenę tkanek miękkich oczodołu, wielkości wytrzeszczu, dwojenia obrazu wynikającą z uszkodzenia mięśni okoruchowych, stanu rogówki oraz ostrości wzroku zebrane w punktach 1–3. Służy on głównie do prześledzenia dynamiki zmian oraz prognozowania efektów leczenia.

Mnogość skal klinimetrycznych wynika z braku powszechnie przyjętej definicji sukcesu terapeutycznego w tej chorobie. Działanie terapeutyczne może mieć nierówny albo nawet przeciwny wpływ na poszczególne objawy choroby, dlatego zsumowana punktacja może nie odzwierciedlać rzeczywistej poprawy. Niektórzy badacze sugerują, że przy ocenie skuteczności leczenia poszczególne symptomy choroby powinny być oszacowane niezależnie od siebie.

Poniżej przedstawiono klasyfikacje najczęściej stosowane przez autorów cytowanych w niniejszej pracy [1, 8, 13–15] (tab. 1.–5.).

### Leczenie

Podstawą do rozpoczęcia leczenia obrzękowo-naciekowej postaci oftalmopatii Gravesa jest nasilenie objawów ze strony narządu wzroku – uzyskanie w skali Wernera co najmniej klasy 3c oraz 4 punktów wskaźnika oftalmopatii Donaldson [12].

**Tabela 1.** Klasyfikacja NO SPECS wg *American Thyroid Association*, w każdej z 6 klas zaawansowanie ocenia się w 3-stopniowej skali: a – niewielkie, b – umiarkowane, c – znaczne [1]

**Table 1.** The NO SPECS classification according to *American Thyroid Association*, in every from 6 classes the intensification of changes evaluates in 3-gradual scale: a – slight, b – moderate, c – severe

Klasa	Opis	Objawy
0	bez objawów (ang. <i>no signs or symptoms</i> )	
1	tylko oznaki (ang. <i>only signs</i> )	objaw Graefego szeroka szpara powiek retrakcja powiek
2	zajęcie tkanek miękkich (ang. <i>soft tissue involvement</i> )	obrzęk powiek obrzęk spojówek zamglenie widzenia
3	wytrzeszcz (ang. <i>proptosis</i> )	wytrzeszcz 1) 20–23 mm 2) 23–27 mm 3) >27 mm
4	zajęcie mięśni ocznych (ang. <i>extraocular muscle involvement</i> )	ograniczenie ruchomości gałek, dwojenie
5	zajęcie rogówki (ang. <i>corneal involvement</i> )	uczucie piasku pod oczami światłowstręt zapalenie rogówki
6	utrata wzroku (ang. <i>sight loss</i> )	spadek ostrości wzroku ubytki pola widzenia zaburzenia widzenia barw

Jako wskazania do leczenia uwzględnia się także:

- CAS  $\geq 4$  pkt,
- czas trwania objawów <18 mies. (dwojenie <6 mies.),
- szybkie narastanie objawów w ciągu ostatnich 1–3 mies.,
- nasilenie wytrzeszczu o >2 mm lub zmniejszenie ruchomości oczu o 5 stopni w którymkolwiek kierunku,
- zmniejszenie ostrości wzroku o  $\geq 1$  linię na tablicy Snellena [1].

Większość ośrodków stosuje 3-etapowe leczenie wytrzeszczu:

- I etap – steroidoterapia,
- II etap – radioterapia przestrzeni zagałkowych,
- III etap – chirurgiczna dekompresja oczodołów.

Pierwsze dwa etapy stosuje się głównie w fazie nacieko-wo-obrzękowej, trzeci etap przy bardzo zaawansowanym wytrzeszczu, również w fazie włóknienia.

### Steroidoterapia

Doustna steroidoterapia jest skuteczna, lecz powoduje często wiele objawów niepożądanych [16]. Polega na doustnym podawaniu prednizonu w dawce 1–2 mg/kg/dobę przez 10–12 tyg. i stopniowym zmniejszaniu dawki aż do odstąpienia ok. 20. tyg. leczenia [2]. Coraz częściej stosuje się terapię pulsową, podając dożylnie metyldprednizolon 1000 mg w 2 kolejnych dniach w tygodniu przez miesiąc. Leczenie to cechuje się wyższą skutecznością i mniejszą liczbą powikłań ze strony przewodu pokarmowego w stosunku do terapii doustnej. Steroidy działają głównie na zmiany zapalne

**Tabela 2.** Klasyfikacja wg Wernera obejmująca 6 klas zmian ocznych [13]

**Table 2.** The classification according to Werner involves 6 classes of ophthalmic changes [13]

Klasa	Stopień i nasilenie dolegliwości i objawów klinicznych	
0	bez dolegliwości i objawów klinicznych	
1	retrakcja powieki górnej, szeroka szpara powiekowa i objaw Graefego	
2	zajęcie tkanek miękkich oczodołów	O – nieobecne A – nieznaczne B – średnio nasilone C – znacznie nasilone
3	wytrzeszcz gałek ocznych	O – nieobecne A – o 3–4 mm > normy (23–24 mm) B – o 5–7 mm > normy (25–27 mm) C – o 8 i więcej mm > normy (>27 mm)
4	zaburzenia czynności mięśni okoruchowych (zazwyczaj z dwojeniem oraz innymi dolegliwościami i objawami)	O – nieobecne A – ograniczenie ruchomości w skrajnych ustawieniach gałek ocznych B – wyraźne ograniczenie ruchomości gałek ocznych C – unieruchomienie gałki ocznej
5	uszkodzenia rogówki	O – nieobecne A – punktikowate nakrapianie rogówki B – owrzodzenie rogówki C – martwica i przebicie rogówki
6	ostrość wzroku w modyfikacji Prummela	O – ostrość wzroku >0,67 A – ostrość wzroku 0,67–0,33 lub objawy zastojów na brodawce nerwu wzrokowego lub ograniczenie pola widzenia B – zmiany jak wyżej i/lub ostrość wzroku 0,32–0,1 C – ostrość wzroku <0,1

tkanek miękkich oczodołu, neuropatię i dysfunkcję mięśni okoruchowych, mniejszy wpływ mają na wytrzeszcz gałek ocznych.

Inne leki immunosupresyjne są raczej nieskuteczne [1]. Cyklosporyna używana w monoterapii ma małą wartość, natomiast w połączeniu ze steroidoterapią prowadzi do zmniejszenia wymaganej dawki steroidów [16]. Plazmafereza powoduje tylko przejściową poprawę [17]. Dożylnie podawanie dużych dawek immunoglobulin lub oktreotydu wydaje się być korzystne, lecz terapia jest zbyt kosztowna [18, 19].

### Radioterapia

Radioterapia jest najczęściej uzupełniającą metodą leczenia TED [1]. Aby wytłumaczyć mechanizm działania promieniowania, należy odwołać się do patogenezy zmian ocznych.

**Tabela 3.** Kategorie zmian ocznych w chorobie Gravesa-Basedowa wg Donaldson i wsp. [14]**Table 3.** Categories of ophthalmic changes in the Graves-Basedow disease according to Donaldson et al. [14]

Tkanki miękkie oczodołu	Wytrzeszcz >20 mm	Mięśnie okoruchowe	Rogówka	Ostrość wzroku	Wynik
nieznaczne przekrwienie spojówek, obrzęk powiek, minimalne dolegliwości	3–4	sporadyczne dwojenie w skrajnym ustawieniu gałek ocznych	nieznaczne nakrapianie	0,8–0,5	1
umiarkowane przekrwienie spojówek, obrzęk powiek, dolegliwości średnio nasilone	5–7	częste dwojenie, umiarkowane ograniczenie ruchomości gałek ocznych	wyraźne nakrapianie	0,45–0,2	2
znaczne przekrwienie i obrzęk spojówek, duży obrzęk powiek, ciężkie dolegliwości	>8	stałe dwojenie, duże zaburzenia ruchomości gałek ocznych	owrzodzenie	<0,2	3

**Tabela 4.** Skala SPECS [8]**Table 4.** SPECS scale [8]

Stopień S	Parametry choroby S	P (mm)	E	C	S
1	nieznaczne zaczerwienienie i obrzęk spojówek, obrzęk pozagałkowy, minimalne objawy	20–23	rzadkie dwojenie, nie przy patrzeniu na wprost	niewielkie kropkowania	20/25–20/40
2	umiarkowane ciężkie zaczerwienienie i obrzęk spojówek, obrzęk pozagałkowy, umiarkowane objawy	23–27	częste dwojenie, umiarkowane ograniczenie ruchomości	zaznaczone kropkowania	20/45–20/100
3	nadmiar spojówki, zauważalny obrzęk i ciężkie objawy	>27	poważne zaburzenie ruchomości mięśni ocznych	owrzodzenie	>20/100

**Tabela 5.** Skala aktywności klinicznej wg Mouritsa i Weetmana [15]**Table 5.** The clinical activity score according to Mourits and Weetman [15]

Punkty	Objawy
ból	1 ból nad gałką oczną lub za nią przez 4 tyg. 2 ból przy ruchach gałką oczną przez 4 tyg.
zaczerwienienie	3 zaczerwienienie powieki 4 rozlane zaczerwienienie spojówki na obszarze min. 1 kwadrantu
obrzęk	5 obrzęk powiek 6 chemoza spojówek 7 obrzęk mięska łzowego 8 progresja wytrzeszczu >1 mm w ciągu 3 mies.
upośledzenie funkcji	9 obniżenie ostrości wzroku o $\geq 1$ linię na tablicy Snellena przez 1–3 mies. 10 zmniejszenie ruchomości oczu o $\geq 5$ stopni w którymkolwiek kierunku przez 1–3 mies.

Kluczową rolę w rozwoju orbitopatii tarczycowej odgrywają fibroblasty. Odpowiadają one bezpośrednio za rozwój obrzęku tkanek miękkich i w dalszym etapie za włóknienie.

Fibroblasty są bardzo wrażliwe na małe dawki promieniowania [20]. Promieniowanie jonizujące wywołuje apoptozę limfocytów i pobudzonych fibroblastów [1]. Tym tłumaczy się dużą skuteczność radioterapii we wczesnej fazie naciekowo-obrzękowej.

Leczenie promieniami przeprowadza się przy użyciu wiązek fotonów o energii 6 MV, stosowanych na okolicę tkanki patologicznej w tylnej części oczodołów. Przygotowanie pacjenta obejmuje wykonanie maski termoplastycznej unieruchamiającej głowę na czas planowania i procesu napromieniania oraz symulację wstępną z określeniem obszaru do tomografii komputerowej, podczas której przekroje wykonywane są co 3 mm, zapewniając dokładną rekonstruk-

cję struktur anatomicznych. Kolejnym etapem planowania jest zaznaczenie przez lekarza narządów krytycznych (soczewek, przysadki mózgowej, gałek ocznych) oraz obszaru planowanego leczenia (ang. *planning target volume* – PTV), zawierającego nacieki pozagałkowe.

Zastosowanie trójwymiarowego planowania leczenia z użyciem kolimatora wielolistkowego, filtrów klinowych lub kompensacyjnych pozwala na maksymalizację dawki w obszarze zmiany, przy równoczesnym jej ograniczeniu w tkankach prawidłowych i narządach krytycznych. Podczas resymulacji na masce zaznacza się pola wlotowe dla wiązek, punkty centrowania oraz ewentualnie bloki ostaniające [21].

Większość ośrodków radioterapeutycznych stosuje dawkę 20 Gy w 10 frakcjach, podawaną codziennie przez 5 kolejnych dni, w ciągu 2 tyg., chociaż spotyka się również (zwłaszcza w ośrodkach niemieckich) zakres dawek 1–1,8 Gy, podawanych do dawki całkowitej 16–20 Gy [11].

Kontrolę jakości leczenia przeprowadza się, porównując zdjęcia sprawdzające tzw. portali wykonanych wiązką terapeutyczną i zdjęcia z symulatora, a także pomiary dozymetryczne prowadzone *in vivo*, które powinny pozostać w zgodzie z wyliczonymi dawkami w punkcie referencyjnym.

### Dekompresja chirurgiczna

Trzeci etap leczenia oftalmopatii – chirurgiczną dekompresję oczodołów – stosuje się w przypadkach, gdy zawiodło leczenie zachowawcze, a istnieje ryzyko utraty wzroku wskutek uszkodzenia nerwu wzrokowego lub masywnego owrzodzenia rogówki. W rzadkich przypadkach gwałtownego wzrostu ciśnienia śródgałkowego, niekontrolowanego lekami napadu jaskry czy nieogojącego się owrzodzenia rogówki kwalifikuje się pacjentów do leczenia chirurgicznego, pomijając 2 pierwsze etapy leczenia zachowawczego.

Dekompresję wykonuje się najczęściej po wygaśnięciu ostrego procesu zapalnego, w fazie włóknienia, gdy nie ma już odpowiedzi na steroidoterapię i radioterapię. Odbarczenie przestrzeni pozagałkowej wykonuje się zazwyczaj przez usunięcie ściany kostnej oczodołu i przesunięcie jego zawartości do zatoki sitowej lub szczękowej. Rzadziej przeprowadzane są zabiegi na mięśniach gałki ocznej – wskazaniem są duże zaburzenia ruchomości gałek ocznych i trwałe dwojenie, uniemożliwiające funkcjonowanie pacjenta. W ciężkich przypadkach wytrzeszczu i stałej niedomykalności szpary powiekowej zabiegi chirurgiczne polegają na zszyciu powiek [2, 12].

## Dyskusja

Ostatnio ukazało się wiele prac, w których podsumowano aktualny stan wiedzy o diagnostyce i leczeniu oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. W dalszym ciągu nie jest dokładnie poznana etiologia tego schorzenia. Dobra odpowiedź na steroidoterapię i leczenie promieniami dają dużą szansę na zmniejszenie uciążliwych dla chorego objawów ocznych. W piśmiennictwie istnieje jednak wiele kontrowersji dotyczących wyboru metody leczenia i momentu, kiedy należy je rozpocząć. Wykazano, że prawidłowe, samodzielne stosowanie leków immunosupresyjnych w chorobie Gravesa-Basedowa i leczenie często współistniejącej nadczynności tarczycy zapobiega rozwojowi zmian ocznych.

Duży postęp w leczeniu oftalmopatii obrzękowo-naciekowej stanowiło wprowadzenie leczenia etapowego. Najczęściej na początku stosuje się steroidoterapię. Wykorzystuje się jej działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne. Kortykoidy hamują działanie limfocytów T i B, zmniejszają nacieczenie neutrofilami i makrofagami w obszarze zapalnym przestrzeni zagałkowych oraz zmniejszają uwalnianie cytokin. Duża skuteczność tej metody wiąże się jednak z dość licznymi i poważnymi działaniami niepożądanymi – wzrostem masy ciała, cukrzycą, osteoporozą i możliwością patologicznych złamań kości. Często dochodzi do masywnej grzybicy śluzówek [12].

Zmniejszyć proces zapalny można również przez zastosowanie radioterapii. Stosuje się ją do leczenia wytrzeszczu od początku lat 50. Jednak promieniowanie rentgenowskie stosowane w tamtych czasach, mimo dość dobrej skuteczności, wywoływało poważne powikłania popromienne w tkankach zdrowych, często występowała zaćma. Obecnie prawidłowo zaplanowane i realizowane leczenie promieniami jest bezpieczną metodą terapii. Obserwowane w ok. 20% przypadków ostre zapalenie spojówek, po włączeniu leków całkowicie ustępuje. Wśród odczynów późnych istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia zaćmy (soczewka otrzymuje podczas leczenia pacjentów fotonami X generowanymi z akcelaratora mniej niż 5% dawki terapeutycznej, tj. do 1 Gy, a wiadomo, że 5-procentowe ryzyko powstania zaćmy występuje po podaniu dawki 5-krotnie większej). Również przysadka otrzymuje dawkę mniejszą od 1 Gy – nie ma więc możliwości jej popromiennego uszkodzenia. Uszkodzenie rogówki przy jej stosunkowo wysokiej promieniooporności występuje kazuistycznie. W latach 1961–1996 Marquez i wsp. przebadali i przeanalizowali 197 pacjentów poddanych radioterapii z powodu oftalmopatii tarczycowej pod kątem możliwych działań ubocz-

nych. Okres kontroli po leczeniu wynosił średnio 7,2 roku (z zakresem 1–29 lat). Nie zaobserwowano żadnych poważnych następstw leczenia. Sporadycznie występowała zaćma, którą stwierdzano częściej u starszych pacjentów i można ją było usunąć chirurgicznie. Zmiany w siatkówce wystąpiły u 2 pacjentów po podaniu dawki 30 Gy i nie zdarzyły się u osób, które otrzymały 20 Gy. Nie stwierdzono ponadto żadnego przypadku wyindukowanego nowotworu w 29-letniej obserwacji [8].

Skuteczność leczenia oceniono w dużym badaniu przeprowadzonym we Francji przez Beckendorf i wsp. [23] na 199 pacjentach, którzy w latach 1977–1996 otrzymali standardową radioterapię – 20 Gy w 10 frakcjach, ze średnim czasem obserwacji 6 lat. Uzyskano poprawę u 76%, z czego niewielką u 50% i dobrą lub bardzo dobrą u 26%. Progresa oftalmopatii wystąpiła u 5%. W 2001 r. opublikowano pracę Heyda i wsp., w której udowodniono w grupie 33 napromienianych pacjentów, że stosowanie 3 dawek frakcyjnych w tygodniu po 3 Gy do dawki całkowitej 21 Gy (hipofrakcjonowanie) daje efekt zbliżony do klasycznego schematu (20 Gy po 2 Gy), jeżeli chodzi o skuteczność leczenia [22].

W poszukiwaniu czynników prognostycznych przeanalizowano skuteczność leczenia pod kątem ustępowania poszczególnych objawów klinicznych. Stwierdzono, że najlepsze wyniki leczenia uzyskano u pacjentów z wytrzeszczem średniego stopnia i przemijającym dwojeniem [23]. Jednak, podobnie jak steroidoterapia, działanie promieniowania nieznacznie wpływało na wytrzeszcz gałki ocznej [24, 25].

Za czynniki prognostyczne wskazujące pacjentów ze spodziewanymi lepszymi wynikami leczenia uznano płęć żeńską [25–27] i krótki czas trwania oftalmopatii [14, 25, 28].

W piśmiennictwie zwraca się uwagę na korzyści, jakie przynosi skojarzenie kortykoterapii i radioterapii, dotyczące skuteczności i trwałości leczenia [24, 25, 28–30]. Leczenie promieniami rozpoczyna się już w czasie przyjmowania obniżonych dawek prednizonu, przez co można skrócić czas jego stosowania, zmniejszyć całkowitą dawkę kortykosteroidów, a tym samym ograniczyć liczbę powikłań po nich występujących. Również nawroty oftalmopatii są rzadsze po leczeniu skojarzonym. Metoda ta pozwala na uzyskanie bardzo dobrych i dobrych wyników leczenia u 60–70% chorych.

Leczenie skojarzone prowadzi do szybszej poprawy stanu klinicznego, szczególnie widocznej, jeśli chodzi o parametry, takie jak obrzęk tkanek miękkich, ruchomość gałek i ostrość wzroku [24].

Leczenie skojarzone jest dobrze tolerowane i nie obserwuje się poważnych powikłań, które mogłyby ograniczać ten rodzaj terapii [24].

W przypadkach nawrotów choroby zwykle kortykosteroidy stosuje się krócej, a radioterapii się nie powtarza. W przypadkach zmniejszenia ostrości wzroku wynikającego z ucisku na nerw wzrokowy, farmakologicznej oporności, utrzymującego się wytrzeszczu z niedomykalnością powiek i owrzodzeń rogówki wskazane jest leczenie chirurgiczne. Wśród grupy 960 chorych z ciężką oftalmopatią Gravesa leczonych w Klinice Endokrynologii w Warszawie dekompresję chirurgiczną jako III etap leczenia przeprowadzono u 41 chorych, uzyskując znaczne zmniejszenie wytrzeszczu gałek i poprawę ostrości wzroku u wszystkich leczonych tą metodą [12].

## Wnioski

1. Skojarzenie steroidoterapii i radioterapii jest obecnie najskuteczniejszą metodą leczenia postępującej oftalmopatii obrzękowo-naciekowej.
2. Zastosowanie trójwymiarowego systemu planowania leczenia oraz użycie wysokoenergetycznej wiązki promieniowania fotonowego jest bezpieczną metodą leczenia promieniami.
3. Chirurgicalna dekompresja oczodołów poprawia komfort życia pacjentów, u których leczenie zachowawcze nie daje poprawy.

## Piśmiennictwo

1. Jarzab B, Płaczekiewicz-Jankowska E. Orbitopatia tarczycowa. W: Choroby wewnętrzne. Szczeklik A (red.). Tom I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005; 1057-9.
2. Sewerynek E. Rozpoznanie i leczenie objawów ocznych w przebiegu chorób tarczycy o podłożu immunologicznym. Forum Medycyny Rodzinnej 2007; 1: 143-51.
3. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. JAMA 1993; 269: 479-82.
4. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. Ann Intern Med 1998; 129: 632-5.
5. Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. Clin Endocrinol 1992; 36: 291-4.
6. Shine B, Fells P, Edwards OM, et al. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. Lancet 1990; 335: 1261-3.
7. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. Clin Endocrinol 1996; 45: 477-81.
8. Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, Katkuri S, Levin PS, Macmanus M, Donaldson SS. Long-term results of radiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 766-74.
9. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 998-1002.
10. Bednarczyk T, Hiromatsu Y, Inoue Y, Yamamoto K, Wall JR, Nauman J. T-cell mediated immunity in thyroid-associated ophthalmopathy. Thyroid 2002; 12: 209-15.
11. Seegenschmiedt MH, Heyd R, Esser J, Mould RF. Choroba Gravesa ze szczególnym uwzględnieniem roli radioterapii. Nowotwory 2006; 56: 537-44.
12. Jastrzębska H, Gietka-Czernel M, Janik J, Zgliczyński S, Karczmarszyk R, Fijuth J, Wanyura H, Potyra B, Kuś J. Korytkoterapia, radioterapia i leczenie chirurgiczne – trzy kolejne etapy standardowego leczenia 960 chorych z ciężką oftalmopatią Gravesa. Endokrynol Pol 2004; 3: 244-62.
13. Werner SC. Modification of the classification of eye changes of Graves' disease: recommendations of the adhoc Committee of the American Thyroid Association. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44: 204-5.
14. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab 1973; 37: 276-85.
15. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. Br J Ophthalmol 1989; 73: 639-44.
16. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med 1989; 321: 1353-59.
17. Dandona P, Marshall NJ, Bidey SP, Nathan A, Havard CW. Successful treatment of exophthalmos and pretibial myxoedema with plasmapheresis. Br Med J 1979; 1: 374-6.
18. Baschieri L, Antonelli A, Nardi S, Alberti B, Lepri A, Canapicchi R, Fallahi P. Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. Thyroid 1997; 7: 579-85.
19. Krassas GE, Dumas A, Pontikides N, Kaltsas T. Somatostatin receptor scintigraphy and octreotide treatment in patients with thyroid eye disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 42: 571-80.
20. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo controlled study. Lancet 2000; 355: 1505-09.
21. Mischczyk L, Wydmński J, Bilnik M. Możliwość ochrony tkanek prawidłowych przy zastosowaniu radioterapii konformalnej pozagałkowej oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. Współcz Onkol 2000; 4: 160-4.
22. Heyd R, Strassmann G, Herkstroter M, Martin T, Zamboglou N. Hypofractionated radiotherapy for Graves' orbitopathy. Roentgenpraxis 2001; 54: 94-100.
23. Beckendorf V, Bey P, George JL. Effects of orbital radiotherapy in 199 cases of Graves ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39 (suppl. 1): 154.
24. Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, Tiu SC. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves, ophthalmopathy: a preliminary study. Hong Kong Med J 2005; 11: 322-30.
25. Tsujino K, Hirota S, Hagiwara M, Fukada S, Takada Y, Hishikawa Y, Kono M, Abe M. Clinical outcomes of orbital irradiation with or without high-dose or pulsed corticosteroids for Graves' ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 857-64.
26. Petersen IA, Kriss JP, McDougall IR, Donaldson SS. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19: 259-64.
27. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Becker W, Gusek G, Naumann GO, Wolf F, Hensen J, Sauer R. Radiotherapy for severe, progressive thyroid-associated ophthalmopathy: long-term results with comparison of scoring systems. Front Radiat Ther Oncol 1997; 30: 218-28.
28. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56: 1139-44.
29. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. J Endocrinol Invest 1991; 14: 853-60.
30. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. Lancet 1993; 342: 949-54.

## Adres do korespondencji

dr med. Ewa Ziółkowska  
 Oddział Radioterapii I  
 Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka  
 ul. I. Romanowskiej 2  
 85-796 Bydgoszcz  
 tel. +48 52 374 33 74  
 e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl