

UTICAJ DUŽINE I NAČINA PRIMENE VISOKIH DOZA KORTIKOSTEROIDA U LEČENJU GRAVES-OVE OFTALMOPATIJE

Jasmina Ćirić, Miloš Žarković, Miloš Stojanović, Biljana Beleslin, Zorana Penezić, Miomira Gligorović, Slavica Savić, Ana Pokrajac, Sanja Ognjanović, Milka Drezgić, Milica Nešović, Božo Trbojević

Sažetak: Cilj ove studije bio je da se proceni uspešnost terapije visokim dozama metilprednizolona datim intravenski (ivMP) u lečenju Graves-ove oftalmopatije (GO). U grupu je uključeno 22 eutiroidna bolesnika sa GO. Četrnaest bolesnika (grupa A) je bilo lečeno sa dve doze 500mg ivMP tokom tri dana, zatim peroralno datim pronizonom 40mg/d koji je tokom 4 nedelje postepeno smanjivan do 10mg/d. Sprovedeno je šest ciklusa terapije. Osam bolesnika (grupa B) je lečeno sa 1000 mg ivMP dva puta nedeljno tokom 6 nedelja. Klinički skor aktivnosti (KSA) bolesti je bio poboljšan kod svih bolesnika – pre lečenja: mediana 5, min 3, max 7 i posle: mediana 2, min 1, max 4 u grupi A, i mediana 6, min 4, max 7 vs. mediana 2, min 1, max 4 u B grupi ($p < 0.01$). KSA je ostao stabilan 12 meseci nakon terapije u grupi A. U B grupi KSA se pogoršao u 4 bolesnika. Proptoza je značajno redukovana u grupi A (razlika srednjih vrednosti 1.4 mm; $p < 0.01$), ali ne i u grupi B (razlika 0.5 mm). Vizus je poboljšan u 2 od 5 bolesnika u A grupi. U B grupi je bio normalan i pre lečenja. Pet od 9 bolesnika imali su gubitak ili poboljšanje diplopija nakon 3–6 meseci lečenja u grupi A. Svi bolesnici u grupi B registrovali su blago do umereno, uglavnom tranzitorno poboljšanje diplopija. Debljina ekstraokularnih mišića procenjena CT pregledom orbita redukovana je u 10 bolesnika u A grupi (srednji skor pre i nakon lečenja 6.9 i 3.8) i u svih bolesnika u B grupi (srednji skor 7.2 i 3.2). Tri od 8 bolesnika u grupi B imalo je značajno pogoršanje KSA, proptoze i/ili funkcije ekstraokularnih mišića kratko nakon prekida lečenja, i zahtevalo je dodatno lečenje. U zaključku, lečenje visokim dozama ivMP bolesnika sa GO je efikasno i u kontrolisanim uslovima bezbedno, a dugotrajnije davanje terapije smanjuje verovatno rizik od recidiva.

Ključne reči: Graves-ova oftalmopatija, kortikosteroidna terapija.

Abstract: Aim of the study was to evaluate the efficacy of high-dose intravenous methylprednisolone (ivMP) therapy in the treatment of Graves ophthalmopathy (GO). The study group included 22 euthyroid patients with GO. Fourteen patients (group A) were treated with two doses of 500 mg ivMP during three days, followed by oral prednisone 40 mg/d tapered to 10 mg/d in four weeks. Six courses of therapy were performed. Eight patients (group B) were treated with two doses of 1000 mg ivMP by week during 6 weeks. Clinical activity score (CAS)

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS, Klinički centar Srbije,
Beograd, Dr Subotića 13.
Tel. 011/3616317;
e-mail: jaciric@EUnet.yu

was improved in all patients - before treatment: median 5, min 3, max 7 and after: median 2, min 1, max 4 in A group, and median 6, min 4, max 7 vs. median 2, min 1, max 4 in B group ($p < 0.01$). CAS remained stable 12 months after treatment in A group. In B group CAS returned to the pretreatment values in 4 patients. Proptosis was significantly reduced in A group (the difference of mean values 1.4 mm; $p < 0.01$), but not in B group (the difference 0.5 mm). Visual acuity was improved in 2 of 5 patients in A group. In B group visual acuity was normal before the treatment. Five of 9 patients experienced loss or amelioration of diplopia after a 3- 6 month treatment in A group. All patients in B group registered mild-to-moderate, mostly transient improvement of diplopia. The extraocular muscle thickness assessed by orbital CT scan showed reduction in 10 patients in A group (mean score before and after treatment was 6.9 and 3.8 respectively), and in all patients in B group (7.2 and 3.2). Three of 8 patients in B group showed pronounced impairment of CAS, proptosis and/or extraocular muscle function shortly after the treatment was discontinued, and required some other way of treatment. In conclusion, high-dose ivMP therapy is effective and safe for the treatment of GO, but we find the prolonged treatment more promising and with lower risk of eye disease recurrence.

Key words : Graves' ophthalmopathy, corticosteroid therapy.

Uvod

Iako se klinički manifestna oftalmopatija u Graves-ovoj hipertireozu javlja u oko 50% slučajeva, teška oftalmopatija sa redukcijom sposobnosti vida i pojavom stalnih dvoslika zbog promena na optičkom nervu, ekstraokularnim mišićima i kornei je prisutna u samo 3–5% slučajeva (1). Multicentrična evropska studija Witmana i saradnika iz 1998. godine ukazuje da se steroidi koriste u preko 50% lečenih slučajeva teške oftalmopatije, a kombinovano sa drugim vidovima lečenja čak u preko 70% (2). Protokoli za lečenje oftalmopatije steroidima nisu sasvim usaglašeni, pa brojni radovi prikazuju iskustva sa različitim preparatima, dozama, dužinom lečenja i načinom davanja (2). Većina autora zaključuje da je lečenje steroidima u kontrolisanim uslovima u preko 60% slučajeva efikasno i bezbedno (1,3). U teškoj oftalmopatiji prednost se daje visokim dozama, naročito parenteralnoj (pulsnoj) terapiji, jer obezbeđuje lakše podnošenje leka i manje neželjenih efekata (1,4,5,6,7). Ipak, u povoljnoj oceni same parenteralne terapije neophodan je oprez, jer je u najvećem broju prikazanih studija ona bila kombinovana sa oralnim kortikosteroidima datim u interpulsnim periodima ili nakon završetka terapije pulsom dozama (8).

Cilj rada

Cilj ove studije je bio da se evaluira efikasnost parenteralne pulsne terapije visokim dozama metilprednizolona u pacijenata sa teškom oftalmopatijom zbog hipertireoze (Morbus Graves-Basedow). Korišćena su dva protokola koja su se razlikovala u dužini lečenja i dozama parenteralno datog metilprednizolona. Osim parenteralne pulsne

terapije, u jednom od protokola za lečenje korišćena je kombinacija sa peroralnim kortikosteroidima u interpulsnim periodima.

Bolesnici i metode

U studiju je uključeno 22 bolesnika prosečne starosti 43+/-9.2 godine, prosečnog trajanja očnih promena 11.8+/-9.3 godine, NOSPECS kategorije 2c-6a. Kod 14 bolesnika (grupa A) je sprovedeno 6 ciklusa terapije tako što su tokom tri dana date dve doze 500 mg metilprednizolona u petočasovnoj infuziji 500 ml 0.9% natrijum hlorida. Lečenje je nastavljano pronizonom datim peroralno u opadajućim dozama 40/30/20/10 mg po sedam dana do sledećeg ciklusa. Svi su bili eutiroidni tokom lečenja: 6 na medikamentnoj terapiji, 2 po prekidu medikamentne terapije, jedan bez do tada registrovane tiroidne disfunkcije. U pet bolesnika je kratko nakon davanja radiojoda započeto lečenje oftalmopatije uz brzu korekciju i striknu kontrolu tiroksinemije. Bolesnici nisu bili ranije lečeni imunosupresivnom terapijom. Osmam bolesnika (grupa B) je lečena tokom 6 nedelja davanjem dve doze 1000 mg metilprednizolona nedeljno u petočasovnoj infuziji 500 ml 0.9% natrijum hlorida. Svi bolesnici su bili eutiroidni na medikamentnoj terapiji. Kliničko i neurooftalmološko praćenje nakon lečenja trajalo je 24–48 meseci. Tokom terapije, svi bolesnici su uz obaveznu profilaksu antiulkusnom terapijom i eventualnu supstituciju kalijuma primenjivali simptomatske i opšte mere za lečenje oftalmopatije. U grupu su uključivane osobe bez kontraindikacija za primenu steroida, sa malim potencijalnim rizikom za moguće komplikacije, relativno mlađe životne dobi i u drugom pogledu zdrave. Karakteristike grupa prikazane su na Tabeli 1.

Neurooftalmološko praćenje tokom studije se odnosilo na stanje kornee, ekstraokularnih mišića, kapaka, proptoze i funkcije vida, a obuhvatalo je određivanje vizusa, vidnog polja, pregled fundusa, kolornog vida, merenje intraokularnog pritiska, palpebralne aperture i proptoze Hertelovim egzoftalmometrom, procena motiliteta (Hess-Lancaster-ov test), registrovanje promena na kornei i postojanja lagoftalmusa. Za evaluaciju je korišćen i klinički skor aktivnosti (KSA) bolesti koji se odnosio na postojanje spontanog retrobulbarnog bola, bola pri kretanju bulbusa, crvenila kapaka, konjunktivalne hiperemije, hemoze, otoka karunkula i otoka kapaka (0–7).

Tokom studije praćenje tiroidnih hormona vršeno je RIA metodom. Svi bolesnici su fotografisani pre i nakon terapije, a korišćena je i digitalna fotografija obrađena kompjuterskim programom radi preciznijeg merenja palpebralne aperture i proptoze. Vizuelizacija orbita je rađena ultrazvučnim pregledom i kompjuterskom tomografijom (CT) pre i nakon lečenja. Za upoređivanje dobijenih vrednosti merenih parametara korišćen je Wilcoxon test.

Rezultati

Klinički skor aktivnosti je poboljšán u svih bolesnika nakon davanja već prvih infuzija kortikosteroida i ostao je stabilan tokom lečenja (pre lečenja: mediana 5, min 3, max 7; posle: mediana 2, min 1, max 4, $p < 0.01$ u grupi A, pre lečenja: mediana 6, min 4, max 7; posle: mediana 2, min 1, max 4, $p < 0.01$ u grupi B). Daljim praćenjem KSA je ostao stabilno poboljšán u grupi A, a u grupi B je registrovano pogoršanje po prekidu terapije kod 4 bolesnika. U grupi A, proptoza je značajno smanjena terapijom kod osoba sa egzoftalmusom > 20 mm (srednja vrednost pre 24.15 mm i posle lečenja 22.75 mm, razlika 1.40 mm, $p = 0.014$) (Tabela 2), mada u 6 osoba nije registrovano poboljšanje. U grupi B nije registrovano značajno smanjenje proptoze (srednja vrednost pre 23.60 mm i posle lečenja 23.35 mm, razlika 0.5 mm) (Tabela 2). Vizus je normalizovan u 2 od 5 bolesnika u A grupi, a u grupi B je bio normalan i pre terapije (Tabela 3). Nakon lečenja registrovano je da se lagoftalmus održava na 9 od 19 oka u grupi A, a keratitis na jednom oku je saniran. U grupi B, lagoftalmus registrovan na 6 oka ostao je nepromenjen tokom terapije. Promene vidnog polja, fundusa, kolornog vida i intraokularnog pritiska tokom lečenja pikazane su na Tabeli 4. U grupi A, 5 od 9 bolesnika je navelo stabilan gubitak diplopija u ciklusu III–V, a ostali ređe i kraće javljanje. Tokom lečenja u 9 od 10 osoba normalizovana je ili poboljšana funkcija ekstraokularnih mišića. U grupi B je kod svih pacijenata registrovano blago do umereno poboljšanje funkcije ekstraokularnih mišića i ređe javljanje dvoslika, ali se nakon 1–3 meseca od prekida terapije ovaj povoljan efekat gubio. Debljina ekstraokularnih mišića procenjivana CT pregledom orbite redukovana je u 10 pacijenata u grupi A i kod svih pacijenata u grupi B. Uvećanje mišića rektusa obe orbite je gradirano 0–3 i srednji skor pre i neposredno posle lečenja je bio 6.9 i 3.8 u grupi A i 7.2 i 3.5 u grupi B. Neželjeni efekti terapije su bili dobijanje u težini (15 osoba), facies lunata (14), hiperlipidemija (14), dispepsija (6), pojačavanje maljavosti nausnica i obraza (5), hiperglikemija (7), oralna kandidijaza (2), promena raspoloženja i nesanicna (7). Praćenjem nakon terapije, kod 3 od 8 bolesnika iz grupe B registrovano je značajno pogoršanje KSA bolesti, proptoze, i/ili funkcije ekstraokularnih mišića kratko nakon prekida terapije, koje je zahtevalo drugačiji način lečenja.

Diskusija

Iako hirurška dekompresija omogućava najbrže oslobađanje oćnog nerva, zbog složenosti operacije i malog broja hirurga sa iskustvom u ovoj oblasti, najčešće nije prva linija lečenja ni kompresivne optićke neuropatije (1,4,9). Orbitalna radioterapija ostvaruje povoljne efekte kao i steroidi, ali su oni odloženi (1,4). Zbog najčešćeg korišćenja, iskustva vezana za steroidnu terapiju su verovatno i najobjektivnija.

Mada nisu svi od podjednake važnosti za predikciju i procenu uspeha lečenja, parametri praćeni tokom lečenja opisane grupe od 22 bolesnika sa Graves-ovom oftalmopatijom pokazuju da je sveukupni efekat steroidne terapije u većine bolesnika povoljan.

Klinički skor aktivnosti bolesti je, u skladu sa drugim izveštajima, značajno redukovan kod većine bolesnika. Efekti su bazirani na antiinflamatornom dejstvu steroida pa su приметni u prvih 72h (3,5,10). Nakon lečenja često zaostaje orbitalna hernijacija masnog tkiva koju je na početku teško razlikovati od otoka (6). Značaj KSA je u mogućnosti brze kliničke orijentacije o mogućem ishodu lečenja. A priori šanse za uspeh steroidne terapije su 50%, a pozitivna prediktivna vrednost visokog skora je 80%. Ipak, nizak skor ne isključuje povoljan efekat terapije, pa je pri odluci o lečenju neophodno sagledati i druge parametre aktivnosti bolesti (11). Brzi povoljni efekti na KSA potvrđuju prednost parenteralne terapije u grupi B, ali češće pogoršanje nakon prekida može biti uzrokovano kraćim periodom lečenja i izostankom perioda postepenog smanjivanja doze kortikosteroida (5,12).

Smanjenje proptoze je bilo značajno nakon lečenja u grupi A, mada u šest osoba nije bilo poboljšanja. Izmene u širini palpebralne aperture su bile neznatne. Merenje proptoze i palpebralne aperture je u mnogome podložno subjektivnoj proceni zbog čega nisu dovoljno validni parametri za praćenje efikasnosti terapije (6). Osim toga, izgleda da steroidi generalno ostvaruju manje efekte na proptozu čak i kada je registrovano smanjenje retrobulbarne mase CT pregledom (3,5,10). Dugo trajanje oftalmopatije sa već prisutnim fibroznim promenama u orbiti značajno smanjuje verovatnoću povoljnog odgovora (1,4,6). U nedostatku pouzdanog markera za predikciju uspešnosti terapije, moglo bi se i kod ovih pacijenata pokušati sa lečenjem steroidima u kraćem periodu.

Glavne indikacije za imunosupresivnu terapiju kortikosteroidima su i najbitniji ciljevi u lečenju: normalizacija vida, motiliteta i smanjenje ekspozicije kornee. Potreba za predviđanjem odgovora je zbog toga od manjeg značaja nego sam odgovor na lečenje (13). Najznačajnije poboljšanje i očekivano po osnovu iskustva drugih autora (1,4,5) nađeno je za: vizus, kolorni vid, promene na fundusu, vidno polje i intraokularni pritisak i to u kratkom vremenskom periodu do oko sedam dana nakon primene terapije.

U nekim studijama navodi se i vrlo brzi gubitak ili redukcija dvoslika (6), ali je za to najčešće potrebno više od 3 meseca (5,12). U prikazanoj studiji potpuni stabilni gubitak dvoslika je viđen u oko 50% slučajeva tek nakon 3–5 meseci lečenja u grupi A. Postignuto poboljšanje u grupi B je bilo brže, ali efekti nisu bili stabilni, što bi se takođe moglo delimično objasniti kraćim periodom lečenja i/ili izostankom perioda postepenog smanjivanja doze kortikosteroida (5,12). Ovakav ishod favorizuje dugotrajnu terapiju, a smatra se da je optimalna dužina lečenja nakon koje je minimalan broj recidiva oko 3–6 meseci (2,3,5,12).

Na kraju, od značaja je spomenuti mogućnosti lečenja hipertiroidizma u bolesnika sa oftalmopatijom. Medikamentna terapija predstavlja izbor u najvećem broju slučajeva

(2). Terapija radiojodom nosi mali rizik od pojave ili kratkotrajnog pogoršanja oftalmopatije (14). Istovremena primena steroidne terapije (15) uz održavanje normalne tiroksinemije praktično isključuje ovaj rizik (16). Neuspeh medikamentne terapije, potreba za brzim postizanjem permanentne kontrole hipertiroidizma (4) i započinjanja lečenja oftalmopatije steroidima mogu da favorizuju i radioterapiju kao bezbedan izbor (2,15) što je pokazano i u ovoj studiji.

Zaključak

Parenteralna terapija metilprednizolonom može biti efikasna i bezbedna u odabranih bolesnika sa Graves-ovom oftalmopatijom. Efekti su brzi i najznačajniji u poboljšanju inflamatornih promena i optičke neuropatije. Čak i za umereno poboljšanje dvoslika i proptoze, sprečavanje pogoršanja i pojave recidiva po prekidu terapije, potreban je duži period lečenja. Kombinovanje sa oralnim steroidima omogućava produžavanje i postepeni prekid terapije redukcijom doza kortikosteroida, obezbeđujući bolji i stabilniji efekat bez dodatnog rizika.

Tabela 1. Karakteristike grupe

| | Grupa A | Grupa B |
|--|----------------------|---------------------|
| Pol | 1 muškarac i 13 žena | 2 muškarca i 6 žena |
| Godine (srednja vrednost +/- SD, opseg) | 40.0 +/- 8.1 (24-55) | 46 +/- 6.4 (33-54) |
| Trajanje očnih promena (srednja vrednost +/- SD, opseg u mesecima) | 12.3 +/- 10.3 (2-72) | 11.4 +/- 7.9 (3-24) |
| Trajanje hipertireoze (srednja vrednost +/- SD, opseg u mesecima) | 18.2 +/- 11.2 (2-72) | 10.3 +/- 8.1 (2-24) |
| NOSPECS klasifikacija | 2c-6a | 2c-6a |

Tabela 2. Proptoza tokom lečenja u grupi A (28 bulbusa) i B (16 bulbusa)

| | Grupa A | Grupa A | Grupa B | Grupa B |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| | Početak | kraj | početak | kraj |
| <20mm | 8 | 10 | 4 | 6 |
| 20-23mm | 8 | 10 | 7 | 8 |
| 24-27mm | 11 | 7 | 5 | 2 |
| >27mm | 1 | 1 | 0 | 0 |

Tabela 3. Vizus tokom lečenja u grupi bolesnika A i B

| | broj bulbusa početak | broj bulbusa kraj |
|----------|-------------------------|----------------------|
| normalan | 23/8 | 25/8 |
| 0.9-0.4 | 4 (0.9;0.9;0.7;0.5) | 3 (bez poboljšanja) |
| <0.4 | 1 (0.3-0.4) | 0 |

Tabela 4. Kolorni vid, fundus, vidno polje, očni pritisak i vizuelni evocirani potencijali tokom lečenja

| | Grupa A | Grupa B |
|---------------|---|--------------------------------|
| Fundus | Blede papile n. optici (3x) korigovan, edem retine (1x) korigovan | Normalan |
| Vidno polje | Koncentrično suženje (2x) redukovano | Koncentrično suženje (1x) isto |
| Očni pritisak | Povišen (5x) normalizovan | normalan |
| Kolorni vid | Izgubljen za crvenu boju (1x) korigovan | Normalan |

Literatura

1. Perros P and Kendall-Taylor P. Thyroid-associated ophthalmopathy: pathogenesis and clinical management. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1995; 9:115-135.
2. Weetman AP and Wiersinga WM. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey. *Clin Endocrinol* 1998; 49:21-28.
3. Matejka G, Vergcs B, Vaillant G et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Horm Metab Res* 1998; 30:93-98.
4. Yeatts RP. Graves' Ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 1995; 79:195-209.
5. Burch HB and Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14:747-793.
6. Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Br Med J* 1988; 297:1574-1578.
7. Ćirić J, Žarković M, Stojanović M i sar. Lečenje Grejvsove oftalmopatije visokim dozama kortikosteroidnih lekova. *Srp Arh Celok Lek* 2000; 128(5-6 r):179-183.

8. Bartalena L, Pinchera A and Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocrin Rev* 2000; 21:168-199.
9. Kendall-Taylor P. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1998; 49:11-12.
10. Tagami T, Tanaka K, Sugawa H, Nakamura H et al. High-dose intravenous steroid pulse therapy in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocr J* 1996; 43:689-699.
11. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1997; 47:9-14.
12. Perros P and Kendall-Taylor P. Medical treatment for thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12:241-244.
13. Rose GE. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol* 1997; 47:15.
14. Kung AWC, Yau CC and Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:542-546.
15. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338:73-78.
16. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990; 150:1098-1101.