

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Graves ophthalmopathy: etiology, epidemiology, pathogenesis, symptoms, diagnosis, promising medical therapy

Aistė Čemerkaitė¹, Justė Čemerkaitė¹, Simona Liolytė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine

Abstract

The annual incidence of Graves ophthalmopathy (GO) in female population is 16, whereas in men 3 cases out of 100 thousand. Up to 90% of patients are diagnosed with hyperthyroidism at the onset of GO, but it may also occur 18 months prior to the initial manifestation of GO. In pathogenesis predominates autoimmune inflammation, in which the main effectors are orbital fibroblasts, autoimmune stimulation directly affecting TSH and indirectly IGF-1 receptors, which eventually results in significant remodeling of orbital tissues. Graves' ophthalmopathy usually occurs about 40-60 years of age, is more common in women, and the risk of developing the disease is increased by genetic factors. In order to avoid the effects of modifiable risk factors, it is recommended to maintain euthyroidism, quit smoking and avoid stress. During treatment for Graves' disease with radioiodine therapy, signs of ophthalmopathy occurs more frequently or progression is more common compared with other treatment methods. Patients generally complain of dry eyes, fear of light, watery eyes, double vision, pain or discomfort behind the eyeball, impaired vision. During the examination, edema of the eyelids and conjunctiva, erythema, retraction of the upper eyelid, proptosis are observed. The diagnosis of Graves' disease is based on the symptoms expressed by the patient and the changes visible during the objective examination, which corresponds to the symptoms of Grefe, Miobius, Dalrymple, Štefvag. Laboratory tests in most patients show an increase in LT3, LT4 and a decrease in TTH. Visual methods such as ultrasound, CT, MRI are important for disease progression monitoring and choice of treatment, helping to identify specific changes in GO and disease course activity, which is assessed by 7 signs of inflammation, assuming clinically active GO with a clinical activity score (CAB). ≥ 3 points and inactive when KAB < 3 points. Management of GO is often not optimal because no pathogenetic treatment is applied. According to the latest data, intravenous glucocorticoids are the drug of first order for the treatment of moderate to active

GO. They are effective in reducing symptoms, inflammation, early diplopia, but has limited effect on exophthalmos. A new drug, the insulin-like growth factor receptor-1 (IGF-1) inhibitor teprotumumab, has recently been successfully applied in treatment of GO. It has been shown to have rapid and strong positive effect, with a reduction in CABG of ≥ 2 points and proptosis of ≥ 2 mm.

Keywords: Graves' ophthalmopathy, thyroid disease, proptosis, clinical activity score, active GO, IGF-1 receptor, teprotumumab, symptomatic treatment, intravenous glucocorticoids

Greivso oftalmopatija: etiologija, epidemiologija, patogenezė, klinika, diagnostika, perspektyvi gydymo terapija

Aistė Čemerkaitė¹, Justė Čemerkaitė¹, Simona Liolytė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas

Santrauka

Metinis sergamumas Greivso oftalmopatija (GO) moterų populiacijoje siekia 16, o vyrų 3 atvejus iš 100 tūkst. Iki 90 % pacientų yra nustatoma hipertirozė GO pasireiškimo pradžioje, tačiau GO pasireikšti gali ir per 18 mėnesių nuo hipertirozės nustatymo. Patogenezėje vyrauja autoimuninis uždegimas, kuriame pagrindiniai efektoriai yra orbitaliniai fibroblastai, o tiesioginė TSH ir netiesioginė į insuliną panašaus augimo faktoriaus 1 (IGF-1) receptorių autoimuninė stimuliacija sąlygoja reikšmingą orbitinių audinių remodaliaciją. GO įprastai pasireiškia apie 40 - 60 gyvenimo metus, dažniau serga moterys, riziką ligos vystymuisi didina genetiniai veiksniai. Tam, kad būtų išvengiama modifikuojamų rizikos veiksnių poveikio, rekomenduojama palaikyti eutirozę, nutraukti rūkymą, vengti streso. Greivso ligą gydant radiojodo terapija, dažniau pasireiškia arba progresuoja oftalmopatijos požymiai, lyginant su kitais gydymo metodais. Dažniausiai pacientai skundžiasi akies sausumu, šviesos baime, akių ašarojimu, dvejinimusi, skausmu ar diskomfortu už akies obuolio, regėjimo pablogėjimu. Apžiūros metu stebimi vokų, junginės edema, eritema, viršutinio voko atitraukimas, proptozė. Greivso ligos diagnostikos pagrindu laikoma paciento išsakomi nusiskundimai ir objektyvios apžiūros metu matomi pakitimai, atitinkantys Grefe, Miobiuso, Dalrymplio, Štelvago simptomus. Atlikus laboratorinius tyrimus, daugumai pacientų randami padidėję LT3, LT4 rodikliai, sumažėjęs TTH kiekis. Ligos eigos monitoravimui ir gydymo pasirinkimui yra svarbūs vaizdiniai tyrimai, tokie kaip UG, KT, MRT, padedantys nustatyti specifinius GO pakitimus bei ligos eigos aktyvumą, kuris vertinamas pagal 7 uždegiminius požymius, laikant, kad kliniškai aktyvi GO, kai klinikinio aktyvumo balas (KAB) ≥ 3 balai, o neaktyvi, kai KAB < 3 balai. GO valdymas dažnai nėra optimalus, kadangi nėra skiriamas patogenetinis gydymas. Remiantis naujausiais duomenimis, intraveniniai gliukokortikoidai yra pirmo pasirinkimo vaistas vidutinio sunkumo ir aktyvios GO gydymui. Jie efektyviai mažina simptomus, uždegimą, ankstyvą diplopiją, tačiau poveikis egzoftalmams ribotas. Šiuo metu yra patvirtintas naujas vaistas, IGF-1 inhibitorius teprotumumabas, kuris buvo sėkmingai pritaikytas GO gydymui. Skiriant jį, stebėtas greitas, stiprus teigiamas efektas - KAB sumažėja ≥ 2 balais ir proptozė ≥ 2 mm.

Raktažodžiai: Greivso oftalmopatija, skydliaukės ligos, išverstakumas, klinikinio aktyvumo balas, aktyvi GO, IGF-1 receptoriai, teprotumumabas, simptominis gydymas, intraveniniai gliukokortikoidai.

Įvadas

Greivso oftalmopatija – tai lėtai progresuojanti specifinė akiduobės liga, pasireiškianti autoimuninio pobūdžio akių judinamųjų raumenų, akiduobės jungiamojo audinio ir riebalinių audinių uždegiminiais pokyčiais. [1] Oftalmopatinė Greivso ligos išraiška kliniškai reikšmingai paveikia net iki 50% pacientų. [2] Maždaug 1 iš 20 - ties pacientų yra nustatoma vidutinio ar sunkaus laipsnio GO esant Greivso hipertirozei. [3] Patogenetiškai autoimuniniai procesai ekstraokiliniuose raumenyse ir akiduobės audiniuose sąlygoja uždegiminę audinių ekspansiją ir ilgainiui fibrozę. [4] Įtariat GO, labai svarbu koreguoti rizikos veiksnius ir atlikti kruopščią paciento apžiūrą, kadangi ankstyva diagnostika padeda išvengti ar sulėtinti ligos progresavimą. GO gydymas parenkamas atsižvelgiant į ligos sunkumą ir aktyvumą. [5] Šiais metais FDA patvirtino pirmą vaistą, skirtą GO gydyti, kurio veikimas pagrįstas IGF receptorių, užimančių svarbų vaidmenį GO patogenezėje, slopinimu. [6]

Epidemiologija

GO kliniškai reikšmingai paveikia 25 - 50% Greivso ligos pacientų. Metinis sergamumas pagal amžių kliniškai reikšminga GO moterų populiacijoje yra apie 16 atvejų iš 100 tūkst. ir vyrų 3 atvejai iš 100 tūkst. [2] GO dažniau pasireiškia moterims nei vyrams, kai kurių autorių duomenimis moterų ir vyrų santykis tarp švedų pacientų 4,2, o tarp japonų pacientų 3,9. [7]

Išskiriama keletas GO klinikinių variantų, įskaitant eutiroidinę ir hipotiroidinę GO, kurie 2017 m.

Orphanet buvo įtraukti į retų ligų Europoje sąrašą. [8] Vis dėlto, net 80 - 90% pacientų GO pasireiškimo pradžioje yra nustatoma hipertirozė. 2017 m. Lancet žurnale nurodoma, jog esant

Greivso hipertirozizmui maždaug 1 iš 20 - ties pacientų yra nustatoma vidutinio ar sunkaus laipsnio GO. [3] Oftalmopatinė Greivso ligos išraiška dažniausiai pasireiškia kartu su Greivso ligos sąlygotu hipertirozizmu, tačiau kliniškai išryškėti gali ir anksčiau arba vėliau. 60 – 85% pacientų GO išsivysto per 18 mėnesių nuo hipertirozizmo. [2]

Klinikinis GO pasireiškimas priklauso ne tik nuo lyties, skydliaukės funkcijos, bet ir nuo amžiaus bei rasės. Apžvalginės japonų studijos duomenimis 10.931 pacientų, gydytų dėl GO vienoje klinikoje nuo 1993 m. iki 2002 m., GO dažniausiai pasireiškė darbingo amžiaus žmonėms. Moterims vidutiškai 39 metų, o vyrams – 43 metų amžiuje. [7] Oftalmologinė šios ligos išraiška tarp pediatriinių pacientų pasitaiko retai [9] t.y. 0,1 iš 100 tūkst. prepubertetiniame ir 3 iš 100 tūkst. postpubescentiniame laikotarpyje. [10] Rasinės GO variacijas lemia akies anatominiai ypatumai. Įprastos egzoftalmometrines vertės reikšmingai skiriasi tarp rasių, antai juodaodžiai pasižymi santykinai negiliomis akiduobėmis, todėl yra būdingos didesnės reikšmės, priešingai nei azijiečių atveju. [2] Taip pat yra duomenų dėl akių vokų bei akiduobinės pertvaros skirtumų tarp kaukaziečių ir azijiečių. [11]

Remiantis Higienos instituto Sveikatos informacijos centro 2019 metų išankstiniais ir 2015 metų duomenimis, Lietuvoje sergamumas hipertiroze turi augančią tendenciją, atitinkamai nuo 3,35 iki 4,14 atvejų 1000 gyventojų. Tikslus GO paplitimas Lietuvoje nėra žinomas, todėl reikia tyrimų, vertinančių galimą koreliaciją tarp augančio hipertirozės paplitimo ir GO pasireiškimo. [12,13]

Etiopatogenezė

Greivso oftalmopatija yra vertinama kaip Greivso ligos komplikacija. [4] Mokslinėje literatūroje GO apibrėžiama kaip autoimuninės kilmės uždegimas, pasireiškiantis ekstraokuliniuose raumenyse ir akiduobės riebaliniame bei jungiamajame audiniuose. [3] Autoimuninis uždegimas tipiškai sąlygoja akies audinių ekspansiją, remodeliaciją ir ilgai ilgainiui fibrozę. [4] Orbitaliniai fibroblastai (preadipocitai [14]) Greivso oftalmopatijos patogenezėje yra pagrindiniai efektoriai, kurie demonstruoja perteklinį uždegiminį ir fibroproliferacinį atsaką į citokinus, išskiriamus imuninių ląstelių, infiltruojančių audinius. Aktyvuoti orbitaliniai fibroblastai savo ruožtu taip pat produkuoja uždegiminius mediatorius, kurie prisideda prie tolesnio ligos progresavimo. [4]

Žinoma, jog tirootropiniai autoantikūnai yra pirminis veiksnys, sąlygojantis Greivso hipertiroidizmo išsivystymą ir yra glaudžiai susiję su GO klinikiniu aktyvumu bei sunkumo laipsniu. TSH receptoriai GO patogenezėje ilgą laiką buvo vertinami kaip pagrindiniai stimuliacinių autoantikūnų taikiniai, tačiau paskutiniai tyrimai nurodo, jog IGF-1 receptoriai taip pat atlieka reikšmingą vaidmenį ligos patogenezėje. [14] Kaip pagrindinė GO fibroblastų stimuliacijos biologinė išraiška literatūroje yra išskiriama hialuroninės rūgšties (HR) sekrecija. [2] IGF-1 receptoriai dalyvauja GO imunoglobulinų stimuliuotoje HR sekrecijoje, tačiau per netiesioginę šių receptorių aktyvaciją. Tyrimai rodo, jog autoantikūnai prie šių receptorių tiesiogiai nesijungia, o veikiau yra aktyvuojami per kryžminius signalo kelius (*cross talk*) tarp TSH ir IGF-1 receptorių. Vokietijoje atlikta studija parodė, jog nei TSH nei M22 (tirotropinis monokloninis antikūnas išskirtas iš sergančiųjų Greivso liga)

nesukėlė IGF-1 receptoriaus autofosforilinimo t.y. tiesioginės jo aktyvacijos. [14]

Greivso oftalmopatijos rizikos veiksniai

GO rizikos veiksniai skirstomi į modifikuojamus ir nemodifikuojamus. Nemodifikuojamiems priskiriama: lytis - pastebėta, kad moterys serga dažniau nei vyrai [15]; amžius – dažniausiai simptomai pasireiškia apie 40 - 60 gyvenimo metus [10]; genetika – pacientai, kurių šeiminėje anamnezėje yra Greivso liga, Hašimoto liga ar kita autoimuninė liga, priskiriami didesnės rizikos grupei. Modifikuojami rizikos veiksniai: rūkymas, radiojodo terapija, blogai kontroliuojama skydliaukės funkcija, stresas. Rūkymas yra vienas plačiausiai literatūroje aprašomų rizikos veiksnių. Tikimybė išsivystyti Greivso oftalmopatijai yra tiesiogiai proporcingai susijusi su surūkomų cigarečių skaičiumi per dieną. Lyginant su nerūkančiais žmonėmis, rūkantiesiems dažniau vystosi sunki ligos eiga ir pasireiškia ne toks efektyvus gydymo poveikis. [16] Radiojodo terapija – nors šis gydymo būdas yra efektyviai taikomas Greivso ligos gydymui, tačiau kartu tai yra rizikos veiksnys Greivso oftalmopatijos išsivystymui, galintis sukelti jos vystymąsi ar progresavimą. Blogai kontroliuojama skydliaukės funkcija – Greivso oftalmopatijos eigai didelę įtaką turi LT3 ir LT4 koncentracijų padidėjimai bei jas atitinkančių reikšmių ryškūs svyravimai. Kitas svarbus hormonas, lemiantis GO eigą, yra TTH, kurio kiekio kraujo serume mažėjimas gali lemti ligos atkryčius. Svarbu koreguoti hormonų koncentracijos sutrikimus, palaikyti eutirozę. [15] Stresas – pastebėta, kad žmonėms, patiriantiems stiprius emocinius išgyvenimus, nerimą, būdingas GO paūmėjimas, galintis pasireikšti dėl patirto streso koreliacijos su TTHR Ak koncentracija. [17]

Greivso oftalmopatijos simptomatika

GO klinikiniai simptomai pasireiškia padidėjus akiduobės tūriui, kuomet iš akiduobės stumiamas akies obuolys ir yra sutrikdomas veninis nutekėjimas. Beveik pusė pacientų, sergančių GO, išsako šiuos nusiskundimus: akies sausumo jausmas, šviesos baimė, akių ašarojimas, dvejinimas, skausmas ar diskomfortas už akies obuolio, regėjimo pablogėjimas. Apžiūros metu stebima vokų, junginės edema, eritema, viršutinio voko atitraukimas, proptozė. [16] Ligos simptomų buvimas ir išreikštumas taip pat priklauso nuo GO formos, kurių skiriama 3: lengva, vidutinio sunkumo / sunki ir regai grėsminga. Lengva forma diagnozuojama, kai yra 1 ar daugiau požymių: < 2 mm akies voko retrakcija, švelnus minkštųjų audinių paburkimas, išverstakumas < 3 mm nuo normos, priklausomai nuo rasės ir lyties, nėra dvejinimosi / kintamas dvejinimasis, ragenos paviršiaus pokyčiai, praeinantys taikant drėkinamuosius lašus. Vidutinio sunkumo / sunki forma nustatoma, kuomet yra 2 ar daugiau požymių: voko retrakcija > 2 mm, vidutinis arba ryškus minkštųjų audinių paburkimas, išverstakumas > 3 mm nuo normos, priklausoma nuo rasės ir lyties, kintamas / nuolatinis dvejinimasis. Regai grėsminga būklė (labai sunki GO) yra tuomet, kai vaizdiniuose tyrimuose matomas regos nervo ar ragenos pažeidimas. [10,18] Diagnozė yra patvirtinama klinikškai, jei stebimi šie simptomai: Grefo simptomas - ligoniui kreipiant žvilgsnį žemyn, tarp viršutinio voko ir viršutinės ragenos dalies matomas baltas skaidrus odenos plotas; Miobiuso simptomas - dėl sutrikusios konvergencijos, lėtai artinant pieštuką ar

kitą daiktą prie paciento akių, akys nesugeba koncentruoti žvilgsnio į artimą daiktą; Dalrymlio simptomas - išsiplėtęs vokų plyšys, virš rainelės ir po ja matoma odenos juostelė; Štelvago simptomas - retas mirkčiojimas. [5,19]

Greivso oftalmopatijos diagnostika

GO diagnostikos pagrindu laikoma paciento išsakomi simptomai ir objektyvios apžiūros metu matomi pakitimai. Įtariat šią patologiją, itin svarbi kruopšti apžiūra, nes jai nėra reikalingi sudėtingi ar intervenciniai tyrimai, o ankstyva diagnostika padeda išvengti ar sulėtinti ligos progresavimą. [20] Atlikus laboratorinius tyrimus, daugumai pacientų randami padidėję LT3, LT4 rodikliai. Taip pat yra aprašomas ryšys tarp antikūnų prieš TTH titro ir ligos pasireiškimo sunkumo. Be šių antikūnų, kurie nustatomi 98% sergančiųjų, taip pat gali būti padidėjęs anti-TPO ir tiroglobulino antikūnų kiekis kraujyje. [21] Greivso oftalmopatijos klinikiniai požymiai ir simptomai išsivysto dėl akių tiesiųjų raumenų ir aplinkinių audinių limfocitinės infiltracijos, edemos aktyvioje GO fazėje ir fibrozės neaktyvioje fazėje. Daugeliui pacientų pagrindiniai randami pakitimai yra judinamųjų akies raumenų sustorėjimas ir padidėjusi akiduobės riebalinio audinio sritis. Šias struktūras padeda įvertinti kompiuterinė tomografija (KT), akių ultragarsinis tyrimas (UG), magnetinio rezonanso tomografija (MRT), todėl šie vaizdiniai tyrimai svarbūs ligos eigos monitoravimui ir gydymo parinkimui. [19] Akių UG tyrimas yra pigus, neinvazinis tyrimas, kuris gali būti naudojamas nustatyti padidėjusį ekstraokulinių raumenų storį, uždegiminius pakitimus, tačiau jo tikslumas yra mažesnis nei MRT. [22] Šis tyrimas yra efektyvus, siekiant diagnozuoti Greivso oftalmopatiją ir išmatuoti žiedinių raumenų storį pacientams po radioterapijos. [15] Ultragarsinio tyrimo trūkumas

yra didesni raumenų matavimo skirtumai, galintys atsirasti dėl dviejų priežasčių: vieną iš jų lemia tai, kad ne visada matuojama ta pati storiausia akies raumens sritis, o kitą priežastį sąlygoja raumens anatomija, t.y raumenys yra ovalios, o ne apvalios formos. [23] Akies KT yra greitas, lengvai prieinamas, pigus tyrimas, kuris yra tiksliausias, vertinant kaulines struktūras, sinusus. Šis metodas taip pat padeda nustatyti GO būdingus pakitimus, tokius kaip tiesiųjų akies judinamųjų raumenų sustorėjimas [24] bei jo sukelta kompresinė optinė neuropatija. [15] MRT, lyginat su KT, pranašesnis tuo, kad geriau diferencijuojami akiduobės minkštieji audiniai. Šis metodas leidžia tiksliai pamatuoti ekstraokulinių raumenų dydį, įvertinti uždegiminius bei regos nervo pokyčius. Pagrindiniai trūkumai, dėl kurių MRT naudojimas rečiau, yra ilga tyrimo trukmė, didelė kaina ir mažas prieinamumas [24]. MRT rekomenduojamas tais atvejais, kai kreipiasi pacientas, turintis diagnozuotą skydliaukės ligą, išsakantis sumažėjusį regėjimo aštrumą ir reikia atskirti uždegiminę nuo fibrozinės ligos, kuomet nėra aišku, rinktis medikamentinį ar chirurginį gydymą bei sekti atsaką į paskirtą gydymą. [15] Lyginant minėtus vaizdinius tyrimus, svarbu, kad KT, priešingai nei MRT ir UG, sukelia radioktyvią apšvitą ir yra netinkamas ligos aktyvumo stadijos nustatymui. [24] Atliekant UG ir MRT, galima tiksliau įvertinti akiduobės minkštuosius audinius, išmatuoti raumenų dydžius ir spręsti apie GO aktyvumo stadiją. [19]

Pacientams, sergantiems GO, vaizdinių tyrimų metu nustatomas akies tiesiųjų raumenų sustorėjimas, susijęs su klinikinio aktyvumo balais (KAB).

Šioje klasifikacijoje yra skiriami 7 uždegimo požymiai:

1. Savaiminis skausmas akiduobės srityje.

2. Skausmas žiūrint į viršų arba į apačią

3. Vokų paraudimas.

4. Junginės paraudimas.

5. Vokų paburkimas.

6. Junginės paburkimas;

7. Ašarų mėsytės arba klostės uždegimas

Už kiekvieną iš šių požymių yra skiriama po vieną balą. Kliniškai aktyvi GO diagnozuojama, kai KAB ≥ 3 balai, neaktyvi, kai KAB < 3 . [10]

Gydymas

GO gydymo tikslas – atkurti normalią gyvenimo funkciją, užtikrinant tiek gerą akių funkciją, tiek jų išvaizdą. Skiriant tinkamą gydymą, turėtų nepasireikšti ligos simptomai, išnykti egzoftalmas, periorbitalinių audinių patinimas, būti normalizuota akių funkcija bei nesutrikęs regėjimo aštrumai. [25] Gydymas parenkamas atsižvelgiant į ligos sunkumą ir aktyvumą. Tai gali būti hipertiroidizmo korekcija, rekomendacija mesti rūkyti, vietinės priemonės, skirtos akių dirginimui mažinti, periorbitalinių audinių uždegimo ir patinimo gydymas, selenas, gliukokortikoidai, radioterapija ar chirurginis gydymas. [26]

Hipertiroidizmo gydymas yra būtinas norint užkirsti kelią tiek GO vystymuisi, tiek jos blogėjimui. Jei GO yra lengvo aktyvumo, eutirozei užtikrinti tinka tiek antitiroidiniai vaistai, tiek radioterapija, tiek tiroidektomija, tačiau radioterapija palyginus su antitiroidinais vaistais yra dažniau siejama su *de novo* GO atsiradimu. [27]

Intraveniniai gliukokortikoidai yra pirmo pasirinkimo vaistas vidutinio sunkumo ir aktyvios GO gydymui. Jie efektyviai mažina simptomus, uždegimą, ankstyvą diplopiją, tačiau poveikis egzoftalmams ribotas. Dėl to pasiekus neaktyvią GO formą dažnai yra reikalingas chirurginis gydymas. [25]

GO valdymas dažnai nėra optimalus, kadangi nėra skiriamas patogenetinis gydymas. [10] Pastaraisiais metais buvo gauta įrodymų, kad IGF receptorių aktyvinimas vaidina svarbų vaidmenį GO patofiziologijoje. Pastebėta, kad tuo pačiu metu stimuliuojant TSH ir IGF-1 receptorių, esančius akiduobės fibroblastuose, padidėja HR, pagrindinio GO patogenezės komponento, sekrecija. [14] Remiantis tuo, IGF receptorių galintys slopinti vaistai buvo išbandyti gydant GO sergančius pacientus. Šiuo metu yra atlikti du daugianacionaliniai klinikiniai tyrimai, į kurių rezultatus atsižvelgdama JAV maisto ir vaistų administracija (FDA) šių metų sausio mėnesį patvirtino IGF receptorių antagonistų teprotumumabo tinkamumą gydant GO. [6] Tai yra pirmas patvirtintas vaistas GO gydymui.

Prieš 3 metus atliktas pirmas daugiacentris, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriuo siekta nustatyti teprotumumabo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems aktyvia, vidutinio sunkumo ir sunkia oftalmopatija. Į jį buvo atrinkti 18 - 75 metų amžiaus pacientai, kuriems GO simptomai pasireiškė prieš ≤ 9 mėnesius ir kurių klinikinio aktyvumo balas buvo ≥ 4 . Iš viso tyrime dalyvavo 87 žmonės, iš kurių 42 skirtas intraveninis teprotumumabas, o 45 – placebo. Pacientams vaistas leistas kas 3 savaites iš viso 8 kartus. 24 tyrimo savaitę stebėtas jo efektyvumas. Gydymo poveikis laikytas teigiamu, jei klinikinio aktyvumo balas sumažėjo ≥ 2 balais ir proptozė sumažėjo ≥ 2 mm. Teprotumumabą vartojusiųjų grupėje toks atsakas į gydymą pasireiškė 69 % pacientų, o vartojusiųjų placebo - 29 %. Taip pat pastebėta, kad teprotumumabo veikimas pasireiškė anksčiau - jau apie 6 gydymo savaitę daugumai pacientų stebėtas pradinis efektas. Statistiškai reikšmingai daugiau teprotumumabą gavusių pacientų patyrė

teigiamą gydymo efektą lyginant su gavusiais placebo ($p < 0,0001$). Nepageidaujamas poveikis dažniau pasireiškė tiems pacientams, kuriems buvo skirtas vaistas, o ne placebo, tačiau daugeliu atvejų jis buvo lengvas. Dažniausiai pasireiškė raumenų spazmas, pykinimas, alopecija, silpnumas, hiperglikemija, odos sausumas ir galvos skausmas. 2 pacientams pasireiškė stiprus su teprotumumabo vartojimu susijęs poveikis – diarėja ir psichinis sutrikimas. [28]

Neseniai buvo atliktas dar vienas tyrimas, kurio metu lygintas teprotumumabo ir placebo efektyvumas. Jo metu 41 pacientui buvo skiriamas teprotumumabas, o 42 – placebo. 24 savaitę įvertinus efektą pagal tuos pačius kriterijus kaip ir pirmojo tyrimo metu, pastebėta, kad atsakas buvo kur kas geresnis tarp pacientų, gydytų teprotumumabu nei placebo. Teigiamą efektą patyrė 83 % vaistą gavusių pacientų ir 10 % gavusių placebo. [29] Ši studija tik patvirtino prieš tai atlikto tyrimo rezultatus ir paskatino FDA patvirtinti teprotumumabą GO gydymui. [6] Kol kas Europos vaistų agentūra (EMA) šio vaisto vartojimo nėra patvirtinusi.

Išvados

TSH receptoriai GO patogenezėje ilgą laiką buvo vertinami kaip pagrindiniai taikiniai stimuliaciniais autoantikūnams, tačiau reikšmingą įtaką ligos išsivystimui, progresavimui turi ir netiesioginė IGF-1 receptorių aktyvacija. GO diagnostikos pagrindu išlieka paciento išsakomi simptomai ir objektyvios apžiūros metu matomi pakitimai, o vaizdiniai tyrimai atliekami norint nustatyti akies tiesiųjų raumenų pakitimus, kuriais remiantis nustatomas KAB, parenkamas tinkamas gydymas bei sekama ligos eiga. Šiuo laikotarpiu labiausiai trūksta tyrimų, kuriuose būtų palygintas

intraveninių gliukokortikoidų ir teprotumumabo poveikis. Nors skiriant pastaruosius vaistus stebimas greitas, stiprus efektas, tačiau kol kas nedaug žinoma apie jo sukiamus nepageidaujamus poveikius. Tikėtina, kad šis vaistas greitai taps vienu efektyviausių gydant GO.

Literatūros sąrašas

1. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(2):134–42.
2. Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: Epidemiology and natural history. *Intern Med.* 2014;53(5):353–60.
3. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2017;5(2):134–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30046-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30046-8)
4. Longo CM, Higgins PJ. Molecular biomarkers of Graves' ophthalmopathy. *Exp Mol Pathol* [Internet]. 2019;106:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2018.11.004>
5. Dolman PJ. Evaluating Graves' Orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):229–48.
6. Markham A. Teprotumumab: First Approval. *Drugs* [Internet]. 2020;80(5):509–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01287-y>
7. Kozaki Ai, Inoue Rishu, Komoto Noriko, Maeda Toshine, Inoue Yoichi IT and AM. Proptosis in Dysthyroid Ophthalmopathy: *A. Optom Vis Sci.* 2010;87(3):200–4.
8. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):4–9.
9. Mendoza F. C, Lacourt R. P. Orbitopatía de Graves en pediatría. *Rev Med Chil.* 2015;143(8):1034–41.
10. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):9–26.
11. Chng CL, Seah LL, Khoo DHC. Ethnic differences in the clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;26(3):249–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2011.10.004>
12. Gaidelytė, R., Garbuviienė, M. Madeikytė N. Lietuvos gyventojų sveikata ir sveikatos priežiūros įstaigų veikla 2015. 2015. 18 p.
13. Gaidelytė, R., Garbuviienė, M. Pošienė A. Lietuvos gyventojų sveikata ir sveikatos priežiūros įstaigų veikla 2019 (išankstiniai duomenys). 2019. 14 p.
14. Krieger CC, Place RF, Bevilacqua C, Marcus-Samuels B, Abel BS, Skarulis MC, et al. TSH/IGF-1 receptor cross talk in graves' ophthalmopathy pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2340–7.
15. Melcescu E, Horton WB, Kim D,

- Vijayakumar V, Corbett JJ, Crowder KW, et al. Graves Orbitopathy: Update on Diagnosis and Therapy. *South Med J*. 2014;107(1):34–43.
16. Rebecca S. Bahn MD. Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2010.pdf. 2014;362(8):726–38.
 17. Girgis CM, Champion BL, Wall JR. Psychological Stress and Soft-Tissue Manifestations of Graves Disease: A Potential Link? *AACE Clin Case Reports*. 2016;2(1):e54–7.
 18. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. *J Ophthalmol*. 2015;2015.
 19. Imbrasienė D, Žaliūnienė D, Byčkova J, Puzemskaja F, Stanislovaitienė D. Contrast sensitivity function and extraocular muscles thickness in patients with early stage Graves' ophthalmopathy. *Ultrasound*. 2011;66(3):41–5.
 20. Drui D, Du Pasquier Fediaevski L, Vignal Clermont C, Daumerie C. Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2018;79(6):656–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.005>
 21. Bezalel SR, Elbirt D, Leiba H, Stoegeer ZM. Graves' Ophthalmopathy. 2017;19(march).
 22. Gonçalves ACP, Gebrim EMMS, Monteiro MLR. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *Clinics*. 2012;67(11):1327–34.
 23. Karhanova M, Kovar R, Frysak Z, Sin M, Zapletalova J, Rehak J, et al. Correlation between magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of eye muscle thickness in thyroid-associated orbitopathy. *Biomed Pap*. 2015;159(2):307–12.
 24. Rabinowitz MP, Carrasco JR. Update on advanced imaging options for thyroid-associated orbitopathy. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(4):385–92.
 25. Tanda ML, Gallo D, Ippolito S, Bartalena L, Piantanida E. Treatment of moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy: a step forward from the OPTIC study. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020;(0123456789):3–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01223-7>
 26. Kotwal A, Stan M. Current and Future Treatments for Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res*. 2018;50(12):871–86.
 27. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3700–7.
 28. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748–61.
 29. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341–52.