

СКОР КЛИНИЧКЕ АКТИВНОСТИ У ПРЕДИКЦИЈИ ТЕРАПИЈСКОГ ЕФЕКТА КОРТИКОСТЕРОИДА У ЛЕЧЕЊУ БОЛЕСНИКА СА GRAVES-ОВОМ ОРБИТОПАТИЈОМ

С. Зорић, Д. Мицић, С. Ђурић, А. Кендерешки,
М. Шумарац, Ђ. Мацут, Г. Цвијовић, С. Ђирић

УВОД

Gravesova орбитопатија (GO), најчешћа екстратироидна манифестација Graves-ove болести, представља патогенетску енигму и терапеутску дилему(1).

GO је аутоимуна болест која се карактерише лимфоцитном инфилтрацијом ретробулбарног ткива. Инфилтровани лимфоцити продукују цитокине који стимулишу продукцију гликозаминогликана од стране орбиталних фибробласта присутних у екстраокуларим мишићима и везивном ткиву и на тај начин доводе до њиховог отока и увећања. У каснијем току болести, запаљење се смирује и јављају се фиброзне промене. И запаљенски и фиброзни стадијум болести доводе до увећања ретробулбарног везивног ткива и задебљања мишића што резултира проптозом и диплопијама(2). Третман GO се разликује током активне и инактивне фазе: имуносупресија је много ефективнија у фази запаљења, а хируршка декомпресија је ефективнија током фиброзне фазе болести.

Доказано је да тедина GO *per se* није добар индикатор за избор између имуносупресивне и хируршке терапије(3). Уместо тога, потребно је утврдити да ли је болест активна или не. Ако је болест активна, имуносупресија може бити корисна за пацијента. Ако је болест неактивна, онда овакво лечење треба заобићи и пацијента упутити на хируршки третман. Златни стандард за одређивање активности болести је хистолошко испитивање ретробулбарног ткива, што у клиничкој пракси није изводљиво.

У покушају разликовања две фазе GO развијени су *параметри активности болести*:

1. Скор клиничке активности (Mouritz et al. 1997.);
2. MRI (Hiromatsu et al. 1992.);
3. Ocreoscan (Krassas et al. 1955.).

Скор клиничке активности (СКА) је чисто клиничко и јевтино испитивање (истина, са лимитираном специфичношћу и сензитивношћу), док MRI и ocreoscan имају добре стране, али су оба испитивања скупа и недоступна свим центрима.

У нашој студији покушали смо да проценимо вредност СКА у предикцији одговора на имуносупресивну, кортикостероидну терапију у пацијената са средње тешком GO . СКА је базиран на 4 од 5 добро познатих знакова запаљења: оток, црвенило, бол, оштећење функције. СКА има десет карактеристика које углавном, али не искључиво одрађавају запаљенске промене(Табела 1). Свака тачка носи један поен и све тачке имају исту вредност. СКА може имати вредност од 0 до10.

Табела 1. Карактеристике скорa клиничке активности:

бол

1. болан осећај повлачења у дубљи ока током последње 4 недеље
2. бол при покушају погледа на горе, у страну и на доле;

црвенило

3. црвенило кап(а)ка
4. дифузно црвенило коњунктиве које покрива најмање један квадрант;

оток

5. оток кап(а)ка

6. chemosis
7. оток каренкуле
8. повећање проптозе > 2мм током 1-3 месеца.

поремећај функције

9. смањење покрета ока у сваком правцу >5 степени током 1-3 мес.
10. смањење оштрине вида за >једне линије на Snellen таблицама током 1-3 мес.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Испитана су 24 болесника (21 дана и 3 мушкарца) са средње тешком GO, просечне старости 47,4 г. Сви болесници су били еутироидни три месеца пре уласка у студију (Т4 101,3 pmol/l, Т3 1,9 pmol/l, TSH 0,8 mJ/l). Просечно трајање болести штитасте длезде било је 17 месеци, а трајање орбитопатије 12,7 месеци. Двадесет болесника имало је хипертиреозу у оквиру Graves-ове болести, двоје је било у јатрогеној хипотиреози после апликације RAJ терапије и два болесника су имала тзв. еутироидни Graves.

Испитаници су били третирани Prednizon per os у опадајућој дози од 60 до 2,5 mg током 27 недеља. Није било озбиљнијих недељених дејстава кортикостероидне терапије. SKA је одређиван пре започињања терапије, после 8 недеља и на крају лечења.

За одређивање активности болести коришћен је SKA, а за одређивање тедине болести NOSPECS класификација (Werner 1969, 1977.). Повољним одговором на терапију сматрало се смањење класе или степена NOSPECS, а неповољним одсуство промене, или повећање класе, или степена промена.

Резултати

Од 24 испитаника 17 (66%) је повољно одговорило на кортикостероидну терапију, а код 7 није било повољног терапијског одговора. Болесници који су имали повољан терапијски ефекат имали су значајно виши SKA у односу на оне са неповољним терапијским ефектом: **4, 8 +/-0, 9 vs 3, 2 +/- 0, 3** ($p < 0. 05$).

Дискусија

Највећи број пацијената са Gravesovom болешћу има благе и непрогресивне очне промене које не захтевају никакав специфичан или агресиван третман, и имају тенденцију спонтаног побољшања.

Два основна питања постављају се у еволуцији пацијената са GO:

1. Да ли он/она захтевају специфичан третман очне болести?
2. Ако захтевају, коју врсту третмана треба спровести?

Одлука да ли орбитопатију треба лечити почива на испитивању двеју различитих карактеристика:

- а) тедине болести,
- б) активности болести.

Дефинисање тедине болести почива на праћењу следећих параметара: проптозе, диплопије и оптичке неуропатије. Ово захтева коришћење инструментарних техника као што су: ЕНО, СТ, MRI, визуелни евоцирани потенцијали. Захваћеност меких ткива користи се у одређивању степена активности болести као и у перцепцији болести од стране самог пацијента. Активност орбитопатије није синоним нити коинцидира са тедином болести, али оба параметра подједнако су вадна за доношење одлуке ког пацијента и којим типом

терапије треба лечити.

Предност SKA је у томе што је он лак за одређивање, јевтин и чисто клинички параметар. Дудина трајања GO није добар параметар за доношење одлуке о томе која врста терапије је најсврсисходнија. Рана хируршка интервенција може довести до брзог враћања знакова и симптома болести. Имуносупресивна терапија дата у другој фази болести може непотребно продудити патње и лечење пацијента. Високи SKA (арбитрарно се узима скор већи од 4) помаде у одабиру болесника који ће имати корист од имуносупресивне терапије. Међутим, низак SKA не искључује могућност повољног терапијског одговора на имуносупресију(2). Будуће студије треба да унапреде сензитивност SKA и/или упуте на његово комбиновање са другим параметрима активности болести (лабораторијски, ехотомографија, MRI, octrescan). Ипак, треба рећи да уколико се одлучимо за имуносупресивну терапију, то не искључује потоњу хируршку терапију или прво учињена хируршка декомпресија не искључује потоњу потребу за имуносупресивном терапијом у елиминацији болести.

ЗАКЉУЧАК

И овом приликом делимо да укадемо на неопходност сарадње ендокринолога, офталмолога, орбиталних хирурга и радиотерапеута у испитивању и лечењу пацијената са GO, пошто она у тедим случајевима може довести до озбиљних козметских дефеката и инвалидности који значајно смањују квалитет дивота оболелих. У времену које је пред нама очекујемо прогрес у лечењу GO пошто она није фрустрирајућа само за пацијенте, већ и за лекаре који се баве њиховим лечењем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartalena L., Pinchera A., Marocci C.: Managment of Graves ophtalmopathy: Reality and Perspectives. Endocrine Rewiews 2000; 21(2):168-199.
2. Mouritz M., Prummel M., Wiersinga W. et. al.: Clinical activity score as a guide in the managment of patients with Graves ophtalmopathy. Clinical Endocrinology 1997; 47: 9-14.
3. Gerding M., Prummel M., Wiersinga W.: Assessment of disease activity in Graves ophtalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. Clinical Endocrinology 2000; 52: 641-646.