

GRAVES-OVA ОРБИТОПАТИЈА: ДИЈАГНОСТИЧКЕ МОГУЋНОСТИ МАГНЕТНЕ РЕЗОНАНЦЕ

Б. Маџут, Д. Миџић, С. Зорић, З. Рудић, С. Ђирић, А. Кендерешки,
М. Шумарац, Г. Цвијовић, С. Ђурић, В. Перић, Г. Драгутиновић

УВОД

Офталмопатија представља најчешћу и најважнију екстратироидну манифестацију Graves-ove болести. Ово, медицински неизлечиво, хронично аутоимуно стање, обично захвата обе орбите и шири се на све ткивне компартмане орбите, укључујући екстраокуларне мишиће, периорбитално везивно/масно ткиво и сузне длезде (Bahn и Neufelder, 1993; Neufelder, 1997.). Блиска клиничка удруженост између имуногеног хипертироидизма, офталмопатије и претибијалне дермопатије, указује да антиген одговоран за оваква различита стања може бити заједнички за тироидну длезду, орбитална ткива и коду претибијалног региона. Значајно увећање орбиталних ткива у болесника са озбиљном, активном Graves-ovom орбитопатијом (GO) указује на постојање едематозних, увећаних, екстраокуларних мишића удружених са увећањем орбиталног везивног и масног ткива (Bahn и Neufelder, 1993.).

У Graves-ovoj болести се клинички манифестна орбитална захваћеност испољава у око 50-60% оболелих. Са друге стране, субклиничка GO на коју се може посумњати после прегледом егзофталмометром, ехосонографски, компјутеризованом томографијом (СТ) или магнетном резонанцом (MR), јавља се у преко 90% случајева (Neufelder, 2000.).

Етиолошки чиниоци и механизми настанка GO

Graves-ova орбитопатија је мултифакторска по постанку и узрокована је међусобним деловањем спољних, генетских и осталих ендогених фактора. Анатомске структуре, као што су облик орбите и просторни распоред фиброзних септа унутар орбите чини се да су од значаја у настанку GO, али њихова улога у патогенези остаје недовољно дефинисана.

Пушење представља најјасније дефинисани фактор ризика за настанак GO. Бројни истраживачи су потврдили да је пушење снадно удружено са клинички очигледном GO и њеним одговором на имуномодулаторску терапију (Prummel и Wiersinga, 1993.). Пушење може штетно утицати на подстицање орбиталног имунолошког процеса путем неколико процеса, као што је модулација ослобађања аутоантигена из штитасте длезде која води локалној хипоксији, повећању продукције гликозаминогликана из фибробласта и модулацијом продукције бројних цитокина и антагониста цитокина као што је интерлеукин-1 (IL-1) рецепторски антагонист (Hofbauer и сар., 1997.). Док релативни ризик за испољавање GO у пушача износи 3, остаје нејасно да ли је прекид пушења од значаја у болесника са испољеном GO.

Избор типа лечења основног обољења штитасте длезде представља следећи вадан фактор који може покренути или погоршати GO. Неки истраживачи су показали да је терапија радио-јодом чешће везана за испољавање или погоршавање постојеће офталмопатије у односу на терапију metimazolom (15 vs. 3%), премда је ово погоршање често само пролазно и благо (Bartalena и сар., 1998.). Једно од могућих објашњења за погоршање очних знакова при оваквом лечењу представља хипотироидизам јер GO има тенденцију да буде негативно узрокована абнормалном тироидном функцијом (Prummel и сар., 1990.).

У ранијим студијама показано је чешће постојање HLA-B8, DR3 хаплотипа у болесника са клинички испољеном GO у односу на болеснике са поремећајем функције штитасте длезде,

а који немају GO (Frecker и сар., 1986.). Испитивањима која су у току, показано је да би HLA-DPB1*0201 представљао протективни алел у болесника са Graves-ovom болешћу (Weetman и сар., 1990.). Као једини доказани маркер генетске осетљивости у Graves-ovom болести, показан је повећан полиморфизам CTLA-4. Удруеност CTLA-4 генског полиморфизма са Graves-ovom болешћу или GO, сигурно није јединствена у наведеним обољењима већ се може срести и у осталим орган-специфичним обољењима као што су Hashimoto tiroiditis, diabetes mellitus тип 1 и Addison-ova болест. С тога, не постоји јасно дефинисани генетски фактор осетљивости за GO, односно да је потребно много веће познавање генетике Graves-ove болести, које би водило бољем познавању имуногенетике GO (Heufelder, 2000.).

Имунохистохемијска анализа инфилтратата мононуклеарних ћелија у орбитама болесника са активном GO открила је присуство Т лимфоцита (CD3⁺), макрофага и у мањем проценту В лимфоцита. Такође, доказано је присуство хелпер (CD4⁺) и цитотоксичних (CD4⁺) Т лимфоцита (Yang и сар., 1999.). Имунохистохемијска карактеризација Т ћелијских антигенских рецептора експримиованих *in situ* у GO, показала је да већина орбиталних Т ћелија носи α/β Т ћелијски рецептор (Heufelder, 1997.).

Према тренутним сазнањима, постоји могућност одређеног редоследа у патогенетском механизму настанка GO. На основи пермисивног имуногенетског миљеа, циркулишуће Т ћелије у болесника са Graves-ovom болешћу усмерене против одређених антигена на фоликуларне ћелије штитасте длезде, препознају антигенске епитопе који су заједнички за ткива орбите. Међу овим ткивима, преадипоцити и фибробласти најчешће представљају циљна одн. ефекторна ткива орбиталног, имуног процеса. Ове ћелије могу бити стимулисане непознатим циркулишућим или локалним факторима, у правцу диферентовања у зреле адипоците који експримују повећани ниво TSH рецептора (TSHr) (Crisp и сар., 1997.).

Начин на који аутореактивне Т ћелије избегавају контролу од стране имуног система и бивају усмерене против аутоантигена презентованих од стране ћелија у саставу тироидне длезде и екстраорбиталних ткива, и даље остаје непознат. Регрутовање Т ћелија је подстакнуто од стране одређених хемокина и цитокина који помаду да се привуку Т ћелије стимулисањем експресије одређених адхезионих молекула (нпр. ICAM-1, VCAM-1, CD44) у васкуларном ендотелу и ћелијама везивног ткива. Ови адхезиони рецептори играју вадну ко-стимулирајућу улогу активацијом Т ћелија и потпомагањем антигеног препознавања што води појачавању аутоимуног процеса. Даље је анализиран варијабилни генски регион Т ћелијског антигенског рецептора у орбиталним Т ћелијама болесника са активном GO. Истрадивање је показало да постоји ограничена експресија TcR V гена што би указивало да се антигеном-усмерени одабир и/или експанзија специфичних Т ћелија може одиграти рано у еволуцији GO (Salvi и сар., 1988.).

Показано је да Т ћелије и макрофаги региона орбите синтетишу и ослобађају бројне цитокине у околна ткива. Цитокини, слободни радикали и фиброгени фактори раста који се ослобађају како из инфилтративних инфламаторних и локалних ткивних ћелија, делују на орбиталне преадипоците паракриним и аутокриним механизмом стимулишући адипогенезу, пролиферацију фибробласта, синтезу гликозаминогликана и експресију имуномодулаторних молекула. Пушење као добро познати спољни фактор у GO, може погоршати хипоксију ткива и произвести вадан имуномодулаторни ефекат. Локално ослобађање одређених цитокина, анти-TSHr антитета или други фактори могу даље стимулисати адипогенезу, синтезу гликозаминогликана и експресију имуномодулаторних протеина унутар орбите. Други фактори као што су инфламаторни цитокини, могу деловати као противтеда, односно инхибитори ових ефеката. Међутим, уколико је укупни ефекат ових промена повећање волумена масног везивног ткива унутар орбите, тада ће настати проптоза, екстраокуларна мишићна дисфункција и периорбитална конгестија (Heufelder, 2000.). Сматра се да ће будуће студије бити усмерене према идентификацији фактора који би могли да модулишу адипогенезу у орбиталним ћелијама и појасне везу између адипогенезе и TSHr експресије у орбити.

Методe за дијагностику GO

Одлука о томе да ли офталмопатију треба лечити, базира се на процени два различита

параметра: активности болести која се процењује на основу скоровања степена појединих клиничких манифестација обухваћених различитим класификацијама, и тедине обољења која се процењује степеном проптозе или функционалним испадом. На Табели 1 која приказује параметре за процену тедине GO, приказана је и класификација проптозе добијена помоћу стандардног егзофталмометријског читавања или мерењем уз помоћ компјутеризоване томографије (СТ) или магнетне резонанце (MR) (Bartalena и сар., 2000.).

Табела 1. Процена озбиљности Graves-ове офталмопатије

Степен захваћености	Параметар		
	Проптоза ^а (мм)	Диплопија ^б	Оптичка неуропатија
Благ	19-20	Наизменична	Субклиничка ^с
Умерен	21-23	Нестална	Оштрина вида 8/10-5/10
Значајан	>23	Стална	Оштрина вида <5/10

Озбиљна офталмопатија: најмање једна значајна, или две умерене, или једна умерена и две благе манифестације^д.

а: Проптоза процењена егзофталмометром или СТ/MR мерењем. Медијана нормалних вредности за Италијанску популацију износи 15 мм. Нормалне вредности показују расне варијације; тако се за абнормалне вредности сматрају оне за 4 или више мм преко одређене вредности за медијану.

б: Диплопија: Наизменична, присутна само при умору; нестална, присутна при фиксираном погледу; стална, при уобичајеном погледу и читању.

с: Абнормални тест визуелних евоцираних потенцијала или други тестови са нормалним или нешто смањеном (9/10) оштрином вида.

д: Болесници са озбиљном GO који захтевају медикаментозно или хируршко лечење у зависности од активности обољења ока.

Код већине болесника са Graves-овом болешћу, испољава се и одређени степен захваћености ока. Ове промене се лако могу запазити клинички или се верификују само уз помоћ инструменталних техника као што су СТ, MR или орбитални ултразвук.

Ултразвучна метода у дијагноси GO

Недавна студија Gerdinga и сарадника (2000.) имала је за циљ да покуша предиктовање одговора на примену имunosупресивне терапије у болесника са GO, применом ултразвучног A-мода у комбинацији са скором клиничке активности (SKA). Ултразвучни преглед извођен је уз помоћ A-мода, усмеравањем ултразвучног снопа перпендикуларно на осовину екстраорбиталних мишића: унутрашњег, горњег и спољашњег ректуса. Показано је да 50% болесника повољно одговара на имunosупресивну терапију и да ехогеност очних мишића има тенденцију да буде нижа код респондера у односу на нереспондере терапије. Ултразвучна процена примењивости овакве терапије имала је позитивну предиктивну вредност од 85% и негативну предиктивну вредност од 56%. Комбинација SKA са ултразвучном проценом примењивости терапије је имала позитивну предиктивну вредност 74% и негативну предиктивну вредност од 72%. Студија је показала да ултразвучни A-mod има прилично добру позитивну предиктивну вредност али да његова релативно лоша негативна предиктивна вредност искључује могућност коришћења ултразвука орбиталних структура као засебног фактора процене активности болести. Уколико се у процени дода нпр. SKA, негативна предиктивна вредност значајно расте. На овај начин се може рећи да се комбиновањем метода, може далеко прецизније идентификовати инактивна болест што би омогућило спровођење рехабилитативне хирургије у ранијим стадијумима болести код болесника са GO (Gerding и сар., 2000.).

Савремене методе процене протока кроз крвне судове (Color Doppler flow) орбита, омогућавају да се анализирају и функционалне промене унутар орбита болесника са GO. Показано је да су орбиталне брзине протока крви измењене у болесника са GO и да ове промене мо-

гу корелирати са увећањем екстраокуларних мишића. Међутим, треба имати на уму да повећане брзине протока крви у артеријама могу бити секундарне у односу на инфламаторне процесе у орбити (Alp и сар., 2000.). Са друге стране, могуће је само детекцијом реверзног протока горње офталмичке вене, са великом сигурношћу утврди постојање значајне венске стазе у орбитама која може утицати на развој дистироидне оптичке неуропатије (Nakase и сар., 1994.).

Примена методе СТ-а

Компјутеризована томографија (СТ) широко је коришћена метода у дијагностици ГО. Предност СТ-а је у томе што се овом методом могу издвојити и најфинији анатомски детаљи укључујући и увећање екстраокуларних мишића (Enzman и сар., 1979; Nugent и сар., 1990.). Недостатак СТ-а у дијагностици ГО се састоји у томе што слике добијене овом техником указују на увећање екстраокуларних мишића али без диферентовања едематозног од фиброзно измењеног мишићног ткива (Enzman и сар., 1979.). Последњих година је примена квантитативног СТ-а омогућила да се процени величина и густина екстраокуларних мишића и позиција булбуса у дијагностици ГО (Ozgen и сар., 1999.).

Примена методе MR-а

Метода магнетне резонанце (MR) је у морфолошкој дијагностици искључила употребу јонизујућег зрачења и омогућила анализу слике одређене формације у више равни. Просторна резолуција добијена методом MR је већа у односу на СТ и показује већи ткивни контраст. Овакве предности чине могућим издвајање анатомских детаља без излагања зрачењу. Поред наведеног, показано је да се мерењем T2 релаксационог времена MR може јасно детектовати едем мишића (акутна инфламација) од фиброзе (хронична end-stage инфламација) (Hosten и сар., 1989.). Имајући у виду ову карактеристику MR, овако добијена слика може представљати најкориснију технику у процени степена обољења ока и да предиктује одговор болесника на антиинфламаторну терапију.

На Одељењу за ендокрине и метаболичке поремећаје са метаболичком јединицом Института за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма се већ дуге време примењује лечење ГО применом високих доза гликокортикоида. Протоколом су обухваћени болесници са Graves-овом болешћу и ГО који су били клинички и лабораторијски еутироидни пре отпочињања лечења. Офталмолошки преглед, ехотомографска и MR анализа орбиталних структура је процењивана на почетку и на крају лечења. Анализиране су слике T2 релаксационог времена MR мишића: супериорног, инфериорног, медијалног и латералног ректуса и ретробулбарног масног ткива. Имуносупресивно лечење спроведено је опадајућом дозом prednizona (од 60 mg до 2.5 mg дневно током 3 месеца). Код лечених болесника нису забеледени недељени ефекти гликокортикоидне терапије.

MR преглед је одређиван на апарату Siemens Impact Expert 1T. Коришћене су spin-echo слике у слојевитим пресецима од 3 мм, у аксијалној и короналној равни. Из добијених слика је реконструисана слика у T1 релаксационом времену којом се могу јасно приказати анатомски детаљи снимљеног региона, односно увећани екстраокуларни мишићи. T2 релаксационим временом се приказује повећање интензитета сигнала екстраокуларних мишића чиме се добија прецизнији увид у њихов ткивни састав (Слика 1).

Употребом посебног софтвера, добијена слика у T2 релаксационом времену се може даље обрадити и постојећа густина ткива изразити бројчаном вредношћу у msec. Ради даљег, прецизнијег одређивања садржаја течности у захваћеном мишићу, слици добијеној у T2 релаксационом времену, могуће је софтверски Јодузетиг масну компоненту структура орбите (Ifat saturation) чиме за даљу анализу преостаје садржај течности који испуњава едематозни очни мишић (Слика 2).

Нашом студијом је обухваћено 14 болесника, 13 дена и 1 мушкарац, просечне старости 48.3 године (распон: 31-63 године) код којих је средње трајање офталмопатије износило 14 месеци (распон: 2-38 месеци). Сви болесници су на почетку студије били еутироидни (T4: 114 pmol/l; T3: 1.6 pmol/l; TSH: 0.6 mU/l). Од 14 праћених болесника, 12 (85.7%) је одговорило на терапију гликокортикоидима. Увећање очних мишића орбите је верификовано у 78.5% испи-

тиваних болесника односно код 11 од 14 испитиваних болесника. Код свих 11 болесника је добијено продудено T2 релаксационо време анализираних мишића орбите.

Резултати добијени нашом студијом показују да је одговор, болесника на гликокортикоидну терапију, био сличан одговору у испитиваним групама других истрадивача лечених кортикостероидном терапијом (Ohnishi и сар., 1994.). У наведеној студији, T2 релаксационо време екстраокуларних мишића болесника са Graves-овом болешћу није се разликовало од оног у здравих контрола, док је релаксационо време екстраокуларних мишића у GO било значајно дуде у односу на контролну групу. T2 релаксационо време ретробулбарног масног ткива у орбитама болесника са Graves-овом болешћу и GO није се разликовало од оног код контролне групе. У групи болесника са GO, T2 релаксационо време екстраокуларних мишића се кретало од 99.8 до 110.2 msec. T1 релаксационо време добијено после лечења ове групе болесника, указало је на смањење величине свих екстраокуларних мишића и смањење интензитета сигнала свих екстраокуларних мишића. После терапије, T2 релаксационо времена екстраокуларних мишића су се кретала од 51.9 до 60.2 msec (Ohnishi и сар., 1994.).

MR imidžing техника, а посебно T2 релаксационо време, представља методу избора за диференцијацију едема од фиброзе. Налази ранијих студија указују да MR моде допринети диференцирању активне инфламаторне болести од хроничне, end-stage, инфламације у GO. Из тога разлога је у болесника са GO, T2 релаксационо време екстраокуларних мишића продудено у односу на исте мишиће здравих особа. Такође је западено да m. rectus inferior у болесника са GO има много чешће продудено T2 релаксационо време у односу на друге захваћене мишиће орбите. Такође, претпостављено је да T2 релаксационо време моде бити најранији знак GO и да болесници са Graves-овом болешћу који имају продудено T2 релаксационо време могу развити GO, односно предиктовати развој GO. Занимљиво је истаћи да масно ткиво такође показује смањење T2 релаксационог времена после терапије, али у мањем степену у односу на мишиће орбите. Овај налаз указује да ретробулбарно ткиво у односу на мишић, има мањи пораст садржаја течности узрокован инфилтративним процесом. Стога, мерење T2 релаксационог времена пре терапије не мора да укаде едематозну промену у масном ткиву (Ohnishi и сар., 1994.).

У последње време, у процени Graves-ове офталмопатије место је заузела и X спектроскопија магнетне резонанце. Наиме, познато је да гликозаминогликама ретробулбарног ткива орбите могу бити од значаја у развоју GO. Резултати студије су указали да 1X спектроскопска анализа магнетне резонанце ретробулбарног ткива омогућава да се процени концентрација hondroitin-sulfat протеогликана у ретробулбарном ткиву. Тако ова спектроскопска анализа добијена применом магнетне резонанце моде представљати нови клинички параметар за процену Graves-ове офталмопатије (Ohtsuka и Hashimoto, 1999.).

ЗАКЉУЧАК

T2 релаксационо време одређено помоћу MR imidžing технике омогућава да се на неинвазивни начин утврди постојање акутне мишићне инфламације и предиктује који болесник са GO има изгледа да повољно одговори на примену антиинфламаторне терапије, као што је био случај у нашој групи болесника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alp M. N., Ozgen A., Can I., Cakar P., Gunalp I.: Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Graves' disease with computed tomographic correlation. Br. J. Ophthalmol. 2000; 84: 1027-30.
2. Bahn R. S., Heufelder A. E.: Mechanisms of disease: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 1468-75.
3. Baralena L., Marcocci C., Bogazzi F.: Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 73-8.
4. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C.: Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocr. Rev. 2000; 21: 168-99.

5. Crisp M. S., Lane C., Halliwell M., Wynford Thomas D., Ludgate M.: Thyrotropin receptor transcripts in human adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 2002-5.
6. Enzman D. R., Donaldson S. S., Kriss J. P.: Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1979; 3: 815-9.
7. Frecker M., Stenzky V., Balász C., Kozma L., Kraszits E., Farid N. R.: Genetic factors in Graves' ophthalmopathy. *Clin. Endocrinol.* 1986; 25: 479-85.
8. Gerding M. N., Prummel M. F., Wiersinga W. M.: Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. *Clin. Endocrinol.* 2000; 52: 641-6.
9. Heufelder A. E.: Pathogenesis of Ophthalmopathy in Autoimmune Thyroid Disease. *Rev. Endocr. Metabol. Disord.* 2000; 1: 87-95.
10. Heufelder A. E.: Retro-orbital autoimmunity. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 11: 499-520.
11. Hofbauer L. C., Mühlberg T., König A., Heufelder G., Schworm H-D., Heufelder A. E.: Soluble interleukin-1 receptor antagonist serum levels in smokers and nonsmokers with Graves' ophthalmopathy undergoing orbital radiotherapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 2244-7.
12. Hosten N., Sander B., Cordes M.: Graves' ophthalmopathy: MR imaging of the orbits. *Radiology* 1989; 172: 759-62.
13. Nakase Y., Osanai T., Yoshikawa K., Inoue Y.: Color Doppler imaging of orbital venous flow in dysthyroid optic neuropathy. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1994; 38: 80-6.
14. Nugent R. A., Belkin R. I., Neigel J. M.: Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990; 177: 675-82.
15. Ohnishi T., Noguchi S., Murakami N., Tajiri J., Harao M., Kawamoto H., Hoshi H., Jinnouchi S., Futami S., Nagamachi S., Watanabe K.: Extraocular muscle in Graves ophthalmopathy: usefulness of T2 relaxation time measurements. *Radiology* 1994; 190: 857-62.
16. Ohtsuka K., Hashimoto M.: H-magnetic resonance spectroscopy of retrobulbar tissue in Graves ophthalmopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 128: 715-9.
17. Ozgen A., Alp M. N., Ariyurek M., Tutuncu N. B., Can I., Gunalp I.: Quantitative CT of the orbit in Graves' disease. *Br. J. Radiol.* 1999; 72: 757-62.
18. Prummel M. F., Wiersinga W. M., Mourits M., Koornneef L., Berghout A., van der Gaag R.: Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1098-101.
19. Prummel M. F., Wiersinga W. M.: Smoking and risk of GD. *JAMA* 1993; 269: 479-82.
20. Salvi M., Miller A., Wall J. R.: Human orbital tissue and thyroid membranes express a 64kDa protein which is recognized by autoantibodies in the serum of patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *FEBS Letters* 1988; 232: 135-9.
21. Weetman A. P., Zhang L., Webb S., Shine B.: Analysis of HLA-DQB and HLA-DPB alleles in GD by oligonucleotide probing of enzymatically amplified DNA. *Clin. Endocrinol.* 1990; 33: 65-71.
22. Yang D., Hiromatsu Y., Hoshito T., Inoue Y., Itoh K., Nonaka K.: Dominant infiltration of T (H)1-type CD4+ T cells at the retrobulbar space of patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 1999; 9: 305-10.