

## Bölüm 12

# TİROİD OFTALMOPATİ VE ŞAŞILIK

Sabiha GÜNGÖR KOBAT<sup>1</sup>

Fatma SAVUR<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Graves hastalığı (GH), tiroid bezinin tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörüne karşı oluşan antikörler tarafından aşırı uyarılması sonucu meydana gelen, organa özgü, otoimmün bir hastalıktır. Hipertiroidizmin en yaygın sebebi olup kadınlarda (%3) erkeklerden (%0.5) yaklaşık 6 kat daha fazla görülmektedir. GH; hipertiroidizm ve diffüz guatrın yanında oftalmopati ve dermatopati ile karakterize bir hastalıktır (1-3).

Tiroid oftalmopatisi (TO); GH'nın en önemli tiroid dışı bulgusu olup hastaların yaklaşık olarak %50'sinde görülmektedir. Genellikle 30-50 yaşları arasında başlamakla birlikte 50 yaşından sonra daha şiddetli seyretmektedir. Sigara, yaş, cinsiyet, ırk, stres, enfeksiyon, TSH reseptör antikör düzeyleri göz tutulumunu etkileyen faktörler olarak belirlenmiştir (4,5).

TO, lenfosit infiltrasyonu ile oluşan inflamasyona bağlı olarak; gözde kuruluk, batma, fotofobi, kapak retraksiyonu, kemozis, ekstraoküler kaslarda ve orbital yağ dokuda şişme, proptozis, şaşılık, diplopi, ekspozure keratopati, korneal ülserasyon, optik nöropatiye kadar oldukça geniş skalada klinik bulgular gösterilmektedir (6-7).

Bu bölümde TO'da görülen şaşılık ve yönetimine değinilecektir.

### ETYOPATOGENEZ

Hastalığın patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, çevresel faktörler ve özellikle otoimmünitenin rol oynadığı düşünülmektedir. TO da patogenez Graves ile benzer olup orbital fibroblastlara ve adipositlere karşı

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, drsabihag@gmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, drfatmagezer@hotmail.com

otoimmün aktivite ile açıklanmaktadır (8,9). Graves hastalığında tiroid folikül hücrelerini tanıyan T hücreleri orbita dokusunda aynı ve benzer antijene karşı aktive olur ve orbitayı infiltre ederler. Aktif T hücrelerinden IFN, IL-1, TNF gibi birçok sitokin salgılanır. Orbitadaki fibroblast ve adipozitlerden de glikozaminoglikanlar sentezlenir. Hidrofilik olan glikozaminoglikanların artışı orbita ve bağ dokusunda ödem, ekstra oküler kas kas kitlesinde artış ile orbital hacim artışı erken dönemde izlenir. Mekanik olarak globu iterek proptozise ve basıya sekonder optik nöropatiye neden olur (10-12). Mikroskopik olarak lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve mast hücrelerinin yoğun infiltrasyonu görülür ve interstisyel ödem mevcuttur. Hastalığın ilerleyen döneminde inflamasyon yerini fibrozise bırakır ve ekstraoküler kaslarda atrofi ve fibrozise sekonder ekstra oküler kaslarda elastikiyet kaybı yani restriksiyon meydana gelir (13,14). Bu hastalarda göz kaslarının tutulumuna bağlı olarak gözlerde hareket kısıtlılığı ve restriktif tipte şaşılık meydana gelir. Paralitik şaşılıklar daha nadir olarak görülür. Erken dönemde genişleyen kasların veya orbital dekompresyon cerrahisinin komplikasyonu olarak 6. sinir felci gelişebilir (6).

## **SEMPTOM VE KLİNİK BULGULAR**

TO de klinik genellikle asimetrik ve bilateraldir (15). Klinik bulgular kadınlarda daha sık izlenmekle birlikte erkeklerde daha şiddetlidir. Klinik bulgular hafif iritasyon bulgularından kemozis, proptozis, optik nöropati, keratopati, şaşılık ve çift görmeye kadar oldukça geniş bir yelpazede görülmektedir (16,17).

Ekstraoküler kasların tutulumuna sekonder gelişen bağlı olarak tutulan kasın karşı yönünde hareket kısıtlılığı vardır ve traksiyon testinde pozitiflik saptanır. Astenopi, baş pozisyonu, çift görme olabilir (18).

TO da en sık tutulan kas alt rektus kasıdır. Alt rektusun daha sık tutulmasının sebebi inferior oblik ile aradaki temas yüzeyinin geniş olması ve yapışıklıkların bu bölgede daha fazla gözlenmesi sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Hipotropya yukarı bakış kısıtlılığı, çift görme ve intraoküler basınç artışı saptanabilir (18-20).

İkinci sıklıkla tutulan kas iç rektus kasıdır. İç kayma, dışa bakış kısıtlılığı, çift görme, baş pozisyonu görülebilir. Alt rektus ve iç rektusdan sonra daha nadir olarak üst rektus ve dış rektusların tutulumu görülebilir. Bazen birden fazla kas aynı anda tutulabilir (18-20).

## **TANI**

Tanı esas olarak klinik muayene ile konmakla birlikte tek taraflı ve şüpheli olgularda ileri tetkik amaçlı görüntüleme istenebilir. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) seçenekler arasındadır.

USG kullanım alanı kısıtlı ve güvenilirliği düşüktür. BT ile ekstraoküler kaslarda kalınlaşma, proptozis derecesi, orbita apeksi görüntülenebilir. Kemik detaylar daha rahat değerlendirilir. Günümüzde hastalık aktivite değerlendirilmesinde en güvenilir görüntüleme MR dir Kontrast verilerek çekilen MR da T2 ağırlıklı kesitlerde tendonlarının tutulmadığı ve kas gövdesinde kalınlaşmalar tespit edilmektedir. Ekstraoküler kaslarda kalınlaşmanın aktif inflamasyona mı yoksa fibrozise mi bağlı olduğu ayırt edilebilir. Yağ baskılı olarak çekildiğinde intraorbital yağ dokusundaki değişimler de değerlendirilebilir. Ayrıca radyasyon verilmemesi avantaj olarak değerlendirilebilir. Günümüzde hastalık aktivite değerlendirilmesinde en güvenilir görüntüleme MR dir. (21,22).

## **AYIRICI TANI**

Oküler miyasteni, orbital kitle, orbital inflamasyon, intrakranial sinir paralizileri gibi inflamasyon ve oküler motilite bozukluğu yapan sebepler dışlanmalıdır (23).

## **TEDAVİ**

Tiroid oftalmopati de aktif ve kronik dönemde tedavi yönetimi farklılıklar göstermektedir. Aktif inflamatuvar dönemde tiroid hormonlarının regülasyonu, anti inflamatuvar tedaviler büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle hastaların endokrin uzmanlarıyla birlikte değerlendirilmesinde fayda vardır. Steroidler, aktif TO'da en uygun medikal tedavi seçeneğidir. Yüksek dozda başlanılmalıdır uzun süre kullanılmalıdır. Rekürrenleri engellemek için azaltılarak kesilmelidir. Hem antiinflamatuvar hemde immun supresif etki nedeniyle aktif dönemde kullanılmaktadır (24-25). Ayrıca siklosporin, siklofosamid, azotioprin gibi immün sistemi düzenleyen ajanlar kullanılmaktadır. Orbital radyoterapi de TO de antiinflamatuvar etki ve glikozaminoglikan üretimini baskılaması nedeniyle kullanılmaktadır. Oküler motiliteyi iyileştirici etkisi de bulunmaktadır (26).

Aktif dönemin süresi tam olarak bilinemese de yaklaşık 3-6 ay arası sürmektedir. Şaşılık olgularında aktif dönem geçinceye kadar konservatif tedaviler ve izlem önerilmektedir. Diplopi olgularında kapama, prizma kullanımı, botulinum toksin uygulaması gibi tedaviler uygulanabilmektedir (6).

İnflamasyon bulgularının gerilediği kronik dönemde ise cerrahi tedaviler önerilmektedir. Cerrahi tedavi için hastalığın 6 ay boyunca stabil olması gerekmektedir. Cerrahi tedavi ötroid durumda yapılmalıdır (6). Buradaki şaşılık cerrahileri özellik göstermektedir. Cerrahi başarı kaslardaki fibrozis nedeniyle her zaman mümkün olamamaktadır ve re cerrahi gerebilmektedir. Cerrahi tedavide amacımız primer pozisyonda ve okuma pozisyonunda binoküler tek görmeyi ve göz hareketlerini serbestleştirmeyi sağlamak olmalıdır. Etkilenen kasa ayarlanabilir sütür ile geriletme cerrahisi öncelikli olmalıdır. Bu amaçla en sık inferior rektus ve sonrasında medial rektus cerrahisi yapılmaktadır. Özellikle alt rektus gerilemelerinde alt kapak retraktörlerinin iyi diseke edilmesi sonrasında gelişebilecek alt kapak retraksiyonlarını önleyebilir. Ayrıca antagonist kaslardaki fibroze bağlı olarak geriletme cerrahileri sonrası fazla düzelme görülebildiği için hipokoreksiyon hedeflenebilir. Yine antagonist kaslardaki fibrozislerden dolayı güçlendirme cerrahileri ve transpozisyon cerrahileri ilk basamakta düşünülmemelidir (7,18,27,28).

## **SONUÇ**

TO li hastalarda endokrin kliniği ile birlikte hareket etmek büyük önem taşımaktadır. Cerrahi tedavi aktif inflamasyon bulgularının gerilediği, kaymanın stabil olduğu dönemde yapılmalıdır.

## **KAYNAKLAR**

1. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 1993;329:1468-75.
2. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. N Engl J Med. 2010 Feb 25; 362(8): 726-738.
3. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. Thyroid. 2002;12:855-60.
4. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, et al. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:267-71.
5. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. JAMA. 1993;269:479-82.
6. Yurdakul NS. Tiroid Oftalmopati: Şaşılık. TOD Yayınları No 7. 2008;139-148.
7. Şahlı E, Gündüz K. Tiroid Oftalmopati. Turk J Ophthalmol 2017;47:94-105.
8. McGregor AM. Has the target autoantigen for Graves' ophthalmopathy been found? Lancet. 1998;352:595-596

9. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3464–70.
10. Kumar S, Schiefer R, Coenen MJ, et al. A stimulatory thyrotropin receptor antibody (M22) and thyrotropin increase interleukin-6 expression and secretion in Graves' orbital preadipocyte fibroblasts. *Thyroid.* 2010;20:59-65.
11. Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress. *Eur J Endocrinol.* 1995;132:532-541.
12. Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:776–80.
13. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1735-1748.
14. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29:982-984.
15. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, et al. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res.* 1989;21:73–82.
16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016 October 01;26(10):1343–1421.
17. Jhonson BT, Jameyfield E, Aakalu VK. Optic Neuropathy and Diplopia from Thyroid Eye Disease: Update on Pathophysiology and Treatment. 2021 Feb 1;34(1):116-121.
18. Skov CM, Mazow ML. Managing strabismus in endocrine eye disease. *Can J Ophthalmol.* 1984;19:269–74.
19. Dyer JA. The oculorotary muscles in Graves'disease. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1976;74:425–56.
20. Akbari MR, Mirmohammadsadeghi A, Mahmoudzadeh R, et al. Management of Thyroid Eye Disease-Related Strabismus. *J Curr Ophthalmol.* 2020 Jan-Mar; 32(1): 1–13.
21. Lo C, Ugradar S, Rootman D. Management of graves myopathy:Orbital imaging in thyroid-related orbitopathy. *J AAPOS.* 2018;22:256.
22. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid.* 2000;10:1093–1100.
23. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 2012;96:311-328.
24. Kahaly GJ. Management of moderately severe Graves' orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, eds. *Graves orbitopathy: A multidisciplinary approach.* Basel; Karger; 2007:120-152.
25. Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı I, et al. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract.* 2007;61:45-51.

26. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 2012;96:311-328.
27. Mourits MP, Koornneef L, van Mourik-Noordenbos AM, et al. Extraocular muscle surgery for Graves' ophthalmopathy: does prior treatment influence surgical outcome? *Br J Ophthalmol.* 1990;74:481-483.
28. Sanaç AŞ, Şener EC. Şaşılık ve Tedavisi. Restriktif Şaşılıklar: Şaşılık ve Tedavisi. 2. Baskı. 2001:159-180.