

# GRAVES ORBİTOPATİSİ VAKASINA YAKLAŞIM

## 16. BÖLÜM

Sezin DOĞAN ÇAKIR<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Graves orbitopatisi (GO) Graves hastalığı ile ilişkili olarak göz ve retroorbital dokuların otoimmün hastalığıdır. Tiroid ilişkili oftalmopati veya Tiroid göz hastalığı olarak da adlandırılır<sup>1</sup>. Göz; otoimmün tiroid hastalığının tiroid dokusu dışındaki en temel bulgu verdiği alandır<sup>2</sup>. Hastalık insidansı Graves hipertiroidisi insidansının yaklaşık % 20'sidir<sup>3</sup>. Gravesli hastaların yaklaşık 1/3'ünde GO'nin bazı semptom ve bulguları saptanmakta iken, orta-ağır şiddetteki tutulumlar ise hastaların yaklaşık %5'inde gözlenmektedir. Pik insidansını 40-60 yaş grubunda yapan hastalık; kadınlarda belirgin olarak daha sıktır (5:1)<sup>4</sup>. Hastalarda süreç inflamasyonun olduğu aktif fazdan stabil ve fibrotik faza evrilir<sup>5</sup>. Tedavide kullanılan immunomodülatör ajanlar aktif fazda inflamasyonu azaltabilecek iken fibrotik faz ve uzun dönem göz bulguları üzerine etkileri kısıtlıdır ve ileri dönem hastalarda tekrarlayan cerrahi tedavi gereksinimleri oluşabilmektedir. Hastalığın tedavisi, kullanılan yöntemlerin büyük ölçüde patogenetik mekanizmayı hedef alabilen tedaviler olmamaları sebebi ile maalesef suboptimaldir<sup>6</sup>. Bu nedenledir ki hafif formlarında dahi GO hastalarının yaşam

kalitesi anketlerinde (QOL) belirgin düşüklük olduğu tespit edilmektedir<sup>7,8</sup>.

### VAKA SUNUMU

Kırkdokuz yaşında kadın hasta, çarpıntı, terleme, kilo kaybı, göz kürelerinde belirginleşme ve gözde kuruluk yakınmaları ile polikliniğimize müracaat etti. Ev hanımı olan hastanın özgeçmişinde ek kronik hastalığı, ilaç alışkanlığı saptanmadı. Soygeçmişinde özellik bulunmadı. Sigara alışkanlığı yoktu. Fizik muayenesinde özellikli olarak cilt nemli, arteriyal tansiyonu 140/90 mmHg, nabız:108 atım/dk ritmik tespit edildi. Göz kapağı ile konjonktivada kızarıklığı tespit edilen hastada klinik aktivite skoru 2 olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde; TSH:0.001 (0.34-5.60) uIU/MI, serbest T3: 20.24 (1.71-4.51) pg/mL, serbest T4: 3.99 (0.61-1.48) ng/dL, TRAB: 891 (>14 pozitif) U/L saptandı. Tiroid sintigrafisinde aktivite tutulumu diffüz olarak artmış, Tc-99m perteknetat için tiroid bezi uptake oranı % 18.5 (Normal değer: % 0.5-5) olarak hesaplanmış bulundu. Hastaya 40 mg/gün propranolol ile 30 mg/gün metimazol tedavisi başlandı. Antitiroid tedavinin olası yan etkileri konusunda bilgilendirildi. Göz hastalıkları bölümü ile konsülte edilen hasta-

<sup>1</sup> Uzm. Dr, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, sezin.dogan@gmail.com

ile sonuçlanan genişleme meydana gelmektedir. Hyaluronanın üretimi sitokin ekspresyonu yaparak inflamasyonu, ödemi, ekstraoküler kas ve yağ dokusunda ekspansiyonu tetiklemektedir<sup>27,39,40</sup>.

IGF-I R e karşı monoklonal antikor tedavisi çalışmaları ilk kez 2014 yılında, ilk randomize tedavi çalışması ise 2017 de yayınlandı<sup>41,42</sup>. Ocak 2020 tarihinde yayınlanan OPTIC Trial çalışması sonrasında ise tedavide FDA onayını aldı.

Söz konusu faz 3 klinik çok merkezli çalışma randomize, çift kör, plasebo kontrollü (41 aktif ilaç ile 42 plasebo hastası kıyaslandı) yapıldı. Primer sonlanım noktası propitozda > 2mm azalma idi. 6 haftada hızlı yanıtlar alınırken 24 haftada tam yanıtlar değerlendirildi. 24 hafta sonunda teprotumumab tedavisini alan hastaların % 83 ünde primer hedefe ulaşıldı. (plasebo % 10) Ciddi yan etki gözlenmedi. Propitoz seviyesi en fazla olan hastalarda en fazla azalma rakamlarına ulaşıldı. Hastalarda KAS da gerileme, diplopiye azalma/iyileşme, GO-QOL da iyileşme gibi sekonder hedeflere de ulaşıldı<sup>39</sup>.

### Orta Ciddi İnaktif GO Tedavisi

Hastalığın postinflamatuvar döneminde devam eden şikayetlerin ciddiyetine göre cerrahi seçenekler mevcuttur. Vizüel fonksiyonların etkilenmesi kadar QOL de belirgin düşüklük olması da rehabilitasyon cerrahilerinin düşünülmesi için gerekli koşulları oluşturur. Dekompresyon cerrahisi, şaşılık cerrahisi, kozmetik göz kapağı onarımı uygulanabilecek cerrahi seçenekleridir<sup>6,43</sup>.

### Çok Ciddi (Görmeyi Tehdit Eden) GO Tedavisi

DON veya korneal yetmezlik ( geniş epitelyal ve/ veya stromal defektler, desmotasel veya perforasyon) acil müdahale gerektirir. Yeni gelişmiş koroidal katlantılar acil müdahale edilmediğinde kalıcı metamorfopsi ile sonuçlanabilir. Çok yüksek doz iv GK tedavisi (haftada 3 ardışık gün veya 1 hafta içinde gün aşırı olarak 500-1000 mg MP) ilk uygulanması gereken tedavidir. Bu rejim gerekir ise 1 hafta sonra tekrar edilebilir. 2 hafta sonunda yanıt alınamıyorsa ya da ani görme kaybı

mevcutsa dekompresyon cerrahisi yapılmalıdır. 2 haftadaki yanıt olumlu ise orta ciddi aktif GO tedavisi gibi iv GK tedavisi sürdürülür<sup>6,44</sup>.

## SONUÇ

GO hastalarda yaşam kalitesini belirgin olarak etkileyen, etkin tedavinin yetersiz olduğu, körlük riski barındıran bir tablodur. Tüm hastalar için amaç ötiroidiyi sağlamak ve sürdürmek, var ise sigara alışkanlığını bıraktırmak, hastaları deneyimli endokrinolog ve oftalmologları barındıran multidisipliner çalışılabilinecek merkezlere yönlendirebilmektir. Patogenetik mekanizmada etkin tedaviler umut vaad etmektedir, teprotumumab tedavisi sonuçları yüz güldürücüdür, bu alanda çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. 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;26(10):1343-1421.
2. Bartalena L, Fatourech V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:691-700.
3. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:899-905.
4. Laurberg P, Berman DC, Bülow Pedersen I, et al. Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2325-2332.
5. Rundle FF, Wilson CW. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clin Sci*. 1945;5:177-194.
6. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, 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.
7. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158(3):273-285
8. Gerding MN, Terwee CB, Dekker FW, et al. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid*. 1997;7(6):885-889.
9. TEMD (2019). Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. (30.03.2020 tarihinde [temd.org.tr/admin/](http://temd.org.tr/admin/))

- uploads/tbl\_kılavuz/20190426165340-2019tbl\_kılavuz-ze72e4ddf38.pdf adresinden ulaşılmıştır.
10. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, et al. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:395-402.
  11. Ponto KA, Hommel G, Pitz S, et al. Quality of life in a German Graves orbitopathy population. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(3):483-490.
  12. Terwee CB, Dekker FW, Mourits MP, et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(3):391-398.
  13. Pritchard J, Han R, Horst N, et al. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. *J Immunol* 2003;170:6348-6354.
  14. Douglas RS, Gianoukakis AG, Kamat S, et al. Aberrant expression of the insulin-like growth factor-1 receptor by T cells from patients with Graves' disease may carry functional consequences for disease pathogenesis. *J Immunol*. 2007;178:3281-3287
  15. Douglas RS, Naik V, Hwang CJ, et al. B cells from patients with Graves' disease aberrantly express the IGF-1 receptor: implications for disease pathogenesis. *J Immunol*. 2008;181:5768-5774.
  16. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 1989; 12:733-737.
  17. Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993;269:479-482.
  18. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:773-776.
  19. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1996; 45:477-481.
  20. Bruscolini A, Abbouda A, Locuratolo N, et al. Dry eye syndrome in non-exophthalmic Graves' disease. *Semin Ophthalmol*. 2015;30:372-376.
  21. Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82: 291-297.
  22. Erdoğan MF, Demir Ö, Ersoy RÜ, et al. Comparison of early total thyroidectomy with antithyroid treatment in patients with moderate-severe Graves' orbitopathy: a randomized prospective trial. *Eur Thyroid J*. 2016;5:106-111.
  23. Acharya SH, Avenell A, Philip S, et al. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:943-950.
  24. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, et al. Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3381-3386.
  25. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:73-78.
  26. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17:456-520.
  27. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Eng J Med*. 2016;375(16):1552-1565.
  28. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364:1920-1931.
  29. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:320-332.
  30. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:5234-5240.
  31. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3562-3567.
  32. Antonelli A, Saracino A, Alberti B, et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992; 126:13-23.
  33. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye*. 2005;19:1286-1289.
  34. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:422-431.
  35. Maldiney T, Deschasse C, Bielefeld P. Tocilizumab for the Management of Corticosteroid-Resistant Mild to Severe Graves' Ophthalmopathy, a Report of Three Cases. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(2):281-284.
  36. Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, et al. Antigen-Specific Immunotherapy with Thyrotropin Receptor Peptides in Graves' Hyperthyroidism: A Phase I Study. *Thyroid*. 2019;29:1003-1011.
  37. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1989;321:1353-1359.
  38. Ebner R, Devoto MH, Weil D, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1380-1386.

39. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Eng J Med.* 2020;382(4):341-352.
40. Tsui S, Naik V, Hoa N, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol.* 2008;181:4397-4405.
41. Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9): E1635-1640.
42. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *New Engl J Med.* 2017;376: 1748-1761.
43. Baldeschi L. (2010): Rehabilitative surgery. In Wiersinga WM, Kahaly GJ (Eds), *Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers* (2nd ed.,pp.167-170). Basel, Karger.
44. Currò N, Covelli D, Vannucchi G, et al. Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Thyroid.* 2014;24:897-905