

Agata BAŁDYS-WALIGÓRSKA
 Agnieszka STEFAŃSKA
 Filip GOŁKOWSKI
 Grzegorz SOKOŁOWSKI
 Alicja HUBALEWSKA-DYDEJCZYK

Ocena wyników leczenia radiojodem ^{131}I pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i łagodną orbitopatią

Katedra i Klinika Endokrynologii,
 Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
 Kierownik:
 Dr hab. n. med. Alicja Hubalewska-Dydejczyk

Dodatkowe słowa kluczowe:
 orbitopatia
 leczenie radiojodem (^{131}I)

Additional key words:
 Graves' orbitopathy
 radioiodine therapy (^{131}I)

Leczenie radiojodem (^{131}I) pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa może być przyczyną orbitopatii (GO) lub jej zaostrzenia u około 15% pacjentów, podczas gdy tylko u 3% pacjentów leczonych metimazolem obserwuje się rozwój GO. Celem pracy było porównanie częstości progresji objawów GO u pacjentów leczonych ^{131}I z łagodną orbitopatią i w grupie kontrolnej. Materiał i metoda: Do grupy badanej zakwalifikowano 21 pacjentów z nadczynnością tarczycy (średnia wieku $49 \pm 12,8$ lat), z objawami łagodnej orbitopatii (CAS < 3 pkt, NOSPECS < 4 pkt). Grupę kontrolną stanowiło 18 pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa i nadczynnością tarczycy (średnia wieku $50 \pm 9,9$ lat), bez objawów orbitopatii (CAS = 0, NOSPECS ≤ 1 pkt). Wszystkich pacjentów leczono ^{131}I . Pacjenci z orbitopatią otrzymali leczenie metyloprednizolonem (MP) stosowanym doustnie przez 30 dni, w dawkach malejących począwszy od 16 mg na dobę. W odstępach czasowych 14 dni, 30 i 60 dni oraz 12 miesięcy oznaczano stężenie TSH, FT4, hTRAb w surowicy krwi i wykonywano badanie okulistyczne. Wyniki: Średnie stężenia TSH i FT4 przed leczeniem wynosiły odpowiednio w grupie badanej $0,05 \pm 0,08 \mu\text{U/ml}$ i $23,7 \pm 10,7 \text{ pmol/l}$. Średnia aktywność ^{131}I zastosowana w leczeniu - $605,0 \pm 89,0 \text{ MBq}$. Grupa badana i kontrolna nie różniły się znamienne statystycznie pod względem wymienionych parametrów. Mediany stężenia hTRAb przed leczeniem w grupie badanej i kontrolnej wynosiły odpowiednio: 6,8 U/l (max 53,8, min 0,1) i 8,9 U/l (max 57,1, min 4,2) i nie różniły się znamienne statystycznie. Po 14 dniach leczenia MP mediana stężenia hTRAb w grupie badanej (4,5 U/l, max 51,1, min 0,1) obniżyła się w porównaniu z grupą kontrolną (7,5 U/l, max 50,0, min 2,9). Po 60 dniach i 12 miesiącach mediany stężenia hTRAb w grupie badanej były wyższe w porównaniu z grupą kontrolną i wyższe w porównaniu do wartości wyjściowych i wynosiły odpowiednio 8,3 U/l (max 16,9, min 0,7)

Radioiodine (^{131}I) treatment of patients with Graves-Basedow disease may cause or aggravate the course of orbitopathy (GO) in some 15% of patients; while only 3% of patients treated with methimazole develop GO. The aim of this study was to evaluate the frequency of GO progression in patients with mild GO treated with ^{131}I , compared to a control group. Materials and methods: The studied group consisted of 21 hyperthyroid patients (mean age 49 ± 12.8 years) with mild orbitopathy (CAS < 3 pts, NOSPECS < 4 pts). The control group included 18 hyperthyroid patients with Graves-Basedow disease (mean age 50 ± 9.9 years) with no GO symptoms (CAS = 0 pts, NOSPECS ≤ 1 pts). All patients were treated with ^{131}I . Patients with GO underwent treatment with oral methylprednisolone (MP) over 30 days in decreasing doses, commencing with a dose of 16 mg/day. TSH, FT4 and hTRAb serum concentrations were measured prior to, and 14, 30, 60 days and 12 months after administration of ^{131}I , always accompanied by an ophthalmic evaluation. Results: In the studied group, mean TSH and FT4 concentrations prior to treatment were $0.05 \pm 0.08 \mu\text{U/ml}$ and $23.7 \pm 10.7 \text{ pmol/l}$, respectively. Mean ^{131}I activity applied in this group was $605.0 \pm 89.0 \text{ MBq}$. No significant differences were stated between values of respective parameters in the studied and control groups. Prior to treatment, median hTRAb concentrations in the studied and control groups were 6.8 U/l (max 53.8, min 0.1) and 8.9 U/l (max 57.1, min 4.2), respectively, and did not differ significantly. After 14 days post commencing MP treatment the median hTRAb concentration in the studied group decreased (4.5 U/l, max 51.1, min 0.1) with respect to the control group (7.5 U/l, max 50.0, min 2.9). After 60 days and 12 months, median hTRAb concentrations in the studied group were 8.3 U/l (max 16.9, min 0.7) and 8.5 U/l (max 9.8, min 3.0) respectively, being higher than those in the control group and also higher than the

Adres do korespondencji:
 Dr n. med. Agata Bałdys-Waligórska
 Klinika Endokrynologii
 31-501 Kraków, ul. Kopernika 17
 Tel: (012) 424 75 20; fax: (012) 424 73 99
 e-mail: awalig@cm-uj.krakow.pl

i 8,5 U/l (max 9,8; min 3,0). W grupie badanej z nadczynności tarczycy wyleczono 16/21 pacjentów, a w grupie kontrolnej 16/18 pacjentów. W czasie 12 miesięcy obserwacji w grupie badanej progresję objawów orbitopatii stwierdzono u 2 pacjentów (9%), a w grupie kontrolnej u 3 pacjentów (17%) stwierdzono nasilenie wytrzeszczu. Wnioski: Leczenie ¹³¹I z profilaktycznym zastosowaniem metyloprednizolonu u pacjentów z łagodną GO jest skuteczne i nie powoduje nasilenia objawów GO w porównaniu z grupą kontrolną. U pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa leczonych ¹³¹I, zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej, obserwuje się długotrwałe podwyższenie stężenia hTRAb w surowicy krwi.

Wstęp

Orbitopatia tarczycowa (GO), jest schorzeniem autoimmunologicznym, które występuje u około 50% pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa, w 20-30% przypadków przebiega w sposób klinicznie jawny, a w 2-3% przypadków może prowadzić do utraty wzroku z powodu neuropatii nerwu wzrokowego i/lub uszkodzeniem rogówki [4]. Proponowana przez Europejską Grupę ds. Orbitopatii Tarczycowej (*European Group on Graves' Orbitopathy* – EUGOGO) klasyfikacja wyróżnia 3 stopnie nasilenia orbitopatii: zagrażająca utratą wzroku, umiarkowana do ciężkiej oraz łagodna (tabela I) [2]. Większość przypadków orbitopatii występuje u pacjentów z nadczynnością tarczycy, ale zmiany oczne mogą również pojawić się u pacjentów w stadium eutyreozы lub niedoczynności tarczycy [4]. Obecnie uważa się, że antygenami uczestniczącymi w patogenezie zmian ocznych w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa są receptory dla tyreotropiny (TSH, *thyroxine stimulating hormone*) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*) [4]. W patogenezie orbitopatii podkreśla się również rolę autoreaktywnych limfocytów T aktywujących, w odpowiedzi na wspólny dla tarczycy i gałki ocznej antygen (lub antygeny), uwalnianie cytokin. Cytokiny stymulują proliferację fibroblastów, rozrost tkanki tłuszczowej oraz wydzielanie glikozaminoglikanów przez fibroadipocyty, co doprowadza do wzrostu zawartości oczodołów i pojawienia się klinicznych objawów orbitopatii [4].

Objawy oczne są zwykle symetryczne, ale zmiany mogą być również jednostronne [4]. W badaniach kohortowych wykazano, że poszczególne objawy orbitopatii występują z różną częstością: retrakcja powiek u 91% pacjentów, wytrzeszcz gałek ocznych u 62%, dysfunkcja mięśni gałkoruchowych u 43%, ból pozagalkowy u 30% oraz łzawienie u 23%. Dysfunkcję nerwu wzrokowego stwierdzano u 6% pacjentów [4]. Naturalny przebieg orbitopatii tarczycowej jest indywidualnie zmienny – najczęściej po trwającej około roku do dwóch lat fazie aktywnej obserwuje się stabilizację choroby, po której następuje faza nieaktywna, najczęściej z niepełną remisją u większości pacjentów [4].

Dla prawidłowego wyboru leczenia pacjenta z GO istotna jest ocena aktywności choroby (CAS, *Clinical Activity Score*) i stopnia zaawansowania orbitopatii (NOSPECS,

initial value in studied group. Cured were 16/21 patients in the studied group and 16/18 patients in the control group. Within 12 months observation, progression of GO symptoms in 2 patients (9%) of the studied group was noted and exophthalmos observed in 3 patients (17%) of the control group. Conclusions: In patients with mild GO treated with methylprednisolone ¹³¹I administration is effective and does not lead to aggravation of GO symptoms, compared with the control group. Long-term elevation of hTRAb concentration in studied and control group of patients with Graves' disease treated with ¹³¹I was found.

Tabela I

Klasyfikacja nasilenia orbitopatii.
Severity classification in orbitopathy.

Stopień	Leczenie
<p>1. GO zagrażająca utratą wzroku - pacjenci z neuropatią nerwu wzrokowego i/lub uszkodzeniem rogówki</p>	<p>Natychmiastowa interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunosupresja: glikokortykoidy i.v. metodą pulsacyjną • leczenie chirurgiczne: dekompresja oczodołów, blefarorafia, tarsorafia, iniekcje toksyny botulinowej • leczenie miejscowe: komora wilgotna, preparaty nawilżające i osłaniające rogówkę
<p>2. GO umiarkowana do ciężkiej - pacjenci z niezagrażającą utratą wzroku orbitopatią, ale z objawami mającymi znamienny wpływ na codzienne życie pacjenta uzasadniającymi zastosowanie leczenia; zwykle występuje jeden lub więcej z następujących objawów: retrakcja powieki ≥ 2 mm, umiarkowane do ciężkiego zajęcie tkanek miękkich, wytrzeszcz gałek ocznych ≥ 3 mm powyżej normy dla rasy i płci, utrzymujące się stale lub występujące okresowo podwójne widzenie</p>	<p>Aktywna GO</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunosupresja: glikokortykoidy i.v. metodą pulsacyjną • radioterapia oczodołów • leczenie chirurgiczne: dekompresja oczodołów • leczenie miejscowe: komora wilgotna, preparaty nawilżające i osłaniające rogówkę <p>Nieaktywna GO</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie chirurgiczne: dekompresja oczodołu, operacje korekcyjne mięśni okoruchowych i powiek
<p>3. GO łagodna - pacjenci z objawami orbitopatii nieznacznie wpływającymi na codzienne życie pacjenta; zwykle występuje jeden lub więcej z następujących objawów: nieznaczna retrakcja powieki <2 mm, nieznaczne zajęcie tkanek miękkich, wytrzeszcz <3 mm powyżej normy dla rasy i płci, przemijające podwójne widzenie lub brak podwójnego widzenia, objawy ze strony rogówki łatwo ustępujące pod wpływem środków miejscowych</p>	<p>Leczenie miejscowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • preparaty nawilżające i osłaniające rogówkę • strategia "wait and see" • w wyjątkowych sytuacjach (niskie QoL) glikokortykoidy

Tabela II

Składowe Clinical Activity Score (CAS).
Measures of Clinical Activity Score (CAS).

<p>Spontaniczny ból pozagalkowy Ból podczas ruchów gałek ocznych Zaczerwienienie powiek Zaczerwienienie spojówek Obrzęk powiek Obrzęk mięska łzowego Obrzęk spojówek CAS ≥ 3/7 wskazuje aktywną GO</p>
--

No signs or symptoms, Only signs, Soft tissue involvement, Proptosis, Extraocular muscle involvement, Corneal involvement, Sight loss (tabela II i III). W leczeniu umiarkowanej i ciężkiej GO stosuje się leczenie immunosupresyjne, przede wszystkim przy użyciu glikokortykosteroidów, które jest skuteczne w aktywnej fazie orbitopatii, stąd ko-

nieczność odpowiedniej klinicznej oceny aktywności procesu zapalnego. W siedmiopunktowej skali CAS, przypisuje się jeden punkt każdemu z wymienionych objawów, jeśli jest obecny (tabela II) – liczba 3 i więcej punktów przemawia za aktywną fazą orbitopatii i uzasadnia zastosowanie glikokortykosteroidoterapii [4].

W rozwoju i progresji orbitopatii tarczycowej podkreśla się również rolę uwarunkowań genetycznych oraz czynników środowiskowych. Do czynników sprzyjających rozwojowi i progresji orbitopatii zalicza się między innymi palenie tytoniu oraz leczenie jodem radioaktywnym. Leczenie radiojodem (¹³¹I) pacjentów z chorobą Gravesa-Basedowa może być przyczyną orbitopatii (GO) lub jej zaostrzenia u około 15% pacjentów, podczas gdy tylko u 3% pacjentów leczonych metimazolem obserwuje się rozwój GO [2]. W opublikowanej w 2008 roku metaana-

lizie dokonano porównania wpływu różnych metod leczenia nadczynności tarczycy na rozwój i/lub progresję orbitopatii. Leczenie radiojodem wiązało się z wyższym w stosunku do leczenia tyreostatykami ryzykiem orbitopatii (RR (ryzyko względne) 4,23; 95% CI (przedział ufności) 2,04-8,77), natomiast nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do leczenia radiojodem i operacyjnego usunięcia tarczycy (RR 1,59; 95%CI 0,89-2,81) [1]. We wspomnianej metaanalizie dowiedziano również, że profilaktyczne stosowanie prednizolonu zapobiegało progresji orbitopatii u pacjentów z łagodną orbitopatią leczonych radiojodem (RR 0,03; 95% CI 0,00-0,24) [1]. Podobnie *Bartalena* i wsp. wykazali w badaniu randomizowanym, że równoczesne stosowanie glikokortykoidów zapobiegało niepożądanemu powikłaniu terapii ¹³¹I [3].

Podkreśla się również znaczenie wysokiego stężenia TSH i opóźnionego leczenia niedoczynności tarczycy po terapii jodem radioaktywnym jako czynników ryzyka progresji orbitopatii [1,4]. Obserwowano także, że stężenie trijodotyroniny (T3, triiodothyronine) > 5 nmol/l [1,1-2,5 nmol/l] przed leczeniem jodem radioaktywnym wiązało się z wyższym ryzykiem rozwoju lub pogorszenia orbitopatii w porównaniu do stężenia < 5 nmol/l (RR 5,8; 95% CI 1,5-2,28) [4]. *Bartalena* i wsp. wykazali, że u palaczy leczonych ¹³¹I ryzyko rozwoju orbitopatii jest wyższe niż u osób niepalących [4].

Cel pracy

Celem pracy jest porównanie częstości progresji objawów GO u pacjentów leczonych ¹³¹I z łagodną orbitopatią i w grupie kontrolnej.

Materiał i metody

Do grupy badanej zakwalifikowano 21 pacjentów z nadczynnością tarczycy (średnia wieku 49 ± 12,8 lat), z objawami łagodnej orbitopatii (CAS<3, NOSPECS<4 pkt). Grupę kontrolną stanowiło 18 pacjentów z chorobą *Gravesa-Basedowa* i nadczynnością tarczycy (średnia wieku 50,2±9,9 lat), bez objawów orbitopatii (CAS=0, NOSPECS ≤ 1 pkt). Wszystkich pacjentów leczono ¹³¹I. Pacjenci z orbitopatią otrzymali leczenie metyloprednizolonem (MP) przez 30 dni, w dawkach malejących począwszy od 16 mg na dobę. W odstępach czasowych 14 dni, 30 i 60 dni oraz 12 miesięcy oznaczano stężenie TSH, wolnej tyroksyny (FT4, *free thyroxine*), przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH (hTRAb, *human thyrotropin receptor antibodies*) w surowicy krwi i wykonywano badanie okulistyczne z oceną w skali CAS i NOSPECS. W opracowaniu wyników stosowano metody statystyki opisowej, test *Wilcoxon*, test *U-Manna-Whitney*'a oraz test *Fishera*.

Wyniki

Średnie stężenie TSH i FT4 przed leczeniem wynosiło w grupie badanej 0,05 ± 0,08 μU/ml i 23,7 ± 10,7 pmol/l, odpowiednio. Średnia aktywność ¹³¹I zastosowana w leczeniu wynosiła 605,0 ± 89,0 MBq. Grupa badana i kontrolna nie różniły się statystycznie pod względem wymienionych parametrów (tabela IV). Mediany stężenia hTRAb przed leczeniem w grupie badanej i kontrolnej wynosiły odpowiednio: 6,8 U/l (max 53,8; min 0,1) i 8,9 U/l (max 57,1; min 4,2) i nie różniły się statystycznie. Po 14 dniach leczenia MP mediana stężenia hTRAb w grupie badanej

Tabela III

Stopień zaawansowania orbitopatii według Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego (skala NOSPECS). Severity of Graves' orbitopathy according to American Thyroid Association (NOSPECS score).

Klasa	Nazwa angielska	Nazwa polska
0	No symptoms or signs	Brak objawów ocznych
1	Only signs	Tylko objawy przedmiotowe
2	Soft-tissues involvement	Zajęcie tkanek miękkich
3	Proptosis	Wyrzeczcz
4	Extraocular muscles involvement	Zajęcie mięśni zagłokowych
5	Comea involvement	Zajęcie rogówki
6	Sight loss	Utrata wzroku

Tabela IV

Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej przed leczeniem ¹³¹I.

Characteristics of studied and control group before ¹³¹I treatment.

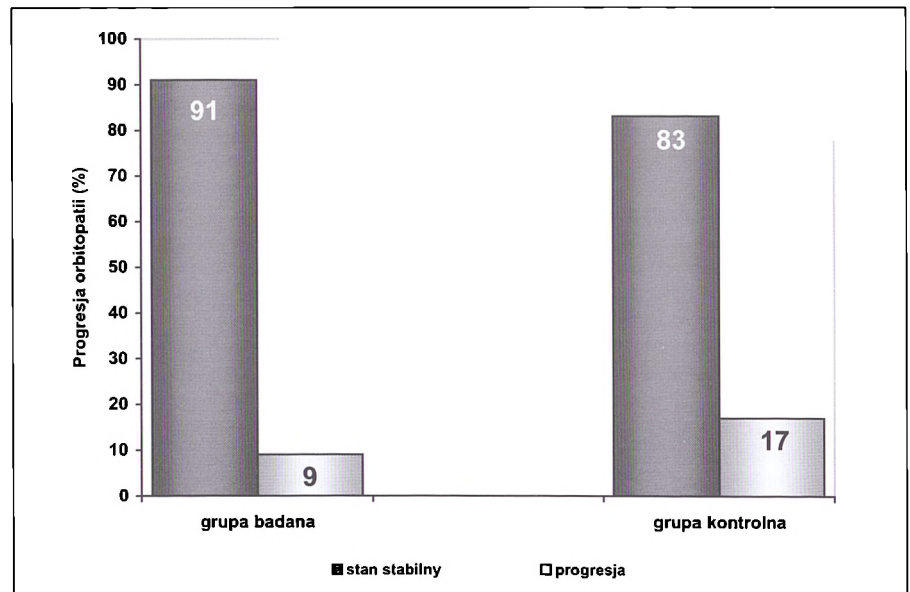
	LICZBA OSÓB N	WIEK [lata] średnia (SD)	TSH wyjściowe [mIU/ml] średnia (SD)	FT4 wyjściowe [pmol/l] średnia (SD)	TRAb wyjściowe [U/l] mediana (min; max)	Aktywność/gram tkanki [MBq/g]
GRUPA BADANA	21	49,0 (12,8)	0,05 (0,08)	23,7 (10,7)	6,8 (0,1; 53,8)	24,7 (17,6)
GRUPA KONTROLNA	18	50,2 (9,9)	0,10 (0,20)	23,1 (10,1)	8,9 (4,2; 57,1)	31,3 (12,5)
p		0,42	0,12	0,48	0,42	0,12
Wartości prawidłowe			0,30 - 4,30	11,0 - 22,0	0,0 - 1,0	

Tabela V

Porównanie mediany stężenia hTRAb w surowicy pacjentów grupy badanej i kontrolnej przed i po leczeniu ¹³¹I.

Median serum hTRAb concentration in studied and control group prior to and after ¹³¹I treatment.

	TRAb wyjściowe mediana (min; max)	TRAb 14 dni mediana (min; max)	TRAb 30 dni mediana (min; max)	TRAb 60 dni mediana (min; max)	TRAb 12 miesięcy mediana (min; max)
GRUPA BADANA	6,8 (0,1; 53,8)	4,6 (0,1; 51,1)	6,3 (1,0; 31,7)	8,3 (0,7; 16,9)	8,5 (3,0; 9,8)
GRUPA KONTROLNA	8,9 (4,2; 57,1)	7,1 (2,9; 50,0)	7,9 (4,4; 33,0)	5,1 (2,6; 30,1)	5,3 (0,6; 72,5)



Rycina 1

Ocena progresji orbitopatii po leczeniu ¹³¹I w grupie badanej i kontrolnej.

Evaluation of orbitopathy progression after ¹³¹I treatment in studied and control group.

(4,5 U/l, max 51,1; min 0,1) obniża się nieznacznie w porównaniu z grupą kontrolną (7,5 U/l, max 50,0, min 2,9). Po 60 dniach i 12 miesiącach mediany stężenia hTRAb w grupie badanej były wyższe w porównaniu

z grupą kontrolną i wyższe w porównaniu do wartości wyjściowych i wynosiły odpowiednio 8,3 U/l (max 16,9; min 0,7) i 8,5 U/l (max 9,8; min 3,0), jednak nie różniły się w sposób znamieny statystycznie (tabela V).

W grupie badanej z nadczynności tarczycy wyleczono 16/21 (76%) pacjentów, a w grupie kontrolnej 16/18 (88%) pacjentów. W czasie 12 miesięcy obserwacji w grupie badanej progresję objawów orbitopatii stwierdzono u 2 pacjentów (9%), a w grupie kontrolnej u 3 pacjentów (17%) stwierdzono nasilenie wytrzeszczu (rycina 1). W grupie badanej przed leczeniem wszystkich pacjentów (n=21) oceniono jako CAS=1, 14 pacjentów jako NOSPECS=1, a 7 jako NOSPECS=2. Po leczeniu tylko 1 pacjenta oceniono jako CAS=2; a 9 pacjentów jako NOSPECS=2. W grupie kontrolnej przed leczeniem żaden z pacjentów (n=18) nie wykazywał aktywnej GO i tylko 1 pacjentowi przypisano NOSPECS=1. Po leczeniu u 3 osób obserwowano CAS=2, u 1 osoby NOSPECS=1, u 2 osób NOSPECS=2 i u 1 osoby NOSPECS=4. Różnice w częstości progresji GO w grupie badanej i kontrolnej nie były znamienne statystycznie (test Fishera, $p>0,05$).

Dyskusja

Przedstawione przez nas wyniki leczenia radiojodem ^{131}I są zgodne z danymi z piśmiennictwa dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania ^{131}I u pacjentów z łagodną orbitopatią tarczycową [1,2,3]. Profilaktyczne zastosowanie glikokortykosteroidoterapii zapobiega progresji objawów GO oraz, co również bardzo istotne, nie wpływa na skuteczność terapii radiojodem. Ważna jest natomiast częsta kontrola pacjentów, szczególnie grupy chorych z łagodną orbitopatią, po terapii jodem radioaktywnym, celem odpowiednio szybkiego wdrożenia terapii substytucyjnej w przypadku wystąpienia niedoczynności tarczycy [1,4]. W randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność trzymiesięcznego profilaktycznego stosowania glikokortykosteroidów w przypadku pacjentów z łagodną orbitopatią tarczycową leczonych radiojodem. Jednak według aktualnych zaleceń ekspertów Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Tarczycowej (EUGOGO) profilaktyka trwająca 1-2 miesiące wydaje się być równie skuteczna i obciążona mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań związanych ze stosowaniem steroidoterapii [2]. Prowadzona przez nas roczna obserwacja pacjentów, u których stosowano miesięczną profilaktykę steroidową, wskazuje na jej skuteczność w zapobieganiu progresji orbitopatii, choć z pewnością liczebność obserwowanej grupy może być pewnym czynnikiem ograniczającym wnio-

skowanie.

Profilaktyczne stosowanie glikokortykosteroidów u pacjentów z łagodną orbitopatią leczonych radiojodem jest obecnie zalecane w większości ośrodków specjalistycznych. Dyskusyjne jest natomiast stosowanie profilaktyki steroidowej u pacjentów z chorobą *Gravesa-Basedowa*, kierowanych do leczenia ^{131}I , u których przed terapią nie stwierdzono żadnych objawów orbitopatii. Obecnie nie zaleca się profilaktycznego stosowania glikokortykosteroidów w tej grupie pacjentów [2]. Jednak podkreśla się wagę dodatkowych czynników ryzyka, które łącznie ze stosowaną terapią radiojodem, mogą zwiększać ryzyko rozwoju orbitopatii. Do czynników tych zalicza się palenie tytoniu oraz rozwój niedoczynności tarczycy po leczeniu ^{131}I [2,3]. Eksperti EUGOGO stoją na stanowisku, że w przypadku pacjentów palących kierowanych do leczenia radiojodem powinno się rozważyć profilaktyczne zastosowanie steroidów, pomimo braku objawów orbitopatii [2,3]. Taką profilaktykę powinno się rozważyć również w sytuacji, kiedy współistnieje kilka czynników ryzyka rozwoju orbitopatii [3]. W naszym badaniu żaden z pacjentów, u których doszło do rozwoju orbitopatii (grupa kontrolna, która nie otrzymywała profilaktycznej steroidoterapii) lub progresji orbitopatii (grupa leczona MP), nie palił papierosów.

Konieczność częstej kontroli funkcji tarczycy po leczeniu radiojodem, w związku z niekorzystnym wpływem niedoczynności tarczycy na stan narządu wzroku u pacjentów z chorobą *Gravesa-Basedowa*, dotyczy oczywiście nie tylko pacjentów z już istniejącą orbitopatią, ale również tej grupy, u której przed terapią radioizotopową nie występowały objawy orbitopatii. Istotne znaczenie dla ryzyka rozwoju lub progresji orbitopatii ma również stężenie hormonów tarczycy (szczególnie trijodotyroniny) w surowicy krwi oraz miano hTRAb przed leczeniem [2,3]. W obserwowanej przez nas grupie badanej pacjentów u jednej z dwóch osób, u których doszło do progresji orbitopatii, stwierdzano wysokie stężenie wolnej tyroksyny bezpośrednio przed leczeniem ^{131}I (FT4 31,3 pmol/l). W grupie kontrolnej (która nie otrzymywała profilaktycznej steroidoterapii), u jednej z trzech pacjentek, u których doszło do rozwoju orbitopatii, stwierdzono bezpośrednio przed leczeniem wysokie stężenie wolnej trijodotyroniny (FT3 9,5 pmol/l), przy stężeniu FT4 bliskim górnej granicy normy (FT4 20,6 pmol/l), a u

dwóch z nich obserwowano wysokie miano przeciwciał hTRAb: 17,2 $\mu\text{IU/ml}$ oraz 57,1 $\mu\text{IU/ml}$. Ze względu na wysoką częstość występowania zmian ocznych w przebiegu choroby *Gravesa-Basedowa* (GO rozwija się u ok. 50% pacjentów) oraz naturalny przebieg orbitopatii, trudno jednoznacznie ustalić, czy pojawienie się objawów GO u 3 osób, z grupy kontrolnej (n=18), które nie otrzymywały profilaktycznej steroidoterapii, miało bezpośredni związek ze stosowanym leczeniem radiojodem ^{131}I . Istnieją doniesienia sugerujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktycznej krótkotrwałej steroidoterapii u pacjentów z chorobą *Gravesa-Basedowa* poddawanych terapii ^{131}I , również w sytuacji braku objawów orbitopatii [5]. Jednakże ustalenie jednoznacznego zalecenia wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych.

Wnioski

Leczenie radiojodem ^{131}I z profilaktycznym zastosowaniem metyloprednizolonu pacjentów z łagodną orbitopatią jest skuteczne i nie powoduje nasilenia objawów GO w porównaniu z grupą kontrolną.

Po 12 miesiącach obserwacji pacjentów leczonych ^{131}I , zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej stwierdzono długotrwałe podwyższenie stężenia hTRAb w surowicy krwi, bez względu na stopień nasilenia GO i stosowane leczenie profilaktyczne glikokortykosteroidami.

Piśmiennictwo

1. Acharya S.H., 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.
2. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A.J. et al.: Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008, 18, 333.
3. Bartalena L.: Editorial: glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 5497.
4. Bartalena L., Tanda M.L.: Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360, 994.
5. Dederichs B., Dietlein M., Jenniches-Kloth B. et al.: Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism in patients without pre-existing ophthalmopathy: can glucocorticoids prevent the development of new ophthalmopathy? *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2006, 114, 366.
6. The European Group of Graves' Orbitopathy, Perros P., Baldeschi L., Boboridis K. et al.: A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *Eur. J. Endocrinol.* 2006, 155, 207.
7. Sisson J.C., Schipper M.J., Nelson C.C. et al.: Radioiodine therapy and Graves' ophthalmopathy. *J. Nucl. Med.* 2008, 49, 923.