

Клиничка процена знакова и симптома Грејвсове офталмопатије

Мирјана А. Јанићијевић-Петровић¹, Татјана Шаренац¹, Сунчица Срећковић¹,
Катарина Јанићијевић², Марко Петровић², Дејан Вуловић²

¹Клиника за офталмологију, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

²Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Грејвсова офталмопатија је аутоимунско обољење које је у директној вези са дисфункцијама штитасте жлезде. Код око половине болесника са Грејвсовом болешћу јављају се промене на оку. Оне настају услед инфилтрације ретробулбарног масног ткива и екстраокуларних мишића запаљењским ћелијама. Ултразвучни преглед орбите даје податке о стању ретробулбарног масног ткива и дебљини екстраокуларних мишића.

Циљ рада Циљ рада је био да се покаже клинички значај ултразвучног прегледа орбите у дијагностици током клиничког праћења болесника са Грејвсовом офталмопатијом.

Методе рада У периоду 2008–2010. године у Клиници за офталмологију Клиничког центра у Крагујевцу прегледана су 154 болесника са Грејвсовом офталмопатијом. Офталмолошки преглед болесника је обухватио: испитивање оштрине вида (Снеленове таблице), биомикроскопски преглед, апланациону тонометрију, директну и индиректну офталмоскопију, тест на суво око и егзофталмометрију (Хертел). Ултразвучни преглед орбите и мерење екстраорбиталних мишића вршени су Б-скеном.

Резултати Обољење је било чешће код жена старих 36–45 година (79,87%). Највећи број је имао хипертиреозидизам (54,55%). У односу на трајање болести, најчешћи су били следећи клинички знаци: обострана птоза, хемоза вежњача и периорбитални едем. Подаци показују да је највећи број болесника имао увећан медијални прави мишић.

Закључак Грејвсова офталмопатија је најчешћи знак обољења штитасте жлезде. Ехографским прегледом орбите уочен је проширен ехограм и измерена дебљина екстраокуларних мишића. Компјутеризована томографија и магнетна резонанција се примењују код болесника с недовољно испољеном клиничком сликом обољења. Предности ултразвучног прегледа били су: лакоћа извођења, комфор за болесника, кратко трајање прегледа и могућност понављања испитивања.

Кључне речи: Грејвсова офталмопатија; ултразвук; екстраокуларни мишићи

УВОД

Грејвсова (*Graves*) офталмопатија је аутоимунско обољење које је у директној вези са дисфункцијама штитасте жлезде, као што су Грејвсов хипертиреозидизам (80%), Хашимотов (*Hashimoto*) тироидитис (10–15%) и неклассификовани поремећаји функције штитасте жлезде (5%) [1].

Најчешћи клинички знак је обострана птоза, углавном код одраслих особа [2]. Код око половине болесника са Грејвсовом болешћу испољавају се промене на очима [3]. Оне настају услед инфилтрације ретробулбарног масног ткива и екстраокуларних мишића запаљењским ћелијама. Од осталих клиничких знакова заступљени су: протрузија булбуса, ретракција капака, периорбитални едем, двослика, конјунктивална хиперемја и оптичка неуропатија са смањењем оштрине вида. Клиничким прегледом екстраокуларних мишића добијају се подаци важни за дијагностиковање обољења и клиничко праћење развоја болести. У ту сврху примењују се ултразвучни преглед орбите, магнетна резонанција (*MRI*) и компјутеризована томографија (*CT*). Ултразвучни преглед орбите пружа податке о стању ретро-

булбарног масног ткива, дебљини екстраокуларних мишића и фибрози ових ткива.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се покаже клинички значај ултразвучног прегледа орбите у дијагностиковању и клиничком праћењу болесника са Грејвсовом офталмопатијом.

МЕТОДЕ РАДА

Од 1. јануара 2008. до 31. децембра 2010. године у Клиници за офталмологију Клиничког центра у Крагујевцу прегледана су 154 болесника (308 очију) са Грејвсовом офталмопатијом. Испитаника женског пола било је 132, а мушког 22. Болесници су имали између 16 и 65 година, у просеку 40,5 година ($\pm 0,75$). Контролну групу је чинило 40 испитаника сличних по старости (просечно 42 године) и другим параметрима са групом болесника. Испитаници су одабрани по принципу серијског узорка референтног подручја. Болесници са Грејвсовом офталмопатијом су сврстани у три групе у зави-

Correspondence to:

Mirjana A. JANIĆIJEVIĆ-PETROVIĆ
Kneza Miloša 3-1
34000 Kragujevac
Srbija
mira.andreja@yahoo.com

ности од трајања обољења: I група – мање од годину дана (45%); II група – од годину до две (35%); III група – дуже од две године (20%).

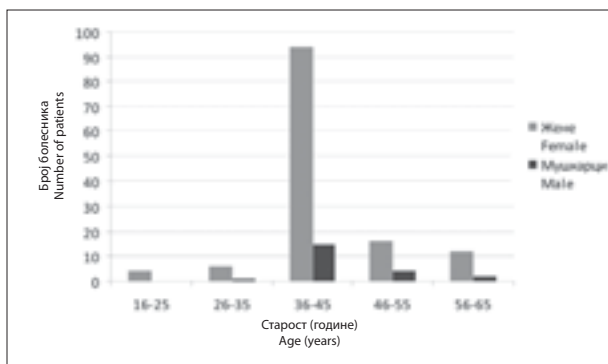
Код 56% болесника постављена је дијагноза хипертиреозидизма, код 13% хипотиреозидизма, код 21% забележено је еутиреозидно стање, а код 10% је утврђен Хашимотов тиреоидитис.

Офталмолошки преглед болесника је обухватио: испитивање субјективне оштрине вида (Снеленове таблице), биомикроскопски преглед и апланациону тонометрију, директну и индиректну офталмоскопију, испитивање квалитета сузног филма и егзофталмометрију (Хертел). Ултразвучни преглед орбите је рађен Б-скеном ултразвучног апарата (*Philips – mode LPC, 2009-51, PV International Compact V+Class, type B*; сонде – *Quntel medical B1, од 10 MHz*).

РЕЗУЛТАТИ

Током трогодишњег периода на нашој клиници су прегледана 154 болесника са Грејвсовом офталмопатијом. Највећи број болесника чиниле су жене (132), а разлика је била статистички значајна ($\chi^2=54,961$; $p<0,01$).

Расподела испитаника према старости показала је статистички значајну разлику ($\chi^2=284,506$; $p<0,01$), а највише испитаника било је из старосне групе 36–45 година (Графикон 1).



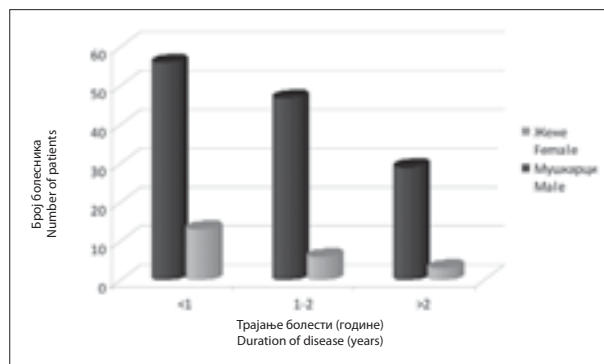
Графикон 1. Расподела болесника према старосним групама
Graph 1. Distribution of the patients by age groups

И у погледу трајања болести забележена је статистички значајна разлика ($\chi^2=13,416$; $p=0,01$). Највише је било болесника код којих је болест трајала краће од годину дана, а најмање оних који су боловали дуже од две године (Графикон 2).

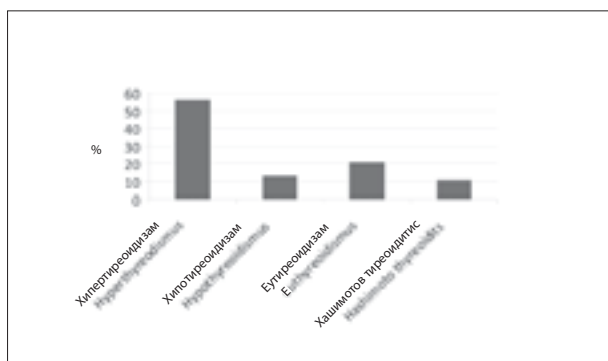
Статистички значајна разлика је утврђена и када је реч о основној дијагнози ($\chi^2=81,740$; $p<0,01$). Наиме, највећи број испитаника боловао је од хипертиреозидизма, а следе их оболели од еутиреозидизма (Графикон 3).

Оштрина вида болесника била је у распону од 0,5 до 1,0. Већина болесника (144) имала је нормалну видну оштрину.

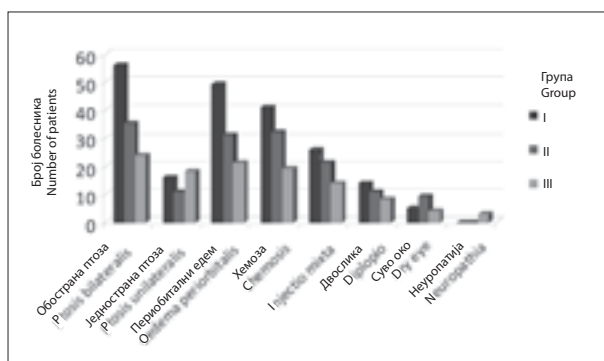
Прегледом предњег очног сегмента код 76% болесника уочена је обострана птоза, а разлика међу групама била је статистички значајна ($\chi^2=13,791$; $p=0,001$). Овај симптом је био најчешћи код испитаника код којих је болест трајала краће од годину дана (Графикон 4). Једнострана птоза је забележена код 24% болесника ($\chi^2=1,733$; $p=0,420$) и била је подједнако заступљена по групама (Графикон 4). Периорбитални едем је установљен код 66% испитаника са статистички значајном разликом међу групама ($\chi^2=11,960$; $p=0,003$), а најчешћи је био код испитаника прве групе (Графикон 4). Без обзира на групну припадност, најчешћи клинички симптом била је обострана птоза; следе периорбитални едем и хемоза вежњаче ($\chi^2=122,834$; $p<0,01$). Остали клинички симптоми били су ређи: хемоза вежњаче – 62%, хиперемија – 44%, двослика – 18%, суво око – 14% (Графикон 4).



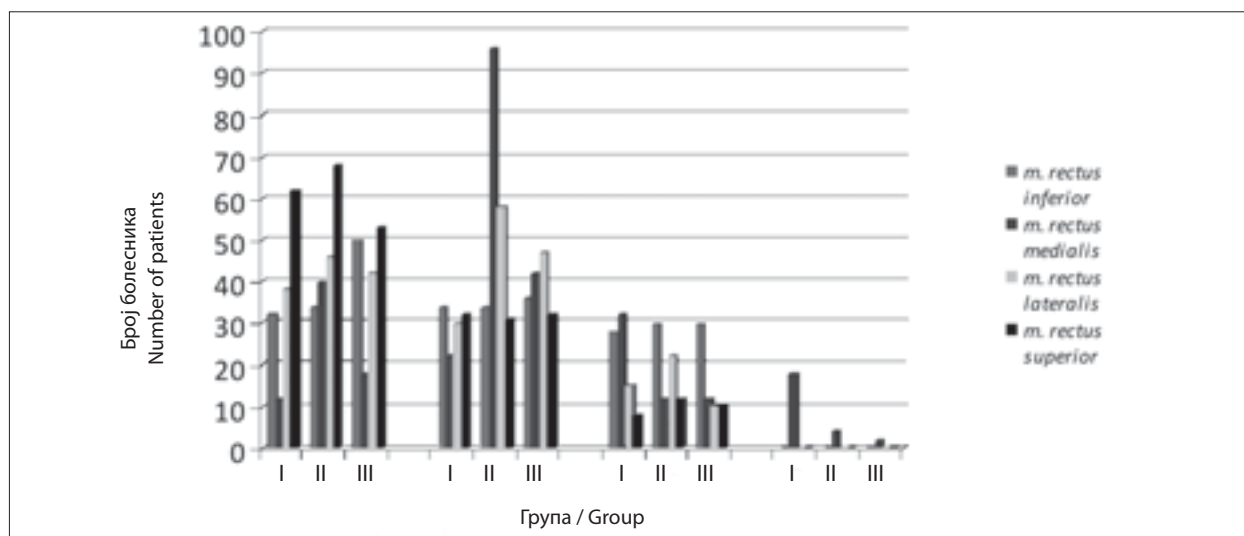
Графикон 2. Расподела болесника према полу и трајању болести
Graph 2. Distribution of the patients by sex and duration of disease



Графикон 3. Процент болесника са различитим обољењима штитасте жлезде
Graph 3. Percentage of the patients with different thyroid disease



Графикон 4. Учесталост клиничких симптома по групама болесника
Graph 4. Distribution of clinical symptoms by groups of patients



Графикон 5. Задебљање мишића по групама болесника
Graph 5. Thickness of the extraocular muscle by groups of patients

Офталмоскопски преглед је указао на промене на папили очног нерва код само три болеснице с ослабљеним видом и исхемијским отоком главе очног живца. Интраокуларни притисак је био повишен ($>22 \text{ mm Hg}$) код 15% болесника.

Егзофталмометријска мерења су била у распону од 15 до 26 mm (просечно 20,83 mm). Протрузија булбуса већа од 16 mm забележена је код 72% болесника. Асиметрија протрузије булбуса већа од 3 mm утврђена је код 23% испитаника. У контролној групи вредности егзофталмометријских мерења биле су од 13 до 17 mm (просечно 15 mm).

Класификација задебљања екстраокуларних мишића извршена је помоћу Осоинигове (*Ossoinig*) скале [4]: $<4,5 \text{ mm}$ – нису увећани; $4,5\text{--}5,5 \text{ mm}$ – благо увећани; $5,5\text{--}6,5 \text{ mm}$ – умерено увећани; $>6,5 \text{ mm}$ – изражено увећани мишићи (Графикон 5). У групи испитаника код којих је болест трајала до годину дана утврђена је статистички значајна разлика у дебљини екстраокуларних мишића ($\chi^2=82,545$; $p<0,01$), где је најчешће био задебљан горњи прави мишић у категорији $<4,5 \text{ mm}$, затим латерални у категорији $<4,5 \text{ mm}$ и доњи прави мишић у категорији $4,5\text{--}5,5 \text{ mm}$ (Графикон 5). У групи испитаника код којих је болест трајала између једне и две године такође је уочена статистички значајна разлика у дебљини екстраокуларних мишића ($\chi^2=203,869$; $p<0,01$); највише је био задебљан медијални прави мишић у категорији $4,5\text{--}5,5 \text{ mm}$, затим горњи прави мишић у категорији $<4,5 \text{ mm}$, па латерални прави мишић у категорији $4,5\text{--}5,5 \text{ mm}$ (Графикон 5). У групи испитаника код којих је болест трајала дуже од две године такође је постојала статистички значајна разлика ($\chi^2=121,714$; $p<0,01$) са најчешћим задебљањем горњег правог мишића у категорији $<4,5 \text{ mm}$, затим доњег правог мишића у категорији $<4,5 \text{ mm}$ и латералног мишића у категорији $4,5\text{--}5,5 \text{ mm}$ (Графикон 5).

Клинички значајно увећање мишића ($>4,5 \text{ mm}$) забележено је код 62% очију, и то за доњи и медијални прави мишић, код 59,09% очију за латерални мишић и

код 40,58% очију за горњи прави мишић. Највећи број је имао благо задебљање медијалног правог мишића (51,95%), затим латералног (43,83%), доњег (33,76%) и горњег (30,84%). Умерено задебљање мишића било је највеће код медијалног правог мишића (28,58%), затим код доњег (18,8%), латералног (15,26%) и горњег (9,74%), док је изражено задебљање било заступљено код медијалног правог мишића.

Просечна дебљина медијалног правог мишића била је $5,2\pm 0,6 \text{ mm}$, латералног $4,2\pm 0,2 \text{ mm}$, доњег $4,0\pm 0,2 \text{ mm}$ и горњег $3,8\pm 0,1 \text{ mm}$.

Збир дебљине свих мишића у групи са Грејвсовом офталмопатијом био је већи од 17,00 mm код 65% очију (у просеку $19,2\pm 1,5 \text{ mm}$), док је у контролној групи био од 10 до 17 mm (у просеку $15,8\pm 1,8 \text{ mm}$).

Разлика већа од 0,4 mm у дебљини мишића парног ока забележена је код доњег и медијалног правог мишића код 148 очију. Разлика у дебљини већа од 0,5 mm забележена је на медијалном правом мишићу 121 ока, док је разлика већа од 0,8 mm уочена код горњег ректуса 42 ока.

Код три болеснице које су имале знаке Грејвсове офталмопатије, али су биле еутироидне, урађена су дупунска дијагностичка испитивања (*MRI*, *CT*), која су показала да је реч била о еутироидном облику болести.

ДИСКУСИЈА

У студији су анализирани подаци добијени клиничким прегледом болесника са Грејвсовом офталмопатијом. С обзиром на велики број оболелих особа, важни су били клиничка опсервација испитаника у погледу дијагностике и оцене после постизања еутироидног статуса и праћење болести. Неопходно је да истакнемо оптималан клинички значај ултразвучног прегледа, који је у већини случајева решавао дијагностичке дилеме. Он је доступан, лак за примену и исплатив клиничко-дијагностички поступак.

Обољење је у нашој студији било чешће код особа женског пола (79,87%), што је у складу с наводима из литературе, где је однос болесника мушког и женског пола 1:4 [5]. Већина болесника имала је између 36 и 45 година, док је најмање било оболелих у узрасној групи 16–25 година, међу којима није било особа мушког пола. Вирзинга (*Wiersinga*) и Барталена (*Bartalena*) [5] наводе да је највећи број оболелих у петој деценији живота. Ова разлика у старосној доби може да се припише познатом активно-стресном начину живота болесника у нашем региону последње деценије. Стресовима су биле више изложене младе жене.

Највећи број оболелих особа се јавио на преглед у првој години од почетка болести, што указује на добро организовану секундарну и терцијарну здравствену заштиту.

Код 54,55% болесника дијагностикован је хипертиреозидизам, што је у складу с резултатима литванских аутора (51,84%) [6]. Међу болесницима било је најмање оних који су имали Хашимотов тиреоидитис. Наши подаци такође показују да је хипертиреозидизам био најчешћи узрок настанка Грејвсове офталмопатије.

У односу на трајање болести, најчешћи клинички знаци били су обострана птоза, хемоза вежњача и периорбитални едем, што је у складу с резултатима истраживања аутора из Литваније [6]. Једнострана птоза је била чешћа код болесника код којих је болест трајала дуже од две године. Подаци показују да не постоји статистички значајна разлика у погледу расподеле болесника са сувим оком и појавом двослике. Оптичка неуропатија се појавила само код три болеснице код којих је болест трајала дуже од две године, што показује да је последица увећаног масног ткива и фиброзе екстраокуларних мишића. Ова запажања су у складу с подацима из литературе [7].

У првој групи испитаника најчешће је био задебљан горњи прави мишић у категорији <4,5 mm, затим латерални у категорији <4,5 mm и доњи у категорији 4,5–5,5 mm, а разлика у дебљини екстраокуларних мишића била је статистички значајна ($\chi^2=82,545$; $p<0,01$).

У другој групи испитаника најчешће је био задебљан медијални прави мишић у категорији 4,5–5,5 mm, горњи прави мишић у категорији <4,5 mm и латерални прави мишић у категорији 4,5–5,5 mm, а разлика је и овде била статистички значајна ($\chi^2=203,869$; $p<0,01$). У трећој групи испитаника најчешће је био задебљан горњи прави мишић у категорији <4,5 mm, затим доњи прави мишић у категорији <4,5 mm и латерални мишић у категорији 4,5–5,5 mm; разлика је такође била статистички значајна ($\chi^2=121,714$; $p<0,01$). Резултати указују на чињеницу да у првој години болести највећи број испитаника има клинички значајне промене на доњем, у другој години болести на медијалном, а у трећој години на горњем правом мишићу, што је у складу с подацима из светске и наше литературе [6, 7].

Средња дебљина унутрашњег правог мишића код испитаника наше студије била је 5,51 mm, доњег мишића 5,1 mm, а спољашњег 4,9 mm. Ови резултати су слични налазима истраживања других аутора [6, 7, 8]. Забележено је статистички значајно увећање унутрашњег, доњег и латералног правог мишића, док увећање горњег правог мишића није било статистички значајно. Збир дебљине мишића парног ока није статистички био значајан у односу на контролну групу, што је у складу с подацима из литературе [9, 10].

ЗАКЉУЧАК

Грејвсова офталмопатија је најчешћи знак обољења штитасте жлезде чију дијагнозу, клиничко праћење и исход лечења је могуће вршити ултразвучним прегледом орбите, који је саставни део офталмолошког клиничког прегледа. Предности ултразвука су у лакоћи примене, комфору за болеснике, кратком трајању прегледа и могућности понављања испитивања. Наша студија показује да је хипертиреозидизам најчешћи узрок настанка Грејвсове офталмопатије, а да су од клиничких знакова најчешћи били обострана птоза, хемоза вежњача и периорбитални едем.

ЛИТЕРАТУРА

- Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev.* 1993; 14:747-93.
- Weetman AP. Graves disease. *N Eng J Med.* 2000; 343(17):1236-48.
- Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2003; 24(6):802-35.
- Ossoinig KC. The technique of measuring extraocular muscles. In: Gernet H, editor. *Diagnostica Ultrasonica in Ophthalmologia.* Muenster: Remy; 1979.
- Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002; 12:855-60.
- Jankauskiene J, Imbrasiene D. Investigation of ocular changes, extraocular muscle thickness, and eye movement in Graves' ophthalmopathy. *Medicina (Kaunas).* 2006; 42(11):900-3.
- Jovanović M. Grejvsova oftalmopatija: dijagnostika i lečenje. Beograd: Politop-p; 1996.
- Stefanović I, Stanojević-Paović A, Antunović V. Odnos debljine retrobularnog dela vidnog živca mereno ultrazvukom i stepen prominencije papile kod staze papile vidnog živca. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134(11-12):479-81.
- Stefanović I, Paović J, Kovačević I, Paović P. Debljina retrobularnog dela vidnog živca kod Grejvsove oftalmopatije merena ultrazvukom. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(5-6):230-3.
- Golubović Š, Vlaški T. Primena ultrazvuka u dijagnostici i praćenju endokrine orbitopatije. *Med Pregl.* 2010; 64(3-4):241-8.

Clinical Evaluation of Graves Ophthalmopathy

Mirjana A. Janićijević-Petrović¹, Tatjana Šarenac¹, Sunčica Srećković¹, Katarina Janićijević², Marko Petrović², Dejan Vulović²

¹Clinic of Ophthalmology, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

²Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Graves ophthalmopathy is an autoimmune disease, which is the consequence of thyroid dysfunction. Ocular manifestations occur in 50% of patients with Graves disease. The changes occur due to the inflammatory cell infiltration of retrobulbar fat tissue and extraocular muscles. Ultrasonography of eye orbit provides important information about the condition of retrobulbar adipose tissue and the thickness of extraocular muscles.

Objective The aim of our study was to show the clinical significance of orbital ultrasonography in the diagnostics and follow-up of patients with Graves disease.

Methods The authors examined 154 patients with Graves ophthalmopathy at the Clinic of Ophthalmology of the Clinical Centre in Kragujevac during the period 2008–2010. Ophthalmological examination included visual acuity testing (Snellen chart), biomicroscopy and applanation tonometry, direct and indirect ophthalmoscopy, dry eye testing and exophthalmo-

metry (Hertel). Orbital ultrasonography examination and extra-orbital muscle measurement was done by ultrasound B-scan.

Results The disease was more frequent in women (79.87%) aged from 36–45 years. Most patients had hyperthyroidism (54.55%). In relation to the duration of the disease, the most frequent clinical signs were bilateral ptosis, conjunctival chemosis and periorbital edema. According to our data the highest number of patients had enlarged medial straight muscle.

Conclusion Graves ophthalmopathy is the most frequent sign of thyroid disease. By orbital ultrasonography we detected extended echogram and measured the thickness of the extraocular muscle. Computerized tomography and magnetic resonance scan were utilized for cases of insufficiently manifested clinical signs of the disease. The advantages of ultrasonography lie in easy handling, patients' comfort, short time of examination and possibilities of repetition.

Keywords: Graves ophthalmopathy; ultrasonography; extraocular muscles

Примљен • Received: 22/02/2011

Прихваћен • Accepted: 22/03/2011