

بیماری چشمی تیروئید

مترجم: دکتر محمود حسن‌زاده: فلوشیپ استرابیسم و اکولوپلاستیک- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
* این مقاله ترجمه‌ای از مقاله "Thyroid Eye Disease" از مجموعه Focal Points سال ۲۰۱۰، دوره ۲۸، شماره ۱۰ می‌باشد.

مقدمه

بیماری چشمی تیروئید (TED)، اختلال التهابی خودایمنی بافت‌های نرم اربیت می‌باشد، ولی تاکنون علت ایمنولوژیک آن به درستی مشخص نشده است. در این بیماری، تاثیرات شاخصی بر ساختار اربیتال ایجاد می‌شود از جمله رتراکسیون پلک (عقب کشیدن شدن پلک‌ها)، تاخیر پلک، لاگوپتالموس (عدم توانایی بستن کامل چشم‌ها)، پروپتوز (بیرون‌زدگی چشم‌ها از جلو)، میوپاتی محدود چشمی و نوروپاتی چشم. TED یا بیماری چشمی تیروئید، با نام‌های افتالموپاتی تیروئید، TAO، بیماری اربیتوپاتی و یا افتالموپاتی گریوز نیز عنوان می‌شود.

تیروئید در اکثر افراد مبتلا به این بیماری، پرکار است اگرچه برخی از افراد درگیر تیروئیدیت هاشیماتو (۳ درصد) یا کم‌کاری تیروئید (۱ درصد) می‌باشند. گاهی علائم چشمی تیروئید بدون اختلال تیروئید بروز می‌یابد، شرایطی که با عنوان بیماری‌های خطرناک یوتیروئید (۶ درصد) شناخته می‌شوند. در این حالت، جریان بالینی جدا از وضعیت تیروئید پیش‌رفت می‌کند و یافته‌ها میان دو چشم اغلب نامتقارن می‌باشند. حداکثر در ۲۰ درصد بیماران مبتلا به گریوز، بیماری چشمی شدید و در ۸۰ درصد موارد، بیماری خیلی خفیف بوده و یا فاقد علامت می‌باشند. این بیماری در زنان ۵ برابر مردان روی می‌دهد و هر سال در ۱۶ نفر از هر ۱۰۰ هزار زن و ۳ نفر از هر ۱۰۰ هزار مرد بروز می‌یابد. برای بروز این بیماری ۲ قله سنی وجود دارد. نقطه اوج بروز این بیماری در زنان سنین ۴۴-۴۰ سالگی و ۶۴-۶۰ سالگی است. این بیماری در مردان به طور متوسط ۵ سال دیرتر از زنان روی می‌دهد.

بیماری‌زایی

نظریه پیشین ایمنی‌شناسی TED (تصویر ۱) روی هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH-R) متمرکز می‌باشد که با آنتی‌ژن‌های TSH-R نمایان شده روی فیبروبلاست اربیتال واکنش متقاطع دارد. این فیبروبلاست‌های اربیتال به عنوان سلول‌های تاثیرگذار و مهم می‌توانند به سلول‌های چربی یا میوفیبروبلاست تغییر یابند، هم‌چنین تنظیم TSH-R، تولید هیالورونات و کنترل واکنش‌های

ایمنی توسط تولید سیتوکین‌ها را به عهده دارند. فعالیت بالینی در TED به افزایش سطح پادتن TSH-R در گردش و هم‌چنین افزایش آنتی‌ژن‌های TSH-R که روی چربی و بافت‌های اربیت بروز می‌یابند مربوط می‌شود. ایمنولوگوبولین‌های تحریک‌کننده تیروئید، لیپوژن و تولید گلیکوزآمینوگلیکان هیدروفیلیک را افزایش می‌دهند. نتیجه این واکنش سلولی، افزایش میزان بافت‌های نرم در محدوده اربیت استخوانی است. واکنش‌های ایمنی‌شناسی بیش‌تر از طریق لنفوسیت‌های T فعال شده، لنفوسیت‌های B، سلول‌های پلاسما و سلول‌های توده‌ای میان اربیت روی می‌دهند. سیتوکین‌هایی که توسط سلول‌های T ارایه می‌شوند التهاب ناحیه اربیتال را شدت می‌بخشند. این موارد شامل اینترفرون- γ (IFN- γ)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α)، اینترلوکین-۱ (IL-۱) و اینترلوکین-۲ (IL-۲) می‌باشند. سطح سیستمیک اینترلوکین-۶ (IL-۶) و IFN- γ القابذیر کم‌کوین (CXCL۱۰) نیز در TED افزایش می‌یابند و ممکن است موجب تشدید بیماری شوند. شواهد اخیر به وجود آنتی‌ژن‌ها در بیماری‌زایی TED اشاره دارند. هم‌چنین خودپادتن‌های در حال گردش ممکن است شناخته شوند و مانند گیرنده فاکتور رشد با انسولین واکنش نشان دهند. IGF-1R هم مانند TSH-R روی فیبروبلاست‌های اربیتال بیماران TED با تراکم زیاد وجود دارند و نقش عمده‌ای در واکنش‌های سیتوکین به عهده دارد. IGF-1R هنگامی که تحریک می‌شود، تولید اینترلوکین-۱۶ که عامل کموتاکتیک است را افزایش می‌دهد. پلی‌مورفیسم‌های موجود در ژن برای IL-۱۶ و گیرنده اینترلوکین-۲۳ به عنوان تنوع ژنتیکی که به آشکار کوچک التهابی TED فرستاده می‌شود، مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

تظاهرات بالینی

تصاویر ۵-۲ مبتلایان به بیماری چشمی تیروئید را نمایش می‌دهند. یافته‌های بالینی کلاسیک شامل رتراکسیون پلک، بیرون‌زدگی غیرطبیعی چشم (اگزوفتالموس)، محدودیت عضلات خارج چشمی و اختلال عصب چشم می‌باشد. ویژگی‌های دیگر شامل تاخیر پلک، لاگوپتالموس، هیپرمی ملتحمه روی محل

سالمندان که بیش تر مرد هستند، محدودیت تحرک دارند و با احتمال بیش تری به نوروپاتی چشمی مبتلا می‌باشند.

آزمایش تشخیصی

در ارزیابی بیمارانی که احتمال بروز بیماری چشمی تیروئید را دارند، آزمایش و رادیوگرافی اطلاعات کافی را جهت تشخیص بیماری فراهم می‌کنند. پرکاری تیروئید ممکن است با سطوح تری‌یدوتیرونین (T3)، تیروکسین (T4) و میزان TSH مشخص شود. اگر بیماری یوتیروئید باشد، علیرغم شک بالینی بالا، میزان پادتن‌ها در مقابل TSH-R، تیروگلوبولین یا پراکسیداز تیروئید ممکن است تشخیصی باشند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که پادتن‌های سرم روی عضله چشم و آنتی‌ژن‌های غشای فیبروبلاست اربیتال، در مرحله فعال TED افزایش می‌یابد. استفاده از آن‌ها به عنوان ابزار بالینی و تشخیصی تحت بررسی است. اسکن توموگرافی و MRI مهم‌ترین روش‌های تصویربرداری اربیتال در TED می‌باشند. یافته‌های بالینی شامل افزایش اندازه دوکی‌شکل ماهیچه‌های خارج چشمی با باریک شدن تاندون‌ها می‌باشد (تصویر ۶). CT در تعیین فشردگی بافت نرم نوک اربیتال بسیار کمک‌کننده بوده که ممکن است با اختلال عصب چشم در ارتباط باشد. همین مساله اطلاعاتی را در مورد آناتومی استخوان اربیت و سینوس‌های پارانازال که در طراحی تقلیل فشار مورد استفاده قرار می‌گیرند، فراهم کرده است. MRI داده‌های بیش تری را در مورد بافت‌های نرم اربیتال ارائه می‌کند. ادم عضلات چشمی ممکن است در تصویر T2 مشخص باشد که در نشان دادن مرحله التهاب در مقابل مرحله فیروتیک میوپاتی کمک‌کننده می‌باشد. وقتی در TED فعال گادولینیوم مورد استفاده قرار می‌گیرد، افزایش جذب قابل توجه در بافت‌های ملتهب مشاهده می‌شود. توالی‌های کوتاه بهبود نقطه مقابل کشیدگی (STIR)، میزان آب را مشخص می‌کند و Cine-MRI ظرفیت عضله را در مرحله فعال بیماری نشان می‌دهد.

درمان

درمان TED بر اساس طبیعت بیماری، شدت علائم و مرحله بالینی در افراد مختلف، متفاوت می‌باشد. هدف از درمان در مرحله التهاب حاد، کنترل علائم و حفظ دید است. با پیش‌رفت عوامل تعدیل‌کننده ایمنی، هدف شامل درمان التهاب و ممانعت از فیبرولیز نیز می‌شود. شدت بیماری با حصول وضعیت یوتیروئید و قطع استعمال سیگار کاهش می‌یابد. خوشبختانه اکثر بیماران فقط نیازمند درمان دارویی با لوپریکانت چشم می‌باشند. در موارد شدید

اتصال عضله راست افقی به استخوان، مقاومت در جابه‌جایی کره چشم به خلف و کراتوکونژنکتیویت لیمبوس فوقانی می‌باشد. در طول دوره این بیماری، رتراکسیون پلک در ۹۰ درصد و اگزوفتالموس در ۶۰ درصد از بیماران بروز می‌یابند. ترکیب این دو مورد می‌تواند منجر به ظاهر شدن خون در صلبیه یا التهاب قرنیه شود. علائم شایع آن شامل درد چشم، خشکی چشم‌ها، اشک ریزش، نورگریزی و دید تیره می‌باشد. در ۴۰ درصد از بیماران، دوبینی در اثر میوپاتی وجود دارد. ممکن است در این بیماری IOP افزایش یابد و حتی اغلب بالاتر از موقعیت نگاهی است که عضلات چشمی را تنگ و فشرده می‌کند. فشردگی عصب بینایی یا عروق خون‌رساننده آن روی نوک اربیتال در اثر نوروپاتی چشمی مربوط به تیروئید ایجاد می‌شود که در ۶ درصد از بیماران رخ می‌دهد. با این که اندازه عضله خارج چشمی نقش مهمی در فشردگی نوک اربیتال بازی می‌کند، فشار داخل چشم هنگامی که ساختار آن مانند عضلات خارج چشمی، پلک‌ها و دیواره‌های چشم، تحت فشار قرار می‌گیرد افزایش می‌یابد. از جابه‌جایی چشم به سمت جلو پیش‌گیری می‌کند و منجر به سندرم کمپارتمان می‌شود. بنابراین میزان پروپتوز الزاماً ربطی به حضور TON ندارد. در موارد پرخونی شدید چشمی، جریان ورودی آسیب دیده منجر به گلوکوم ثانویه می‌شود که ممکن است به درمان‌های عادی مقاوم باشد. تمام این نتایج ممکن است با عدم تقارن یک‌طرفه یا دوطرفه تظاهر یابند.

دوره بالینی TED به دوره ابتدایی پیش‌رفت التهابی (مرحله فعال) که پس از آن یک دوره ثبات بالینی (مرحله فیروتیک مزمن) تظاهر می‌یابد، تقسیم می‌شود. فاز فعال به طور کلی ۶ ماه تا ۲ سال طول می‌کشد. دوره آن به شدت متغیر است و ممکن است توسط عواملی مانند استعمال دخانیات و نقص عملکرد غده تیروئید تشدید یابد. TED در افرادی که از سیگار استفاده می‌کنند بسیار شایع‌تر و شدیدتر از افرادی است که سیگار نمی‌کشند. شدت بیماری بستگی به تعداد سیگارهای مصرفی روزانه دارد. در میان افراد سیگاری واکنش به درمان بسیار پایین است. تاثیر منفی مصرف سیگار ممکن است با شکل‌گیری رادیکال‌های سمی، هیپوکسی بافت‌ها، تحریک تولید اسید هیالورونیک و افزایش لیپوپروتئین مرتبط باشد. با گذشت زمان، اکثر بیماران به مرحله‌ای از بهبود یا همان پیش‌رفت بیماری می‌رسند، گرچه آسیب‌های عملکردی و زیبایی ماندگار برای آن‌ها باقی خواهد ماند. مبتلایان به TED به دو گروه عمده تقسیم می‌شوند. گروه اول، زنان جوان با اگزوفتالموس که عضلات آن‌ها کمی بزرگ شده و نسبت به بیماران سالمند از دید واضح‌تری برخوردار می‌باشند و گروه دوم،

بیماران موفقیت‌آمیز بوده است. زومالان و همکاران در سال ۲۰۰۷ تحقیقات مربوط به مصرف خوراکی و وریدی کورتیکواستروئید در بیماران TED مورد بررسی قرار دادند. پذیرش کورتیکواستروئید وریدی با دوز بالا برای درمان TED در اروپا بیش از آمریکا بوده است. متوسط میزان مصرفی این دارو به صورت خوراکی حدود 76 ± 26 میلی‌گرم در روز و به مدت $17/5 \pm 5/4$ هفته بوده است (با کاهش دوز تدریجی). هم‌چنین از دوز پالس متیل‌پردنیزولون (۱ گرم روزانه برای ۳ روز) به میزان متوسط $5/8 \pm 3/8$ پالس به مدت $13 \pm 1/5$ هفته استفاده می‌شود. قابل توجه است که برای هر دو گروه شامل بیمارانی که با پرتودرمانی خارجی (XRT) تحت درمان قرار گرفته‌اند و برای کسانی که تحت درمان با کورتیکواستروئید وریدی بوده و در معرض XRT قرار نگرفته‌اند، یک دوره اضافی کورتیکواستروئید تجویز شد. به طور کلی کورتیکواستروئید خوراکی در ۶۲٫۶ درصد موارد و نوع وریدی آن در ۷۷٫۶٪ از بیماران واکنش مطلوب داشتند. بیمارانی که به‌طور عمده کورتیکواستروئید وریدی دریافت کرده‌اند بهبود بیشتری در دوبینی، تحرک چشمی و پروپتوز را تجربه کردند. افرادی که مورد درمان با پرتودرمانی اربیتال و کورتیکواستروئید قرار گرفته‌اند مزایای بیشتری نسبت به آن‌هایی که فقط کورتیکواستروئید دریافت کرده‌اند داشته‌اند.

با این که میزان مصرف روزانه دارو و طول درمان دارای نقش مهم هستند، تأثیرات جانبی در مصرف خوراکی کورتیکواستروئید بالاتر بوده است. عوارض جانبی مرتبط ممکن است شامل اختلال در تحمل گلوکز، کوشینگیوید شدن صورت، از دست دادن وزن، کاهش تراکم استخوان، تحریک معده، بی‌خوابی، کسالت، فشارخون بالا، افزایش IOP و احتمال عفونت می‌باشد. ناتوانی کبد، نارسایی قلب و مرگ ناگهانی به ندرت در اثر مصرف بیش از حد کورتیکواستروئید وریدی رخ می‌دهد. با فرض بر وخامت عوارض جانبی، تعجبی نیست که درمان با کورتیکواستروئید معمولاً برای التهاب اربیتال که برای دید خطرناک است و هم‌چنین پرخونی اختصاص داده شده است. اگر چه درمان با کورتیکواستروئید چندان قطعی نیست اما چون راه حل طولانی مدتی برای TED است، گزینه مناسبی برای وقت کشی است.

عوامل تعدیل‌کننده ایمنی: نحوه عملکرد این موارد درمانی بر اساس پاتوژنز مولکولی بیماری چشمی تیروئید بوده و شامل تعدیل ایمونولوژیک لنفوسیت‌ها، سیتوکین‌های التهابی و مجموعه‌های پادتن-آنتی‌ژن و هم‌چنین آدیپوژن می‌باشند. در تعدادی از مطالعات اولیه و گزارش موارد، تأثیر روش‌های مختلف

درمان فوری و عمل جراحی لازم است. در درمان این بیماری، اقدامات درمانی جهت یوتیروئید شدن بیمار ضروری است. برای این منظور، یک رویکرد چند تخصصی با همکاری یک متخصص بیماری‌های غدد و هم‌چنین پزشک مراقبت اولیه مورد نیاز است. موارد درمان برای پرکاری تیروئید شامل ید رادیواکتیو (I-131)، داروهای ضد تیروئید یا جراحی برداشت این غده می‌باشد. وخامت کوتاه مدت اربیتوپاتی به‌ویژه در سیگاری‌ها، به دنبال از بین بردن غده تیروئید با I-131 متداول و عادی است. سازوکار این وخامت به تشریح آنتی‌ژن‌های TSH-R نسبت داده شده است. استفاده هم‌زمان از پردنیزولون در حین درمان با I-131 در کند کردن این واکنش موثر است. یک استراتژی دیگر برای کاهش TSH با درمان I-131، درمان ایجاد وقفه و جایگزین کردن است که به صورت هم‌زمان از متی‌مازول و تیروکسین استفاده می‌شود. از بین بردن کامل عملکرد تیروئید، شامل ترکیب جراحی برداشتن تیروئید به دنبال درمان با I-131، توسط برخی از پزشکان به عنوان روش ایده‌آل برای کاهش پادتن‌های TSH-R و محدود کردن واکنش‌های خودایمن استفاده می‌شود. اکثر بیماران ثبات یا پیشرفت علائم را در ماه‌های بعد از درمان پرکاری تیروئید تجربه می‌کنند. با این که استفاده از درمان‌های حمایتی در اکثر بیماران مبتلا به TED یک قانون است، حدود ۲۰ درصد موارد در نهایت نیازمند جراحی می‌باشند. به جز مواردی که تهدیدکننده بینایی بوده و درمان فوری ضروری می‌باشد، بهتر است قبل از اقدام به جراحی به مدت ۶-۹ ماه تا حصول مرحله ثبات بیماری، صبر کرد.

درمان دارویی

درمان دارویی مرحله فعال TED شامل تثبیت وضعیت یوتیروئید، عدم استعمال سیگار، استفاده از کورتیکواستروئید سیتامیک، پرتودرمانی اربیتال و استفاده از عوامل تعدیل‌کننده دستگاه ایمنی می‌باشد.

گلوکوکورتیکوئیدها: گلوکوکورتیکوئیدها در چند دهه اخیر برای درمان دارویی TED متوسط یا وخیم مورد استفاده قرار گرفته‌اند. وخامت احتقان یا پرخونی اربیتال به همراه کاهش دید یا نقص بینایی جدید نشان‌دهنده پیشرفت فشرده‌گی نوروپاتی چشمی است. کورتیکوستروئیدها اغلب به عنوان درمان حاد در این موارد به کار می‌روند. پردنیزولون یا متیل‌پردنیزولون وریدی بیش‌ترین موارد استفاده را در درمان دارند، به علاوه تزریق تریامسینولون برای کاهش ضخامت عضله چشمی و دوبینی در این

اتانارسپت و اینفلیکسیماب می‌باشند. Paricens و همکاران، ۱۰ بیمار را برای مدت ۱۲ هفته با اتانارسپت مورد درمان قرار دادند. میانگین CAS از مقدار قبل از درمان به ۲/۶ در هفته ششم و ۱/۶ در هفته دوازدهم کاهش یافت و هیچ مسمومیتی مشاهده نشد. Infiximab در درمان بیماران مبتلا به TED تهدیدکننده بینایی بوده است. هر دو عامل باعث بروز تاثیرات مثبتی در بیماران می‌شوند اما در این مورد اطلاعات زیادی در دسترس نیست و نیاز به تحقیقات بیش‌تر در این زمینه وجود دارد.

در نهایت فعالیت سلول‌های اربیتال مورد نظر در TED از طریق گیرنده آن‌ها اصلاح می‌شود. در بیماران مبتلا به گریوز، بافت اربیتال در طول التهاب حاد باعث بروز بیش از اندازه پروکسیزوم فعال شده پرولیفراتیو گیرنده گاما (PPAR γ) می‌شود. این گیرنده هسته‌ای، آدیپوژنز را افزایش می‌دهد. آگونسیت PPAR γ مثل پیوگلیتازون درمان کننده دیابت (Actos)، علایم اربیتال بیماران گریوز را شدت می‌بخشد و بیماران باید از عوارض جانبی آن آگاه باشند. برعکس، ممکن است پیشرفت آنتاگونسیت‌ها گزینه‌های دیگری را برای درمان فراهم کند. گیرنده‌های سوماتوستاتین که روی لنفوسیت‌های اربیتال و همچنین فیبروبلاست‌های TED قرار دارند، دارای توانایی ایجاد بیماری از طریق پیوند با گیرنده IGF-1 می‌باشند، گرچه استفاده کامل از آن‌ها هنوز در دست بررسی است. از سال ۱۹۹۰، آنالوگ‌های سوماتوستاتین، اکتروتید و لانتروتید جهت مقاصد درمانی برای TED در اروپا مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این عوامل باعث کاهش CAS و واسطه‌های التهابی TED می‌شوند.

رادیوتراپی اربیتال: XRT تجزیه شده (Fractional) از ۶۰ سال پیش در درمان TED مورد استفاده قرار گرفته است. تاثیر ضد التهابی آن از طریق آسیب به لنفوسیت‌های حساس به اشعه و فیبروپلاست‌های موجود در اربیت حاصل می‌شود. علی‌رغم تاریخچه استفاده از XRT در مرحله فعال التهاب TED، در مورد میزان کارآمدی، تاثیرات جانبی احتمالی و هزینه آن اختلافاتی وجود دارد. یک پروتکل متداول برای انجام XRT در TED شامل Gy ۲۰ برای هر اربیت که به ده دوز در دو هفته تقسیم می‌شود، می‌باشد. رژیم‌های درمانی با دوز پایین با نتایج مثبت مشابه مورد استفاده قرار گرفته‌اند، گرچه برای دوزهای متناوب اتفاق نظر وجود ندارد. استفاده از XRT باید محدود به بیمارانی شود که در مرحله فعال بیماری هستند. از این نوع پرتودرمانی هم به عنوان درمان اولیه همراه با کورتیکواستروئید و یا بدون آن و هم به عنوان آزمایش وقت کشی قبل از عمل جراحی استفاده می‌شود. میزان

ارایه شده است. شیوه عملکرد عوامل دیگر بر اساس تئوری می‌باشد اما همگی برای درمان مرحله التهاب حاد TED مورد استفاده قرار می‌گیرند. تعدیل فعالیت لنفوسیت می‌تواند به کنترل TED کمک کند. استفاده درمانی از پادتن CD3 در برابر لنفوسیت‌های T، موجب تغییراتی در زیرمجموعه‌های لنفوسیت بدون ایجاد کاهش عمده در آن‌ها می‌شود. مطالعه مربوط به بیماران دیابتی نوع اول نشان‌دهنده توانایی پادتن‌های CD3 در جلوگیری از عملکرد سلول بتا پانکراسی که روشی برای ذخیره عملکرد سلول‌های T در TED است، می‌باشد. یک تعدیل‌کننده احتمالی دیگر سلول T، آنتی‌ژن ۴ (آباتاسپت) مربوط به لنفوسیت (CTLA4) است که فواید آن در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مقاوم به متوتروکسات نشان داده شده است. این آنتی‌ژن که روی سلول‌های T فعال شده بروز می‌یابد ممکن است واکنش‌های خودایمنی بعدی را محدود نماید. بیماران مبتلا به TED بیان نامتعارف ژن CTLA4 را داشته‌اند. راپامیسین به عنوان مهارکننده سلول T و فعالیت فیبروبلاست اربیتال از طریق بازدارنده‌های فاکتور رشد شبیه به انسولین در مواردی که توسط چانگ و همکارانش گزارش شده‌اند برای درمان بیماران مبتلا به TED مقاوم به کورتیکواستروئید، موثر بوده است.

لنفوسیت‌های B نقش مهمی را در درمان TED از طریق ارایه آنتی‌ژن، تنظیم سلول T و تولید پادتن به عهده دارند. ریتوکسیماب که یک پادتن تجاری تک دودمانی است، متضاد سلول‌های B بوده و برای ساماندهی اختلالات خودایمن و همچنین لنفوم غیرهوچکین مورد استفاده قرار می‌گیرند. با کاهش مجموعه سلول‌های B توسط آنتی‌ژن‌های سطح CD20، از فرایند خودایمنی ممانعت می‌شود. مطالعات اخیر توسط سالوی و همکارانش در ایتالیا، الفاسی و همکارانش در دانمارک و خانای در ایالات متحده نشان دهنده پیشرفت شدید و مداوم پروپتوز و میزان فعالیت بالینی CAS در بیماران مبتلا به TED وخیم می‌باشند. تعدیل فعالیت پیش‌التهابی سیتوکین‌ها (INF- α و ۶ و IL-1) یک موضوع مورد توجه در درمان بیماری گریوز به شمار می‌رود. میزان سیستمیک IL-6 در بیمارانی که از TED رنج می‌برند افزایش می‌یابد و ممکن است فعالیت آن با استفاده از پادتن‌های گیرنده ضد IL-6 کاهش یابد. IL-1 با تحریک گلیکوزامینوگلیکان و آدیپوژنز منجر به پرخونی اربیتال می‌شود که این فرایندها با استعمال دخانیات تشدید می‌شوند. آناکینرا (Anakinra) یک آنتاگونسیت IL-1 می‌باشد که قادر است این تاثیرات را محدود نماید. TNF- α یک سیتوکین التهابی با دو مهارکننده به نام‌های

انتخاب درست بیمار بر اساس فعالیت‌های بالینی بیماری است. کارآزمایی‌های بالینی بیش‌تری برای حل تضادهای موجود در مورد استفاده از XRT برای TED مورد نیاز می‌باشد.

جراحی

به غیر از موارد تهدید کننده بینایی مانند کراتوپاتی شدید یا نوروپاتی بینایی، تصمیم بر جراحی TED تا زمانی که فعالیت‌های بیماری برای ۹-۶ ماه ثابت باشد، به تعویق می‌افتد. حداکثر ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به TED شامل فشارزدایی اربیتال (۷ درصد)، جراحی استرابیسم (۹ درصد)، جراحی پلک (۱۳ درصد) مورد عمل جراحی قرار می‌گیرند. جراحی TED یک اقدام پلکانی است که در آن مراحل فشارزدایی اربیتال، جراحی استرابیسم، ترمیم رتراکسیون پلک و سپس توان بخشی زیبایی باید به توالی انجام شوند.

فشارزدایی اربیتال: نوروپاتی چشم، کاهش در معرض بودن قرنیه، پروپتوز پیش‌رفته و درد مداوم اربیتال اندیکاسیون‌های فشارزدایی اربیتال می‌باشند. این فرایند ممکن است با خارج نمودن چربی داخلی چشم یا دیواره‌های استخوانی اربیتال تکمیل شود. برخی طرفدار فشارزدایی ابتدایی چربی، به عنوان یک روش مطمئن‌تر هستند، البته این فرایند از فشارزدایی استخوان راحت‌تر است. ابتدا ربع خارجی تحتانی توسط برشی از طریق ملتحمه پلک تحتانی در دسترس قرار می‌گیرد. خارج نمودن چربی سفید و فیبروزه داخل چشم نسبت به جراحی پلاستیک چربی خارجی در پلک‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در صورت نیاز، چربی قسمت داخلی و تحتانی برای کاهش پروپتوز به میزان ۴-۲ میلی‌متر مورد نیاز است. برش از ملتحمه چشم با برداشتن زائده اربیتال استخوان زیگوماتیک موجب افزایش فشارزدایی به میزان ۱ تا ۲ میلی‌متر می‌شود. خطرهای احتمالی خون‌ریزی، دوبینی و اختلالات مردمک که به ندرت اتفاق می‌افتد، ممکن است با روش‌های جراحی دقیق کاهش یابند. روش‌های متعددی برای فشار زدایی استخوان اربیتال وجود دارد که با توجه به تمایل جراحی و حد مطلوب برای کاهش پروپتوزیس متفاوت می‌باشند. یک بررسی متون نشان داد روش‌های یک دیواره، به میزان ۳ تا ۵ میلی‌متر، روش‌های دو دیواره ۳/۳ تا ۶/۵ میلی‌متر و روش‌های ۳ دیواره ۴/۲ تا ۶/۹ میلی‌متر باعث کاهش پروپتوزیس می‌شوند. فشارزدایی درجه‌بندی به درمانی اطلاق می‌شود که بر اساس اگزوفتالموس قبل از عمل طراحی شود. Kikkawa و همکاران دریافتند که اگزوفتالموس هر تل با میزان کم‌تر از ۲۲ میلی‌متر،

واکنش ۶۰ درصد در تعدادی از مطالعات مشاهده‌ای کنترل نشده گزارش شده است.

تاکنون، مطالعات کنترل شده، آینده‌نگر و تصادفی شده کمی اثر XRT را بر TED مورد ارزیابی قرار داده‌اند. در مطالعه انجام شده توسط Gorman و همکاران، کارایی XRT برای TED ضعیف‌تر تا متوسط بررسی شد. در سال اول محققان نتوانستند تاثیر مثبتی پیدا کنند. انتقادهایی که بر این تحقیق وارد است شامل منظور کردن بیمارانی با سابقه قبلی دریافت کورتیکواستروئید و هم‌چنین به کار گرفتن XRT به صورت سنتی در بیمارانی که در مرحله التهاب حاد بوده‌اند می‌باشد. به تازگی یک کارآزمایی دوسوکور کنترل شده توسط Pummel و همکاران انجام شده که معیارهای متفاوتی برای انتخاب بیماران داشته است. در یک سال، پیش‌رفت‌های آماری چشم‌گیر در تحرک چشم و دوبینی حاصل شد. متأسفانه هیچ یک از مطالعات روی بیمارانی که اغلب XRT مورد استفاده قرار می‌گیرد (بیماران با نوروپاتی اوپتیک احتقانی)، تمرکز نکرده‌اند.

بسیاری از چشم‌پزشکان درمان با کورتیکواستروئید و XRT را در آسیب عصب بینایی ناشی از پرخونی توصیه می‌کنند. با این که کورتیکواستروئید واکنش سریعی فراهم می‌کند، XRT با تاخیر عمل نموده و طول اثرش بیش‌تر است. در دو مطالعه کارآزمایی بالینی آینده‌نگر، تاثیر بیش‌تری را از XRT به همراه کورتیکواستروئید در درمان هر یک از موارد به تنهایی نشان داده‌اند. مطالعات دیگر تاثیر درمانی بیش‌تر را در ترکیب XRT و کورتیکواستروئید و ریدی نسبت به درمان با کورتیکواستروئید خوراکی نشان داده‌اند.

پرتودرمانی اربیتال برای TED قابلیت پذیرش بالایی دارد، اما دارای تاثیرات جانبی نیز می‌باشد. ریزش مو و آسیب به پوست در ۱۵-۵ درصد از بیماران دیده شده است. عوارض جانبی دیگر شامل هیپرمی یا پرخونی ملتحمه، خستگی، درد عضلانی، سردرد، بی‌خوابی و تهوع می‌باشد. آب مروارید و رتینوپاتی با تجهیزات مدرن به ندرت به روی می‌دهند، اما در مورد بیمارانی که دیابت دارند باید جانب احتیاط را رعایت کرد. در مورد تومورهای ثانویه بعد از XRT گزارشی ارایه نشده است به جز خطر ۱/۲-۰/۳ درصد که از لحاظ تئوری در طول مدت زندگی وجود دارد. به نظر نمی‌رسد که XRT نتیجه جراحی فشارزدایی اربیتال را تغییر دهد.

به طور کلی شواهد موجود، از پرتودرمانی اربیتال به عنوان روش درمانی به نسبت بی‌خطر برای مرحله فعال TED التهابی حمایت می‌کنند. کلید موفقیت XRT آگاهی بر روند بیماری و

ویژه در بیماران مبتلا به گریوز شامل تشدید رتراکسیون پلک و هم‌چنین پروپتوزیس افزایش یافته همراه با تضعیف عضلات راست (رکتوس) می‌باشد.

ترمیم رتراکسیون پلک: سومین مرحله جراحی توان‌بخشی در TED، ترمیم رتراکسیون پلک است. جراحی تا بعد از عمل انحراف انجام نمی‌شود، زیرا ممکن است تضعیف عضلات عمودی رتراکسیون پلک را شدت بخشد. اندیکاسیون‌های جراحی شامل بدشکلی ظاهری و باز ماندن چشم می‌باشند. تزریق توکسین بوتولینوم در بالای پلک (۱۲ - ۲ واحد) ممکن است برای به تعویق انداختن این روند در مرحله فعال التهاب موثر باشد. اشکالات احتمالی شامل افتادگی غیرقابل پیش‌بینی پلک و لاگوفتالموس است. روش‌های زیادی برای درمان رتراکسیون پلک بالایی از جمله روش‌های درجه‌بندی شده برای عضله مولر و آپونوروز بالابرنده وجود دارد. هر دو عضله از طریق برش چین پلک فوقانی با آزاد کردن بخش خارجی عضله بالابرنده پلک و تضعیف عضله مولر، در دسترس قرار می‌گیرند. به تازگی، بلفاروتومی (بریدن پلک به طریقه جراحی) با ضخامت کامل برای درمان رتراکسیون پلک بالایی در TED رواج یافته است. عوارض این مراحل ممکن است شامل کم‌اصلاحی یا بیش‌اصلاحی، خشکی چشم، خون‌ریزی و اختلالات در شکل و چین پلک باشد.

جمع شدن بیش از حد پلک‌های پایین ممکن است منجر به باز شدن چشم شود و نیازمند به مداخلات جراحی می‌باشند. رتراکسیون متوسط یا وخیم با یک بخیه گرفت (پیوندی) میان لبه پایین تارسوس و رتراکتورها درمان می‌شود. تعدادی از مواد گرفت که مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل اتوگرافت‌های غشای مخاطی، صلبیه ذخیره شده و گرافت‌های کلاژن پردازش شده می‌باشد. ترمیم رتراکسیون پلک ممکن است با پیوند مجدد محل جدید با قبلی و انجام تارسورافی محدود فوقانی انجام گیرد.

توان بخشی زیبایی: اعمال جراحی که قبلاً انجام می‌گرفت زخم‌های خارجی TED را کوچک‌تر کرده و نمای ظاهری را بهبود می‌بخشیدند. با این وجود بیماران اغلب خواستار درمان‌هایی با ماهیت زیبایی بیشتر می‌باشند. گاهی می‌توان هم‌زمان با این ترمیم‌ها، ترمیم رتراکسیون پلک را انجام داد. مزمن بودن TED و توقعات متفاوت بیماران اغلب منجر به انجام عمل جراحی زیبایی بعد از تکمیل تمام جراحی‌های پزشکی و ثبات بیماری می‌شود. کشیدن پوست ناحیه پیشانی با آندوسکوپ یا روش‌های دیگر باعث کاهش تجمع در شیار فوقانی می‌شوند. جراحی بلفاروپلاستی فوقانی، مقادیر کم درماتوشالازیس و چربی‌های داخلی برجسته را

فشار وارد بر چربی اربیتال و دیواره خارجی پروپتوزیس را تا ۴/۸ میلی‌متر کاهش می‌دهد. ۲۲ تا ۲۵ میلی‌متر فشارزدایی چربی در دیواره خارجی و داخلی اربیت، منجر به بهبود به میزان ۶ میلی‌متر می‌شود. در اندازه‌گیری‌های بیش از ۲۵ میلی‌متر، یک فرآیند سه دیواره و فشارزدایی با حاشیه خارجی باعث کاهش پروپتوزیس به میزان ۸/۹ میلی‌متر می‌شود. تکنیک‌های جراحی به روش‌هایی گرایش دارند که کم‌ترین اثر را از زخم به جای بگذارد. کانتوتومی خارجی همراه با برش از طریق ملتحمه چشم و یا لاله گوشتی برای فشار زدایی دو تا ۳ دیواره روش مناسبی است. فشارزدایی توسط آندوسکوپ کف و دیواره داخلی نیز دسترسی خوبی را به نوک اربیتال فراهم می‌کند. حفظ ماگزیمواتمیوایدال همراه با فشارزدایی دیواره میانی و تحتانی از هایپوگلوبوس جلوگیری می‌کند. برای محدود کردن دوبینی بعد از عمل دو روش طراحی شده است که شامل فشارزدایی تعدیل شده و فشارزدایی عمقی دیواره خارجی می‌باشند. در فشارزدایی تعدیل شده، دیواره‌های داخلی و خارجی به صورت متقارن در صفحه افقی گسترده می‌شوند. این مساله باعث تغییر کم محور مرکزی عضلانی شده و خطر دوبینی را کاهش می‌دهد. فشارزدایی عمیق خارجی شامل درآوردن بال پروانه‌ای از طریق برش در چین پلک‌ها می‌باشد. این روش، کاهش شدید پروپتوزیس محوری را با حداقل ریسک و دوبینی ارایه می‌دهد، اما خطر نشت CSF و نفوذ سخت‌شامه‌ای را دارد. عوارض احتمالی روش‌های فشارزدایی استخوان اربیتال شامل هیپوستازی عصب حسی، خون‌ریزی اربیتال، دوبینی، انوفتالموس، هایپوگلوبوس و کم‌بینی می‌باشد.

جراحی استرایسیم (انحراف چشم): دومین مرحله جراحی توان‌بخشی در TED، جراحی عضله چشم است. با این که میویاتی محدود با درمان دارویی و گذشت زمان بهبود می‌یابد، ۹ درصد از بیماران نیازمند جراحی انحراف چشم هستند. درمان‌هایی مانند پریسم Fresnel و تزریق بوتولینوم توکسین در عضله، زمانی که بیمار برای ۱۲-۶ ماه ثابت بماند، قابل استفاده می‌باشند. تزریق ۱۵-۱۰ واحد توکسین بوتولینوم در عضله منقبض شده موجب بهبود دوبینی و کاهش فشار چشم و نیاز کم‌تر به تضعیف عضله می‌شود. هدف از جراحی انحراف چشم کم‌اصلاحی خفیف برای جلوگیری از بیش‌اصلاحی تاخیری است. عمل انتخابی تضعیف عضله به همراه بخیه‌های قابل تنظیم برای عضلات منقبض شده، شانس موفقیت را بالا می‌برد. باید متذکر شد که TED، انحراف چشم غیرهم‌سو به وجود می‌آورد و علی‌رغم جراحی احتمال دارد بیماران هنگام نگاه در بعضی جهات دچار دوبینی شوند. عوارض

از آن وجود دارد و مطالعات کنترل شده و اتفاقی بیش‌تری برای تعریف بهتر نقش آن مورد نیاز است. آینده درمان بیماری گریوز بستگی به رشد و پیش‌رفت در عوامل جدید تعدیل‌کننده‌های ایمنی دارد که مستقیماً بر اساس پاتولوژی این بیماری می‌باشد. در صورت به کارگیری سریع، این مواد قادر خواهند بود التهاب فعال را درمان کرده و دامنه تغییرات فیبروتیک مزمن را محدود نمایند.

چندین روش جراحی برای درمان پرخونی شدید اربیتال، پروپتوزیس، انحراف چشم و رتراکسیون پلک در دسترس می‌باشد. جراحی باید متناسب با نیاز بیمار و با توجه به اهداف درمانی صورت گیرد و جنبه‌های درمانی و زیبایی را پوشش دهد. کارآزمایی‌های چند مرکزی که به خوبی طراحی شده باشند در پیشرفت درمان TED نقش موثری دارا هستند. پژوهش‌های چند رشته‌ای و استانداردسازی ارزیابی‌های بالینی، اهداف متخصصینی که در زمینه بیماری چشمی تیروئید فعالیت می‌نمایند، می‌باشد. جامعه بین‌المللی بیماری‌های چشمی تیروئید و گروه ارزیابی مربوط به اربیتوپاتی گریوز، این ایده‌آل‌ها را ارتقا داده و اطلاعات بالینی مفیدی از طریق پایگاه‌های اینترنتی خود در اختیار قرار می‌دهند.

درمان می‌کند. بلغاروپلاستی تحتانی برای کاهش فتق کاذب چربی و مسطح کردن برجستگی گوشته پلک مورد استفاده قرار می‌گیرد. جلوگیری از پس‌رفت پوست در پلک بسیار مهم است. اگزوفتالاموس و رتراکسیون پلک ناشی از TED اغلب از لحاظ زیبایی و پزشکی منجر به نتایج نامطلوبی می‌شود به ویژه آن که روش‌های قدیمی برای بلغاروپلاستی مورد استفاده قرار می‌گیرند. روش‌های برداشتن چربی بلغاروپلاستی پلک پایینی نتایج مطلوبی از نظر زیبایی با خطر بسیار کمی دارا می‌باشند.

نتیجه‌گیری

بیماری چشمی تیروئید یک اختلال التهابی است که به وسیله خودپادتن‌هایی به وجود می‌آید که TSH-R و دیگر آنتی‌ژن‌های روی فیبروبلاست‌های اربیتال را مورد هدف قرار می‌دهند. این مساله متداول‌ترین دلیل رتراکسیون پلک و پروپتوزیس در بزرگسالان است. مدیریت و درمان فاز التهابی حاد شامل تثبیت وضعیت یوتیروئید، توقف مصرف سیگار و کنترل التهاب اربیتال از طریق کورتیکواستروئیدها و رادیوتراپی اربیتال می‌باشد. استفاده از رادیوتراپی مورد بحث است زیرا اطلاعات متضادی در مورد استفاده