

Včasná detekce rozvoje endokrinní orbitopatie u pacientů s dysfunkcí štítné žlázy a metody hodnocení její aktivity a závažnosti



Lékařská fakulta
Univerzita Palackého v Olomouci

Autor: Klára Pekařová¹
Školitel: MUDr. Jan Schovánek, Ph.D.²

¹Lékařská fakulta UP, Hněvotínská 3, Olomouc 775 15

²III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FNOL, I. P. Pavlova 6, Olomouc 779 00



Úvod

Endokrinní orbitopatie (EO) je progresivní zánětlivé onemocnění, často asociované s autoimunitním postižením štítné žlázy. Orbitální a periorbitální změny vedou k poruše zrakových funkcí; hybnosti oka, diplopii až ke ztrátě zraku, a ke změně osobního vzhledu. Manifestní EO značně ovlivňuje zdraví i kvalitu života. Léčebným standardem je podání glukokortikoidů i. v. Část pacientů je však kortikorezistentních – tito obvykle dobře reagují na následné podání biologické léčby – rituximabu (RIT). K hodnocení efektu léčby se využívají sérová hladina tyreoidu stimulujícího imunoglobulinu (TSI) a oftalmologem stanovené klinické skóre aktivity (CAS; 0 – 7). Vzhledem k nežádoucím účinkům glukokortikoidů je třeba minimalizovat jejich podávání kortikorezistentním pacientům, kteří profitují z léčby rituximabem, a tyto pacienty co nejdříve odhalit. Cílem této práce je zhodnotit a srovnat vliv terapie pulzy methylprednisolonem a rituximabem ve skupině kortikorezistentních (KR) a kortikosenzitivních (KS) pacientů s EO a najít vhodné markery kortikorezistence.

Materiál a metody

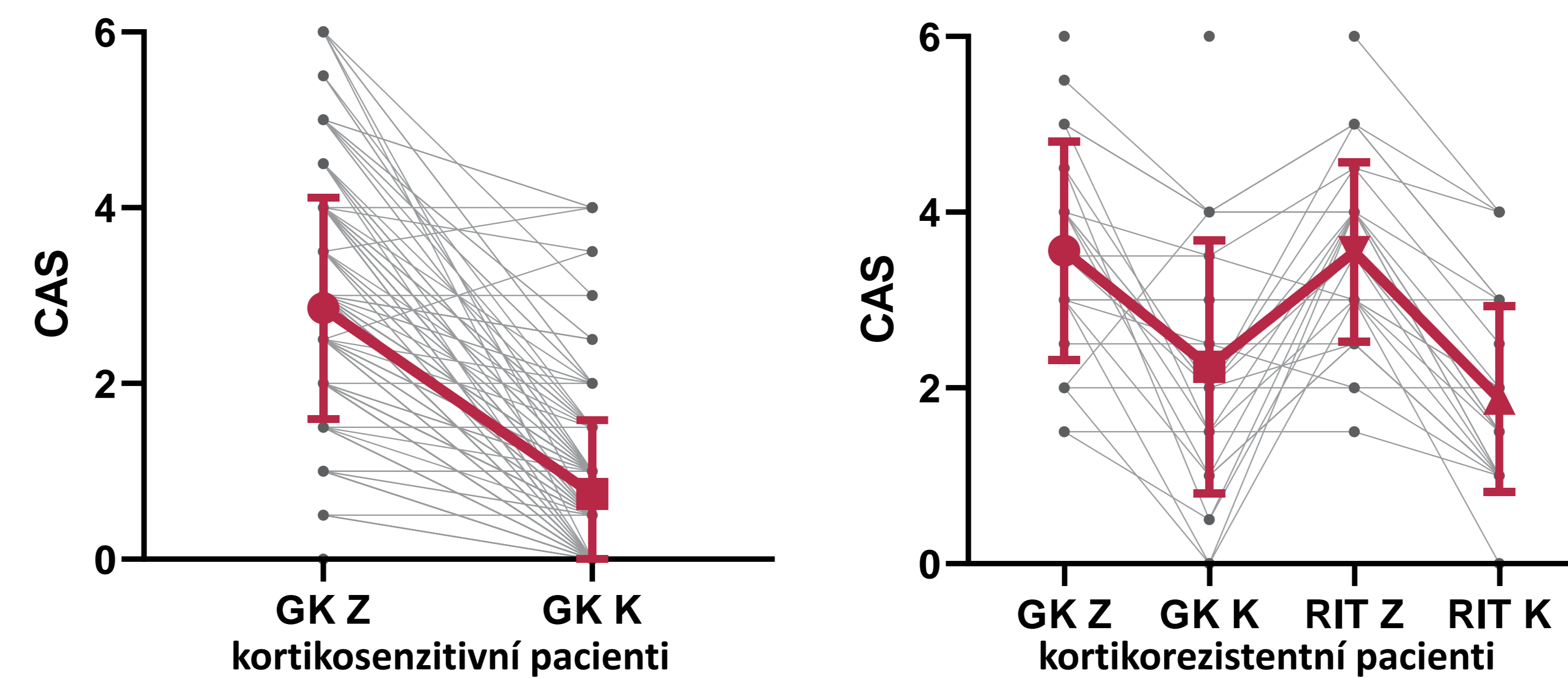
267 pacientům byl podán během tří hospitalizací s měsíčním odstupem pulzně methylprednisolon (GK) i. v. v kumulativních dávkách 7,5g, 6g a 4,5g. U 32 z nich se EO reaktivovala (KR pacienti) a byli pak léčeni rituximabem (RIT) v kumulativních dávkách 100mg, 200mg a 400 mg. Před (Z) i po (K) aplikaci GK a RIT jsme stanovili hodnoty CAS (dále uváděn medián) a sérového TSI (dále uváděn medián) u KR (32) a KS pacientů (235). Poté jsme provedli statistickou analýzu získaných dat. Shapiro-Wilkovými testy jsme potvrdili normální distribuci části dat, tato byla zpracována párovým T-testem, a pro část dat nemajících normální distribuci byl pro zpracování použit Wilcoxonův párový test. Hodnoty CAS a TSI mezi skupinami byly porovnány pomocí Mann-Whitneyho testu. Cut-off hodnota CAS po GK byla stanovena na základě ROC analýzy. Všechny testy byly provedeny na hladině statistické významnosti 0,05. Ke statistickému zpracování byl použit statistický software GraphPad Prism 8.4.3.686 Windows.

	Kortikosenzitivní pacienti				Kortikorezistentní pacienti							
	CAS GK Z	CAS GK K	TSI GK Z	TSI GK K	CAS GK Z	CAS GK K	CAS RIT Z	CAS RIT K	TSI GK Z	TSI GK K	TSI RIT Z	TSI RIT K
N	227	222	94	73	25	27	31	28	15	12	20	19
Min	0	0	0,1	0,1	1,5	0	1,5	0	0,1	0,1	0,1	0,1
Median	3	0,5	3,71	0,78	3,5	2	3,5	1,5	3,81	1,525	2,03	1,86
Max	6	4	40	40	6	6	6	4	40	40	40	40
Průměr	2,857	0,741	6,718	2,48	3,56	2,241	3,548	1,875	9,893	6,265	8,118	7,973
SD	1,261	0,8438	8,714	5,694	1,244	1,437	1,019	1,06	12,73	11,51	12,61	13,31

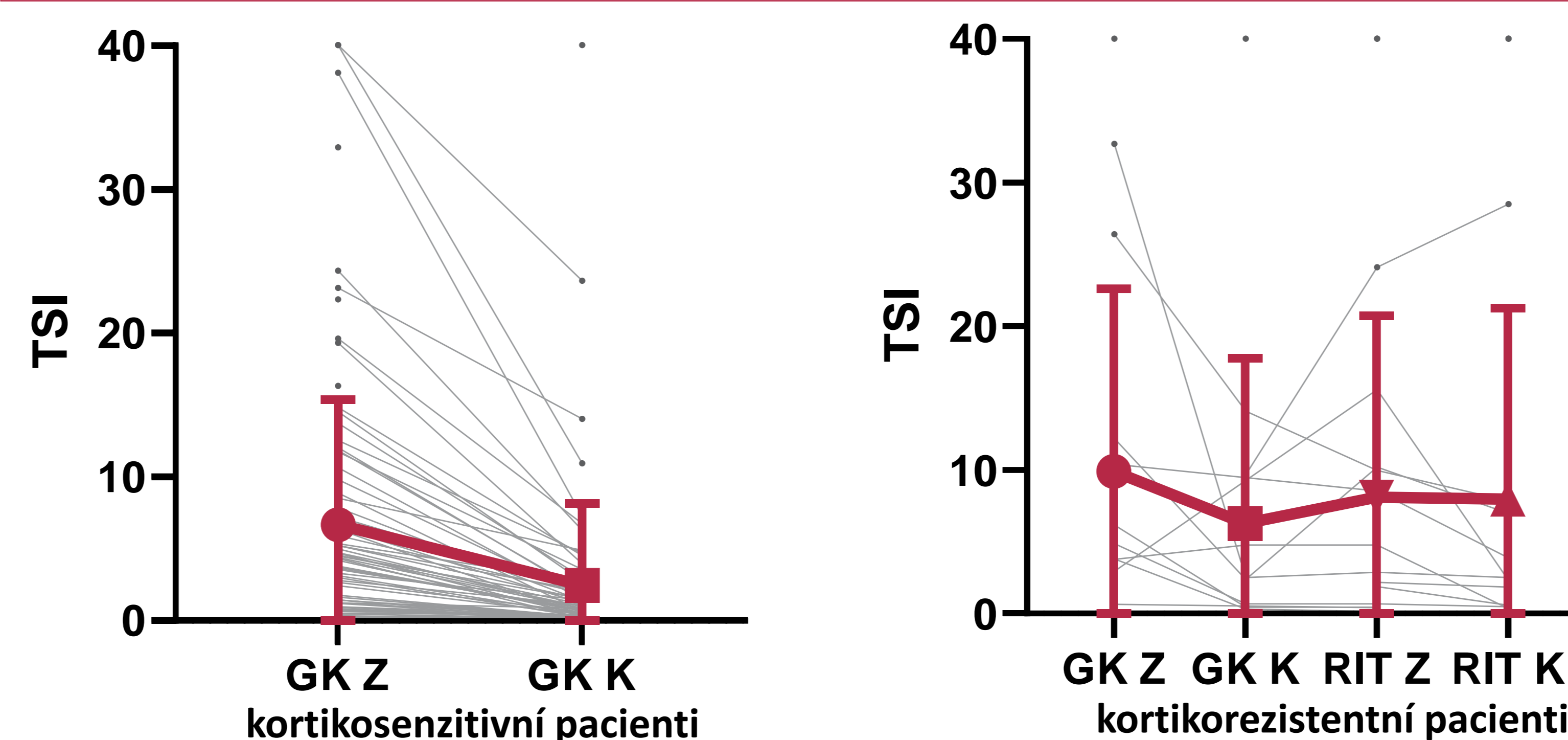
Tab. č. 1: Popis získaných dat

Výsledky

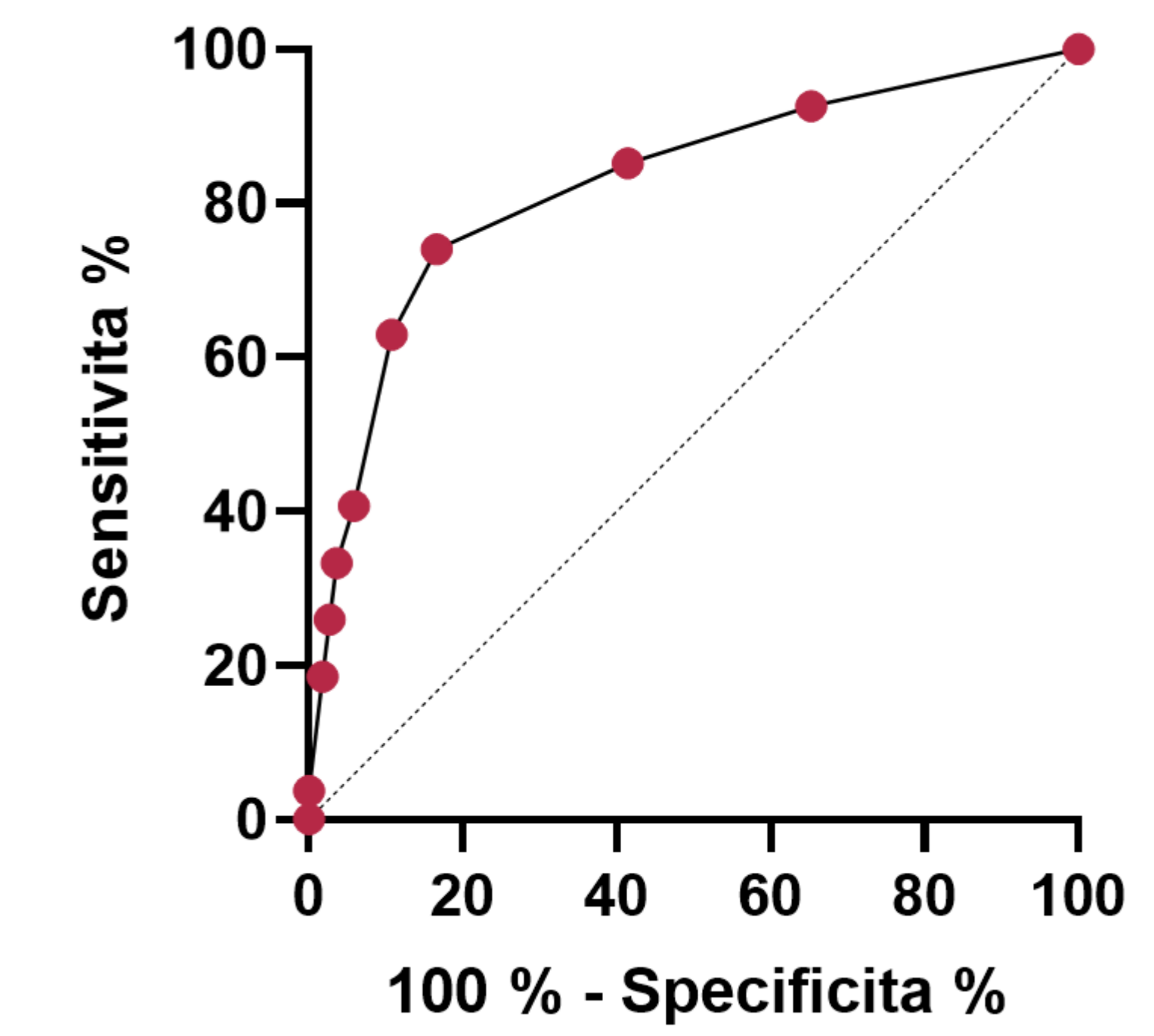
Zjistili jsme statisticky významný rozdíl hodnot CAS a TSI před léčbou a po léčbě u obou sledovaných skupin. U KS pacientů po GK kleslo CAS o 2 (průměr, $p = <0,0001$) a TSI o 3,1 ($p = <0,0001$). U KR pacientů po GK kleslo CAS o 1,3 ($p = 0,0001$) a TSI o 3,9 ($p = 0,0391$). Po 115 dnech (medián) se u KR pacientů EO reaktivovala; hodnoty CAS ($p = 0,9304$) a TSI ($p = 0,083$) se nelišily od stavu před GK. Po podání RIT se KR pacienti významně zlepšili; oproti stavu před RIT CAS o 2 ($p = <0,0001$), TSI o 0,13 ($p = 0,0161$), oproti stavu před GK CAS o 1,75 ($p = <0,0001$), TSI o 3,7 ($p = 0,0078$). (Grafy č. 1–2). CAS je významně vyšší u KR pacientů oproti KS; vstupně o 0,5 ($p = 0,0108$), po GK o 1,5 ($p = <0,0001$), po RIT o 1 ($p = <0,0001$). TSI se mezi skupinami vstupně ($p = 0,6117$), po GK ($p = 0,4704$) a po RIT ($p = 0,4971$) nelišilo. (Grafy č. 3–4). ROC analýza určila jako optimální cut-off hodnotu pro rozlišení KR a KS pacientů po GK CAS $\geq 1,25$, SE = 0,74, SP = 0,83, AUC = 0,82 (graf č. 5).



Grafy č. 1–2: Rozložení hodnot CAS před léčbou a po léčbě u KS a KR pacientů



Grafy č. 3–4: Rozložení hodnot TSI před léčbou a po léčbě u KS a KR pacientů



Graf č. 5: ROC analýza CAS GK K

Závěr a diskuze

CAS a TSI jsou vhodnými markery k hodnocení dynamiky a aktivity endokrinní orbitopatie a k hodnocení efektu léčby glukokortikoidy a rituximabem. Potvrdili jsme účinnost léčby glukokortikoidy u kortikosenzitivních pacientů. U 12 % pacientů se v mediánu 115 dnů po podání glukokortikoidů endokrinní orbitopatie reaktivovala; tito kortikorezistentní pacienti reagovali dobře na léčbu rituximabem. CAS $\geq 1,25$ po podání glukokortikoidů značí zvýšené riziko kortikorezistence a reaktive endokrinní orbitopatie a mohlo by být vhodným markerem pro odlišení kortikosenzitivních a kortikorezistentních pacientů, kteří profitují z další léčby (rituximabu). TSI dle našich výsledků nelze využít jako marker kortikorezistence. Je nutné hledat další markery kortikorezistence, využitelné k odhalení kortikorezistentních pacientů, a to nejlépe ještě před započatím léčby glukokortikoidy s možností volby optimální personalizované léčby s cílem zachovat co nejlepší možné zrakové funkce a kvalitu života pacientů s endokrinní orbitopatií. Naše výsledky bude vhodné ověřit a rozšířit na větším souboru pacientů.

Zdroje

- CHEN, J., CHEN, G., SUN, H. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2021 Jun; 20(2): 279 – 286.
- KARASEK, D., CIBICKOVA, L., KARHANOVA, M., KALITOVA, J., SCHOVANEK, J., FRYSAK, Z. Clinical and immunological changes in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy treated with very low-dose rituximab. *Endokrynol Pol*. 2017; 68(5): 498 – 504.
- KARHANOVA, M., KALITOVA, J. Endokrinní orbitopatie z pohledu oftalmologa. *Medicina pro praxi*. 2013; 10(2): 68 – 71.
- SCHOVANEK, J., CIBICKOVA, L., KARHANOVA, M., KALITOVA, J., FRYŠÁK, Z., KARASEK, D. Endokrinní orbitopatie a nová doporučení. *Interní medicína pro praxi*. 2017; 19(5): 246–250.
- WANG, C., NING, Q., JIN, K., XIE, J., YE, J. (2018). Does rituximab improve clinical outcomes of patients with thyroid-associated ophthalmopathy? A systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2018; 18(1): 46.
- WIERSINGA, W. M., KAHALY, G.J. Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers. Basel, Karger, 2017. ISBN 978-3-318-06084-3