

Tiroid Orbitopati ve Kuru Göz

Thyroid Orbitopathy and Dry Eye

Özge Saraç, Canan Gürdal

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Tiroid orbitopati (TO) tiroid stimule edici hormon reseptörüne (TSH-R) karşı otoantikör gelişmesi ile karakterize orbita ve periorbital dokuların inflamatuvar ve otoimmün bir hastalığıdır. Klinik tabloya çoğunlukla hipertiroidizm veya daha az sıklıkla hipotiroidizm veya ötiroidizm eşlik edebilir. T hücreleri ve salgılanan sitokinlerle aktive olan orbital fibroblastlar etyolojide kilit hücrelerdir. Tiroid orbitopatili hastalarda kuru göz %85 oranında görülebilmektedir. Kuru göz gelişimindeki temel neden, lakrimal bez ve oküler yüzeyin inflamasyonudur. İkincil bir neden ise ekzoftalmus ve artmış kapak aralığına bağlı gözyaşı buharlaşmasının artması ve bunun sonucunda gelişen gözyaşı hiperozmolaritesidir. Tedavide suni gözyaşına ek olarak topikal antiinflamatuvarların kullanılması etyolojide inflamasyonun rolü olması nedeniyle oldukça önemlidir. (*Turk J Ophthalmol* 2011; 41: 348-50)

Anahtar Kelimeler: Tiroid orbitopati, kuru göz, antiinflamatuvar tedavi, siklosporin

Summary

Thyroid orbitopathy (TO) is an inflammatory autoimmune disease of the orbital and periorbital tissues that is characterized by the presence of autoantibodies against thyroid-stimulating hormone receptor (TSH-R). Hyperthyroidism and less commonly hypothyroidism or euthyroidism can be associated with this disorder. The orbital fibroblasts activated with T cells and the secreted cytokines are the key cells in the etiology. Dry eye can be seen in 80% of TO patients. The main factor for the development of dry eye in these patients is the inflammation of the lacrimal gland and the ocular surface. The second factor is the hyperosmolarity of the tear film caused by the evaporation of the tear film due to exophthalmos and the increased interpalpebral distance. In the treatment of TO, the usage of topical anti-inflammatory agents along with artificial tears is important because of the role of inflammation in the etiology. (*Turk J Ophthalmol* 2011; 41: 348-50)

Key Words: Thyroid orbitopathy, dry eye, anti-inflammatory treatment, cyclosporine

Giriş

Tiroid orbitopati (TO) etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış, tiroid stimule edici hormon reseptörüne (TSH-R) karşı otoantikör gelişmesi ile karakterize orbita ve periorbital dokuların otoimmün, inflamatuvar bir hastalığıdır. Genellikle 4.ve 5. dekad-daki kadınlarda görülür ve çoğunlukla tiroid fonksiyon bozukluğu klinik tabloya eşlik etmektedir. Yüzde seksen hasta klinik olarak hipertiroid, %20 hasta ise ötiroid veya hipotiroiddir.^{1,2} Kadınlarda görülme sıklığı 16/100.000, erkeklerde görülme sıklığı ise 2,9/100.000'dir.¹ Tiroid orbitopati Graves' hastalarının %40-60'ında görülmektedir.^{1,2} Hashimoto tiroiditi, primer hipertiroidizm ve tiroid kanserlerin de de TO görülebilmektedir.^{1,2}

Tiroid orbitopati patogenezinde orbital çapraz reaksiyon veren antijenlere karşı aktive olan T hücreleri ve salgılanan

sitokinler önemli rol oynamaktadırlar. T hücreleri ve salgılanan sitokinler orbital fibroblastları aktive ederek bu hücrelerin immunmodülatör proteinlerinin ekspresyonu sağlarlar. Immunmodülatör proteinlerin ekspresyonunda ekstraoküler kaslarda ve orbita yağ dokusunda interstisyel ödem ve mukoglikoprotein depolanmasına neden olur. Salgılanan sitokinler ek olarak orbital fibroblastların çoğalmalarını sağlayıp fibroblastlardan fazla miktarlarda glikozaminoglikan salgılanmasına neden olurlar. Bu olaylar sonucunda orbitada sıvı birikimi gelişerek orbita hacmi artar. Artmış orbita hacmi de orbita basıncında artışa neden olarak mekanik komplikasyonlara neden olur.²

Tiroid orbitopatinin karakteristik klinik bulguları kapak retraksiyonu, periorbital dokuların ödemlenmesi, proptozis, restriktif ekstraoküler miyopati, korneal ekspojuv ve optik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özge Saraç, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 291 25 25 Gsm: +90 505 741 00 18 E-posta: osarac2002@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 11.12.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 09.05.2011

nöropati şeklindedir.³ Tiroid orbitopatinin en erken klinik bulgusu yumuşak doku inflamasyonudur. Hastaların başlangıç şikayetleri genellikle yabancı cisim hissi, kapaklarda ve konjonktivada kızarıklık, ödem, görme bulanıklığı ve retroorbital ağrıdır.⁴ Orbital inflamasyon arttıkça ekstraoküler kaslarda ödem, kapak ödemi ve propitozis gelişir. İnflamasyonun ilerlemesi ile kemik orbitanın içindeki yumuşak doku ve ekstraoküler kaslarda ödem gelişmesi nedeniyle orbita hacmi artar. Artan orbita hacmine bağlı mekanik etki nedeniyle optik nöropati gelişebilir.

Tiroid orbitopatili hastalarda en sık görülen şikayet gözlerde yanma batma ve kuruluk hissidir.⁴ Yapılan bir araştırmada TO'lu hastaların %85'inde kuru göz şikayetleri tespit edilmiştir.⁴ Tiroid orbitopatili hastalarda kuru göz görülmesinin en önemli nedeni oküler yüzey ve lakrimal bezde gelişen inflamasyondur.⁵ Kapak retraksiyonu veya ekzoftalmusa bağlı gözyaşı film tabakasının artan buharlaşması da TO'ya bağlı kuru göz etyopatogenezinde oldukça önemli yer tutmaktadır.⁶

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oküler yüzey inflamasyonu ile kuru göz gelişimi arasında bir kısır döngü olduğu belirtilmiştir. Oküler yüzey inflamasyonunun kuru göze neden olduğu, kuru gözü de oküler yüzeydeki inflamasyonu ve hasarı arttırdığı bilinmektedir. Kuru gözde görülen oküler yüzey inflamasyonu, oküler yüzeyde ve gözyaşında inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, adezyon moleküllerinin ve matriks metalloproteinazların (MMP) tespit edilmesiyle kanıtlanmıştır.⁷⁻¹³ Artmış MMP ekspresyonu ve aktivasyonu kornea epitel bazal membranı ve kornea epitel bariyer fonksiyonunu sağlayan proteainlerin lizisine neden olarak kuru göz şikayetlerini ve bulgularını arttırmaktadır. İlerleyici lenfosit infiltrasyonu, salınan sitokinlerle birlikte epitelyel hasara neden olarak inflamasyonu ve apoptozisi tetikler. Kuru göz hastalarında proapoptotik belirleyiciler konjonktiva epitelinde artmış olarak tespit edilmiştir.¹⁴

Tiroid orbitopatili hastalarda lakrimal bezin inflamasyonu ve büyümesi son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁵ Lakrimal bezin patolojik olarak incelenmesinde hafif düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonu ve interstisyel ödem gözlenmiştir.¹⁶ Eckstein ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada TO'lu hastalarda lakrimal bezde TSH-R ekspresyonunu göstermiş ve lakrimal bez inflamasyonunun bu hastalarda görülebilen kuru göz ve oküler yüzey hasarının en önemli nedeni olduğunu rapor etmişlerdir.⁵

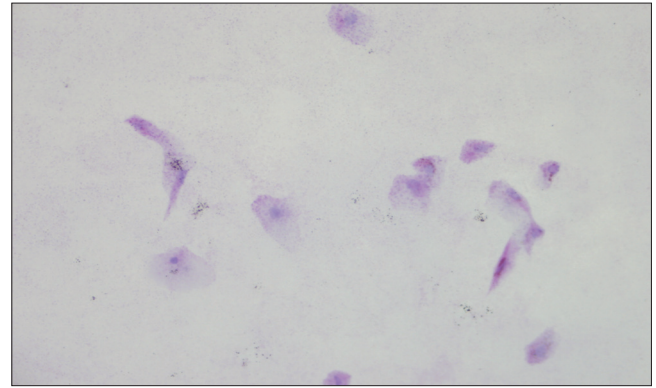
İskeleli ve arkadaşları TO'lu hastalarda proptozis ve kapak aralığındaki genişlemeye bağlı olarak gözyaşı ozmolaritesinin arttığını yaptıkları bir çalışmada tespit etmişlerdir.⁶ Kuru göz etyopatogenezinde gözyaşı ozmolaritesinin artması önemli rol oynamaktadır. Hiperozmolarite interlökin(IL)-1 β , tümör nekrozis faktör (TNF)- α , ve MMP-9 gibi inflamatuvar faktörlerin üretimini uyarmakta ve oküler yüzey epitel hücrelerinde mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) sinyal yolağını aktive etmektedir.^{12,13} Aktive olan MAPK sinyal yolağı MMP-9 ekspresyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmaktadır. Bu durum oküler yüzey hasarı ve kuru göz ile sonuçlanmaktadır.¹²

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda tiroid hormon eksikliğinin de oküler yüzey hasarı ve kuru göze neden olabildiği gösterilmiştir.^{17,18} Lakrimal bez tiroid hormonu için hedef organlardan biridir ve tiroid hormon reseptör β -1 (Thrb) içermektedir. Kronik olarak eksik olan tiroid hormon seviyesi lakrimal bezde

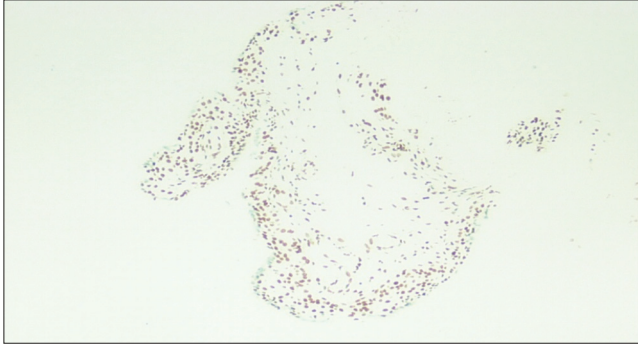
Thrb reseptör ekspresyonunu azaltmakta ve kuru göze neden olabilmektedir.¹⁷ Zeher ve arkadaşları¹⁹ primer Sjögren sendromlu (pSS) hastalarda Graves' hastalığı ve Hashimoto tiroiditi birlikteliğini araştırmış, pSS ile Hashimoto tiroiditi arasında bir birliktelik saptarken, pSS ile Graves' hastalığı arasında herhangi bir birliktelik tespit etmemişlerdir.

Tiroid orbitopati klinik bulguları gözlenmeden de tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kuru göz tespit edildiği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Gupta ve arkadaşları 539 kuru göz hastasını retrospektif olarak incelemiş bu hastalarda klasik klinik bulguları olmayan gizli TO insidansını araştırmışlardır.²⁰ Yirmibir hastada oküler ultrason ile gizli TO tespit edilmiştir. Gürdal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TO bulunan ve bulunmayan Graves' hastalarında gözyaşı fonksiyon testleri ve oküler yüzey impresyon sitolojisi değerlendirilmiştir.²¹ Klinik olarak TO bulguları olmayan Graves' hastalarında normal bireylerle karşılaştırıldığında kuru göz bulguları ve yüksek gradelerde konjonktival skuamoz metaplazi oranları anlamlı olarak daha yüksek gözlemlenmiştir (Şekil 1). Tiroid orbitopati klinik bulguları bulunmayan Graves' hastalarında oküler yüzey inflamasyonu ve kuru göz bulgularının gözlenmesi, TO'lu hastalarda oküler yüzey inflamasyonunun kuru göz gelişiminde önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir.²¹

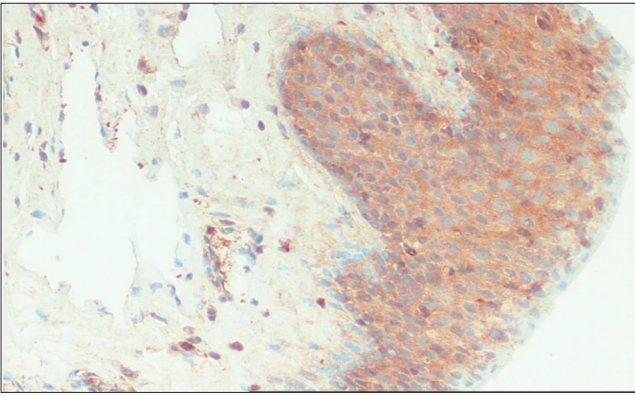
Tiroid orbitopatiye bağlı kuru göz tedavisinde etyolojide primer neden inflamasyon olduğu için suni gözyaşı tedavisine eklenecek olan antiinflamatuvar ajanlar önemli yer tutmaktadır. Topikal steroidler ve topikal siklosporin (CsA) tedavisi bu hastalarda kullanabileceğimiz antiinflamatuvar tedavi seçeneklerindedir. Topikal steroidlere bağlı komplikasyonların sık görülmesi nedeniyle TO'ya bağlı kuru göz hastalarında topikal siklosporin kullanımını son yıllarda oldukça popülerite kazanmış bir yöntemdir. Topikal olarak uygulanan %0,05 CsA orta ve ileri düzey kuru göz hastalarında kullanılan bir immunmodülatördür. Gürdal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TO'ya bağlı kuru gözü olan hastalarda topikal CsA kullanımını ile 2 ay sonra kuru göz şikayetlerinde, Schirmer testi ve gözyaşı filmi kırılma zamanında (GKZ), konjonktiva apoptozis (Şekil 2) ve MMP-9 ekspresyonunda (Şekil 3) belirgin bir azalma görülmüştür.²² Altıparmak ve arkadaşları²³ da yaptıkları bir çalışmada bulgularımıza paralel



Şekil 1. Tiroid orbitopati bulunmayan Graves hastalarında konjonktiva impresyon sitolojisinde gözlenen grade 3 skuamoz metaplazi görülmektedir (periodik asit-Schiffx400.). Grade 3 skuamoz metaplazide büyük, çoğunlukla çekirdeklerini kaybetmiş, kendi üzerine katlanmış epitel hücreleri görülmektedir



Şekil 2. Tiroid orbitopatiye bağlı kuru göz gelişen bir hastada konjonktiva epitelinde Apop Tag ile boyanmış artmış apoptotik hücre nükleusları görülmektedir (diaminobenzidinX40)



Şekil 3. Tiroid orbitopatiye bağlı kuru göz gelişen bir hastada konjonktiva epitel stoplazmasının matris metalloprotein (MMP)-9 açısından kuvvetli miktarda boyanması görülmektedir (streptavidin-biotin peroksidaz X200)

olarak TO'ya bağlı kuru göz hastalarında suni göz yaşına ek olarak kullanılan topikal CsA tedavisinin Schirmer testi, GKZ ve oküler yüzey impresyon sitolojisi sonuçlarını sadece suni gözyaşı kullanan hastalara göre olumlu yönde etkilediğini tespit etmişlerdir.

Sonuç olarak tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kuru göz gelişme insidansı oldukça yüksektir. Bu hastalarda kuru göz etyopatogenezindeki temel neden lakrimal bezin ve oküler yüzeyin inflamasyonudur. Ek olarak TO'ya bağlı gelişen ekzoftalmus ve kapak aralığındaki artış da gözyaşının fazla buharlaşmasına neden olarak gözyaşı ozmolaritesinde artışa ve bunun sonucunda kuru göz gelişmesine neden olabilir. Etiyolojide inflamasyonun temel neden olması sebebiyle tedavide suni gözyaşlarına ek olarak kullanılacak topikal antiinflamatuvarlar özellikle de topikal CsA oldukça önemli role sahiptir.

Kaynaklar

1. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves Ophthalmopathy: Implications for Prediction, Prevention, and Treatment. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;142:147-53.
2. Scott IU, Siatkowski RM. Thyroid eye disease. *Seminars in Ophthalmology*. 1999;14:52-61.

3. Bothun ED, Scheurer RA, Harrison AR, Lee MS. Update on thyroid eye disease and management. *Clin Ophthalmol*. 2009;3:543-51.
4. Nowak M, Marek B, Kos-Kudla B, Kajdaniuk D, Sieminska L. Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy. *Klin Oczna*. 2005;107:479-82.
5. 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;82:291-7.
6. İskeleli G, Karakoç Y, Abdula A. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52:323-6.
7. Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, Chen D, Wei Y, Asbell PA. Analysis of Inflammatory Cytokines in the Tears of Dry Eye Patients. *Cornea*. 2009;28:1023-7.
8. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res*. 1999;19:201-11.
9. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:124-9.
10. Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, De Saint Jean M, Goguel A, Baudoin C. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:1356-63.
11. Acera A, Rocha G, Vecino E, Lema I, Duran JA. Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease. *Ophthalmic Res*. 2008;40:315-21.
12. Luo L, Li DQ, Doshi A, Farley W, Corral RM, Pflugfelder SC. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:4293-301.
13. Pflugfelder SC, Farley W, Luo L, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. *Am J Pathol*. 2005;166:61-71.
14. Brignole F, De Saint-Jean M, Goldschild M, Becquet F, Goguel A, Baudouin C. Expression of fas-fas ligand antigens and apoptotic marker APO2.7 by the human conjunctival epithelium: positive correlation with class II HLA-DR expression in inflammatory ocular surface disorders. *Exp Eye Res*. 1998;67:687-97.
15. Chang TC, Huang KM, Chang TJ, Lin SL. Correlation of orbital computed tomography and antibodies in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:551-8.
16. Jacobson DH, Gorman CA. Endocrine ophthalmopathy: current ideas concerning etiology, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev*. 1984;5:200-20.
17. Dias AC, Mo'dulo CM, Jorge AG, et al. İnfluence of Thyroid Hormone on Thyroid Hormone Receptor β -1 Expression and Lacrimal Gland and Ocular Surface Morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3038-42.
18. Hoffman RA, Wertz P, Habeeb P. Harderian glands of golden hamsters: morphological and biochemical responses to thyroid hormones. *J Comp Physiol [B]*. 1989;159:293-99.
19. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P. Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjögren's syndrome. *Thyroid*. 2009;19:39-45.
20. Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:919-23.
21. Gürdal C, Saraç Ö, Genç İ, Kırmlıoğlu H, Takmaz T, Can İ. Ocular surface in Graves' Disease. *Curr Eye Res*. 2011;36:8-13.
22. Gürdal C, Genç İ, Saraç Ö, Gönül İ, Takmaz T, Can İ. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. *Curr Eye Res*. 2010;35:771-7.
23. Altıparmak UE, Acar D, Ozer PA, et al. Topical cyclosporine A for the dry eye findings of thyroid orbitopathy patients. *Eye*. 2010;24:1044-50.