

Tytuł rozprawy doktorskiej: Wewnątrznosowa endoskopowa dekompresja oczodołów w orbitopatii Gravesa: wyniki leczenia i próba identyfikacji nowych biomarkerów choroby

STRESZCZENIE

Orbitopatia Gravesa (GO; ang. Graves' orbitopathy) to pozataarczycowa manifestacja choroby Gravesa (w rzadkich przypadkach choroby Hashimoto), jest chorobą narządu wzroku prowadzącą do jego czasowej lub trwałej dysfunkcji. Objawia się uciążliwymi dla pacjentów objawami ocznymi (dwojeniem obrazu, wytrzeszczem, upośledzeniem ostrości widzenia i postrzegania barw), które w ciężkich przypadkach prowadzą do utraty wzroku. Przyczynę orbitopatii Gravesa upatruje się w reakcji autoimmunologicznej, polegającej na aktywacji produkcji cytokin prozapalnych oraz glikozaminoglikanów poprzez fibroblasty aktywowane przez przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi TSH (ang. thyroid stimulating hormone). W wyniku powyższych reakcji dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego tkanek miękkich oczodołu, co w konsekwencji skutkuje obrzękiem mięśni gałki ocznej oraz degeneracją tkanek oczodołowych (włóknienie). Zalecana terapia w pierwszym rzucie obejmuje leczenie immunosupresyjne z wykorzystaniem glikokortykosteroidów.

Postęp chirurgii endoskopowej zatok przynosowych znacząco wpłynął na podejście do leczenia operacyjnego oczodołu, oraz na wskazania do jego endoskopowej dekompresji. Według zaleceń EUGOGO (ang. European Group On Graves' Orbitopathy) leczenie chirurgiczne, jakim jest dekompresja oczodołu, rozważane powinno być w nieaktywnej postaci choroby, jak również w postaci ciężkiej w przypadku braku odpowiedzi na leczenie zachowawcze.

Przegląd dostępnej literatury dotyczącej wyników operacyjnego leczenia GO posłużył do napisania pracy poglądowej pod tytułem "Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej". Zawarto w niej ogólną charakterystykę orbitopatii Gravesa, jak również kluczowe dla zrozumienia istoty zabiegu etapy operacji, wskazania, możliwe powikłania oraz wyniki leczenia.

Ze względu na brak biomarkera w przebiegu orbitopatii Gravesa, który posłużyłby do monitorowania choroby i postępów leczenia, postawiona została hipoteza o potencjalnym zastosowaniu oceny ekspresji białka HMGB1 (ang. high mobility group box 1 - białko grupy wysokiej mobilności-1) oraz RAGE (ang. receptor for advanced glycation end products - receptor produktów zaawansowanej glikacji) w monitorowaniu choroby.

RAGE stanowi receptor dla produktów zaawansowanej glikacji. Należy on do grupy receptorów rozpoznających wzorce molekularne (PRRs; ang. pattern recognition receptors). Pełni on ważną funkcję w odporności wrodzonej organizmu. Endogenne białko HMGB1, uwalniane podczas stresu komórkowego, urazu tkanek oraz ich śmierci, jest zasadniczym ligandem RAGE. Białko HMGB1 cechuje przynależność do tzw. cząstek molekularnych związanych z uszkodzeniem (DAMPs; ang. damage associated molecular patterns). Stan zapalny wraz z zainicjowaniem mechanizmów naprawczych tkanek mają miejsce za sprawą stymulacji PRRs przez DAMPs.

Z powyższych powodów w kolejnej oryginalnej publikacji z cyklu, pod tytułem: „RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves’ Ophthalmopathy” podjęto próbę określenia nowego biomarkera choroby. W ramach przeprowadzonych badań wykazano wzrost ekspresji badanych białek w tkance tłuszczowej oczodołowej u pacjentów z GO w porównaniu z grupą kontrolną. Dowiedziono również, że istnieje istotny statystycznie związek między ekspresją RAGE, a obecnością neuropatii nerwu wzrokowego (DON; ang. dysthyroid optic neuropathy) i zwiększonym poziomem przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi dla TSH (TRAb; ang. anti - TSHR antibodies).

Wykazane występowanie w pobliżu naczyń krwionośnych komórek zapalnych RAGE (+) i HMGB1(+) przemawia za tezą o możliwym udziale powyższych białek w progresji procesu zapalnego w GO.

W pracy badawczej pod tytułem "Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves’ Orbitopathy—A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients" zebrane i przedstawione zostały dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa przeznosowej endoskopowej dekompresji oczodołu (TEOD; ang. transnasal endoscopic orbital decompression) - procedury wykonywanej w Klinice Otolaryngologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie w latach 2017-2020. Zabiegi operacyjne metodą TEOD wykonano na 28 oczodołach u 16 pacjentów.

W podsumowaniu publikacji przedstawione zostały następujące wnioski: po zakończonym leczeniu operacyjnym metodą TEOD u pacjentów z orbitopatią Gravesa wykazano zmniejszenie wytrzeszczu, wzrost najlepszej korygowalnej ostrości wzroku, zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz zmniejszenie nasilenia choroby wyrażonego CAS (ang. clinical activity score - kliniczna skala aktywności).