

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Orbitopatia tarczycowa (GO) jest jednym z najtrudniejszych problemów endokrynologicznych. Celem pracy była ocena możliwości wykorzystania oznaczeń surowiczych stężeń IL-17 i IL-23 jako markerów aktywności GO. Założono, że ocena korelacji badanych parametrów z klinicznymi wskaźnikami czynnej fazy GO, stężeniem TSH-Rab oraz badaniami obrazowymi umożliwi określenie ewentualnej przydatności oznaczeń IL-17 i/lub IL-23 w kwalifikacji chorych z zaawansowaną, aktywną GO do leczenia immunosupresyjnego oraz monitorowania skuteczności zastosowanej terapii.

Badaniem objęto 15 pacjentów (13 kobiet i 2 mężczyzn) w średnim wieku 47 lat z objawami aktywnej GO (od 2 do 11 miesięcy), klasyfikowanej na podstawie wystandaryzowanej klasyfikacji Clinical Activity Score (średnio 5,2 pkt). Leczenie immunosupresyjne przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa do Spraw Orbitopatii Tarczycowej (EUGOGO). Kontrola kliniczna, laboratoryjna oraz obrazowa odbywała się w czterech punktach czasowych: przed rozpoczęciem leczenia, w 6 tygodniu, w 12 tygodniu oraz po 3 miesiącach od zakończenia terapii MP. Analizując uzyskane wyniki, dokonano podziału grupy badanej na pacjentów, którzy odpowiedzieli pozytywnie na leczenie (grupa responders) oraz grupę pacjentów u których nie obserwowano poprawy klinicznej (grupa nonresponders).

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano istotną statystycznie zmianę wartości CAS w trakcie leczenia MP ($p < 0.001$). W wyniku zastosowanej terapii uzyskano istotną statystycznie redukcję stopnia wytrzeszczu OP i OL w grupie responders ($p < 0.01$), redukcję grubości mięśnia prostego dolnego OP w grupie responders ($p < 0.02$) oraz istotną statystycznie redukcję grubości mięśnia prostego dolnego OL zarówno w grupie responders jak i nonresponders ($p < 0.02$; $p < 0.05$). Ponadto stwierdzono istotną statystycznie redukcję stężenia TSH-Rab po leczeniu MP w stosunku do wartości wyjściowych ($p < 0.01$). Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem surowiczego TSH-Rab na poszczególnych etapach leczenia oraz grubością mięśnia prostego bocznego OL ($p < 0.02$; $p < 0.05$, $p < 0.01$). Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę wartości oznaczeń IL-23 pomiędzy grupą chorych GO a grupą kontrolną ($p < 0.05$). Ponadto stwierdzono różnice na granicy istotności statystycznej pomiędzy grupą osób z ChG bez towarzyszących objawów ocznych a grupą kontrolną ($p = 0.05$). Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy stężeniem TSH-Rab a IL-23 po 4500 mg MP. W obserwowanej grupie pacjentów GO stwierdzono istotną

statystycznie ujemną korelację pomiędzy stężeniem IL-17 po 3000mg MP a TSH-Rab wyjściowo i po 3000 mg MP ($p<0.05$; $p<0.01$). Zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem IL-17 a TSH-Rab w surowicy pacjentów z GO przed leczeniem MP ($p<0.05$; $R=-0,59$) oraz wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem IL-17 a TSH-Rab w surowicy pacjentów z GO po zastosowaniu 3000 mg MP ($p<0.05$; $R=-0,61$). Ponadto stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem IL-17 po 3 miesiącach od zakończenia terapii MP a wartością CAS przed leczeniem ($p<0.05$; $R=-0.61$).

WNIOSKI:

- Wskaźnik CAS nie jest w pełni zadowalającym predyktorem efektu leczenia immunosupresyjnego u chorych z GO, co powinno skłaniać do poszukiwania innych użytecznych klinicznie markerów aktywności procesu autoimmunizacyjnego.
- Ocena grubości mięśni okoruchowych w badaniu MR oraz stopnia wytrzeszczu metodą Hertla przed jak i po zakończeniu leczenia immunosupresyjnego w GO jest przydatną metodą oceny wyjściowej aktywności choroby oraz efektu zastosowanego leczenia.
- Stężenie IL-23, może obok TSH-Rab może służyć jako wykładnik aktywności choroby oraz czynnik prognostyczny odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne w GO. Stężenie IL-17 może znaleźć zastosowanie jako marker włóknienia, którego nasilenie dyskwalifikuje z terapii immunosupresantami. Obserwacje te wymagają jednak potwierdzenia badaniami z udziałem większej grupy pacjentów z GO.

Uzyskane wyniki wskazują na istotną rolę układu IL-23/IL-17 w patogenezie orbitopatii w przebiegu choroby Gravesa.

Thyroid orbitopathy (GO) is one of the most difficult endocrine problems. The aim of the study was to assess the possibility of using serum IL-17 and IL-23 concentrations as markers of GO activity. It was assumed that the assessment of the correlation of the studied parameters with the clinical indicators of the active phase GO, TSH-Rab concentration and imaging tests will allow determining the possible usefulness of IL-17 and / or IL-23 determinations in the qualification of patients with advanced active GO for immunosuppressive treatment and monitoring the effectiveness of the applied therapy.

The study included 15 patients (13 women and 2 men) with an average age of 47 years with symptoms of active GO (from 2 to 11 months), classified on the basis of the standardized Clinical Activity Score classification (average of 5.2 points). Immunosuppressive treatment was carried out in accordance with current guidelines of the European Society for Thyroid Orbitopathy (EUGOGO). Clinical, laboratory and imaging control took place at four time points: before treatment, at week 6, at week 12, and after 3 months from the end of MP therapy. Analyzing the obtained results, the study group was divided into patients who responded positively to the treatment (responders group) and a group of patients in which no clinical improvement was observed (nonresponders group).

Based on the analysis performed, a statistically significant change in the CAS value was demonstrated during MP treatment ($p < 0.001$). As a result of the therapy used, a statistically significant reduction in the degree of OP and OL exophthalmos in the responders group ($p < 0.01$), a reduction in the thickness of the inferior rectus OP muscle in the responders group ($p < 0.02$) and a statistically significant reduction in the thickness of the inferior rectal muscle OL were obtained in both the responders and nonresponders ($p < 0.02$; $p < 0.05$). In addition, there was a statistically significant reduction in TSH-Rab concentration after MP treatment relative to baseline ($p < 0.01$). A statistically significant negative correlation was found between serum TSH-Rab concentration at individual treatment stages and the thickness of the lateral rectal muscle OL ($p < 0.02$; $p < 0.05$, $p < 0.01$). A statistically significant difference in IL-23 values was observed between the group of GO patients and the control group ($p < 0.05$). In addition, differences were found at the border of statistical significance between the group of patients with ChG without ocular symptoms and the control group ($p = 0.05$). A statistically significant positive correlation was found between TSH-Rab and IL-23 at 4500 mg MP. In the observed group of GO patients, a statistically significant negative correlation was found between IL-17 concentration after 3000mg MP and TSH-Rab baseline and 3000 mg MP ($p < 0.05$; $p < 0.01$). Negative correlation was observed between IL-17 and TSH-Rab serum

concentration in GO patients prior to MP treatment ($p < 0.05$; $R = -0.59$) and a negative correlation was found between IL-17 and TSH-Rab serum concentration in GO patients after application of 3000 mg MP ($p < 0.05$; $R = -0.61$). In addition, a statistically significant correlation was found between IL-17 3 months after termination of MP therapy and the pre-treatment CAS value ($p < 0.05$; $R = -0.61$).

CONCLUSIONS:

- The CAS index is not a fully satisfactory predictor of the effect of immunosuppressive treatment in patients with GO, which should lead to the search for other clinically useful markers of autoimmune activity.
- Assessment of the oculomotor muscle thickness in MR and the degree of exophthalmos by the Hertel method before and after the end of immunosuppressive treatment in GO is a useful method for assessing the initial disease activity and the effect of treatment.
- IL-23 concentration, may, besides TSH-Rab, serve as an exponent of disease activity and a prognostic factor of response to immunosuppressive therapy in GO. IL-17 concentration may be used as a fibrosis marker, the severity of which disqualifies from immunosuppressant therapy. However, these observations need to be confirmed by studies involving a larger group of GO patients.
- The results obtained indicate the important role of the IL-23 / IL-17 system in the pathogenesis of orbitopathy in the course of Graves' disease.