

Leif Tallstedt, med dr, överläkare, S:t Eriks Ögonsjukhus, Stockholm (*leif.tallstedt@sankterik.se*)

Bengt Hallengren, docent, överläkare, endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Ernst Nyström, professor, överläkare, avdelningen för endokrinologi, medicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; samtliga medlemmar av Planeringsgruppen för thyreoideaforskning, som stöds av Medicinska forskningsrådet och Vetenskapsrådet

Endokrin oftalmopati

Ett svårbehandlat kliniskt problem

|| Endokrin oftalmopati är ett autoimmunt tillstånd som engagerar orbitas vävnader och som är nära associerat med autoimmuna tyreoidesjukdomar, framför allt med autoimmun diffus hypertyreos, Graves' sjukdom. Endokrin oftalmopati är den vanligaste extratyreooidala manifestationen vid Graves' sjukdom, och hos ca 10–25 procent av patienterna kan man finna påtagliga ögonbesvär som tecken på inflammation i orbita. I sin svårare form innebär tillståndet ett stort lidande för patienten, med kanske flerårig värk runt och bakom ögonen och många gånger vanprydande proptos. Dessa faktorer påverkar i hög grad livskvaliteten.

Trots ökad kunskap om patogenes och behandling [1] råder det ingen enighet om hur dessa patienter bäst ska handläggas. Inte heller är benämningen på sjukdomen enhetlig. Endokrin oftalmopati är fortfarande den vanligaste benämningen, även om den är ganska intetsägande. Andra benämningar är Graves' oftalmopati respektive tyreoidaassocierad oftalmopati. I ICD-10 benämns tillståndet dystyreoid exoftalmus (H06.2), vilket inte är en helt rättvisande term eftersom alla patienter inte uppvisar exoftalmus och då dessutom endokrin oftalmopati kan förekomma utan påvisbar tyreoidaassocierad funktionssubbning. Den kanske mest adekvata benämningen är tyreoidaassocierad orbitopati, som anger att det är fråga om en orbitasjukdom, men denna term har ännu inte slagit igenom.

Vanligt vid Graves' sjukdom

Endokrin oftalmopati ses nästan uteslutande vid Graves' sjukdom, mer sällan vid autoimmun tyreoidit. Graves' sjukdom orsakas av specifika antikroppar som binder sig till och stimulerar TSH (thyreoideastimulerande hormon)-receptorn, vilket leder till hypertyreos. Alla patienter med Graves' hypertyreos får inte ögonsymtom, även om vissa undersökningar indikerar att majoriteten av patienterna har subkliniska ögonmuskelförändringar [2]. Vanligen debuterar ögonsymtomen i nära anslutning till tyreoidesjukdomens debut [3]. Ofta förbättras ögonsymtomen när tyreoidaassocierad funktion normaliserar, men det förekommer inte så sällan att ögonsymtomen debuterar eller förvärras efter behandling av tyreoidesjukdomen. Ibland visar sig den endokrina oftalmopatin flera år efter det att patienten behandlats för Graves' sjukdom,

SAMMANFATTAT

Endokrin oftalmopati ses nästan uteslutande vid Graves' sjukdom. Vid autoimmun tyreoidit förekommer det mer sällan.

TSH (thyreoideastimulerande hormon)-receptorn kan uttryckas i fibroblaster och adipocyter i orbita.

Patienter med progredierande oftalmopati, uttalad svullnad av ögonlocken, tilltagande exoftalmus, dubbelseende och synnedsättning bör remitteras till ögonspecialist för bedömning.

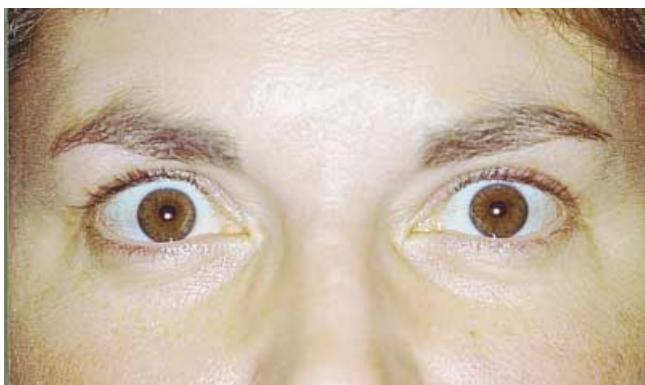
Patienter med lindrig oftalmopati behöver ej behandlas, men mer uttalade förändringar behandlas med i första hand glukokortikoider.

Vid utläkt oftalmopati är ofta rekonstruktiv kirurgi indicerad.

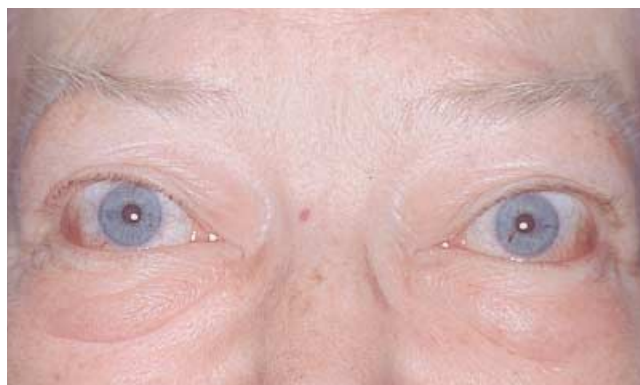
ibland är den det första symtomet på Graves' sjukdom och kan debutera flera år före hypertyreosen. Enstaka patienter får endokrin oftalmopati utan att de utvecklar hypertyreos, s k eutyreoid Graves' sjukdom.

Troligen en autoimmun sjukdom

Orsaken till endokrin oftalmopati är okänd, men det är allmänt accepterat att det är en autoimmun sjukdom [4]. Histologiska undersökningar av ögonmuskler har visat att det uppkommer en inflammatorisk reaktion i den interstitiella bindväven i musklerna, sannolikt även i det orbitala fettet [5-7], och att den dominerande celltypen tycks vara CD4⁺ [8]. Autoreaktiva T-celler känner sannolikt igen ett gemensamt antigen i tyreoida och i den orbitala vävnaden, vilket leder till sekretion av cytokiner. Analys av T-cellskloner har visat på celler av både Th1-typ (Il-2, interferon- γ , TNF- α) [9] och Th2-typ (Il-4, Il-5, Il-10) [10], vilket kan förklaras av att man



Figur 1. Patient med hypertyreos och enbart ögonlocksrektion, utan tecken på ödem.



Figur 2. Patient med infiltrativ endokrin oftalmopati med ögonlocksrektion, ögonlockssvullnad, rodnad, kemos och måttlig exoftalmus.

II Fakta 1

Klassifikation av ögonsymtomen vid endokrin oftalmopati enligt Werner [19]. Klassifikationen är även kallad NOSPECS, vilket är en akronym. Observera att de olika symtomen ej behöver följa klasserna stegvis från 0 till 6.

Klass	NOSPECS	Klinisk bild
0	No symptoms or signs	Inga symtom eller kliniska fynd
1	Only signs, no symptoms	Ögonlocksrektion och/ eller lid lag (dvs ögonlocket följer inte med när man tittar nedåt), men inga symtom
2	Soft tissue involvement	Mjukdelspåverkan Kemos Ögonlocksödem Rrodnad Gruskänsla Tryck bakom ögonen
3	Proptosis	Exoftalmus
4	Extraocular muscle involvement	Ögonmuskelpåverkan (restriktion av rörligheten i någon blickriktning)
5	Corneal involvement	Kornealpåverkan Superficiell punktat keratit Ulcus corneae
6	Sight loss	Synpåverkan Optikuspåverkan (visus, synfält, färgsinne) Tryck på bulben med veckbildning i retina

undersökt material från olika stadier av sjukdomen. Cytokinproduktionen leder till att fibroblasterna i den interstitiella bindväven producerar glukosaminoglykaner, vilka binder vätska till vävnaden [11]. Det tycks finnas en subpopulation av orbitala fibroblaster, preadipocyter, som kan differentiera till adipocyter [12], och detta kan delvis förklara varför också fettmängden i orbita ökar. Den kliniska bilden betingas framför allt av en ökning av orbital fett- och bindväv samt svullnad av ögonmuskulaturen. Då orbita är ett slutet rum, förutom framåt, leder detta även till venös stas.

Det är ännu inte klarlagt vilket som skulle kunna vara det gemensamma antigenet i tyreoidea och i orbita. Man vet dock

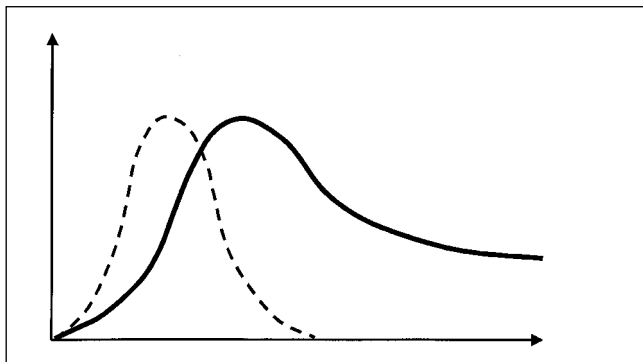
idag att TSH-receptorn kan uttryckas i fibroblaster och i adipocyter i orbita. Man har tidigare påvisat TSH-receptor-mRNA med RT-PCR, men även senare med Northern blot [13] och in situ-hybridisering [14], och med hjälp av immunhistokemiska undersökningar har också TSH-receptorn kunnat påvisas på cellytan [15, 16]. Ett annat antigen i ögonmuskelcellerna har också påvisats [17], och många patienter med endokrin oftalmopati har antikroppar mot detta 64-kDa-antigen, men specificiteten av detta har ifrågasatts.

Sammanfattningsvis råder det idag ingen enighet om vilken cell som påverkas vid den orbitala inflammationen eller om vilket antigen som är det relevanta, men mycket talar för att det är den orbitala fibroblasten eller preadipocyten som är målcell och att TSH-receptorantikroppen spelar roll för initieringen av inflammationen. Rimligen finns det också andra faktorer som bidrar till uppkomsten av endokrin oftalmopati, eftersom i praktiken alla patienter med Graves' hypertyreos har TSH-receptorantikroppar. En intressant »nygamal« teori har nyligen lanserats [18], i vilken lokala anatomiska faktorer skulle kunna förklara varför just orbitavävnad påverkas, liksom huden i underbenen vid myxödem. Vid autoimmun hypertyreos påverkas sannolikt alla fibroblaster, men på grund av att orbita är ett trångt benrum kan venöst och lymfatiskt flöde här mer påtagligt försämrats vid en lindrig inflammation. På detta sätt kan avflödet av cytokiner minska, vilket i sin tur leder till ökad inflammation. På motsvarande sätt kan underbenen påverkas. Detta skulle kunna förklara varför den undre raka ögonmuskeln är den muskel som ofta påverkas, liksom observationen att vid asymmetrisk oftalmopati är det ofta den sida som patienten föredrar att sova på som drabbas mest.

Ögonlocksrektion – ett vanligt tecken

Det finns flera klassifikationer av symtomen vid endokrin oftalmopati, och en ofta använd klassificering är den som ställdes upp av Werner 1969 och som senare modifierades, även kallad NOSPECS [19]. Den har kritiserats för att den inte tar hänsyn till de skilda komponenternas olika kliniska betydelse och för att symtomen inte behöver följa klasserna stegvis från 0 till 6. Hos den enskilde patienten behöver inte alla symtom och tecken föreligga. Klassifikationen används inte längre vid vetenskapliga studier, men den kan ändå användas som stöd vid anamnesupptagande och klinisk undersökning (Fakta 1).

Symtomen vid endokrin oftalmopati är ibland distinkta och lätta att känna igen, men många patienter har mindre uttalade och ej så tydliga symtom. Ett vanligt kliniskt tecken är ögonlocksrektion, som ofta ses när patienten är hypertyretisk och som i det fallet förklaras av en sympatikoton inver-

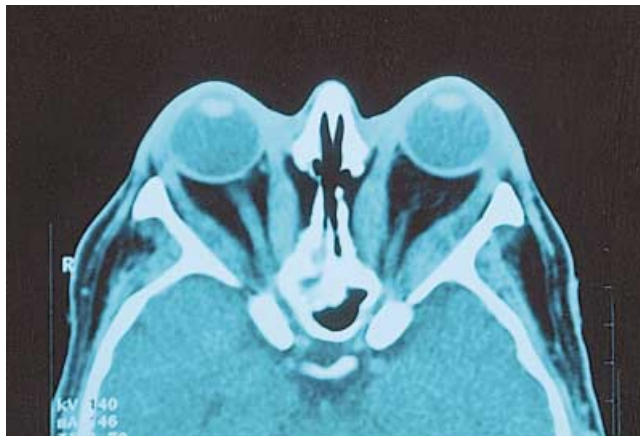


Figur 3. Naturalförloppet vid endokrin oftalmopati. Den streckade kurvan anger att den orbitala inflammationen är övergående, medan den heldragna kurvan visar att flera av de förändringar som uppkommer vid endokrin oftalmopati kan vara bestående, såsom exoftalmus och dubbelseende.

kan av tyreoidhormonerna. Om ögonlocket ligger ovanför limbus corneae så att ögonvitan syns är detta ett tämligen säkert tecken på endokrin oftalmopati (Figur 1). Ögonlocksretraktionen är ofta reversibel. Vid inflammation och svullnad i orbita ses en svullnad av ögonlock och konjunktiva, och vanligt är också att ögonen blir rodnade, framför allt vid ögonmusklernas fästen på bulben. Patienten brukar uppleva tryckkänsla och ibland värk bakom ögonen samt gruskänsla, irritation och ökat tårflöde. Ofta trycks ögat framåt av svullnaden (exoftalmus eller proptos), men detta är inget obligat fynd (Figur 2). Vissa patienter kan ha en uttalad ögonmuskelörtjockning utan påtaglig exoftalmus, och det är sannolikt dessa patienter som löper störst risk att få optikuskompression. Ögonmotoriken kan påverkas. Inflammationen i musklerna innebär en kontraktion och minskad elasticitet, och många patienter upplever stramhet och tröghet vid ögonrörelser, framför allt uppåt och åt sidorna, och dubbelseende i olika blickriktningar kan förekomma. Detta kan bli bestående på grund av fibrotisering av muskeln. De ödematösa musklerna kan komprimera optikusnerven och ge synfältsdefekter och synnedsättning, ett tillstånd som kräver relativt snabba åtgärder för att kunna förhindra optikusatrofi.

Den orbitala inflammationen läker ut spontant, men durationen är mycket varierande, från några månader till flera år. Intensiteten av inflammationen varierar också från patient till patient. Förloppet av inflammationen har beskrivits av Rundle [20] och kan enkelt åskådliggöras av en kurva (Figur 3). Det är dock viktigt att skilja på aktivitetsgrad och svårighetsgrad. Svårighetsgraden bestäms bland annat av graden av optikuspåverkan, exoftalmus, dubbelseende och även patientens subjektiva besvär, och dessa symtom är inte alltid övergående. Den antiinflammatoriska behandlingens syfte är att minska den inflammatoriska aktiviteten, och därmed också svårighetsgraden, och att förbättra sluttillståndet hos patienten.

Det är således viktigt för de terapeutiska övervägandena att ta ställning till om inflammationen är i ett aktivt skede eller om den är utläkt. En patient med utläkt oftalmopati ska inte ha någon antiinflammatorisk behandling, utan bli föremål för eventuell rehabiliterande kirurgi. För att bedöma detta är en noggrann anamnes och klinisk undersökning nödvändig. En patient med utläkt oftalmopati har ingen retrobulbär värk, har bleka ögon, inga ögonlocksödem och ingen progress av exoftalmus, diplopi eller optikuspåverkan. Tyvärr finns inga riktigt säkra diagnostiska hjälpmedel för fastställande av aktivitetsgrad. Ultraljud kan med viss precision fastställa graden av ödem i ögonmusklerna, liksom magnetkameraundersökning och oktreotidskintigrafi. Ingen av dessa tekniker ger dock



Figur 4. Datortomografibild som visar förtjockning av m rectus lateralis och m rectus medialis på båda sidor.

egentligen någon större träffsäkerhet än en klinisk undersökning av en van undersökare [21].

Röntgen och ultraljud kan användas i tveksamma fall

Diagnostiken grundas huvudsakligen på den kliniska undersökningen, men i tveksamma fall, som vid t ex ensidiga förändringar hos eutyreoida patienter, bör datortomografi-, ultraljuds- eller magnetkameraundersökning av orbita genomföras (Figur 4). Om obehandlad tyreoidafunktionsrubbnings föreligger bör ej undersökning med tillförsel av jodhaltig kontrast utföras. Utöver endokrin oftalmopati ses unilaterala exoftalmus vid t ex pseudotumor orbitae, lymfom, primära tumörer, metastaser, vaskulära anomalier eller Wegeners granulomat. Magnetkameraundersökning kan även vara värdefull för att bedöma om inflammationen är pågående eller utläkt.

Har hypertyreosbehandlingen betydelse för oftalmopatin?

Det är visat att rubbad tyreoidafunktion, såväl hyper- som hypotyreos, i sig kan påverka förloppet av endokrin oftalmopati, via TSH-receptoraktivering [22]. Det är sålunda viktigt att behandla den rubbade tyreoidafunktionen och göra patienten eutyreoid för att minska riskerna för utveckling av endokrin oftalmopati eller försämring av befintlig sådan.

Hypertyreos kan behandlas på i princip tre olika sätt: tyreostatika, kirurgi eller radiojod. Huruvida valet av behandlingsprincip påverkar utvecklingen av oftalmopatin är föremål för intensiva diskussioner. I många fall debuterar oftalmopatin efter det att behandlingen för hypertyreosen påbörjats, och det är svårt att fastställa om oftalmopatiutvecklingen är en följd av naturalförloppet eller av hypertyreosbehandlingen. Äldre, retrospektiva studier, där man studerat utvecklingen av endokrin oftalmopati efter behandling av hypertyreos, har gett motsägelsefulla resultat. Dessa studier är dock svårvärderade [23-27]. I Sverige genomfördes en prospektiv studie, där patienter med Graves' hypertyreos randomiserades till behandling med tyreostatika, kirurgi eller radiojod, och utfallet blev att fler patienter i den radiojodbehandlade gruppen fick oftalmopati [28]. Man kunde också visa att risken för att utveckla endokrin oftalmopati var större hos de patienter som före behandlingen hade mycket höga tyreoidhormonvärden, och detta var mest påtagligt i radiojodgruppen. En annan stor studie, där patienter randomiserades till tyreostatika eller radiojod (med eller utan kortikosteroider), har visat liknande resultat [29]. En svaghet i den svenska studien [28] var att patienterna i radiojodgruppen fick tyroxin först när de utvecklat hypotyreos, medan tyroxin gavs tidigare i de andra grupperna. Det är en gammal klinisk observation att hypotyreos efter hypertyreosbehandling kan

II Fakta 2

Icke-kirurgiska behandlingsmöjligheter

Etablerad behandling

glukokortikoider (peroralt, intravenöst)
retrobulbär strålbehandling

Icke etablerad behandling

ciklosporin	intravenöst immunglobulin
somatostatinanaloger	azatioprin
cyklofosfamid	metotrexat
ciamexon	bromokriptin
kolchicin	cytokinantagonister
NSAID	plasmaferes
akupunktur	

vara negativt för oftalmopatin, en observation som stöds av två retrospektiva studier [30, 31]. Frågan om huruvida valet av behandling vid tyreotoxikos har någon avgörande betydelse för förlopp eller uppkomst av endokrin oftalmopati är fortfarande inte besvarad.

Med avsikt att studera förekomst och förlopp av endokrin oftalmopati pågår sedan 1996 en stor prospektiv, randomiserad studie i Sverige, i MFRs Planeringsgrupp för thyreoidea-forsknings regi, där 600 patienter med Graves' hypertyreos randomiseras till tyreostatika respektive radiojod, och i båda grupperna ges tidig tyroxinsubstitution. Utfallet av denna studie kan väntas först om cirka fem år. Tills vidare bör valet av hypertyreosbehandling i första hand grunda sig på sedvanliga kriterier, såsom tyreoidastorlek, ålder, grad av sjukdom, recidiv, förekomst av annan komplicerande sjukdom eller graviditet samt patientens egna önskemål.

Få kända riskfaktorer

Således finns det idag data som talar för att radiojodbehandling eventuellt kan medföra något ökad risk för endokrin oftalmopati. Om så är fallet kan detta möjligen förklaras av att det nästan alltid sker en ökning av serumnivån av TSH-receptorantikroppar efter radiojodbehandling. Det är möjligt att reducera risken för oftalmopati genom att efter radiojodterapi ge cirka tre månaders peroral behandling med kortikosteroider [32], vilket sällan görs rutinemässigt i vårt land. Man ska dock komma ihåg att den stora majoriteten av radiojodbehandlade patienter aldrig utvecklar kliniskt påvisbar oftalmopati. Få andra riskfaktorer för utveckling av endokrin oftalmopati är kända. Man vet dock att rökning innebär en ökad risk, vilket är visat i många studier [33-36]. Som tidigare nämnts kan patienter med uttalad hypertyreos löpa en ökad risk, liksom patienter vilka efter behandling för hypertyreos (total eller subtotal tyreoidektomi eller radiojodbehandling) behöver tyroxin och är otillräckligt substituerade.

Total ablation av thyreoidea kan ha effekt

Hos patienter som har behandlats för hypertyreos men som försämras i sin oftalmopati kan det vara rimligt att undertrycka eventuell resterande autonom thyreoidearest. En total tyreoidektomi kan övervägas. Ingreppet innebär att man eliminerar antigena strukturer i thyreoidea. Några studier har visat att nivån av TSH-receptorantikroppar sjunker efter en total tyreoidektomi och att ögonsymtomen i många fall förbättras [37, 38]. Även total ablation med radioaktiv jod har i

II Fakta 3

Indikationer för orbital dekompression

Optikusneuropati med funktionsnedsättning
Svår inflammation med retrobulbär smärta
Protrusion med slutningssvårigheter och expositionskeratit
Beroende av glukokortikoider
Rehabiliterande skäl

okontrollerade studier rapporterats ha god effekt på oftalmopatin [39]. Effekten av total ablation av thyreoidea, antingen med operation eller radioaktiv jod, hos patienter med oftalmopati har dock ej utvärderats i prospektiva studier.

Medicinsk behandling av oftalmopati

De flesta patienter med endokrin oftalmopati behöver ingen specifik behandling för ögonsymtomen. Den orbitala inflammationen är självläkande, och om symtomen och de kliniska tecknen är lindriga kan man i allmänhet expektera. Det är sannolikt av värde att eliminera riskfaktorer såsom rökning, även om det inte har visats. Man bör förskriva tårsubstitut, vilket dock inte alltid har så stor symtomlindrande effekt. Patienter med mer uttalade besvär bör remitteras till ögonläkare för bedömning. Tilltagande ögonlockssvullnad, anamnes på diplopi eller påvisbar motorikpåverkan samt synstörningar är tecken och fynd som bör innebära remiss till oftalmolog.

Uttalade ögonsymtom, progredierande exoftalmus, diplopi och optikuspåverkan är i allmänhet indikationer för antiinflammatorisk behandling. Förstahandsbehandlingen är fortfarande glukokortikoider. De flesta patienter svarar på steroider, men ibland krävs höga doser under lång tid. Vanligen inleder man med 40-80 mg prednisolon med successiv nedtrappning beroende på den kliniska effekten. Fasta behandlingsscheman bör undvikas med tanke på den varierande durationen och intensiteten av inflammationen. Glukokortikoider kan också ges intravenöst, framför allt vid optikuskompression. Man ger vanligen 1 g metylprednisolon under två till sju konsekutiva dagar för att därefter övergå till peroral glukokortikoider.

Retrobulbär strålbehandling har använts sedan många år som ett alternativ eller komplement till steroider. Behandlingen ges vanligen vid tio tillfällen, och den sammanlagda stråldosen brukar vara 20 Gy. Det är först under senare år som man försökt utvärdera effekten av denna behandling. En studie har visat att effekten på oftalmopatin var likvärdig med fem månaders steroidbehandling i avtrappande dos [40]. Nyligen har man i en dubbelblind studie jämfört effekten av strålbehandling med placebo och funnit en förbättring av ögonmotoriken i den grupp som fick riktig strålbehandling jämfört med placebogruppen [41]. Däremot fann man ingen skillnad mellan grupperna beträffande övriga symtom och kliniska tecken. Senare har en annan studie publicerats, där man bestrålat bara ena orbitan och haft den andra som kontroll [42]. I denna undersökning fann man ingen skillnad mellan den behandlade och den icke behandlade sidan under tolv månaders uppföljningstid. Denna studie har dock kritiserats på grundval av selektionen av patienter.

Den eventuella effekten av strålbehandling kommer inom en till fyra veckor efter inledd terapi och kan sitta i upp till tolv månader. Strålbehandlingen kombineras ofta med glukokortikoider och kan ibland ges under pågående steroidbehandling för att minska risken för exacerbation av oftalmopatin un-

der nedtrappning av steroiddosen. Man bör undvika att ge strålbehandling till diabetiker, på grund av ökad risk för utveckling av retinopati [43]. Risken för sekundär tumörutveckling har diskuterats, men något fall av sådan tumör har ej rapporterats [43].

Ett flertal andra icke-kirurgiska behandlingar har prövats, men ingen av dem har egentligen blivit etablerad (Fakta 2). Några behandlingar har utvärderats i kontrollerade studier. Ciklosporin är inte effektivt i monoterapi men kan ha en synergistisk effekt tillsammans med glukokortikoider och kan alltså prövas som steroidsparande terapi [44, 45]. Intravenöst immunglobulin har också prövats i kliniska studier, där man funnit en effekt som varit likvärdig med steroidbehandling, given enligt fast schema [46, 47]. Senare har denna behandling dock ifrågasatts [48]. Även somatostatinanaloger har visats kunna ha effekt [49], men dessa preparat måste injiceras flera gånger dagligen. Långverkande oktreotidpreparationer håller dock nu på att prövas i större, randomiserade studier.

Immunsuppressiva läkemedel som azatioprin, cyklofosfamid och metotrexat har prövats i mindre, okontrollerade studier, med tveksam effekt. Plasmaferes har använts i svåra fall och kan prövas då annan terapi har sviktat. Även cytokin-antagonister har prövats i mindre omfattning, men effekten är ännu inte kliniskt utvärderad.

Vid den orbitala inflammationen har man uppmätt relativt sett höga halter av leukoregulin. Leukoregulin är ett cytokin som produceras av aktiverade T-celler, och in vitro-studier har nyligen visat att orbitala fibroblaster kraftigt stimuleras av leukoregulin och ökar sin hyaluronansyntes markant [50]. Leukoregulinstimulering ökar också uttrycket av PGHS-2, ett cyklooxygenas, i odlade orbitala fibroblaster. Det skulle därmed vara tänkbart att cyklooxygenashämmare kunde påverka den orbitala inflammationen, men av hävd anser man att NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel)-preparat inte har någon nämnvärd effekt hos patienter med endokrin oftalmopati. Effekten av dessa preparat är dock inte utvärderad i kliniska studier, men sådana studier pågår för närvarande. NSAID har sannolikt ingen effekt vid mer uttalad oftalmopati, men det är möjligt att de skulle kunna vara av värde vid lindriga förändringar.

Kirurgisk behandling – ofta aktuellt först i senare skede

Vid optikuspåverkan kan det bli nödvändigt att akut utföra en orbital dekompression, vilken alltså görs under det akuta inflammatoriska skedet. De flesta ingrepp vid endokrin oftalmopati är emellertid av rehabiliterande eller kosmetisk natur. De åtgärder som kan komma ifråga är orbital dekompression, skelningskirurgi och ögonlockskirurgi, och är aktuella först då oftalmopatin är inaktiv och utläkt. Om man bedömer att flera kirurgiska åtgärder kan bli nödvändiga är det viktigt att de utförs i rätt ordning. En orbital dekompression bör göras först, eftersom ögonmotoriken inte sällan påverkas efter operationen. Ögonlockskirurgi bör göras efter en skelningsoperation, då också ögonlockens ställning kan förändras efter en sådan operation.

Orbital dekompression. Indikationerna för orbital dekompression framgår av Fakta 3. En indikation för att genomföra en orbital dekompressionsoperation är progredierande oftalmopati som ej svarar tillfredsställande på medicinsk behandling, framför allt om det föreligger en optikuskompression. En annan indikation, som blir allt vanligare, är att göra operationen i rehabiliterande syfte, dvs hos en patient med utläkt oftalmopati där en tydlig exoftalmus inte går i regress. I ett svenskt material av dekompressionsopererade patienter var detta indikationen hos drygt en tredjedel av de opererade [51].

Orbital dekompression vid endokrin oftalmopati har gjorts

sedan början av 1900-talet, och ett flertal olika sätt finns beskrivna. Man kan i princip avlägsna en, två, tre, eller till och med fyra väggar i orbita. Under de senaste decennierna har tvåväggsdekompression sannolikt varit den vanligaste metoden, ofta utförd transantralt genom sinus maxillaris, då man avlägsnar medialväggen och golvet i orbita [52]. Effekten på exoftalmusen varierar mycket, men i genomsnitt kan en effekt på ca 4–5 mm påräknas. Operationen leder ofta till en ökad störning av ögonmotoriken, och många patienter som inte haft diplopi preoperativt kan få det postoperativt. Även här varierar frekvenssiffrorna mycket mellan olika rapporterade patientmaterial, i vissa studier har mer än hälften av patienterna fått en försämrad motorik postoperativt [53]. Diplopin går dock att korrigera med en skelningsoperation, men man bör vänta åtminstone ett halvår innan man utför en ögonmuskeloperation. Under senare tid har treväggsdekompression blivit vanligare. Man avlägsnar då också lateralgolvet i orbita. Treväggsdekompression har något större effekt på exoftalmusen än tvåväggsdekompression, och möjligen minskar också risken för postoperativ diplopi [53].

En principiellt annorlunda metod att reducera exoftalmusen är att göra en orbital fettexcision, då alltså innehållet i orbita minskas, i stället för att man ökar volymen av det orbitala benrummet [54]. Tekniken kan användas hos patienter med utläkt oftalmopati, och effekten på exoftalmusen är i vissa material relativt god med liten risk för motorikpåverkan.

Både orbital bendekompression och fettexcision utförs på flera olika kliniker i Sverige. Det är svårt att ange vilken metod som är bäst. Det är viktigt att ta upp möjligheten av en dekompressionsoperation med patienten. Många patienter lider av sitt kraftigt förändrade utseende och av de subjektiva ögonbesvär en exoftalmus kan innebära, och effekten av en operation är i allmänhet god.

Skelningskirurgi. Ögonmuskeloperationer utförs alltid i det utläkta, inaktiva stadiet av oftalmopatin. Under tiden som den orbitala inflammationen är aktiv och skelningsvinkeln är instabil kan man tillfälligt hjälpa patienterna med skelningsprismor, som trycks fast på glasögonen.

När skelningsvinkeln stabiliserats kan man i allmänhet korrigera en måttlig skelning med hjälp av permanenta prismaglasögon. Sådana glasögon fungerar dock dåligt vid större skelvinkel, och man bör då planera för en operation.

Skelningen ska vid operationen ha varit stabil under minst ett halvår, och man brukar lägga tillbaka den eller de muskler som är mest fibrotiska. Detta brukar också innebära att bulbens rörelseomfång ökar. Resultaten av skelningsoperationer vid endokrin oftalmopati är svåröversäglbara, och inte sällan måste en reoperation genomföras. De allra flesta patienter får dock enkelseende i primär- och läsposition efter en eller två operationer, men några måste ändå ha ett svagt prismaglas för att undvika diplopi.

Ögonlockskirurgi. Ögonlockskirurgi genomförs så gott som alltid i det utläkta stadiet, dock inte vid hotande korneala skador då en tarsorafikant kan vara nödvändig att göra redan tidigare. Ögonlocksretraktion innebär både funktionella och kosmetiska problem, och en sänkning av ögonlocket medför nästan alltid att irritationen och gruskänslan i ögonen minskar. Hos patienter med lätt exoftalmus och ögonlocksretraktion kan en sänkning av ögonlocket kamouflera exoftalmusen och ge ett kosmetiskt tillfredsställande resultat. Man bör undvika att göra en tarsorafikant när hela ögonlocket är retraherat, eftersom resultatet sällan blir kosmetiskt tillfredsställande. Den mer korrekta operationen är att då göra en levatorrecession, dvs man delar levatormuskelns sena och Müller-muskeln vid

tarsalplattan i ögonlocket och flyttar upp fästet till en högre nivå.

Även undre ögonlocket kan bli retraherat, och det är ofta tacksamt att höja detta. För att få en bra effekt bör en spacer läggas in, t ex en bit fascia, brosk eller något syntetiskt material. Många patienter med oftalmopati besväras också utseendemässigt av ett hudöverskott i ögonlocken, liksom protruderande fett, och vanlig ögonlocksplastik med hud- och/eller fettexcision kan då ge ett gott resultat.

Konklusion

Endokrin oftalmopati kan innebära ett stort lidande för den enskilde patienten och en utmaning för den behandlande doktorn. Förståelsen av mekanismerna bakom uppkomsten av den orbitala inflammationen har ökat under senare år, men fortfarande är mycket oklart. Än så länge finns inte så många alternativ för medicinsk behandling, utan glukokortikoider och retrobulbär strålbehandling är de behandlingsalternativ som fortfarande används mest. Ej sällan krävs kirurgiska åtgärder, och för framgång behövs ett gott samarbete mellan olika specialister. Behandlingen av tillståndet kräver således ofta stora insatser och stor uthållighet från både patientens och den behandlande läkarens håll, och sjukdomsförloppet sträcker sig ofta över flera år. De flesta patienter blir dock slutligen väsentligen besvärsfria och bibehåller sin synförmåga.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Hallengren B, Åsman P. Endokrin oftalmopati – State of the art. <http://www.sos.se/mars/sta/2002-123-1/2002-123-1.htm>
- Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14:747-93.
- Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
- Crisp MS, Lane C, Halliwell M, Wynford-Thomas D, Ludgate M. Thyrotropin receptor transcripts in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2003-5.
- Ludgate M, Crisp M, Lane C, Costagliola S, Vassart G, Weetman A, et al. The thyrotropin receptor in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:411-3.
- Rapoport B, Alsabeth R, Aftergood D, McLachlan SM. Elephantiasic pretibial myxedema: insight into and a hypothesis regarding the pathogenesis of the extrathyroidal manifestations of Graves' disease. *Thyroid* 2000;10:685-92.
- Tallstedt L, Lundell G, Törring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992;326:1733-8.
- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. A relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-8.
- Karlsson FA, Dahlberg PA, Jansson R, Westermark K, Enoksson P. Importance of TSH receptor activation in the development of severe endocrine ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121 (Suppl 2):132-41.
- Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol* 1994;130:494-7.
- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989;321:1349-52.
- Winsa B, Rastad J, Larsson E, Mandahl A, Westermark K, Johansson H, et al. Total thyroidectomy in therapy-resistant Graves' disease. *Surgery* 1994;116:1068-75.
- Werga-Kjellman P, Zedenius J, Tallstedt L, Träisk F, Lundell G, Wallin G. Surgical treatment of hyperthyroidism: A ten year experience. *Thyroid* 2001;11:187-92.
- Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993;42:949-54.
- Mourits MP, van Kempen-Hartevelde ML, Garcia Garcia MB, Koppeschaar HPF, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000;355:1505-9.
- Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1523-34.
- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Rocchi R, Mazzi B, Barbesino G, et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:245-50.
- Tallstedt L, Papatziomos G, Lundblad L, Änggård A. Results of transantral orbital decompression in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:206-10.
- Tallstedt L. Surgical treatment of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:443-8.
- Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (Graves' disease) by removal of intraorbital fat: Experience with 147 operations over 5 years. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:627-41.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.