


univerzitetni klinični center ljubljana 

Očesna klinika, Ljubljana

# ZBORNİK BOLEZNI ORBITE

JEŠETOV DAN

Ljubljana, oktober 2016

Učbenik je izdala Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

**Urednica:**

izr. prof. dr. Brigita Drnovšek Olup, dr. med., Višja svetnica

**Organizacijski odbor:**

izr. prof. dr. Brigita Drnovšek Olup, dr. med., višja svetnica

izr. prof. dr. Branka Stirn Kranjc, dr. med.

izr. prof. dr. Polona Jaki Mekjavić, dr. med.

prim.asist. mag. Dragica Kosec, dr. med.

mag. Katrina Andrejčič Novak, dr. med.

asist. dr. Gregor Hawlina, dr. med.

**Recenzenti:**

izr. prof. dr. Barbara Cvenkel, dr. med.

izr. prof. dr. Bojana Beovič, dr. med.

izr. prof. dr. Mojca Globočnik Petrovič, dr. med.

asist. mag. Xhevat Lumi, dr. med.

doc. dr. Mirna Štabuc Šilih, dr. med.

doc. dr. Manca Tekavčič Pompe, dr. med.

asist. dr. Mojca Urbančič, dr. med.

**Oblikovanje in prelom:**

Založba Chiara

Tisk: Collegium graphicum d.o.o.

Naklada: 300

Ljubljana, oktober 2016

## PROGRAM: BOLEZNI ORBITE, 20.10.2016

## UVOD

14.00 – 14.05	Pozdrav in uvod Branka Stirn Kranjc
14.05 – 14.20.	Anatomija orbite: Gregor Hawlina
14.20 – 14.35.	Orbitalna diagnostika – UZ: Katrina Andrejčič
14.35 – 14.50.	Orbitalna diagnostika – CT, MRI: Katarina Šurlan Popovič
14.50 – 15.05.	Pomen biopsije v orbitalni diagnostiki: Jože Pižem
15.05 – 15.25	Razprava

## TUMORJI

15.30 – 15.45	Klinične značilnosti tumorjev orbite: Brigita Drnovšek Olup
15.45 – 16.05	Kirurški pristopi k zdravljenju tumorjev; prikaz primerov Brigita Drnovšek Olup
16.05 – 16.20	Nevrokirurški pristopi v orbiti: Roman Bošnjak
16.20 – 16.35.	ORL pristopi v orbiti: Imre Boršoš
16.35 – 16.45	Razprava
16.45 – 17.15	Odmor

## VNETJA

17.25 – 17.40	Okužbe in nespecifična vnetja v orbiti in periorbitalnem predelu: Matej Beltram
17.40 – 17.55	Antibiotično zdravljenje orbitalnih okužb : Gabriele Turel
17.55 – 18.10	Kaj mora oftalmolog vedeti o boleznih ščitnice: Simona Gaberšček
18.10 – 18.30	Ščitnična orbitopatija : Polona Jaki –Mekjavič
18.30 – 18.50	Zdravljenje stabizma in diplopije pri ŠO: Dragica Kosec
18.50 – 19.00	Kirurško zdravljenje retrakcije vek: Brigita Drnovšek Olup
19.00 – 19.15	Razprava
	Zaključek

## KAZALO

PROGRAM	3
KAZALO	4
UVOD V ZBORNİK BOLEZNI ORBITE, Brigita drnovšek Olup	5
ANATOMIJA ORBITE, Gregor Hawlina	7
RADIOLOŠKA OBRAVNAVA BOLEZENSKIH SPREMEMB ORBITE, Katarina Šurlan Popovič	13
POMEN BIOPSIJE V ORBITALNI DIAGNOSTIKI, Jože Pižem	20
KLINIČNE ZNAČILNOSTI TUMORJEV ORBITE, Brigita Drnovšek Olup, Luka Rebolj	27
KIRURŠKI PRISTOPI K ORBITALNIM TUMORJEM, Brigita Drnovšek Olup, Janez Bregar	38
NEVROKIRURŠKI PRISTOPI V ORBITO, Roman Bošnjak	44
OTORINOLARINGOLOŠKI PRISTOPI V ORBITO, Imre Boršoš	48
OKUŽBE IN NESPECIFIČNA VNETJA V ORBITI IN PERIORBITALNEM PREDELU, Matej Beltram	51
KAJ MORA OFTALMOLOG VEDETI O BOLEZNIH ŠČITNICE, Simona Gaberšček	55
ŠČITNIČNA ORBITOPATIJA, Polona Jaki Mekjavič	64
KIRURŠKO ZDRAVLJENJE DIPLOPIJE KOT POSLEDICE ŠČITNIČNE ORBITOPATIJE, Dragica Kosec, Katarina šiško	73
ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE ORBITALNIH OKUŽB, Gabriele Turel	81

# UVOD V ZBORNİK BOLEZNI ORBITE

Brigita Drnovšek Olup

Ješetov dan smo pred leti poimenovali po pokojnem profesorju oftalmologije na Očesni kliniki dr. Leopoldu Ješetu, ki se je rodil 7. Novembra 1886 v Naklem pri Kranju. Mati je po prezgodnji smrti moža, ostala sama s sedmimi otroki. Bila je zelo podjetna pri prodaji žime. Poldeta je poslala v gimnazijo v Kranj, kjer je maturiral leta 1905. Zanimale so ga naravoslovne vede, posebej medicina, nadarjen pa je bil tudi za glasbo. Mater je prepričal, da ga je poslala na Dunaj na Medicinsko fakulteto, ki je bila takrat ena najboljših medicinskih fakultet v Evropi. Vpisal se je oktobra leta 1906, pridno študiral in redno opravljal izpite. V šolskem letu 1909/10 je bil Knafljev štipendist. Med študijem si je finančno pomagal tudi sam. S tremi prijatelji je ustanovil zabavni ansambel, v katerem je bil violinist. Ob večerih so si fantje v kavarnah prislužili nekaj denarja za življenje na Dunaju in za potne stroške domov, kamor je Polde redno hodil vsake počitnice. Diplomiral je leta 1911. specializacijo pa je končal leta 1920.

Ob začetku prve svetovne vojne ga je kot mladega zdravnika takoj mobilizirala avstro-ogrska armada. Kot vojaški zdravnik je na vzhodnih frontah v krvi, lakoti in boleznih spoznaval medicino in nesmišelnost vojne morije.

Specializacijo iz oftalmologije je končal leta 1920. Leta 1921 je prevzel vodstvo Očesnega oddelka javne bolnice v Ljubljani in 25. junija 1921 postal profesor. Prevzel je dobro urejen, sodoben očesni oddelek, tudi z bogato knjižnico in opremo, vendar tudi z veliko prostorsko stisko.

Do leta 1940 je objavil 17 strokovnih del v domači in tuji strokovni literaturi, na oddelku je imel štiri zdravnike. Od leta 1936 je med prvimi v Jugoslaviji intrakapsularno operiral sivo mreno in med prvimi oftalmologi v Evropi z dr. Prevcem je leta 1938 pričel z operacijo odstopa očesne mrežnice. Bil je prvi okulist, ki je pisal izvide v slovenščini.

V juliju 1945 je bil imenovan za rednega profesorja oftalmologije, predstojnika Očesne klinike in Katedre za oftalmologijo popolne Medicinske fakultete v Ljubljani.

Dvakrat je bil odlikovan z državnimi odlikovanji. Postal je tudi član Francoskega oftalmološkega društva in prvi predsednik Slovenske oftalmološke sekcije. V letih od 1948 do 1955 je bil tudi predsednik Združenja oftalmologov Jugoslavije. Leta 1930 je pričel pripravljati učbenik iz oftalmologije. Skice in osnutke za posamezna poglavja je sestavljal na liste in jih primerjal s tujimi učbeniki. Vedel

je, da bodo po končani 2. svetovni vojni nastopili novi časi, da bo Ljubljana dobila popolno Medicinsko fakulteto in da bo treba takoj ponuditi slovenskemu študentu medicine učbenik in študijske pripomočke.

Istočasno je profesor napisal učbenik za medicinske sestre in poljudno knjižico *Oko in vid*.

Med pripravo za predavanje študentom medicine je od možganske kapi umrl spomladi leta 1959 v svoji delovni sobi v sedaj že podrti stari Očesni kliniki.



prof. dr. Brigita Drnovšek Olup, dr. med.,  
višja svetnica

# ANATOMIJA ORBITE

Gregor Hawlina

Orbita je parna koščena vdolbina v lobanji, v kateri se nahaja oko s pripadajočimi adneksi. Izraz orbita se lahko uporablja le za koščeno ogrodje, lahko pa ta izraz poleg koščenega ogrodja vključuje tudi njeno vsebino.

## KOSTNI DEL ORBITE

Kostni del orbite oblikuje stožčasto strukturo, ki obdaja in ščiti oko s pripadajočimi strukturami. Kljub temu, da stene orbite niso popolnoma ravne in pravokotne ena na drugo, se orbito pogosto primerja z obliko piramide, ki ima bazo, štiri stene in vrh. Vrh orbite (lat. *apex orbitae*) je usmerjen posteromedialno, medtem ko je baza oz. rob usmerjen anterolateralno. Od medialnega robu do vrha meri orbita v dolžino približno 45 mm, dolžina od lateralnega roba orbite do vrha pa je krajša za približno 10 mm. Prostornina orbite je ocenjena na 30 cm<sup>3</sup>.

### Orbitalni rob in stene orbite

Vhod v orbito (lat. *aditus orbitae*) je zgornji rob (lat. *margo supraorbitalis*) omejen s čelno kostjo (lat. *os frontalis*) ter lateralno (lat. *margo lateralis*) z ličnico (lat. *os zygomaticus*). Medialno (lat. *margo medialis*) omejuje vhod v orbito čelni izrastek zgornje čeljustnice (lat. *processus frontalis maxillae*), spodnji rob (lat. *margo infraorbitalis*) pa oblikujeta zgornja

čeljustnica (lat. *maxilla*) in ličnica. Višina anteriorne odprtine orbite meri približno 35 mm, širina pa 40 mm, vendar se obseg orbite za robom razširi, tako da ima orbita največje dimenzije približno 1 cm za koščeni vhom.

Orbito sestavljajo 4 stene (streha, medialna, lateralna ter spodnja stena oz. dno orbite), ki jih oblikuje 7 kosti (slika 1). Lateralno steno proti vrhu tvori veliko krilo zagozdnic (lat. *ala major ossis sphenoidalis*) ter pri vhomu čelna kost in ličnica; dno tvorijo zagozdnic (lat. *os sphenoidale*), orbitalni izrastek nebnice (lat. *os palatinum*) in orbitalni izrastek zgornje čeljustnice; medialno steno malo krilo zagozdnic (lat. *ala minor ossis sphenoidalis*), sitka (lat. *os ethmoidale*), solznica (lat. *os lacrimale*) in čelni izrastek zgornje čeljustnice, streho pa zagozdnic in čelnica. Stene orbite se ožajo proti vrhu orbite in optičnemu kanalu. Medialni steni sta vzporedni s sagitalno ravnino ter ležita približno 2,5 cm narazen, medtem ko lateralni steni ležita pod kotom približno 90° druga na drugo. Lateralni steni sta krajši, konvergentni, s čimer omogočata boljši periferni vid (slika 2). Vse stene orbite mejijo na pomembne lobanjske prostore. Streha orbite meji na sprednjo lobanjsko kotanjo ter na frontalni sinus. Medialna stena meji na nosno votlino, etmoidne sinuse ter bolj posteriorno na sfenoidni sinus. Pod spodnjo steno ozi-

roma dnom orbite se nahaja maksilarni sinus, medtem ko lateralna stena meji na srednjo lobanjsko, temporalno in pterigopalatino kotanjo.

Kosti orbite so najdebelejše pri vrhu, v poteku navzpred se tanjšajo, proti robu orbite pa se ponovno zadebelijo. Medialna stena orbite je najtanjša, vendar je ojačana s pravokotnimi septami etmoidalnih sinusov. Zato je pri direktnih udarcih v oko najbolj podvržena zlomom prav tako tanka spodnja stena orbite, ki spodaj ni podprta. Pri orbitalnem celulitisu pa se vnetje najpogosteje razširi iz etmoidnih sinusov, saj tanka medialna stena predstavlja le delno pregrado vnetnemu procesu. Dno orbite je nekoliko debelejše in tvori učinkovitejšo pregrado pri širjenju patoloških procesov iz maksilarnega sinusa.

Orbita ima optimalno velikost in obliko in tako predstavlja odlično zaščito očesu. Zadebeljen rob prenese močnejše sile ob udarcih, stene pa so tanjše in se lažje poškodujejo, še posebno medialna stena in dno orbite. Zadebeljene so tudi kosti vrha orbite, ki tako ščitijo možgane in vidni živec pred neposrednimi silami. Pritisk na oko se ob udarcu razporedi po stenah, ki ublažijo sile in hitro počijo, s čimer zmanjšajo sile na globlje dele v orbiti. Ukrivljene stene orbite določajo usmerjenost očesa in delujejo kot blažilnik pri topih poškodbah zrkla. Stožčasta oblika orbite ohranja tudi položaj očesa pri pospeševanju, pri naglem upočasnjevanju pa ne omogoča popolne zaščite. Najširši premer orbite

se sicer nahaja za vhomom, kar pomaga vzdrževati položaj očesa pri upočasnjevanju, vendar pri visokih hitrostih občasno ne prepreči poškodbe.

### Odprtine in povezave orbite

Orbitalne stene so preko odprtin (foramnov) in pok (fisur) povezane z večimi pomembnimi lobanjskimi prostori. Pomembna sta dva foramna, dve fisuri in en kanal, ki obkrožajo zrklo v orbiti: supraorbitalni in infraorbitalni foramen (lat. *foramen supra et infraorbitalis*), zgornja in spodnja orbitalna fisura (lat. *fissura orbitalis superior et inferior*) in optični kanal (lat. *canalis opticus*). Preko teh odprtin potekajo ključne povezave, ki omogočajo normalno delovanje očesa. Skozi supraorbitalni foramen poteka supraorbitalni živec (lat. *n. supraorbitalis*), živec prve veje trigeminalnega živca (lat. *n. ophthalmicus*), ki leži lateralno od frontalnega sinusa in senzorično oživčuje kožo zgornje veke s pripadajočo veznico, kožo obrvi, čela, dela temena, streho orbite, frontalni, etmoidni in občasno sfenoidni sinus ter roženico, solzno žlezo in solzno vrečko. Infraorbitalni živec (lat. *n. infraorbitalis*), živec druge veje trigeminalnega živca (lat. *n. maxillaris*) pa poteka skozi infraorbitalni foramen in se nato razširi na sprednji steni maksilarnega sinusa, kjer oživčuje spodnjo veko s pripadajočo veznico, lice, zgornjo ustnico, dno orbite, maksilarni sinus, zobe v zgornji čeljusti, nosno votlino, ustno nebo in ličnico. Oba foramna sta pomembna zaradi možne poti širjenja ekspanzivnih

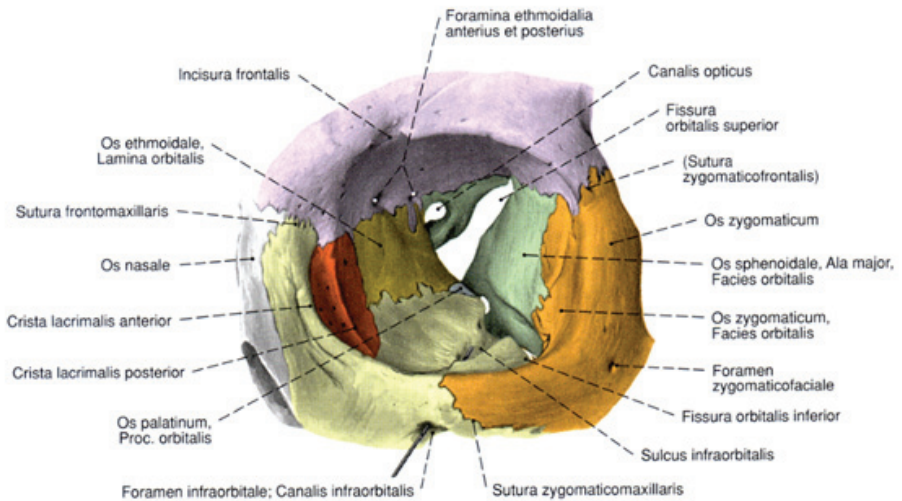


lezij ali okužb v možgane ali druge obrabne strukture.

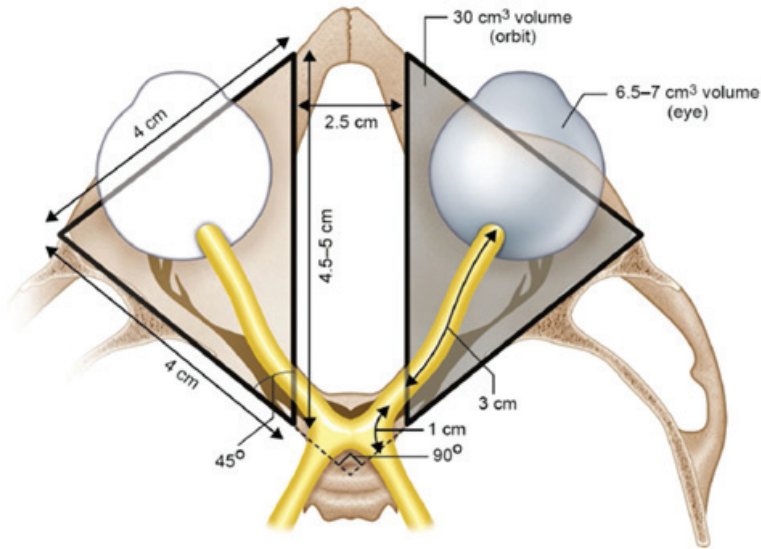
Optični kanal, skozi katerega potekata vidni živec (lat. *n. opticus*) in oftalmična arterija (lat. *a. ophthalmica*), leži na meji med sfenoidnim sinusom in etmoidnimi celicami, zgoraj medialno in posteriorno glede na ostale strukture v predelu vrha orbite. Optični kanal predstavlja povezavo med orbito in srednjo lobanjsko kotanjo.

Zgornja orbitalna fisura leži lateralno in inferiorno glede na optični kanal. Oblikuje jo majhno in veliko krilo zagozdnice in predstavlja glavno povezavo z možgani,

saj skozi njo potekajo III., IV., VI. možganski živec (lat. *n. oculomotorius, trochlearis, abducens*), ki kontrolirajo premikanje zunanjih očesnih mišic, ter senzorična oftalmična veja V. možganskega živca. Spodnja orbitalna fisura leži inferiorno in lateralno glede na oko, v predelu zunanje stene maksilarnega sinusa. Struktura ni vitalnega pomena za delovanje očesa, čeprav preko nje potekajo nekatere veje maksilarnega živca ter infraorbitalna arterija in vena. Ostale manjše odprtine v orbiti predstavljajo anteriorni in posteriorni foramen sitke in orbitalni foramen ličnice.



Slika 1: Kostni del orbite (vir: anatomski atlas Sobotta).



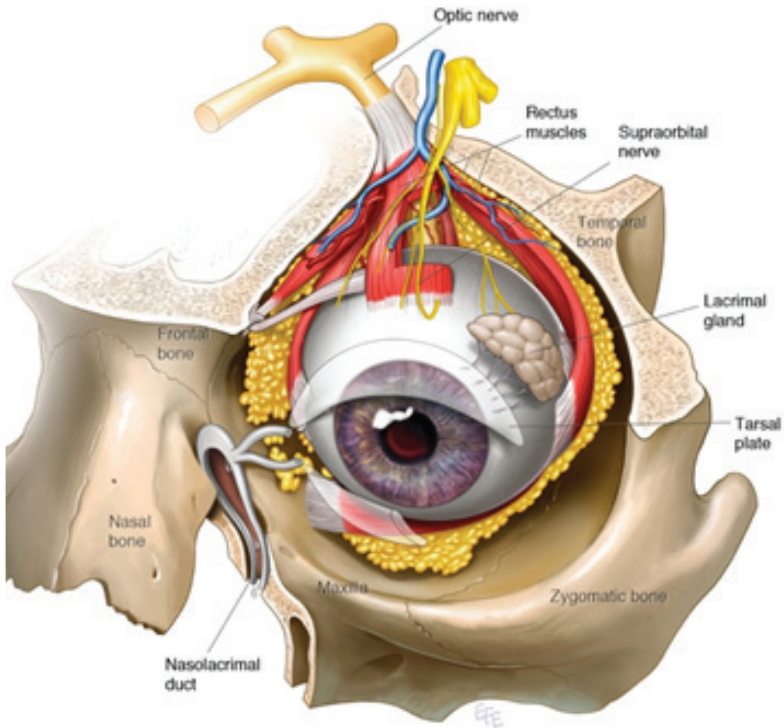
Slika 2: Z vidika kirurgije pomembne dimenzije orbite (vir: Vemuri S., Tao J.P. Orbital Anatomy).

## Periorbita

Periost, ki prekriva stene orbite, imenujemo periorbita. Periorbita se nadaljuje v periostalni sloj dure mater v optičnem kanalu in zgornji orbitalni fisuri, z roba orbite prehaja skozi spodnjo orbitalno fisuro na periost, ki prekriva zunanjo površino lobanje (lat. pericranium), v orbitalni septum na robu vhoda v orbito ter na fascije zunanjih očesnih mišic. Za razliko od periosta ostalih kosti lobanje je za periorbito značilno, da ohlapno prirašča na kost.

## VSEBINA ORBITE

V orbiti se nahaja oko s pripadajočimi strukturami, ki omogočajo njegovo normalno delovanje: zunanje očesne mišice, živci, žilje, večji del solznega aparata, vezivno tkivo, ki tvori vezivna septa in maščevje (slika 3).



Slika 3: Vsebina orbite (vir: Dr Levant Efe Studios).

### Krvna in živčna oskrba, drenaža limfe

Krvno oskrbo vek in orbite omogočata notranja in zunanja karotidna arterija, ki obsežno anastomozirata. Zaradi dobre krvne oskrbe je za to področje značilno hitro celjenje in relativno redke okužbe. Vensko žilje običajno spremlja arterijsko oskrbo. V orbiti ni razpoznavnega limfnega žilja. Limfno žilje je prisotno na vekah in se medialno drenira v submandibularne bezgavke, lateralno pa v preaurikularne bezgavke. Senzorna inervacija vek in orbite poteka preko oftalmične in maksilarne veje trigeminalnega živca.

### Kirurški prostori

Orbito lahko razdelimo v tri kirurške prostore. Subperiostalni prostor leži med kostjo in periorbito. Intrakonalni in ekstrakonalni prostor pa sta ločena z zunanjimi očesnimi mišicami in medmišičnimi pregradami.

Subperiostalni prostor omogoča enostaven kirurški dostop, ki sledi konturam orbitalnih sten. Najpomembnejša struktura v ekstrakonalnem prostoru je solzna žleza. Znotraj stožca, ki ga oblikujejo mišice, t.j. intrakonalnega prostora, pa se nahaja

jo orbitalno maščevje, vidni živec, žilje in drugo živčevje.

Pri operacijah v predelu orbite, ki vsebuje veliko različnih tkiv, so za dobro kirurško tehniko potrebni ustrezni kirurški instrumenti, dobra koncentracija, previdnost in vsestranskost ter, morda najpomembnejše, natančno poznavanje anatomije. V orbiti se v majhnem prostoru velikosti 30 cm<sup>3</sup>, obkroženem s koščnimi stenami, ki so v stiku z možgani, nahajajo izjemno pomembne nevrovaskularne strukture. Brez dobrega poznavanja zapletene anatomije tega področja je kirurški poseg v orbiti lahko zelo tvegan in nevaren.

#### LITERATURA:

1. Collin R, Rose G. Fundamentals of Clinical Ophthalmology: Plastic and Orbital Surgery. BMJ Books; 2001. str. 4-5.
2. Moore K. Clinically Oriented Anatomy. Williams & Wilkins; 1992. str. 702-705.
3. Rootman J, Stewart B, Goldberg R. A. Orbital Surgery a Conceptual Approach. Lippincott - Raven; 1995. str. 79-109.

# RADIOLOŠKA OBRAVNAVA BOLEZENSKIH SPREMEMB ORBITE

## RADIOLOGICAL IMAGING OF ORBITAL DISEASES

Katarina Šurlan Popovič

**KLJUČNE BESEDE:** orbita, računalniška tomografija, magnetna resonanca

**IZVLEČEK:** Računalniška tomografija in magnetna resonanca sta radiološki metodi izbora, ki nam omogočita potrditev poškodbe ali bolezni orbite in njeno anatomsko zamejitev. Bolezni orbite izvirajo iz orbitalnih tkiv ali pa se tja razširijo iz okolnih anatomskih struktur, najpogosteje obnosja.

**KEY WORDS:** orbit, computed tomography, magnetic resonance

**ABSTRACT:** Computed tomography and magnetic resonance are imaging methods of choice for diagnosing and staging of the orbital diseases and injuries. Orbit is affected by a wide variety of diseases being primarily orbital or spread into the orbit from the surrounding.

### UVOD

Radiološke preiskave so pomembne za zgodnjo diagnozo, za oceno obsežnosti bolezni ali poškodbe, načrtovanje in oceno učinkovitosti zdravljenja <sup>(1)</sup>.

Radiologi zaradi boljšega razumevanja naših izvidov in načina širjenja bolezni uporabljamo poenostavljeno anatomsko razdelitev na štiri prostore:

- konalni prostor, ki zajema zunanje očesne mišice
- intrakonalni, ki zajema vse anatomske strukture znotraj zunanjih očesnih mišic
- ekstrakonalni, ki zajema vse anatomske strukture, ki ležijo med kostno steno orbite in zunanjimi očesnimi mišicami in
- zrklo, ki ga nekateri prištevajo med intrakonalne structure <sup>(1)</sup>.

V času sodobne radiologije sta računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MR) radiološki preiskovalni metodi izbora <sup>(2)</sup>. Zelo pomembna preiskava, ki jo izvajajo oftalmologi je UZ orbite. Le ta pred izvedbo CT ali MR preiskave že pomembno zoži diferencialno diaganozo bolezenskih sprememb orbite <sup>(2)</sup>.

### RADIOLOŠKE PREISKOVALNE METODE

Nativni digitalni rentgenogram v Watersovi projekciji in nativni rentgenogram orbite v AP-projekciji se danes uporabljata izključno za oceno poškodbe orbite ali izključitev radiopačnega tujka v urgentni službi. Njuna občutljivost je nizka, zato nista primerni za načrtovanje zdravljenja <sup>(1)</sup>.

CT preiskava je hitra in dostopna radiološka preiskovalna metoda, ven-

dar ima omejeno indikacijsko področje. Uporabljamo jo za oceno skeletnih delov orbite in je metoda izbire pri poškodbah in bolezenskih stanjih, ki izhajajo iz sosednjih obnosnih votlin, torej predvsem ekstrakonalnih bolezenskih sprememb. Naredimo v vseh treh ravninah, torej koronarni, transverzalni in sagitalni z debelino reza 2-3 mm. Pri ocenjevanju bolezenskih sprememb vedno uporabimo kostno in mehko tkivno okno. Po potrebi uporabimo kontrastno sredstvo (KS)<sup>(2,3)</sup>.

MR preiskava je pri večini bolezenskih stanj orbite radiološka metoda izbora. Zaradi boljše prostorske resolucije omogoča natančnejši prikaz zrkla, mišic, vidnega živca in znotrajlobanjskih vidnih poti in tako omogoča boljšo diferencialno diagnozo kot CT preiskava. MR preiskavo tudi naredimo v vseh treh ravninah, vedno z dovajanjem gadolinijevega paramagnetnega kontrastnega sredstva (Gd-KS). Osnovne sekvence, ki jih uporabimo sta T1 in T2 poudarjeni sekvenci. T1 poudarjena sekvenca nam omogoči boljšo prostorsko ločljivost, nasprotno nam T2 poudarjena sekvenca omogoči boljšo kontrastno ločljivost. Po dovajanju Gd-KS, naredimo T1 poudarjeno sekvenco z zabrisanim maščevjem s čimer izničimo hiperintenziven signal orbitalnega maščevja<sup>(4)</sup>.

Bolezenske spremembe orbite lahko razvrstimo glede na tip bolezni ali pa njen anatomski položaj.

## KONALNE BOLEZENSKE SPREMEMBE

Radiologi se med konalnimi bolezenskimi spremembami najpogosteje srečamo z ščitnično orbitopatijo in idiopatskim orbitalnim vnetjem.

### Gravesova bolezen ali ščitnična orbitopatija

Indikacija za CT in MR preiskavo je izključitev utesnitve vidnega živca. Utesnitev vidnega živca je lahko neposredna zaradi pritiska zadebeljenih zunanjih očesnih mišic na vidni živec ali ishemična zaradi pritiska zunanjih očesnih mišic na žile, ki prehranjuje vidni živec<sup>(1)</sup>. Bolniki s ščitnično orbitopatijo imajo lahko normalen, povišan ali znižan nivo ščitničnih hormonov<sup>(3)</sup>.

Na CT- ali MR-preiskavi vidimo trebušasto zadebeljeno spodnjo in medialno skupino zunanjih očesnih mišic brez zadebelitve narastišč na zrklo (slika 1) in povečano količino orbitalnega maščevja<sup>(5)</sup>.

*Slika 1: MR T2 poudarjena sekvenca orbite v koronarni ravnini: obojestransko zadebeljene zunanje očesne mišice ali ščitnična orbitopatija (označeno s puščicami).*

*Figure 1. Coronal T2 MR: enlargement of extraocular muscles bilaterally indicate thyroid disease ahead of pseudotumor.*

### Pseudotumor ali idiopatsko orbitalno vnetje

Orbitalni vnetni sindrom ali pseudotumor je vnetje neznanega vzroka, ki lahko prizadene vse strukture orbite. Za radiologija je v diferencialni diagnozi pomemben

klinični podatek o enostranski boleči proptozi <sup>(3)</sup>.

Radiološka preiskovalna metoda izbire pri kliničnem sumu na psevdotumor je MR. Psevdotumor se pokaže kot izolirana orbitalna masa, vnetje zunanjih očesnih mišic, solzne žleze, ovojnice vidnega živca, beločnice in žilnice <sup>(2)</sup>. Pogosto prizadene orbitalno maščevje. (slika 2). Psevdotumor ima na T2 poudarjeni sekvenci zvišan signal in zvišan signal po Gd-KS na T1 poudarjeni sekvenci z zabrisanim maščevjem.

Radiološka diferencialna diagnoza je limfom, ki ga od psevdotumorja poskušamo ločiti difuzijsko obteženo sekvenco (DWI). DWI nam pokaže omejevano gibanje molekul vode v limfomu zaradi gostoceličnosti tumorja <sup>(3)</sup>.

*Slika 2: MR orbit, poudarjena sekvenci T1 s kontrastnim sredstvom v transverzalni ravnini: zadebeljena medialna skupina zunanjih očesnih mišic levo in orbitalno maščevje, ki kopiči Gd-KS, kar vidimo pri psevdotumorju.*

*Figure 2: Axial T1 Gd MR: enlarged medial group of extraocular muscles and orbital fat both enhancing after contrast agent. This findings are typical for orbital pseudotumor.*

## INTRAKONALNE BOLEZENSKE SPREMEMBE

Intrakonalni prostor izpolnjujejo žile in vidni živec. Zato bolezenske spremembe intrakonalnega prostora razdelimo v žilne spremembe in bolezni vidnega živca <sup>(1)</sup>.

## Žilne spremembe

V diagnostiki žilnih sprememb je za radiologa pomemben kliničen podatek o poslabšanju proptoze med Valsava manevri. Najpogostejši žilni spremembi sta orbitalni kavernozi hemangiom in orbitalne varice, ki sta nizko pretočni venski malformaciji <sup>(2)</sup>.

Obe malformaciji najbolje prikažemo z MR preiskavo. Kavernozi hemangiomi imajo na T1 poudarjeni sekvenci izointenziven signal z zakasnelim kopičenjem po Gd-KS, zaradi nizke pretočnosti hemangiomov. Orbitalne varice imajo značilno temen signal pretoka krvi na T1 poudarjeni sekvenci z okrepitevijo signala po dovajanju Gd-KS. Za obe malformaciji so na CT značilne kalcinacije oziroma flebolit <sup>(1)</sup>.

## BOLEZENSKE SPREMEMBE OPTIČNEGA ŽIVCA

### Tumorji vidnega živca

Pred izvajanjem radioloških preiskav je za radiologa pomemben podatek o načini izgube vida bolnika in o vidnem polju.

Gliom vidnega živca najpogosteje vidimo pri nevrofibromatozi tipa 1, kjer se lahko pojavi v obeh orbitah. Pojavlja se v starosti 2–8 let, srečamo ga tudi v odrasli dobi.

Radiološka preiskava izbora za prikaz glioma vidnega živca je MR <sup>(4)</sup>.

Na MR-preiskavi je gliom viden kot dobro omejena vretenasta zadebelitev celotnega vidnega živca, ki ima na poudarjeni sekvenci T2 značilen hiperintenziven signal in jačitev signala po Gd-KS na poudarjeni sekvenci T1 (2,4).

**Meningeom vidnega živca** je tumor možganskih ovojnic, ki se pogosteje pojavlja pri ženskah v starosti med 30 in 50 let in pri bolnikih z nevrofibromatozo tipa II <sup>(1)</sup>. Radiološka preiskava izbora je MR. Ključni radiološki znak, ki ga lahko vidimo na CT- ali MR-preiskavi s KS, je tumorska masa, ki kopiči kontrastno sredstvo in obdaja strukturno popolnoma ohranjen vidni živec <sup>(5)</sup>. V tuji literaturi govorijo o tako imenovanem znaku tračnice (angl. *tram track sign*). (slika 3). Pomemben radiološki znak, ki nam pomaga ločiti meningeom od ostalih bolezenskih sprememb vidnega živca, so kalcinacije, ki jih prikazemo s CT-preiskavo <sup>(2)</sup>.

*Slika 3: MR orbit, T1 poudarjena sekvencia s kontrastnim sredstvom v koronarni ravnini: tumorsko zadebeljena ovojnica vidnega živca, ki kopiči kontrastno sredstvo.*

*Figure 3: Axial T1 Gd MR: enhancement of the thickened optic nerve sheath is typical for meningiomas.*

### Vnetje vidnega živca

Najpogostejši vzrok za vnetje vidnega živca je multipla skleroza (MS). Vnetje vidnega živca pogosto poteka brez simptomov <sup>(2)</sup>.

Radiološka preiskovalna metoda izbora je MR. V akutni fazi vnetja ima živec na T2 poudarjeni sekvenci z zabrisanim signalom orbitalnega maščevja mestoma zvišan signal in je v celoti zadebeljen <sup>(4)</sup>. Po dovajanju Gd-KS lahko vidimo kopičenje v področju vnetega vidnega živca. Pri MR-preiskavi vidnega živca zaradi suma na MS vedno naredimo še MR-preiskavo ostale možganovine po protokolu za demielinizacijsko obolenje <sup>(5)</sup>.

### BOLEZENSKE SPREMEMBE ZRKLA

Med najpogostejše bolezenske spremembe zrkla prištevamo odstop mrežnice in žilnice ter tumorske spremembe zrkla <sup>(1)</sup>.

#### Tumorji zrkla

**Maligni melanom zrkla** je najpogostejši tumor zrkla odrasle dobe. Pogostejši je pri starejši populaciji. 85 % melanomov zraste na žilnici <sup>(1)</sup>.

Izvid UZ pregleda orbite, ki ga opravi oftalmolog je zelo pomembna dodatna informacija pri izvajanju CT ali MR preiskave <sup>(2)</sup>.

Radiološka preiskava izbora je MR z Gd-KS, s katero zamejimo tumor pred zdravljenjem in sledimo uspešnosti zdravljenja. Melanom ima na T1 poudarjeni sekvenci značilen hiperintenziven in na T2 poudarjeni sekvenci zmerno hipointenziven signal. Nasprotno ima odstop žilnice brez tumorja na obteženi sekvenci



T2 hiperintenziven signal, ker je pod žilnico tekočina. Po dovajanju Gd-KS je vidno kopičenje kontrasta v tumorski spremembi. Na difuzijsko poudarjeni sekvenci (DWI) je zaradi gostoceličnosti tumorja viden zvišan signal <sup>(5)</sup>.

*Slika 4 a,b: MR orbit, T1 poudarjena sekvenca v transverzalni ravnini s kontrastnim sredstvom: značilno kopičenje kontrasta v melanomu (označeno s puščico), v katerem je na difuzijsko obteženem slikanju omejeno gibanje molekul vode (označeno s puščico).*

*Slika 4 a,b: MR orbit, T1 poudarjena sekvenca v transverzalni ravnini s kontrastnim sredstvom: značilno kopičenje kontrasta v melanomu (označeno s puščico), v katerem je na difuzijsko obteženem slikanju omejeno gibanje molekul vode (označeno s puščico).*

Retinoblastom je najpogostejši tumor zrkla otroške dobe. Lahko zajame eno ali oba zrkli, pogosto je pridružen še tumor češerike ali pinealoblastom <sup>(2)</sup>.

Radiološki preiskavi izbora sta MR in CT s katerima prikažemo in zamejimo tumor pred zdravljenjem. Z MR preiskavo z Gd-KS prikažemo tumorsko zajetje žilnice, vidnega živca in širitev tumorja izven meja zrkla <sup>(4)</sup>. Hkrati prikažemo tudi tumor v drugem zrklu in v pinealni žlezi, takrat govorimo o bilateralnemu ali trilateralnemu retinoblastomu. Z MR preiskavo tudi ocenimo in sledimo uspešnosti zdravljenja. CT preiskavo uporabimo za dokaz kalcificacij, ki so značilni za retinoblastom <sup>(1)</sup>.

## EKSTRAKONALNE BOLEZENSKÉ SPREMEMBE

Ekstrakonalne bolezenske spremembe so najpogosteje posledica bolezenskih sprememb, ki se širijo v orbito iz priležnih kostnih struktur in obnosnih votlin <sup>(5)</sup>. Tumorske spremembe in okužbe so najpogostejše bolezenske spremembe ekstrakonalnega prostora. Sinusitisi, predvsem etmoidalnih celic lahko povzročijo vnetje orbite ali periobitalni celulitis <sup>(2)</sup>. Radiološka metoda izbora za prikaz širjenja vnetja iz obnosja v orbito je CT v vsaj dveh ravninah. Subperiostalni absces ima izgled mehko tkivne mase, ki leži vzporedno z medialno steno orbite in odriva zunanje očesne mišice <sup>(4)</sup>. Slika 5. Po kontrastnem sredstvu se ne obarva. Če je priležna skupina zunanjih očesnih mišic zadebeljena ali je vnetje zajelo orbitalno maščevje je potrebno kirurško zdravljenje sinusitisa, ker le na takšen način lahko pozdravimo tudi vnetje v orbiti <sup>(5)</sup>. Glivične okužbe zajamejo žilne strukture orbite in posledično vodijo v trombozo kavernoznega sinusa in notranje karotidne arterije <sup>(2)</sup>.

*Slika 5: CT obnosnih votlin v koronarni ravnini: Subperiostalni absces (označeno s puščico) ob medialni steni desne orbite, ki je posledica vnetja v etmoidalnih celicah.*

*Figure 5: Coronal CT of paranasal sinuses: Subperiosteal abscess along the right medial orbital wall due to inflammation in ethmoidal cells.*

## ZAKLJUČEK

MR preiskava je radiološka metoda izbora pri bolezenskih stanjih orbite. CT uporabljamo predvsem za oceno bolezenskih procesov, ki prihajajo iz obnosnih votlin in kostnih delov orbite. Je tudi metoda izbora pri sumu na tujek in poškodbo orbite. Za pravilen izbor in potek radiološke preiskave mora radiolog razpolagati s kliničnimi podatki in izvidi oftalmoloških preiskav.

## LITERATURA:

1. Pramanik B, Yousem D. Orbit and visual pathways. Diseases of the brain, head and neck, spine. 40th International Diagnostic Course in Davos; 2008 March 30–April 4; Davos, Switzerland.
2. Grech R, Cornish KS, Galvin PL. Imaging of Adult Ocular and Orbital Pathology - a Pictorial Review. Radiology Case 2014; 8: 1–29
3. Pakdaman MN, Sepahdari AR, Elkhamary SM. Orbital inflammatory disease: Pictorial review and differential diagnosis. World J Radiol 2014; 6: 106-15
4. LeBedis C, Sakai O. Nontraumatic orbital conditions: diagnosis with CT and MR imaging in the emergent setting. RadioGraphics 2008; 28: 1741–53.
5. Winegar BA, Gutierrez JE. Imaging of orbital trauma and emergent non-traumatic conditions. Neuroimaging Clin N Am. 2015: 25:439-56.

slike



# POMEN BIOPSIJE V ORBITALNI DIAGNOSTIKI

## THE ROLE OF BIOPSY IN THE DIAGNOSTICS OF ORBITAL DISEASES

Jože Pižem

**Ključne besede:** orbita, računalniška tomografija, magnetna resonanca

**IZVLEČEK:** Spekter patoloških sprememb v orbiti je zelo širok, mnoge bolezni orbite so izredno redke, kar predstavlja velik izziv za histopatološko diagnostiko bolezni orbite. Na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo v zadnjih 14 letih opravili 188 histopatoloških preiskav tkiva orbite, od tega je bilo 43 (23%) vnetnih sprememb, 37 (20%) limfomov, 20 (11%) cističnih sprememb, 19 (10%) tumorjev vidnega živca in njegovih ovojnic, 16 (9%) žilnih lezij, 9 (5%) primerov neposrednega vraščanja tumorjev iz okolnih struktur, 8 (4%) epiteljskih tumorjev solzne žleze, 4 (2%) zasevki, 4 (2%) tumorji ovojnice perifernega živca in 11 (6%) nediyagnostičnih vzorcev oziroma vzorcev z ortotopnim tkivom. Biopsija in histopatološka preiskava orbitalnega tkiva imata ključno vlogo pri diagnostiki orbitalnih limfomov in drugih, predvsem malignih tumorjev ter opredeljevanju vnetnih sprememb, kadar gre za redkejšje oblike vnetja in kadar se vnetje klinično kaže s tumorju-podobno sliko.

### UVOD

Orbita je razmeroma majhen, piramidasto oblikovan prostor, prostornine le približno 30 cm<sup>3</sup>. Poleg zrkla lahko vsebino

orbite glede na tkivo in s tem povezane patološke spremembe razdelimo v tri osnovne strukture: vidni živec z meningealnimi ovojnicami, solzno žlezo in mehka tkiva (vezivo, maščevje, prečno-progaste mišice).<sup>1</sup> Kljub majhni prostornini, je patologija možnih sprememb zelo pestra, kar še posebej velja za različne tumorje, ki lahko vzniknejo v orbiti. Pri opredeljevanju lezij v orbiti je potrebno upoštevati možnost širjenja tumorjev in netumorjskih lezij iz mehkih tkiv in kože vek, veznice, nosne votline in obnosnih sinusov, možganske votline, kosti in očesa.<sup>2</sup>

Kot izhodišče za razpravo o pomenu histopatološke diagnostike bolezni orbite je v nadaljevanju predstavljen pregled histopatološke diagnostike bolezni orbite na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

### PREGLED HISTOPATOLOŠKE DIAGNOSTIKE BOLEZNI ORBITE OD LETA 2003 DO 2016 NA INŠTITUTU ZA PATOLOGIJU MEDICINSKE FAKULTETE UNIVERZE V LJUBLJANI

V obdobju med letoma 2003 in 2016 smo na Inštitutu za patologijo opravili skupaj približno 3000 histopatoloških preiskav očesa in obočesnih struktur, vključno s preiskavami kože vek, od tega 188 preiskav tkiva orbite, vključno

no s solzno žlezo in vidnim živcem, kar predstavlja približno 6% vseh histopatoloških preiskav očesa in obočesnih tkiv. Velika večina pregledanih vzorcev je bila odvzetih na Očesni kliniki in manjši del (predvsem vzorci tumorjev vidnega živca in ovojnic) na Kliničnem oddelku za nevrokirurgijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Pregled orbitalne histopatološke diagnostike je predstavljen v Tabeli 1. Sklepano lahko, da je patologija, predstavljena v tabeli reprezentativna za Slovenijo in da je v tabeli zajeta večina histopatoloških preiskav tkiva orbite v Sloveniji v tem obdobju. V tabeli niso prikazani primeri neposrednega vraščanja tumorjev iz nosne votline in obnosnih sinusov, prav tako podatki v tabeli verjetno niso reprezentativni za sicer redke tumorje otroške dobe, predvsem rabdomiosrakom, za katere je bila opravljena histopatološka diagnostika deloma na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Pogostnost različnih skupin tumorskih in netumorskih sprememb v orbiti je pri nas podobna kot v objavljenih raziskavah, čeprav je podatke težko zanesljivo primerjati zaradi nekoliko različnih razvrstitev in dejstva, da so nekatere spremembe zelo redke. Prav tako razporeditev odseva usmerjenost oziroma subspecializiranost določene ustanove in je odvisna od tega, ali podatki temeljijo na histopatološki ali klinični diagnozi.<sup>1,2</sup>

## VLOGA HISTOPATOLOŠKE PREISKAVE

Glede na podatke v Tabeli 1 je ključna vloga histopatološke preiskave tkiva orbite:

- Razlikovanje med vnetnimi procesi in tumorji, še posebej limfomi;
- Opredelitev vrste vnetja;
- Opredelitev vrste limfoma in razlikovanje od reaktivne limfoidne hiperplazije;
- Opredelitev (ne-limfoidnih) tumorjev in tumorjem podobnih lezij.

## VNETJE V ORBITI

Vnetne spremembe predstavljajo pomemben delež vseh patoloških sprememb v orbiti, v naši histopatološki diagnostiki kar 23% vseh primerov.<sup>2,3</sup> Najpogostejši obliki vnetja orbite sta idiopatsko vnetje orbite (pseudotumor) in ščitnična orbitopatija. Med orbitalnimi patološkimi spremembami je orbitalno vnetje (še posebej ščitnična orbitopatija) med tistimi spremembami, pri katerih temelji diagnoza na klinični sliki in slikovnih preiskavah, histopatološko je opredeljenih le del vnetnih lezij.<sup>2</sup>

Histopatološka preiskava je ključna za izključitev tumorja, prepoznavo in opredelitev granulomskega vnetja, vaskulitisa, opredeljevanju infekcijskega vnetja, ločevanjem med vnetjem in limfoidnimi lezijami, predvsem reaktivno limfoidno hiperplazijo (glej spodaj), in pri diagnostiki z IgG4-povezane orbitalne bolezni.<sup>4</sup>

Tabela 1. Histopatološke preiskave tkiva orbite med letoma 2003 in 2016 na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani in primerjava z eno največjih serij orbitalnih lezij (Shields in sod., 2004<sup>2</sup>).

Histopatološka diagnoza	Število primerov (%)	Shields in sod. <sup>2</sup> %
<b>Limfomi in limfoidne hiperplazije</b>	<b>41 (22)</b>	<b>10</b>
Marginalnocelični limfom (MALT)	27	
Limfom plaščnih celic	4	
Kronična limfatična levkemija	3	
Folikularni limfom	2	
Difuzni velikocelični B-celični limfom	2	
Reaktivna limfoidna hiperplazija (pseudolinfom)	3	
Atipična limfoidna hiperplazija	1	
<b>Vnetja</b>	<b>43 (23)</b>	<b>16</b>
Idiopatsko vnetje orbite ali kronični dakrioadenitis	27	
Zelo verjetna ali verjetna z IgG4-povezana bolezen	3	
Granulomsko vnetje sarkoidnega tipa	5	
Ščitnična orbitopatija	4	
Wegenerjeva granulomatoza	1	
Glivična okužba	1	
Poškodba s pisalom (barvni pigment in vnetje)	1	
Abscedentno vnetje s tujkom	1	
<b>Cistične lezije</b>	<b>20 (11)</b>	<b>6</b>
Dakriops	8	
Dermoidna cista	12	
<b>Epitelijski tumorji solzne žleze</b>	<b>8 (4)</b>	<b>9</b>
Pleomorfni adenom	5	
Mukoepidermoidni karcinom iz pleomorfne adenoma	1	
Inkapsuliran adenokarcinom v pleomorfnem adenomu	1	
Adenoidnocični karcinom	1	
<b>Tumorji vidnega živca in njegovih ovojnic</b>	<b>19 (10)</b>	<b>8</b>
Meningeom, gradus 1	10	
Meningeom, gradus 2	3	
Pilocitni astroцитom	6	

Žilne lezije/tumorji	16 (8)	17
Kavernozni hemangiom	6	
Varice	4	
Kavernozni limfangiom	2	
Juvenilni kapilarni hemangiom	1	
Glomangiom	1	
Epiteloidni hemangiom	1	
Kaposijev sarkom	1	
Tumorji ovojnice perifernega živca	4 (2)	2
Pleksiformni nevrofibrom	1	
Lokaliziran nevrofibrom	1	
Schwannom	1	
Nevrom	1	
Neposredno vraščanje tumorjev v orbito	9 (5)	11
Ploščatocelični karcinom veznice	2	
Bazalnocelični karcinom kože	3	
Maligni melanom kože	1	
Maligni melanom veznice	2	
Maligni melanom horoidee	1	
Zasevki	4 (2)	7
Karcinom dojke	3	
Svetlocelični ledvični karcinom	1	
Druge redke lezije/tumorji	10 (5)	/
Ksantogranulom	1	
Nodularni fasciitis	1	
Solitarni fibrozni tumor	1	
Lipom	2	
Embrionalni rabdomiosarkom	1	
Neopredeljeni tumorji	3	
Amiloidoza/amiloidom lahkih verig	1	
Odstranjeni hidroksiapatitni vsadki	3 (2)	/
Nediagnostične spremembe ali ortotopne strukture brez sprememb	11 (6)	/
PREISKAV SKUPAJ	188 (100)	

Histopatološka preiskava z imunotipizacijo plazmatk v vnetnem infiltratu je ključna za potrditev diagnoze z IgG4-povezane orbitalne bolezni. Ta lahko klinično posnema tumor ali ostala vnetja, histopatološka diferencialna diagnoza pa vključuje predvsem idiopatsko vnetje orbite in marginalnocelični limfom. Histopatološki diagnostični kriteriji so 1) več kot 100 IgG4 plazmatk na polje velike povečave, 2) razmerje med IgG4 in IgG plazmatkami >40% in 3) gost limfopalmacitni vnetni infiltrat, fibroza (pogosto storiformna) ter obliterantni flebitis.<sup>4,6</sup>

## LIMFOIDNE LEZIJE ORBITE

Med limfoidne lezije orbite uvrščamo limfome, reaktivno limfoidno hiperplazijo in atipično limfoidno hiperplazijo.<sup>1, 2, 7</sup> Limfoidne lezije predstavljajo približno 10-20% vseh tumorskih oziroma tumorjem podobnih lezij orbite.<sup>1, 2, 8</sup> Med vsemi limfoidnimi lezijami je približno 85-90% limfomov.<sup>2</sup>

Limfomi orbite se lahko pojavljajo v različnih tkivih, največkrat v mehkih tkivih in redkeje solzni žlezi.<sup>2, 3</sup> V naši diagnostiki predstavljajo kar 20% vseh biopsijskih vzorcev. Najpogostejši limfom orbite je ektranodalni marginalnocelični B-celični limfom oziroma MALT limfom (angl., *mucosa-associated lymphoid tissue*), ki predstavlja od 32 do 71% vseh limfomov orbite.<sup>3, 8</sup> Pomebno je poudariti, da se poleg marginalnoceličnega limfoma v orbiti lahko pojavljajo mnogi drugi limfomi, med njimi najpogosteje limfom plašč-

nih celic, kronična limfatična levkemija, folikularni limfom in difuzni velikocelični limfom.<sup>3, 8</sup> Razlikovanje med različnimi limfomi je možno le na podlagi histopatološke preiskave, vključno z imunohistokemičnimi preiskavami in morebitnimi molekularnogenetskimi preiskavami in je ključno za ustrezno zdravljenje.

Poleg opredeljevanja različnih vrst limfomov je histopatološka preiskava ključna za ločevanje med reaktivno limfoidno hiperplazijo (pseudolimfomom) in limfomom (predvsem marginalnoceličnim in folikularnim), kar je pogosto zelo težavno. Na težavo pri razlikovanju kaže t.i. atipična limfoidna hiperplazija, ki vključuje primere, pri katerih zanesljivo razlikovanje med reaktivno limfoidno hiperplazijo in marginalnoceličnim (ali folikularnim) limfomom ni možno. Delež limfoidnih lezij, opredeljenih kot atipična limfoidna hiperplazija se je v zadnjih letih z izboljšanjem histopatološke diagnostike in boljšim poznavanjem limfoidnih lezij močno zmanjšal na račun zanesljivejšega razlikovanja med reaktivno limfoidno hiperplazijo in limfomom. Medtem ko je bil delež atipične limfoidne hiperplazije med vsemi limfoidnimi lezijami v starejši literaturi približno 10% ali več,<sup>2, 7</sup> se ta delež znižuje oziroma se pojem atipična limfoidna hiperplazija opušča. V naši praksi smo postavili diagnozo atipične limfoidne hiperplazije v 1 od 41 primerov limfoidnih lezij (2,5%).



## NE-LIMFOIDNI TUMORJI IN TUMORJEM PODOBNE LEZIJE

V orbiti se, poleg vnetja in limfoidnih lezij, pojavljajo zelo različni in številni benigni in maligni tumorji. Maligni tumorji so lahko primarni ali sekundarni; slednji lahko neposredno vraščajo v orbito iz sosednjih struktur (kosti, možganov, očesa, nosne votline in obnosnih sinusov, veznice in veke) ali so zasevki.<sup>2</sup>

V analizi 1264 bolnikov z orbitalnimi tumorji in tumorjem-podobnimi spremembami so bili številni tumorji, primarni ali sekundarni, zastopani s po manj kot petimi ali celo enim samim primerom, kar kaže na to, da se pojavljajo nekateri tumorji in tumorjem podobne lezije tako redko, da lahko v Sloveniji pričakujemo en primer na nekaj let ali celo na več deset let.<sup>2</sup> Med takšnimi, tudi glede na svetovno literaturo redkimi tumorji in tumorjem podobnimi lezijami so bili v našem 14-letnem obdobju med drugimi nodularni fasciitis, solitarni fibrozni tumor, Kaposijev sarkom, epitelioidni hemangiom in glomangiom.

Čeprav je možno nekatere lezije orbite razmeroma zanesljivo opredeliti s slikovnimi preiskavami in zato histopatološka preiskava večinoma za te lezije ni potrebna (npr. benigne žilne lezije, gliom in meningeom optičnega živca, ščitnična orbitopatija), je glede na številne različne lezije/tumorje, ki se lahko pojavijo v orbiti, in neznačilno sliko na slikovnih preiskavah za opredelitev številnih lezij

ključna histopatološka preiskava.

Posebej je potrebno izpostaviti sekundarne tumorje orbite, zaradi direktnega vraščanja iz sosednjih struktur ali zasevanja, ki skupaj predstavljajo od 4 do 18% lezij v orbiti. Najpogostejši zasevek v orbiti je karcinom dojke (približno 50%), poleg zasevkov številnih drugih karcinomov, izstopajo zasevki malignega melanoma.<sup>2</sup> Čeprav je na podlagi anamnestičnih podatkov in slikovnih preiskav mogoče postaviti sum na sekundaren tumor v orbiti, je histopatološka preiskava pomembna za potrditev sekundarnega tumorja in opredelitev njegove vrste.

## VZORCI ZA HISTOPATOLOŠKO PREISKAVO

Vse diagnostične histopatološke preiskave tkiva orbite je mogoče opraviti na tkivu, fiksiranem v formalinu, zato je idealno, če je odvzeto tkivo neposredno po odvzemu fiksirano v 10% formalinu. V vsakdanji praksi ni potrebno pošiljanje svežega, nefiksiranega tkiva v patološki laboratorij, saj lahko na ta način pride do okvare tkiva (avtoliza, liza), kar lahko pomembno ovira ali celo onemogoči zanesljivo histopatološko diagnostiko. Pomembno je, da tkivo ni mehansko poškodovano, kar je še posebej pomembno pri majhnih vzorcih in v primeru diagnostike limfomov.

V splošnem je histopatološka diagnostika zanesljivejša in lažja, če je vzorec tkiva čim večji. Najmanjša velikost tkiva,

ki še omogoča zanesljivo diagnostiko, je odvisna od vrste spremembe, reprezentativnosti vzorca in ohranjenosti tkiva. Zaradi navedenega je težko opredeliti absolutno najmanjšo velikost vzorca za zanesljivo histopatološko diagnostiko, vendar je, glede na izkušnje, zelo verjetno, da v primeru vzorcev, manjših od 3 mm v največjem premeru, zanesljiva histopatološka diagnostika ne bo možna. V naši praksi je bilo nediagnostičnih vzorcev 6%, kar je razmeroma malo. V primeru 232 histopatoloških preiskav sprememb solzne žleze je bilo v vzorcu zajeto normalno tkivo v 12%.<sup>3</sup> Razloga za nediagnostične vzorce ali zajeto normalno (ortotopno) tkivo sta lahko premajhen vzorec ali dejstvo, da tkivo ni bilo odvzeto iz same spremembe.<sup>3</sup>

## ZAKLJUČEK

Kljub temu, da je možno na podlagi klinične slike, mesta spremembe, starosti pacienta in slikovnih preiskav razmeroma natančno opredeliti nekatere vnetne, tumorske in tumorjem podobne spremembe in na podlagi tega načrtovati zdravljenje, ostaja za opredelitev mnogih sprememb v orbiti, predvsem tumorjev ključna histopatološka preiskava. V orbiti se lahko pojavijo zelo številne različne tumorske in netumorske lezije, obenem pa je incidenca mnogih tumorjev, ki so bili opisani v orbiti, zelo nizka (mnogi tumorji so v orbiti tako redki, da lahko v Sloveniji pričakujemo največ en novo odkrit primer na več let ali celo več deset let), kar predstavlja svojevrsten diagnostični

izziv, tako za klinično kot histopatološko diagnostiko.

## LITERATURA:

1. Font RL, Croxatto JO, Rao NA. Tumors of the eye and ocular adnexa. AFIP atlas of tumor pathology series 4. Washington: American Registry of Pathology; 2006. p. 265-319.
2. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesion. *Ophthalmology* 2004; 111: 997-1008.
3. Von Holstein SL, Hamilton Therkildsen M, Prause JU, Stenman G, Siersma VD, Heegaard S. Lacrimal gland lesions in Denmark between 1974 and 2007. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 349-54.
4. Ferry JA, Kleipeis V, Sohani AR et al. IgG4-related orbital disease and its mimics in Western population. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1688-700.
5. Mulay K, Wick MR. Ophthalmic immunoglobulin G4-related disease. *IgG4-RD current concept. Sem Diagn Pathol* 2016; 33: 148-55.
6. Desphande V, Zen Y, Chan JKC et al. Consensus statement on pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012; 25: 1181-92.
7. Spencer WH, Ed. *Ophthalmic pathology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 2438-934.
8. Heegaard S, Grossniklaus H Eds. *Eye pathology*. Berlin: Springer-Verlag; 2015. p. 645-53.

# KLINIČNE ZNAČILNOSTI TUMORJEV ORBITE

Brigita Drnovšek Olup, Luka Rebolj

**KLJUČNE BESEDE:** orbita, računalniška tomografija, magnetna resonanca

**IZVLEČEK:** Spekter patoloških sprememb v orbiti je zelo širok, mnoge bolezni orbite so izredno redke, kar predstavlja velik izziv za histopatološko diagnostiko bolezni orbite. Na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo v zadnjih 14 letih opravili 188 histopatoloških preiskav tkiva orbite, od tega je bilo 43 (23%) vnetnih sprememb, 37 (20%) limfomov, 20 (11%) cističnih sprememb, 19 (10%) tumorjev vidnega živca in njegovih ovojnic, 16 (9%) žilnih lezij, 9 (5%) primerov neposrednega vraščanja tumorjev iz okolnih struktur, 8 (4%) epiteljskih tumorjev solzne žleze, 4 (2%) zasevki, 4 (2%) tumorji ovojnice perifernega živca in 11 (6%) nediagnostičnih vzorcev oziroma vzorcev z ortotopnim tkivom. Biopsija in histopatološka preiskava orbitalnega tkiva imata ključno vlogo pri diagnostiki orbitalnih limfomov in drugih, predvsem malignih tumorjev ter opredeljevanju vnetnih sprememb, kadar gre za redkejšje oblike vnetja in kadar se vnetje klinično kaže s tumorju-podobno sliko.

**KEY WORDS:** types of orbital tumor, clinical signs, retrospective study of our patients

**ABSTRACT:** Clinical signs of orbital tumor are common and include lid and periorbital oedema, ptosis, chemosis, conjunctival injection, proptosis, motility re-

strictions or more specific, depending on tumor origin. The most frequent tumors are presented. In retrospective study we present data of our patients during last ten years.

## UVOD

Orbitalni tumorji so heterogena skupina lezij. V osnovi jih glede na izvor lahko delimo na PRIMARNE (izvirajo iz orbite same), SEKUNDARNE (v orbito se širijo iz okolnih struktur - npr. intrakranialni tumorji, tumorji paranazalnih sinusov) in METASTATSKE tumorje. Anatomsko orbitalne tumorje lahko delimo na intrakonalne in ekstrakonalne, glede na njihov odnos do konusa (prostora, ki ga omejujejo ekstraokularne rektalne mišice z vmesno septo; bazo konusa predstavlja zrklo, vrh pa optični kanal).

## VRSTE ORBITALNIH TUMORJEV

### 1. Tumorji, ki izvirajo iz kostnih in hrustančnih struktur

Kostni in hrustančni tumorji orbite predstavljajo 3% vseh tumorjev orbite.<sup>(1,2)</sup> Pogostejši so sekundarni tumorji iz paranazalnih sinusov. Najpogostejša tipa sta osteoidni osteom in fibrozna displazija. Klinično se pokažejo s proptozo, infiltracijo in nenadno krvavitvijo.<sup>(3)</sup>

## 2. Tumorji žilnega izvora

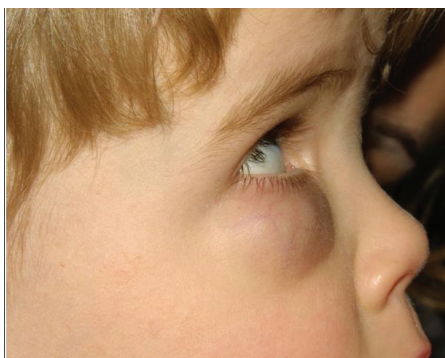
Lezije žilnega izvora predstavljajo 9-10% tumorjev orbit.<sup>(2)</sup>

Kavernozni hemangiomi so glede na literaturo najpogostejši benigni orbitalni tumorji. Pojavljajo se pri mladih odraslih, v 70% pri ženskah. Največkrat ležijo znotraj mišičnega konusa in ne vplivajo na ostrino vida. Zaradi obdanosti z ovojnico so kirurško lahko odstranljivi in se redko ponavljajo.<sup>(4)</sup>

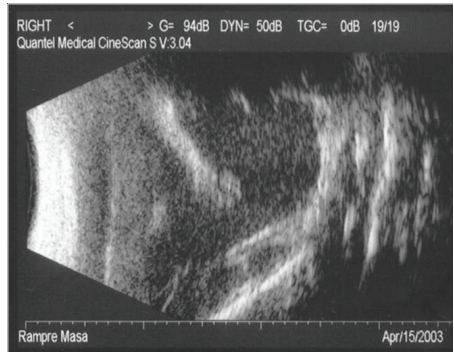
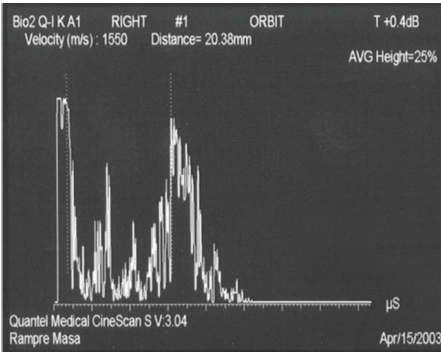
Kapilarni hemangiomi so najpogostejši tumorji orbite in periorbitalnega področja pri otrocih. Gre za benigne tumorje, ki se ponavadi pojavijo v prvih tednih življenja, v 30% pa so prisotni že ob rojstvu. Pokažejo se lahko kot majhne, klinično nepomembne izolirane lezije ali velike gmote, ki izmalčijo izgled, povzročijo motnje vida in sistemske zaplete. Manifestacije na koži so glede na globino tumorja lahko različnih barv in se spreminjajo ob joku ali drugem naporu otroka. V primeru lege tumorja globoko v orbiti sprememb na koži ni. Za lezije je značilna hitra rast prve tri mesece do pol leta po postavitvi diagnoze. Sledi faza počasne resolucije, 30% sprememb popolnoma izgine do tretjega leta, do 7. leta popolnoma izgine 70% sprememb. Proces resolucije povrhnjih sprememb se lahko pospeši z injekcijami steroida, v primeru zapletov (ambliopija, kompresija optičnega živca, ekspozicijske keratopatije) je potrebno dodatno ukrepanje.<sup>(4)</sup>

Limfangiomi so počasi rastoči tumorji, ki nastanejo v orbiti, ki je sicer brez limfne drenaže. Najpogosteje nastanejo pri otrocih in mladih odraslih. Eksoftalmus nastaja počasi, tumorji pa pogosto zakravijo.<sup>(1)</sup>

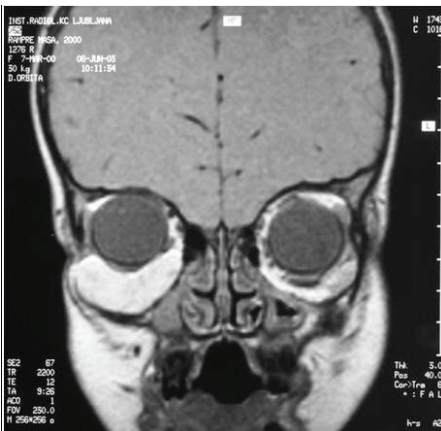
Zraven prištevamo še hemangiopericitome in arterio-venske (AV) malformacije intraorbitalnih žil.<sup>(1)</sup>



Slika 1: prvi obisk na Očesni kliniki – 14.4.2003



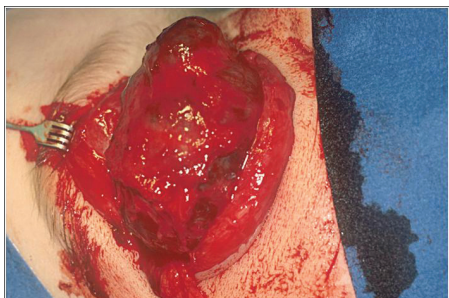
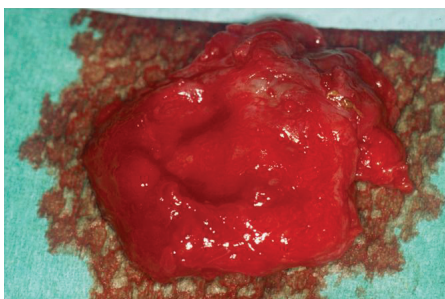
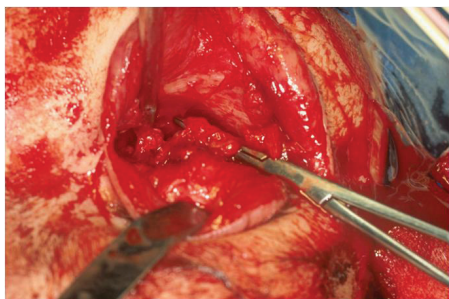
Slika 2a in 2b: UZ desne orbite pokaže globoko lezijo pred in pod zrkлом, 20,4 mm globoko v orbiti z večjim defektom sprednjega dela orbitalnega dna. Aksialna dolžina je bila primerna. (15.4.2003)



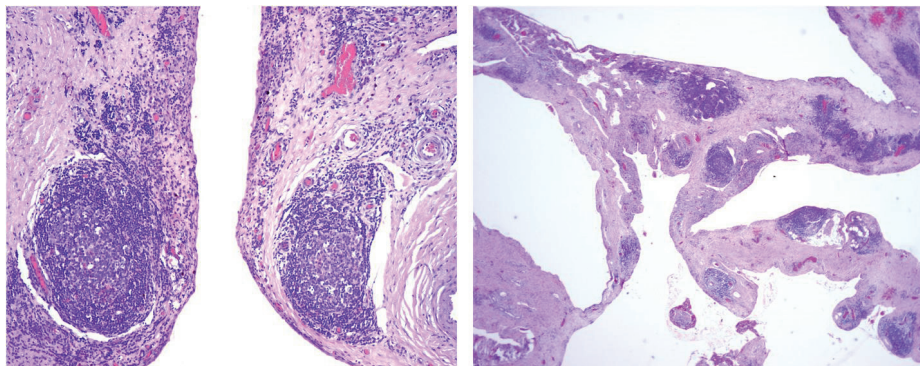
Slika 3a in 3b: MRI prikaže obsežno lezijo v spodnjem delu orbite. (6.6.2003)



*Slika 4a in 4b: Hitra rast tumorja z notranjimi krvavitvami (15.12.2003)*



*Slike 5a, 5b in 5c: intraoperativni potek, sprednja orbitotomija, izluščanje tumorja v celoti. (2.2.2004)*



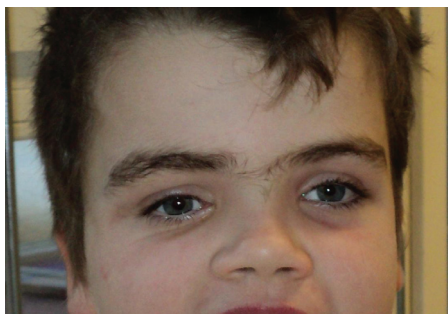
Sliki 6a in 6b: histološka preiskava potrdi diagnozo limfangioma



Slika 7a: neposredno po posegu



Slika 7b: 6 mesecev po posegu



Slika 7c: 12 let po posegu

### 3. Tumorji mezenhimskega izvora

Predstavljajo 3% vseh orbitalnih tumorjev.<sup>(2)</sup> Najpogostejši med njimi je rabdomyosarkom. Gre za najpogostejši otroški maligni tumor orbite. Hitro napreduje, zato je pomembna zgodnja diagnoza, predvsem zaradi dobrega odziva tumorja na obsevanje in kemoterapijo. Fibrozni histiocitom je najpogostejši mezenhimski tumor pri odraslih, večinoma je benign, vendar se pogosto ponavlja. Lahko se pojavi na mestu obsevanja dednega retinoblastoma. Med mezenhimske tumorje štejemo še fibrome, fibrosarkome, leiomiome in leiomyosarkome.<sup>(5)</sup>

### 4. Tumorji, ki izvirajo iz živčnih struktur in njihovih ovojnic znotraj orbite

Te vrste tumorji predstavljajo približno 15% orbitalnih tumorjev. Najpogostejši so meningeomi, sledijo nevroepitelijski tumorji in tumorji živčnih ovojnic (Schwannomi in nevrofibromi).

Meningeomi predstavljajo 4-8% orbitalnih tumorjev, polovica je primarnih in polovica sekundarnih. So skoraj 2,5-krat pogostejši pri ženskah. Gre za benigno tumorsko rast, kažejo se lahko z raznoliko klinično sliko, najpogosteje pa z izgubo vida, ki ji kasneje sledi proptoza zrkla, kar je obratno od tumorjev zunaj ovojnic. Značilen je klasičen trias: izguba vida, optična atrofija in šant optociliarnih žil, vendar pa so vsi znaki naenkrat pri posamezniku redko prisotni. Kirurško zdravimo agresivne tumorje pri mladih ljudeh.<sup>(4, 6)</sup>

Iz ovojnic živčnih struktur znotraj orbite, z izjemo optičnega živca, ki ne vsebuje Schwannovih celic, lahko zrastejo nevrofibromi, Schwannomi in periferni maligni tumorji živčnih ovojnic.

Nevrofibrome delimo v tri skupine: izolirane, difuzne in pleksiformne. Pleksiformni nevrofibromi so najpogostejši periferni živčni tumorji orbite, nekateri avtorji jih smatrajo kot patognomonične za nevrofibromatozo-1, čeprav so opisani tudi drugačni primeri. Pojavijo se v zgodnjem otroštvu s periorbitalno oteklino, ob palpaciji tkiv, ki so prizadeta, je značilen občutek vrečke črvov (»bag of worms«). Karakteristična je mehanična ptoza veke z deformacijo v obliki črke S. Kirurška odstranitev je težavna. Izolirani nevrofibromi so redkejši, v 10% so povezani z nevrofibromatozo-1, pojavijo se med dvajsetim in tridesetim letom z blago bolečo proptoza in ne povzročajo zmanjšanja vidne ostrine ali motenj motilitete. Kirurška odstranitev ni težavna. Schwannomi oz. nevrolemomi rastejo počasi, intra- ali ekstrakonalno, predvsem pri odraslih. Obdani so z ovojnico in jih je možno odstraniti v celoti.<sup>(1, 4, 7)</sup>

Gliomi optičnega živca so po pogostosti na drugem mestu pri otrocih in na petem pri odraslih. Trideset odstotkov bolnikov ima pridruženo nevrofibromatozo-1. Tumorji rastejo počasi, prav tako počasi napreduje slabšanje vida in proptoza. Nekateri tumorji so neinvazivni in rastejo počasi, pri teh zadošča spremljanje bolezni. V primeru hujših težav, sploh pa



v primeru intrakranialne širitve lezije je nujna kirurška obravnava. Maligni gliomi so redki, pojavljajo se skoraj izključno pri odraslih. Imajo izjemno slabo prognozo, saj večina bolnikov umre v roku enega leta.<sup>(1,4)</sup>

## 5. Dermoidi in epidermoidi

Gre za benigne cistične lezije, ki izvirajo iz kongenitalnih ostankov in predstavljajo 12% orbitalnih tumorjev. Pri otrocih predstavljajo dermoidi 46% vseh neoplazem v orbiti. Večina dermoidov je lociranih anteriorno, zaradi njihove povrhnje lokacije jih opazimo v zgodnjem otroštvu. Gre za gladko, nebolečo maso, najpogosteje prisotno na mestu frontozigomatičnega šiva, lahko je mobilna ali pritrjena na spodaj ležečo kost. Globlje ležeče dermoidne ciste so tipne le delno ali sploh ne, pokažejo pa se z napredujočo proptozo in pojavom dvojnega vida. Prognoza po kirurški odstranitvi lezij je odlična.<sup>(1, 4, 8)</sup>

## 6. Limfom

Očesni limfom je najpogostejši maligni tumor očesa, predstavlja med 6% in 8% vseh tumorjev orbite. Gre za heterogeno skupino neoplazem, ki predstavljajo 1% vseh ne-Hodkinovih limfomov (NHL) in 5-15% vseh ekстранodalnih mest bolezni. Ker raste število bolnikov z NHL, raste tudi incidenca bolnikov z limfomom orbite. Ponavadi niso povezani z okužbo z virusom HIV. Za diagnozo bolezni je potrebna histološka potrditev. Glede na literaturo je 95-100% očesnih limfomov

B-celičnih, 80% jih je nizkega gradusa, kar 50% vseh limfomov pa je tipa MALT. Klinična slika je pogosto neznačilna in prikrita, s konjunktivalno hiperemijo se prikaže 32% tumorjev, s proptozo 27% tumorjev, orbitalno/palpebralno maso 19% tumorjev in pri manj kot 5% tumorjev je bil prvi znak zmanjšana vidna ostrina, proptozo ali dvojni vid. Tumor se pri 7-24% bolnikov pojavi obojestransko, pričakovano 5-letno preživetje pa je med 50% in 94%. Terapija izbora pri bolnikih brez nevarnosti za okvaro vida je radioterapija, možna je tudi kemoterapija in kirurška odstranitev lezije. Vedno bolj pa v poštev prihaja tudi monoklonska imunoterapija in antibiotična terapija.<sup>(4, 9)</sup>

## 7. Metastatske lezije

Pogostost metastaz med tumorji orbite naj bi bila med 1% in 13%.<sup>(10)</sup> Med vsemi sistemsko razširjenimi raki naj bi imelo 1-3% le-teh metastaze v orbiti<sup>(11,12)</sup>. Verjetno pa je podatek celo podcenjen, saj so metastaze lahko majhne in asimptomatske ali pa so zamaskirane zaradi sistemske razširjenosti bolezni in drugih težav bolnika.

Veliko različnih tumorjev lahko metastazira v orbito. Pri otrocih so najpogostejše metastatske lezije nevroblastom, Ewingov tumor in histiocitoza Langerhansovih celic. Nevroblastom naj bi metastaziral v orbito v kar 40%. Pri odraslih v različnih literaturah kot najpogostejši izvor navaja tumor dojke.<sup>(13)</sup> Na drugo mesto viri uvrščajo različne rake; v največji raziskavi na 100 bolnikih si za rakom dojke (53%)

sledijo rak prostate (12%), pljučni rak (8%) in maligni melanom (6%).<sup>(14)</sup>

V drugih raziskavah na drugo mesto uvrščajo bronhogeni karcinom ali maligni melanom. V raziskavi v Avstraliji se je maligni melanom uvrstil celo na prvo mesto <sup>(15)</sup>, verjetno pa je pogostost metastaz v orbiti odvisna tudi od pogostosti posameznega raka na različnih geografskih področjih.

V vsakem primeru pa je potrebno zaradi pogostosti metastaz pri odraslih bolnikih z ugotovljeno proptozo zrkla diferencialno diagnostično pomisliti tudi na možnost sistemsko razširjene maligne bolezni.

Tumorji se različno pogosto pojavljajo pri določenih starostnih skupinah. Najpogostejše benigne lezije pri otrocih so dermoidi in tumorji žilnih struktur, predvsem kapilarni hemangiomi in limfangiomi. Tudi pri odraslih so najpogostejše žilne lezije (kavernozni hemangiomi, limfangiomi in AV malformacije), medtem ko so benigni tumorji živčnih struktur (Schwannomi), maščevja (lipomi) in ostali redki. Maligni tumorji pri otrocih so redki, med temi se najpogosteje pojavlja rhabdomyosarkom, neuroblastom in Ewingov sarkom. Najpogostejša maligna sprememba v orbiti pri odraslih je limfom, lahko pride do direktne širitve bazalnoceličnega in ploščatoceličnega karcinoma iz okolnih struktur. Pogosteje kot znane pa so verjetno metastaze sistemsko razširjenih rakov v orbito.

Na splošno naj bi bilo skoraj 70% tumorjev orbite benignih, maligni tumorji predstavljajo ostalih 30%. Do starosti 60 let prevladujejo benigni tumorji, pri bolnikih nad 60 let pa je večji del tumorjev malignih.<sup>(6)</sup>

## KLINIČNA SLIKA TUMORJEV ORBITE

Proptoza zrkla je najznačilnejši klinični znak tumorjev orbite. Rastoča tumorska masa znotraj zaprtega prostora orbite zrklo odmakne iz pravilne pozicije, glede na smer odmika zrkla pa je možno predvidevanje lokacije tumorja. Pri intrakonalnih tumorjih je proptoza aksialna, pri ekstrakonalnih pa ekscentrična. Najbolj je očitna ob pogledu na bolnika od zgoraj, kadar preiskovalec stoji za njim. Z uporabo ravnila ali Hertelovega eksoftalmometra proptozo lahko objektiviziramo. Razdalja med lateralnim očesnim robom in vrhom roženice večja od 20mm je meja pri kateri govorimo o proptozi. Ta je lahko blaga (21-23mm), zmerna (24-27mm) ali huda (>28mm). Sumljivo za proptozo je tudi razlika med obema očesoma večja od 2mm.<sup>(1,4)</sup>

Proptoza je pri tumorjih orbite le izjemoma obojestranska - takšna je lahko pri limfomu, histiocitomu ali metastazah. Histrost nastanka je odvisna od agresivnosti tumorja, medtem ko je nenadno nastala največkrat vnetne etiologije.<sup>(1, 4)</sup>

Ob sumu na proptozo zrkla je pomembno pomisliti na stanja, ki proptozo posnemajo. Tako se lahko kaže prikrajšava

veke v sklopu ščitnične orbitopatije, prirojeni glavkom, veliko zrklo ob enostransko visoki miopiji, plitka orbita ob nekaterih kraniofacialnih sindromih, prirojeni mikroftalmus, enoftalmus zaradi blow-out frakture orbite in podobno.<sup>(1)</sup>

Med druge simptome in znake tumorjev orbite spadajo periorbitalne spremembe, zmanjšanje vidne ostrine, bolečina, dvojni vid, oftalmoplegija, spremembe velikosti in oblike zenic, šumi ob očesu ter spremembe pri pregledu očesnega ozadja.<sup>(4)</sup>

Že na pogled lahko opazimo spremembe pri pacientih, kjer tumorske lezije zajemajo tudi mehka tkiva - edem veke, periorbitalni edem, ptoza, hemoza, la-goftalmus.<sup>(4)</sup>

Zmanjšanje vidne ostrine zaradi zunanjega pritiska na živec napreduje postopoma, izjema so tumorji živčnih struktur, kjer je izguda vidne ostrine hitra. Bolečina se pojavi pri hitro rastočih neoplazmah in metastazah, benigne spremembe pa povzročajo občutek povečanega pritiska v očesu. Karakteristično je bolečina lokalna, konstantna in je močnejša ponoči.<sup>(4)</sup>

Dvojni vid lahko nastane zaradi infiltracije živcev, ki oživčujejo zunajočesne mišice, večkrat pa je posledica tumorskih mas, ki ovirajo normalno motiliteto zrkla ali deviirajo njegovo normalno os. V primeru pritiska tumorja na parasimpatična ali simpatična vlakna, ki oživčujejo pupi-

larno mišico ali ciliarnik se pojavi anizokorija. Pacienti s tumorji orbite lahko opišejo konstantne ali intermitentne šume, ki so lahko odvisni od telesnega položaja pacienta. So posledica arteriovenskih malformacij v orbiti in jih je moč najbolje slišati z zvonom stetoskopa.<sup>(2)</sup>

Pri pregledu očesnega ozadja je prvi znak tumorja orbite edem optičnega živca. Ob dolgotrajni optični nevropatiji nastane optična atrofija. V primeru motene drenaže venske krvi preko centralne retinalne vene pride do optociliarnega shunta in drenaža krvi poteka preko peripapilarne horoidalne cirkulacije. Opaziti je moč še nagubano horoideo ali celo odstop mrežnice.<sup>(1, 4)</sup>

### PREGLED KIRURŠKO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV S TUMORJEM ORBITE NA OČESNI KLINIKI V LJUBLJANI (2006-2015)

Z retrospektivno analizo smo ugotavljali pogostost obravnave bolnikov s tumorjem orbite med junijem 2006 in koncem decembra 2015. Obravnavanih je bilo 41 bolnikov s tumorjem orbite. Med bolniki je bilo 16 (39%) moških in 25 (61%) žensk. Starost bolnikov je bila med 2 leti in 85 let. V 39 (95%) primerih je bil tumor enostranski, le v dveh (5%) primerih obojestranski. V spodnji tabeli so predstavljeni histološki tipi tumorjev.

Tabela 1: Histološki tipi tumorjev

Tumorji	Histološko	Število	Odstotki	V svetovni literaturi
Mezenhimski tumorji		3	7,30%	3,3%
	Lipom	1		
	Liposarkom	1		
	Neopredeljeni mezenhimski Tu	1		
Tumorji živčnega izvora		4	9,80%	20,3%
	Schwannom	1		
	Nevrom	1		
	Meningeom	1		
	Nevrofibromatom	1		
Tumorji žilnega izvora		2	4,90%	9,5%
	Kapilarni hemangiom	1		
	Kavernozni hemangiom	1		
Karcinomi		2	4,90%	22,6%
Limfom		9	22,00%	6-8%
	Drobnocelični B-celični	7		
	Ekstranodalni NK/T-celični	1		
	Plaščnih celic	1		
Vnetne		1	2,40%	7,1%
Dermoidne ciste		13	31,70%	12,1%
Metastaze		1	2,40%	1-13%
Ostalo		2	4,90%	/
Histološko neopredeljeno		4	9,80%	/
SKUPAJ		41	100%	

## RAZPRAVLJANJE

V desetletnem obdobju smo na Očesni kliniki v Ljubljani kirurško zdravili 41 bolnikov s tumorji orbite. Kot je razvidno iz literature po pogostosti izstopajo karcinomi in tumorji živčnega izvora, sledijo jim cistični tumorji. V naši študiji od benignih tumorjev prevladujejo dermoidne ciste, od malignih pa orbitalni limfomi.

Diagnostika orbitalnih tumorjev je klinična, ultrazvočna in slikovna, ki v veliki meri lahko že pripomorejo k diagnozi. Pred pričetkom zdravljenja pa je pogosto potrebna punkcija tumorja ali če je le mogoče biopsija. S pridobitvijo diagnoze si nato lahko pripravimo načrt zdravljenja. Glede na naravo tumorja in njegovo lego se odločimo bodisi za kirurško odstranitev, obsevanje, kemoterapijo ali kombinacijo. V kolikor tumor z našimi pristopi ni dosegljiv, glede na samo lego v orbiti, pacienta predstavimo nevrokirurgu ali ORL kirurgu.

## ZAKLJUČKI

Tumorji orbite sicer niso prav pogosti med splošno populacijo, vendar so resno obolenje, ki lahko ogrozi vid ali celo življenje. Za postavitve diagnoze in zdravljenje je potreben timski pristop in dobro sodelovanje s strokovnjaki, ki opravljajo slikovno diagnostiko, patohistologi, onkologi, nevrokirurgi, otorinolaringologi ali maksilofacialnimi kirurgi. Odločamo se za pristope, ki bodo najmanj vplivali na očesne strukture in najbolj ohranili vidno funkcijo.

## LITERATURA:

1. Darsaut TE, Lanzino G, Lopes B, Newman S: An introductory overview of orbital tumors. *Neurosurg Focus*.2001;10(5).
2. Henderson JW: *Orbital Tumors*, ed 3. New York: Raven Press, 1994.
3. Selva D, White VA, O'Connell JX, et al. Primary bone tumors of the orbit. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(3):328-42.
4. Kanski JJ. *Clinical ophthalmology, a systematic approach*. Edinburgh: Elsevier, Butterworth-Heinemann; 2007.
5. Shields, Jerry. Shields, Carol. *Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumors*. Lippincott Williams and Wilkins. 2008.
6. Bonavolonta G, Strianese D, Grassi P, et al. An analysis of 2,480 space-occupying lesions of the orbit from 1976 to 2011. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2013; 29(2):79-86.
7. Rootman J, Goldberg C, Robertson W. Primary orbital schwannomas. *British Journal of Ophthalmology*. 1982; 66:194-204.
8. Cavazza S, Laffi GL, Lodi L, Gasparrini, Tassinari G. Orbital Dermoid Cyst of Childhood: Clinical Pathologic Findings, Classification and Management. *Int Ophthalmol*. 2011;31(3):93-97
9. Decaudin D, De Cremoux P, Vincent-Salomon A, Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L. Ocular adnexal lymphoma: a review of clinicopathologic features and treatment options. *Blood*. 2006; 108(5).
10. Ahmad SM, Esmaeli B. Metastatic tumors of the orbit and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol*.2007;18(5):405-413
11. Albert DM, Rubenstein RA, Scheie HG. Tumor metastasis to the eye. I. Incidence in 213 adult patients with generalized malignancy. *Am J Ophthalmol*. 1967;63(4):727-732.
12. Bloch RS, Gartner S. The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol*. 1971;85(6):673-675.
13. Eldesouky MA, Elbakary MA. Clinical and imaging characteristics of orbital metastatic lesions among Egyptian patients. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1683-1687.
14. Shields JA, Shields CL, Brotman HK, Carvalho C, Perez N, Eagle RC., Jr Cancer metastatic to the orbit: the 2000 Robert M. Curts Lecture. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2001;5:346-354.
15. Valenzuela AA, Archibald CW, Fleming B, et al. Orbital metastasis: clinical features, management and outcome. *Orbit*. 2009;28(2-3):153-159.

# KIRURŠKI PRISTOPI K ORBITALNIM TUMORJEM

## SURGICAL APPROACHES TO ORBITAL TUMORS

Brigita Dmovšek-Olup, Janez Bregar

**KLJUČNE BESEDE:** orbitalni tumor, kirurški pristop, transorbitalni, ekscizija

**IZVLEČEK:** Orbitalni tumorji se lahko pojavljajo v vseh predelih orbite. Za je-manje biopsijskih vzorcev oziroma ekscizijo se uporabljajo različni pristopi. Pred pričetkom kirurške terapije je ključna dobra predoperativna slikovna diagnostika. Pri dostopu do orbitalnih tumorjev se uporablja najvarnejši in najdirektnjši pristop. Do orbitalnih lezij oftalmologi pristopamo s štirimi primarnimi pristopi; anteriorna orbitotomija, lateralna orbitotomija, medialna orbitotomija in kombinacija lateralne in medialne orbitotomije. Vrsto pristopa določa vrsta lezije, njena velikost in tip vzorca, katerega želimo. Predstavljene bodo osnovne značilnosti posameznih pristopov in njihove perioperativne in pooperativne lastnosti.

**KEYWORDS:** orbital tumor, surgical approach, transorbital, excision

**ABSTRACT:** Orbital tumors can arise in all parts of the orbit. Different approaches are used for their bioptic sampling or excision. Before the beginning of surgical treatment good pre-operative imaging is crucial. When approaching orbital tumors, the safest and also the most direct approach is applied. There are four primary routes by which orbital

tumors are approached; anterior orbitotomy, lateral orbitotomy, medial orbitotomy and a combination of lateral and medial orbitotomy. The type of approach is guided by the type of lesion, its size and type of specimen needed. Basic features of individual approaches will be described, as well as their peri and postoperative qualities.

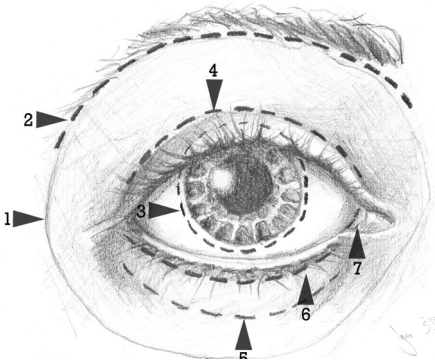
### UVOD

Tumorji se lahko pojavijo v vseh predelih orbite. Ključno za ustrezno kirurško zdravljenje je, da predoperativno opravimo slikovno diagnostiko dobre kvalitete. Namreč tudi anteriorno lokalizirane lezije lahko imajo posterioorne podaljške, ki pri kliničnem pregledu niso očitni. Pri dostopu do orbitalnih tumorjev uporabimo najvarnejši, a tudi najbolj direktni pristop. Pri kompleksnih tumorjih, ki segajo v več regij ali globlje ležečih tumorjih, katerih ne dosežemo le z orbitotomijo, je pomemben multidisciplinaren pristop z ekstraorbitalnimi pristopi <sup>(1)</sup>.

Med kirurške pristope v orbiti spadajo tudi enukleacija, evisceracija in eksenteracija.

## VRSTE ORBITALNIH PRISTOPOV

K orbitalnim lezijam pristopamo s 4 primarnimi pristopi: 1) anteriorna orbitotomija brez osteotomije [superiorna (incizija preko veke, supraorbitalna ali incizija pod obrvjo) ali inferiorna (transkonjunktivalna, subciliarna ali incizija spodnje veke)] ali z osteotomijo superiornega orbitalnega roba (za večje incizije); 2) lateralna orbitotomija; 3) medialna orbitotomija; in 4) kombinacija lateralne in medialne orbitotomije <sup>(2)</sup>.



Slika 1 – Incizije za orbitalne pristope; 1. rob orbite, 2. supraorbitalna incizija, 3. konjunktivalna incizija, 4. guba veke, 5. transkonjunktivalna incizija, 6. subciliarna incizija, 7. transkarunkularna incizija  
(Avtor: Igor Šivec Trampuž, dr.med., Očesna klinika, UKC Ljubljana, 2016)

## ORBITALNI PRISTOPI

### Anteriorna orbitotomija

Anteriorni pristop v orbito je uporaben za lezije, ki se nahajajo v sprednjih dveh tretjinah orbite. Poimenovanje anteriorne orbitotomije ni povsem pravilno, saj odstranitev kosti pogosto ni potrebna. Biopsijski vzorec infiltrirajoče lezije anteriornega dela orbite se pogosto lahko pridobi s tankoigelnno aspiracijo. V kolikor ta metoda ni mogoča, se lahko izvede anteriorni pristop z incizijsko biopsijo. Mesto incizije določa lega tumorja. Kot primer, do tumorske mase zgoraj lahko pristopimo z incizijo preko gube veke, s supraorbitalno incizijo ali incizijo pod obrvjo <sup>(2)</sup>.

### Pristop preko gube zgornje veke za incizijsko biopsijo solzne žleze

Biopsijski vzorci lezij solzne žleze, kot so limfom, sarkoidoza ali nespecifična orbitalna vnetja, se lahko pridobijo z incizijo preko gube zgornje veke. Postopek se lahko opravi po aplikaciji lokalnega anestetika ali v določenih primerih intravensko sedacijo, kljub temu se raje uporablja splošna anestezija, saj solzno žlezo ponavadi ni enostavno anestezirati. Guba solzne žleze se označi in aplicira lokalni anestetik. Napravi se incizijo kože in nitij orbikularisa lateralno od regije levatorja. Hemostazo se doseže s kaverizacijo. S topo disekcijo se nadaljuje do nivoja solzne žleze. Nato se vzame biopsijski vzorec solzne žleze. Pred šivom kože je pomembno doseči popolno

hemostazo, saj vneta solzna žleza lahko precej hitro zakrvavi. Rano se prekrije s tesno obvezo. Biopsijski vzorci superiornih ekstrakonalnih lezij se pridobijo na podoben način, ponavadi preko supraorbitalne incizije oziroma incizijo pod obrvjo <sup>(2)</sup>.

### Pristop pod obrvjo do superiornih orbitalnih (subperiostalnih) lezij

Incizija se napravi preko foliklov spodnjega dela obrvi, vzporedno ureditvi dlačic obrvi, da se tako ohrani kar čimveč foliklov. Incizija se nadaljuje do nivoja orbitalne kosti (pars orbitalis frontalne kosti). Koža in subdermalno tkivo se umaknejo – retrahirajo. Napravi se incizija v periost, le-ta se odmakne od orbitalne kosti. Lezija je nato navadno vidna.

Lezijo se z ustreznimi orodji umakne od podlage, sprosti se adhezije. Hemostazo dosežemo s kavterizacijo. Incizijo v periost se zapre s posameznimi resorbilnimi šivi. S posameznimi šivi se zapre še kožo, rano se prekrije s tesno obvezo <sup>(1)</sup>.

### Superiorni pristop s superiorno osteotomijo

Večje ekstrakonalne lezije zgornje orbite se s preprostejšimi pristopi ne da odstraniti. V takšnih primerih je potrebno napraviti superiorno osteotomijo. Incizija se napravi pod obrvjo ali v supraorbitalni poziciji. Horizontalni obseg incizije je dolg vsaj 3 cm <sup>(2)</sup>. Pomemben je dober prikaz tumorja. Prikažeta se in ohranita

supratrohlearni in supraorbitalni nevrovaskularni sveženj. Zgornji orbitalni rob se odstrani z uporabo sagitalne žage. Odstrani se tumor, manjkajoči del kosti se nadomesti in učvrsti s titanijevimi ploščami <sup>(2)</sup>. V primerih posteriornih superiornih orbitalnih lezij je potrebna kraniotomija.

Za lezije spodnjega dela orbite se lahko uporabi tudi transkonjunktivalni pristop, ki ima poleg boljšega estetskega rezultata tudi prednost optimalnejšega pristopa do določenih orbitalnih prostorov <sup>(3)</sup>.

### Lateralna orbitotomija

Lateralna orbitotomija je uporabna za retrobulbarne lezije, pravitako se jo lahko podaljša za lezije, ki ležijo bolj posteriorno. Pri posegu se začasno odstrani lateralna stena orbite, s tem se odpre pristop do celotne solzne žleze in do lateralnih, superolateralnih in inferolateralnih tumorjev.

Za tak pristop so primerni na primer pleomorfni adenom in nekateri kavernozni hemangiomi <sup>(2)</sup>.

Pacienta se postavi v supini položaj, z glavo obrnjeno v nasprotno stran od lokacije lezije. Lateralno orbitotomijo se napravi po vzpostavitvi splošne anestezije. Z incizijo se prične v lateralnem delu zgornje obrvi, se nadaljuje do srednjelateralnega dela orbite, nato se jo podaljša za 3 cm od lateralnega kantusa <sup>(2)</sup>.



Periost lateralne stene orbite se odmakne s topo elevacijo. Lateralni kantus je pripet tesno in se odmakne z ostrim delom elevatorja periosta, začeni nad ali pod kantusom. Lateralni del periosta se odmakne posteriorno, do zadnje četrtine orbite, tako da se prikaže lateralna stena orbite.

Napravijo se incizije v inferiornem in superiorinem orbitalnem robu, usmerjena drug proti drugemu, tako da se odstrani kotni del kosti od lateralnega orbitalnega roba. Po eksciziji anterolateralnega dela stene orbite, se odstrani še posteriorni del stene. Obseg resekcije je odvisen od lokacije lezije. Izpostavljenost se lahko poveča vse do orbitalnega apeksa <sup>(4)</sup>. Prikaže se lateralni orbitalni periost. Pod lateralno mišico rektusa se postavi traksijski šiv, tako da se lahko mišica pod periostom prikaže z vlekrom traksijskega šiva.

Napravi se incizija periosta, tako da se izogne lateralnemu rektusu. Lateralni rektus se umakne, glede na lokacijo tumorja.

Ko se prikaže tumor, se napravi disekcija le-tega z ostrimi in topimi tehnikami. Odsvetuje se vlek tumorja z večjo silo, saj to lahko privede do poškodb tkiv okoli tega in do krvavitve.

Ko dosežemo popolno hemostazo, za prične zapiranje s postavitvijo periosta na svoje mesto in potrditvijo pravilne lege lateralnega rektusa. Periosta ni nujno potrebno zapreti s šivi. Kostni primanjkljaj se nadomesti in se ga učvrsti z neresorbilnimi šivi. Periorbita in del mišice tem-

poralis in periost se pritrdijo na lateralni rob orbite s šivi. S šivi podkožnega tkiva se približa podkožno tkivo, nato se s tekočim šivom zašije koži. Do naslednjega jutra rano prekrijemo s tesno obvezo.

### Transkonjunktivalna medialna orbitotomija

Medialna orbitotomija je uporabna pri zdravljenju manjših, medialno ležečih orbitalnih tumorjev, kot so kavernozi hemangiomi, švanomi, hemangiopericitomi in izolirani neurofibromi <sup>(2)</sup>. Napravi se medialna peritomija, kjer se s sprostitvenimi rezi, usmerjenimi superiorno in inferiorno, prikaže insercijo medialnega rektusa <sup>(5)</sup>.

Medialni rektus se sprosti od njegovega intramuskularnega septum in ob njem ležečih ligamentov, se s šivi učvrsti, nato se prekine insercijo. Z nežno retrakcijo se umakne medialni rektus in se premakne zrklo lateralno. Disekcija se napravi z uporabo mikroskopa. Maščobno tkivo se disecira dokler se ne prikaže tumor. Sledi odstranitev tumorja. V kolikor je odstranitev tumorja v intaktnem stanju nemogoča, se le-tega odstrani po delih. Občasno s kavterizacijo ali s CO<sub>2</sub> poskuša zmanjšati velikost tumorja <sup>(2)</sup>. Direktna palpacija je pogosto pomembna za potrditev odstranitve tumorja, saj je direkten prikaz tumorja neredko otežen. Na koncu se medialni rektus ponovno pritrdi na insercijo, veznica se zapre. Rano pokrijemo s tesno obvezo.

### Medialna in lateralna orbitotomija

Večji ali posteriorno ležeči orbitalni tumorji se lahko odstranijo s transorbitalnimi pristopi, ampak so potrebni kombinirani lateralno-medialni pristopi. Idealno za tak pristop so veliki, primarno medialno ležeči intrakonalni tumorji, še posebej veliki nevrofibromi ali hamangiomi, ki se nahajajo v medialnem orbitalnem kompartmentu. Lateralni pristop je identičen poprej opisanemu, le da se lateralna incizija napravi preko kantusa, 3 cm posteriorno <sup>(2)</sup>. To se napravi, da se lahko zrklo uleže v kostni defekt lateralno, tako da se medialno pridobi več prostora za odstranitev tumorja.

V vseh primerih ko se izvaja orbitotomija se intraoperativno aplicira steroid in antibiotik. Pooperativno se za prvi pooperativni teden predpiše kombinacija antibiotika in steroidnih kapljic. Pacientom, katerim se je odstranil večji tumor, se predpiše 5 dnevna terapija prednizolona <sup>(2)</sup>.

**Eksenteracija** je destruirajoč kirurški poseg, pri katerem odstranimo celotno orbitalno vsebino in veke v celoti ali delno. Poseg je indiciran pri razraslih bazalno celičnih ali skvamozno celičnih karcinomih vek, ki zajemajo tudi oko ali mehka orbitalna tkiva, pri ekstraokularnem širjenju melanoma žilnice, pri malignih tumorjih solzne žleze in primarnih orbitalnih sarkomih z izjemo limfosarkoma in rabdomiosarkoma. Poseg se opravlja tudi v primeru hitro rastočega meningio-

ma v orbiti, pri širjenju karcinoma solzne vrečke ali karcinoma obnosnih votlin, ki se širi v orbito.

Ločimo tri tipe eksenteracije. Pri prvem ohranimo veke, odstranimo vsebino orbite z ali brez ekscizije periosta. Pri drugem ohranimo kožo vek in jo položimo na stene orbite, kar omogoča hitrejšo epitelizacijo sten orbite. Na preostali del položimo kožni presadek. Pri tretjem tipu operacije odstranimo veke in vsebino orbite v celoti, lahko tudi dele kosti. Izbor operacije je odvisen od narave in razsežnosti tumorja. Poseg se opravlja v splošni anesteziji. Predvideti je potrebno tudi resnejšo izgubo krvi.

Po položitvi kožnega presadka orbito dobro zatamponiramo in pustimo vsaj 5-7 dni, nakar tamponado zamenjamo vsak teden, ob tem pa odstranimo nekrotično tkivo. Postopek končamo, ko so prisotne čiste granulacije. Kadar se ne odločimo za kožni presadek, je celjenje navadno daljše. Celjenje traja od 6-8 tednov. <sup>(6,7)</sup> Po epitelizaciji orbite okularist izdelava epitezo. Očesno protezo se vgradi v veke, narejene iz mehke plastike ali silikona. Umetne trepalnice se vgradijo v rob veke. Oblika in barva vek se prilagodi bolnikovemu zdravemu očesu. Epitezo pritrđimo z lepili, titanijevimi nosilci ali pa na očalni okvir.

Epiteza lahko zadovoljivo nadomesti manjkajoči del obraza, ima pa seveda omejitve, kajti veke in proteza se ne premikata. <sup>(8)</sup> Bolnika moramo na operacijo,

dolgotrajnejšo rehabilitacijo in končne estetske možnosti pripraviti že pred posegom.

## ZAKLJUČEK

Večino orbitalnih tumorjev lahko dosežemo s transorbitalnimi pristopi. Instrumenti in veščine, ki se pri tem uporabljajo, niso značilni za splošnega oftalmologa. Disekcija tumorjev je še dodatno otežena zaradi prisotnosti pomembnih nevrovaskularnih struktur znotraj orbitalnega maščevja.

## LITERATURA:

1. Maroon, J. C., & Kennerdell, J. S. (1984). Surgical approaches to the orbit: indications and techniques. *Journal of neurosurgery*, 60(6), 1226-1235.
2. Cockerham, K. P., Bajjani, G.K., Kennerdell J.S., Maroon, J.C., *Surgery for Orbital Tumors. Part II: Transorbital approaches. Neurosurg focus* 10.5 (2001)
3. Rootman, J., Stewart, B., & Goldberg, R. A. (1995). *Orbital surgery: a conceptual approach*. Lippincott Williams & Wilkins.
4. Arai, H., Sato, K., Katsuta, T., & Rhoton Jr, A. L. (1996). Lateral approach to intraorbital lesions: anatomic and surgical considerations. *Neurosurgery*, 39(6), 1157-1163.
5. Carter, J. B. (1985). Transconjunctival resection of an orbital dermoid tumour. *Journal of maxillofacial surgery*, 13, 239-242.
6. Older, J.J., Levine, M.R. *Enucleation, Evisceration, and Exenteration in Stewart, W.B.: Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery, American Academy of Ophthalmology, San Francisco 1984; 329-339.*
7. Wright, J.E. *Surgical Exploration of the Orbit in Stewart, W.B.: Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery, American Academy of Ophthalmology, San Francisco 1984; 309-315.*
8. Scott, R.R. *Ocular Prosthetics in Stewart, W.B.: Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery, American Academy of Ophthalmology, San Francisco 1984; 413-419.*

# NEVROKIRURŠKI PRISTOPI V ORBITO

Roman Bošnjak

Orbita zaradi svoje kompleksnosti predstavlja izziv več kirurškim strokam.<sup>1</sup> Je kompleksno organizirana skupina nevralskih, vaskularnih, mišičnih, ligamentnih in kostnih struktur, ki se navzpred odpira v obraz, navzad komunicira skozi optični kanal in superiorno orbitalno fisuro z intrakranialnim prostorom. Kostne stene komunicirajo s sprednjo in srednjo kotanjo, medialno z ethmoidnimi sinusa, inferiorno pa pa z maksilarnim sinusom in posteriorno s pterigopalatino in infratemporalno foso. Dejstvo, da številne živčne in vaskularne strukture vstopajo iz intrakranialnega prostora v orbito ne le skozi kostne kanale, ampak tudi skozi anularni obroč, prispeva h kompleksnosti pristopov do orbite in še posebej do orbitalnega apeksa in njegove povezave s kavernoznim sinusom.<sup>1-5</sup>

V orbito lahko pristopamo od spredaj skozi obraz in konjunktivo ter skozi kate-rokoli od njenih sten in iz intrakranialnega prostora. Najpogostejši nevrokirurški pristopi so skozi sprednjo in lateralno steno za spremembe globoko v orbiti oziroma v apeksu in segajoče v optični kanal, superiorno orbitalno fisuro in priležna področja.<sup>6</sup> Z vstopom minimalno invazivnih tehnik in endoskopskih endonazalnih tehnik se nevrokirurgi v sodelovanju z oftalmologi in rinologi lotevamo tudi endoskopsko transkonjunktivanega pristopa, endonazalne dekompresije optič-

nega kanala, endoskopskega endonazalnega transethmoidalnega pristopa.

Transkranialni pristopi potekajo s sprednje (frontalne, anteriorne) smeri in anterolateralne smeri.<sup>1,7-9</sup> Možna je, odvisno od lokacije in velikosti lezije, odstranitev še zgornjega in lateralnega roba orbite. Brez odstranitve roba orbite jih imenujemo frontalna in frontotemporalna kraniotomija, z odstranitvijo roba (v enem kosu ali dveh) pa orbitofrontalna in orbitozigomatična kraniotomija.<sup>1</sup> Najbolj uporaben pa je lateralni oziroma pterionalni pristop, kjer na streho orbite vstopamo skozi pterion, pobrusimo ostanek sfenoidnega krila in lahko odstranimo nad njim superiorno in pod njim lateroposteriorno streho orbite, s slednjim odpremo superiorno orbitalno fisuro (SOF), navzad in v globino pa lahko v epiduralni fazi odstranimo še malo sfenoidno krilo, odpremo optični kanal in odstranimo sprednji klinoid.<sup>7</sup> Optični nastavek med optičnim živcem in SOF lahko pazljivo še dodatno in pazljivo izbrusimo. Tako je apeks orbite povsem ekspaniran, enako optični kanal in SOF. Z incizijo v SOF začnemo z epiduralnim pristopom ločevanje visceralnega in parietalnega lista dure in epiduralno ekspanzijo lateralne stene kavernoznega sinusa (epiduralni pristop po Dolencu).<sup>7</sup> Navzpred lahko streho orbite odstranimo epiduralno vse do zgornjega in lateralnega roba orbite. Skozi periorbito vidimo potek trohlearnega živ-

ca preko levatorja in superiornega rektusa in frontalni živec potekajoč po zgornji površini levatorja in njegovo cepitev v supratrohlearni in supraorbitalni razvejek. Jasno je, da je pterionalni pristop eden najbolj univerzalnih intrakranialnih pristopov v orbito, predvsem v orbitalni apeks, v kavernozi sinus ter v srednjo in sprednjo kontanjo.<sup>2, 3, 7, 10</sup> Ko je orbita ekspanzirana, imamo tri koridorje za vstop v intrakranialni del:

Medialni (med superiorno poševno mišico in med levator palpebre in superiornim rektusom –pristop superiorno in medialno od celotnega intraorbitalnega poteka optičnega živca), sredinski (med levatorjem in superiornim rektusom-pristop na lateralno stran proksimalne polovice optičnega živca), lateralni (med levatorjem in superiornim rektusom ter lateralnim rektusom- pristop do lateralnega apikalnega dela optičnega živca). Kadar je treba prerezati duro v optičnem kanalu od falciformnega ligamenta proti anulusu Zinni, je slednjega je najbolj varno prekiniti medialno od superiornega rektusa (pozor na trohlearni živec) ali laterano od njega (pozor na frontalni živec).<sup>1</sup>

Nad vidnim živcem v apeksu v veliki večini poteka oftalmična arterija in superiorna oftalmična vena ter nazociliarni živec. Medialno od njega pri zrkli oftalmična arterija in superiorna oftalmična vena, nazociliarni živec, pri apeksu pa trohlearni živec in posteriorna ethmoidna arterija. Vmes je prosto področje. Najtežje

je z intrakranialnimi pristopi dostopen v apeksu inferiorni aspekt optičnega živca.

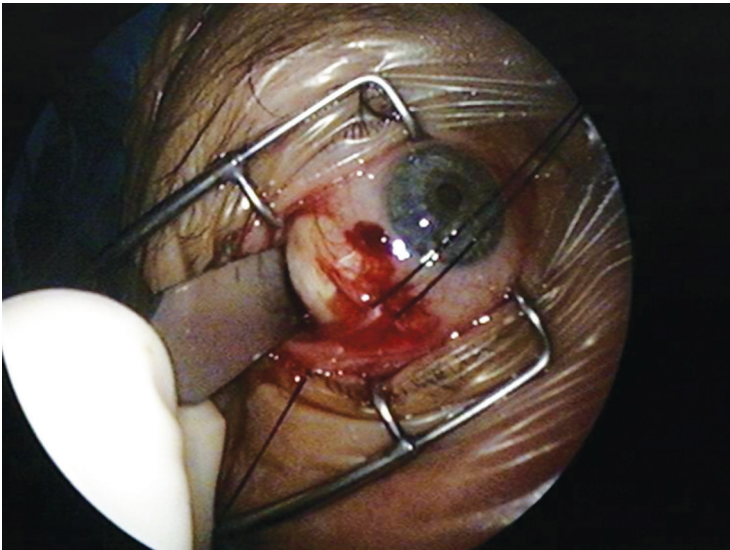
## LATERALNA ORBITOTOMIJA

Z lateralno orbitotomijo dobro dosežemo lezije v superiornem, temporalnem in inferiornem delu orbite in v lateralnem delu apeksa<sup>1, 11, 12</sup>. Lateralno orbitotomijo opravimo z ali brez odstranitve lateralnega roba orbite. Področje trepanacije sega od frontozigomatičnega stika zgoraj do spoja zigomatičnega nastavka z lateralnim orbitalnim robom, sledi izbrušenje kosti do SOF in Inferiorne orbitalne fisure (IOF) zadaj. Skozi odprtino najprej vidimo<sup>3</sup> predele, ki jih deli ostanek sfenoidnega krila v obliki črke Y: periorbito, frontalno in temporalno duro. Ko sfenoidno krilo izbrusimo v globino vse do sprednjega klinoida, pri tem odpremo SOF in optični kanal, si s tem dobro izpostavimo orbitalni apeks. Brušenje kosti navzpred proti orbitalnemu robu nadalje ekspanzira srednjo tretjino orbite, začasna odstranitve lateralnega roba pa dobro prikaže bulbus in retrobulbarni del orbite. Ko prekinemo periorbito, je v osrednjem delu lateralni rektus, ki razmejuje dva vstopna lateralna koridorja: večjega med lateralnim rektusom in zgornjim rektusom in manjšega med spodnjim in lateralnim rektusom. V prvem naletimo na superiorno oftalmično veno, na lakrimalni živec in arterijo, solzno žlezo. Anatomija je kompleksnejša v lateralnem delu apeksa, zaradi vstopanja šestega živca skozi anularni ligament skupaj s tretjim, ki se deli na zgornjo (za superiorni rektus) in

spodnjo vejo. Oftalmična arterija in superiorna oftalmična vena. Ciliarni ganglij se nahaja na spodnji strani vidnega živca v apeksu. Kadar je potrebna spojitvev apeksa s kavernoznim sinusom (preraščanje meningeomov, švanomov), je potrebno incidirati duro SOF in najprej topoločiti visceralni list dure od parietalnega, da se prikažejo v notranjem listu dure potekajoči trohlearni in okulomotorni živec.<sup>5,7</sup> Šesti živec je najtežje sprostiti, saj poteka v kavernoznem sinusu in je to povezano lahko z vensko krvavitvijo, katere ustavljanje povzroči okvaro šestega živca (tamponiranje, hemostatska pena). Incizije v anularni ligameni opravimo nad ali pod narastiščem lateralnega rektusa ob poprejšnji identifikaciji živcev.<sup>1</sup>

Transmaksilarni pristop, medialni orbitalni in endonazalni transethmoidalni ter endoskopski transkonjunktivalni pristop (slika 1)<sup>15</sup> izvajamo nevrokirurgi v timskem sodelovanju s specialisti okulistami<sup>15-18</sup>, rinologi<sup>19, 20</sup> in maksilofacialnimi kirurgi, pri arterio-venskih malformacijah pa z interventnimi nevro radiologi. Supraorbitalni pristop omogoča epiduralni pristop skozi streho orbite v osrednji in apikalni del orbite in lahko včasih nadomesti lateralno orbitotomijo.<sup>13, 14, 21, 22</sup>

Prispevek ne obravnava pristopov pri tumorjih, ki invadirajo v orbito.



Slika 1. Transkonjunktivalni pristop. <sup>15</sup> Po dvigu konjunktivalnega režnja in inciziji Tenonove fascije, je možno pod eleviranim skupnim režnjem konjunktive in Tenonove fascije vstopiti v koridorje med posameznimi orbitalnimi mišicami (medialni in laterani transkonjunktivalni pristop).

## LITERATURA:

1. Rhoton AL, Jr. (2002) The orbit. *Neurosurgery* 2002;51:S303-334.
2. Dolenc VV. Cavernous Sinus. Vienna: Springer; 1987. pp 272-284, pp 323-331.
3. Dolenc VV. Anatomy and surgery of the cavernous sinus. New York, Dordrecht, Heidelberg, London: Springer-Verlag; 1989.
4. Natori Y, Rhoton AL, Jr. (1995) Microsurgical anatomy of the superior orbital fissure. *Neurosurgery* 1995;36:762-775.
5. Dolenc VV. A combined transorbital-transclivoid and transsylvian approach to carotid-ophthalmic aneurysms without retraction of the brain. *Acta Neurochir Suppl.* 1999;72:89-97.
6. Roth J, Fraser JF, Singh A, Bernardo A, Anand VK, Schwartz TH (2011) Surgical approaches to the orbital apex: comparison of endoscopic endonasal and transcranial approaches using a novel 3D endoscope. *Orbit* 2011;30:43-48.
7. Dolenc VV. Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella. *Neurosurgery.* 1997;41(3):542-50.
8. Natori Y, Rhoton AL, Jr. Transcranial approach to the orbit: microsurgical anatomy. *J Neurosurg* 1994;81:78-86.
9. Maroon JC, Kennerdell JS. Surgical approaches to the orbit. Indications and techniques. *J Neurosurg* 1984; 60:1226-1235.
10. Yasuda A, Campero A, Martins C, Rhoton AL, Jr., de Oliveira E, Ribas GC. Microsurgical anatomy and approaches to the cavernous sinus. *Neurosurgery* 2008; 62:1240-1263.
11. Arai H, Sato K, Katsuta T, Rhoton AL, Jr. Lateral approach to intraorbital lesions: anatomic and surgical considerations. *Neurosurgery* 1996; 39:1157-1162.
12. Maroon JC, Kennerdell JS. Lateral microsurgical approach to intraorbital tumors. *Journal of neurosurgery* 1976;44:556-561.
13. Jho HD. Orbital roof craniotomy via an eyebrow incision: a simplified anterior skull base approach. *Minim Invasive Neurosurg* 1997;40:91-97.
14. Steiger HJ, Schmid-Elsaesser R, Stummer W, Uhl E. Transorbital keyhole approach to anterior communicating artery aneurysms. *Neurosurgery* 2001;48:347-351.
15. Vittori A, Bošnjak R, Plešnik M, Kosec D. Endoscopic lateral retrocanthal transconjunctival approach to a retrobulbar lesion. V: Zbornik predavanj, 12. kongres endoskopske kirurgije Slovenije z mednarodno udeležbo, Ljubljana, 10.-12. april 2013; p. 61.
16. Benedičič M, Beltram M, Drnovšek-Olup B, Bošnjak R. Cortical potentials after electrical intraneural stimulation of the optic nerve during orbital enucleation. *Documenta ophthalmologica* 2012;125(3):195-202.
17. Benedičič M, Bošnjak R. Intraoperative monitoring of the visual function using cortical potentials after electrical epidural stimulation of the optic nerve. *Acta Neurochirurgica* 2011; 153(10):1919-1927.
18. Benedičič M, Bošnjak Roman. Optic nerve potentials and cortical potentials after stimulation of the anterior visual pathway during neurosurgery. *Documenta ophthalmologica* 2011;122(2):115-125.
19. Bošnjak R, Boršoš I. Endoskopska transfenoidna dekompresija vidnega živca v optičnem kanalu - prikaz primera. *Endoskopska revija* 2007; 12(27), p. 58.
20. Urbančič J, Jenko K, Boršoš I, Bošnjak R. Razširjeni endoskopski endonazalni pristop do pterigopalatine in infratemporalne kotanje; kirurška anatomija in prikaz primera bolnika s švanomom maksilarnega živca. V: Hočevar-Boltežar I (ed.) et al. Zbornik predavanj, 6. kongres otorinolaringologov Slovenije, Ljubljana, 4.-6. oktober 2012, (Medicinski razgledi, Supplement 51: 4). Ljubljana: Medicinski razgledi, 2012; pp. 129-132.
21. Bošnjak R, Benedičič M, Vittori A. Endoscopic supraciliary/supraorbital keyhole removal of frontobasal and anterior skull base lesions. *Acta clinica Croatica, Supplement*, 2011; 50 (suppl. 1); 50-51.
22. Bošnjak R, Benedičič M, Vittori A. Endoscopic supraorbital key-hole removal of frontobasal and anterior skull base lesions. *Endoskopska revija* 2011; 16(33), p. 97.

# OTORINOLARINGOLOŠKI PRISTOPI V ORBITO

## ENT APPROACH TO THE ORBIT

Imre Boršoš

**IZVLEČEK:** Pristopi v orbito so lahko zelo različni, ORL kirurgi se po navadi odločajo za endoskopsko transnazalno transsinusno – medialno in/ali spodnjo orbitotomijo. Kot vsak drug pristop, ima tudi otorinolaringološki pristop svoje prednosti in slabe strani, kar moramo upoštevati pri odločitvi za način orbitotomije. Spremembe, ki se nahajajo medialno in/ali pod vidnim živcem in so ekstrakonalno, so večinoma primerne za transnazalni pristop, od bolezenskih stanj so to lahko (psevdo)tumorji, vnetja, otekline, krvavitve, ciste ali pa kostni fragmenti.

**ABSTRACT:** Approaches to the orbit may be very different, ENT surgeons typically opt for endoscopic transnasal transsinus - medial and/or lower orbitotomy. As any other approach, the ENT approach has its advantages and disadvantages, which should be considered when deciding on the way to orbitotomy. Changes which are medial and/or under the visual nerves and extraconal are mostly suitable for transnasal approach. Of disease states these may be (pseudo) tumors, inflammations, swellings, hemorrhages, cysts or bone fragments.

### UVOD

Lateralne, medialne, spodnje, zgornje – zunanje, notranje ali celo kombinirane orbitotomije so pristopi v orbito, ki jih opravlja vsak specialist glede na svoje znanje, možnosti, izkušnje, potrebe ali celo okus. Med njimi so tudi ORL kirurgi, ki v sedanjem času v orbito pristopajo skoraj vedno endoskopsko, medialno in/ali spodaj skozi nosno in obnosne votline. Takšen sodoben pristop je omogočil razvoj endoskopske tehnike in inštrumentov (ter - po potrebi – tudi možnosti uporabe navigacije). Klasični otorinolaringološki pristopi, kot so sublabialni skozi čeljustno votlino, se danes (razen pri poškodbah) redko uporabljajo. V bolj razvitih kirurških centrih, kjer imajo dovolj časa, možnosti, interesa in najverjetneje še kaj, ORL kirurgi po potrebi pristopajo v orbito tudi z različnimi zunanjimi pristopi, seveda z minimalnimi rezi in posledično dobrimi kozmetičnimi rezultati<sup>1</sup>. Slednje in relativno majhna možnost poškodbe pomembnih struktur je tisto, kar daje »prednost« ORL kirurgu, ki uporablja endoskopski transnasalni pristop. Seveda je majhna brazgotina po posegu, po mnenju avtorja tega prispevka, še najmanj pomembna, kadar se odločamo o kirurškem posegu pri bolniku, pri katerem obstaja nevarnost poslabšanja vida, pri bolniku, ki ima bolečine, izrazit



eksoftalmus, nevaren tumor ali podobno lezijo v orbiti.

## NAČIN IZVEDBE

ORL kirurg s svojo endoskopsko tehniko lahko vstopi v orbito skozi medialno in/ali spodnjo steno, da bi pa do tam prišel, mora priti v sitkine celice oziroma v čeljustno votlino, torej mora odpreti ta dva sinusa skozi nosno votlino. V sitkine celice pridemo skozi srednji nosni hodnik, odstranimo vse medcelične kostne pregrade (pregrade med številnimi majhnimi votlinami v etmoidnem sinusu), tako da na koncu dobimo eno skupno etmoidno votlino. Lateralna stena te votline je medialna stena orbite (lamina papiracea), ki se zadaj nadaljuje z medialnim delom optičnega kanala. Z odstranitvijo te stene smo vstopili v orbito<sup>2</sup>. V čeljustno votlino pridemo tudi skozi srednji nosni hodnik, v lateralni smeri kirurško naredimo široko odprtino v sinus, nato z odstranitvijo zgornje kostne stene sinusa vstopimo v orbito od spodaj. Po odstranitvi kostnih sten orbite prerežemo še periost notranje strani orbite (kapsula) in smo tako v orbiti, kjer po potrebi premaknemo maščobo ali mišice, da lahko dostopimo do morebitne patologije.

## MESTO IN VRSTA BOLEZENSKIH STANJ

Pri kateri patologiji – glede na lokalizacijo – bomo transetmoidealno pristopili? Pri ekstrakonalnih (psevdo)tumorjih, ki so medialno od n. optikusa, pri potrebi po dekompresiji orbite ali optičnega kanala bodisi zaradi nastalega hematoma v or-

biti po raznih zunanjih ali iatrogenih poškodbah, bodisi zaradi nastale oteklina v orbiti/optičnem kanalu po poškodbah, vnetjih, bodisi zaradi pritiska kostnih fragmentov v orbito-optičnem področju (če je to z medialne strani)<sup>3</sup>. Transmaksilarno bomo pristopili, če je patologija pod vidnim živcem, ekstra-, delno pa tudi lahko intrakonalno, torej če je patologija tik nad stropom čeljustne votline<sup>4</sup>. Pri dekompresijah orbite zaradi eksoftalmusa pri ščitnični orbitopatiji po navadi uporabimo oba prej omenjena pristopa, odstranimo torej medialno in notranji del spodnje stene orbite ter »potegnemo« čim več maščob iz orbite v etmoidni in čeljustni sinus, da bi na ta način zmanjšali maso tkiva v sami orbiti in posledično eksoftalmus.

Kaj so prednosti in slabosti otorinolaringološkega pristopa skozi obnosne votline v orbito? Prednosti so, da ni zunanjih rezov, da je pristop relativno minimalno invaziven oziroma, da ni morebitne poškodbe drugih struktur okrog ali v sami orbiti. Slabe strani takega pristopa pa so relativno omejeno vidno polje, pristop skozi »nesterilno« področje nosne in obnosnih votlin ter možnost krvavitve, ki otežuje (onemogoča) sam poseg<sup>5</sup>.

Pri katerih boleznih pristopamo transnazalno-transsinusno? Tak pristop uporabimo pri tumorjih, psevdotumorjih - bodisi zaradi histološke potrditve, bodisi zaradi odstranitve, bodisi zaradi razbremenitve<sup>6</sup>; pri oteklinah orbitalnega tkiva pri vnetjih, krvavitvah (zaradi razbremenitve); pri subperiostalnih ali orbitalnih abscesih – zaradi drenaže (to so po navadi zapleti

vnetij obnosnih votlin); pri raznih cistah in mukokelah v orbiti (zaradi odstranitve ali marsupializacije); pri oteklinah, hematomih ali dislociranih kostnih fragmentih po raznih poškodbah in, kot smo že omenili, pri ščitnični orbitopatiji. Seveda se pri vsakem bolniku in pri vsakem bolezenskem stanju posebej odločamo kakšen pristop bomo izbrali – izbran pristop naj bi bil »boljši« kot morebiten drug način orbitotomije<sup>7</sup> in seveda korist mora biti večja kot morebitna »škoda«.

## ZAKLJUČKI

Otorinolaringološki pristop v orbito je ena od številnih možnosti pri diagnosticiranju ali zdravljenju raznih bolezni v orbiti, neredko pa je tudi edini pravi – sodoben način za rešitev zdravstvenega problema. Seveda je za transnazalni pristop v orbito potrebno ustrezno znanje, izkušnje in sodobni inštrumenti in naprave ter dobro sodelovanje z drugimi specialisti. Uspehi zdravljenja so vedno najboljši, če bolnike z zahtevno boleznijo obravnavamo multidisciplinarno. Pravi pristop k zdravstvenemu problemu je edini ključ do uspeha – in to je tako tudi pri orbitotomijah.

## LITERATURA:

1. Werner Hassler, Renate Unsöld, Uta Schick. Raumforderungen der Orbita Diagnostik und operative Behandlung. Deutsches Ärzteblatt, 2007; 8:496-502.
2. Michel O.Transnasale Chirurgie der Orbita. Übersicht aktueller Indikationen und Techniken . HNO, 2000; 48:4–17.
3. W. Maier, G.J. Ridder, J. Kaminsky, L. Grosu. Therapie posterior gelegener Orbitatumoren. Ophthalmologe, 2011; 108:531–539
4. Lyson, T., Sieskiewicz, A., Rogowski, M. et al. Acta Neurochir, 2014; 156:1897. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00701-014-2205-7>
5. Clemenshospital. Available from: <http://www.clemenshospital.de/ch/med-bereiche/neurochirurgie/orbitachirurgie-und-tumoren-mit-sehnervenkompression>
6. Gerald Baier. Available from: [https://www.fg-hno-aerzte.de/tl\\_files/pdf/referate2015/V3\\_Baier.pdf](https://www.fg-hno-aerzte.de/tl_files/pdf/referate2015/V3_Baier.pdf)
7. Schultheiß S, Petridis AK, El Habony R, Maurer P, Scholz M (2013) The transmaxillary endoscopic approach to the orbit. Acta Neurochir 155:87–97

# OKUŽBE IN NESPECIFIČNA VNETAJA V ORBITI IN PERIORBITALNEM PREDELU

Matej Beltram

## UVOD

Namen prispevka je prikazati vrste okužb in nespecifičnih vnetij v predelu orbite. Posebnosti anatomske zgradbe orbite, njene fiziologije, bogate ožiljenosti in oživčenosti, odsotnost limfne drenaže, topografska bližina in povezanost z obnosnimi votlinami – vse to so dejavniki, ki vplivajo na pojavnost in pestrost vnetnih procesov, ki jih srečujemo na tem omejenem prostoru in so bili predstavljeni v uvodnih prispevkih, tako kot so bili predstavljeni diagnostični postopki UZ, CT in biopsija, ki so poleg laboratorijskih preiskav krvi nujni za pravilno postavitev diagnoze orbitalnega vnetja in opredelitev razširjenosti bolezni.

Poseben poudarek je namenjen okužbam v orbiti, saj so le-te lahko ogrožujoče ne le za vid, ampak celo za življenje. Najbolj pogosta tovrstna okužba – vnetje solzne vrečke (dakriocistitis) je tukaj predstavljen iz diferencialno-diagnostičnih vzrokov, čeprav bi jo lahko šteli tudi med bolezni lakrimalnega aparata. Ob nespecifičnem vnetju orbite so predstavljene druge, v glavnem sistemske avtoimune vnetne bolezni, katere moramo upoštevati v diferencialni diagnostiki, saj je idiopatsko orbitalno vnetje (prej: psevdotumor orbite) diagnoza per exclusionem.

V prispevku je namenoma izpuščena ščitnična orbitopatija, ki je zaradi pogostosti in pomembnosti predstavljena v posebnem prispevku. Prav tako so v ločenem prispevku zaradi svoje specifičnosti predstavljeni načini antibiotičnega zdravljenja orbitalnih okužb.

## OKUŽBE

Okužbe mehkih tkiv orbite predstavljajo vid ogrožujoče stanje zaradi nevarnosti neposredne širitve okužbe na zrklo, vtesnitve vidnega živca in zapore centralne arterije ali vene mrežnice; v primeru posebej agresivnih povzročiteljev so možni tudi resni sistemski, življenje ogrožujoči zapleti – širitev vnetja v možgansko kotanjno, tromboza venskih sinusov ter sepsa. Najbolj pomembno je hitro opredeliti, ali je okužba omejena na preseptalna mehka tkiva ali se je že razširila v orbito. Poleg Virchowovega triasa rdečine, otekline in bolečine pri prvem so pri drugem lahko prisotni še znaki vtesnitve vidnega živca (poslabšanje vidne ostrine, barvnega vida, izpad v vidnem polju in pozitivni relativni aferenti pupilarni defekt) ter dvojni vid z omejeno gibljivostjo zunanjih očesnih mišic in protruzijo zrkla. Te težave spremlja splošna bolnikova prizadetost, vročina in močna lokalna bolečina.

## Dakriocistitis

Vnetje solzne vrečke je najbolj pogosta okužba v orbiti. Pojavlja se lahko v akutni obliki, z močno bolečnostjo v predelu nad solzno vrečko, gnojnim izcedkom preko solznih punktumov ter rdečino z oteklino, za katero je značilno, da ne sega nad medialni palpebralni ligament. V kolikor oteklina in rdečina zajema celoten notranji očesni kot in/ali sega tudi na zgornjo veko, je bolj verjetna diagnoza celulitis. Pri akutnem vnetju solzne vrečke je potrebno z incizijo preko kože drenirati gnoj iz nje, jo izprati z antibiotično raztopino ter vstaviti drenažni trak. Glede odvzema kužnine so menja deljena, običajni povzročitelji so namreč bakterije, ki sestavljajo kožno floro (Stafilokokus epidermidis). Ob pravilnem odmerku antibiotika per os se vnetje v 24 urah umiri, sicer je potrebno bolnika sprejeti na oddelek ter uvesti zdravljenje preko infuzije. Pri kroničnem dakriocistitisu gre pravzaprav za prekomerno razraščanje bakterij v solzni vrečki, pri kateri je odtekanje skozi duktus nazolakrimalis deloma ali povsem odsotno. V takšnih pogojih lahko v solzni vrečki nastane t.i. dakriolit. Rdečina in bolečina v predelu nad solzno vrečko običajno nista prisotni pač pa občutljivost na pritisk ter refluks sluzi oz. gnoja preko solznih punktumov ob pritisku na solzno vrečko. Dokončno zdravljenje tako akutnega kot kroničnega dakriocistitisa je kirurško – s posegom, s katerim ponovno vzpostavimo drenažo solz iz solzne vreče v nosno votlino – dakriocistorinostomijo. Ob ponavljajočem se akutnem dakriocistitisu, ki se ponavlja

kljub ustreznemu antibiotičnemu zdravljenju, je potrebno napraviti biopsijo in izključiti druge vzroke: redek, a življenjsko ogrožajoč je npr. nekrotizirajoči karcinom solzne vrečke.

## Preseptalni celulitis

To je po definiciji vnetje mehkih tkiv vek, ki v globino ne sega preko orbitalnega septuma: kože in orbikularne mišice. Nespecifična imunost obraznih mehkih tkiv je na splošno visoka, zaradi dobre prekrvljenosti obrazi zaradi obraznih mišic. Kljub temu lahko klice zanese v podkožje v primeru poškodbe ali pika žuželke, redkeje kot superinfekcija pri herpetični okužbi. Značilno za preseptalni celulitis je, da kljub obilni oteklini, rdečin, bolečini in gnojnemu izcedku samo zrklo ne kaže skoraj nobenih znakov vnetja – seveda ga je potrebno pregledati, po potrebi tudi tako, da uporabimo Desmarrov retraktor. V blažjih primerih zadostuje lokalno antibiotično zdravljenje za antibiotičnim mazilom, v bolj razširjeni obliki je umestno sistemsko zdravljenje.

Poseben primer preseptalnega celulitisa predstavlja nekrozantni fasciitis obraza – tukaj je potreben obsežen debridement nekrotičnega tkiva.

## Orbitalni celulitis

Ta se najbolj pogosto pojavi s širjenjem okužbe per continuitatem iz nezdravljivega preseptalnega celulitisa ali vnetja obnosnih votlin, le redko je vzrok hematogeni razsoj. To stanje je potrebno

obravnavati z vso resnostjo in nujnostjo, saj so posledica lahko nepopravljive za funkcijo očesa in življenje. V primeru ute-snitve vidnega živca ali centralne arterije mrežnice/oftalmične arterije je potrebno takojšnje ukrepanje: lateralna kantotomi-ja in kantoliza ter drenaža gnoja iz orbitalne votline. Ta ukrep ima prednost pred vso drugo diagnostiko in ga je potrebno izvesti takoj in brez odlašanja! Sledi-jo ostali ukrepi: uvedba antibiotičnega zdravljenja preko infuzije, radiološko di-agnostika in laboratorijske preizkave krvi ter dokončna kirurška oskrba.

### Mukormikoza

Gre za redko glivično okužbo mehkih tkiv obraza, ki se bliskovito širi in za katero je edino učinkovito zdravljenje radikalna nekrektomija.

## NESPECIFIČNA VNETJA

### Dakrioadeniti

Nespecifična vnetja v orbiti lahko zajamejo katerokoli tkivo v orbiti: dakrioadenitis je odseh najbolj pogost, značilna je lokalna bolečnost in oteklina veke v obliki ležeče črke S. Sum potrdimo z everzijo veke, kjer vidimo pordelo in povečano solzno žlezo – le ta je v normalnih pogojih skrita globlje v orbiti nad zgornjim lateralnim orbitalnim robom. Dokončno diagnozo potrdimo z biopsijo – le ta je kontraindicirana pri sumu na pleomorfni adenom, ki pa ima na srečo precej zančilne radiološke znake.

### Miozitis orbite

To vnetje lahko zajame eno ali več zunanjih očesnih mišic, kar lahko nekoliko oteži klinično diagnozo. V pomoč nam je značilna bolečina pri premikanju zrkla, včasih je vidna lokalna pordelost ob narastišču mišice na beločnico. S CT in MRI preiskavo ugotovimo zadebelitev mišice po njeni celotni dolžini, vzorec zadebelitve mišic ni značilen kot npr. pri ščitnični orbitopatiji. Dokončna diagnoza je tudi tukaj biopsija – z enakimi znaki se lahko predstavi npr. limfom ali metastaza.

### Druga orbitalna vnetja

Po pogostnosti so druge vrste vnetij redkejše, ob njih so navedeni le morebitni ključni do pravilne diagnoze: sindrom Tolosa-Hunt (sindrom orbitalnega apeksa), Wegenerjeva granulomatoza (prizadetost obnosnih votlin, lahko obojestransko), sarkoidoza (obojestransko prizadetost, značilne kožne spremembe, spremembe na rtg pljuč ter laboratorijski test!), IgG4+ orbitalna bolezen,..., in jih zaradi preglednosti zgolj omenjam kot diferencialno diagnozo. Kot zanimiv primer na koncu navedem še sindrom blefarohalaze, ki se pojavi pri mlajših ženskah kot paroksizmalno eno- ali obojestransko otekanje vek, ki izzveni v nekaj dneh. Tako kot se pojavi, potem bolezen tudi sama od sebe premine, vendar je lahko posledica pogostega otekanja vek blefarohalaza.

Ta odstavek zaključim s pojmom orbital-

ni psevdotumor – gre za zastareli in nevaren izraz, ki ga ne bi smeli uporabljati, saj tako kar prehitro etiketiramo neznano obolenje in ga po možnosti celo zdravimo s protivnetnimi zdravili. Pravilneje je uporabljati izraz idiopatsko orbitalno vnetje, ki pa je diagnosis per exclusionem, kar predpostavlja obvezno orbitalno biopsijo.

### PROTIVNETNO ZDRAVLJENJE

V kolikor smo lahko izključili okužbo in tumor kot vzrok vnetja v orbiti je indicirano protivnetno zdravljenje. V primeru miozitisa in dakrioadenitisa je pogosto učinkovito zdravljenje z indometacinom, v kolikor ni odziva je smiselno zdravljenje s kortikosteroidi. Ti so tudi najbolj učinkoviti za zdravljenje prej opisanih sistemskih obolenj, doziramo jih lahko per os ali intravensko. Žopisanih je več vrst protokolov; analogno z zdravljenjem ščitnične orbitopatije se zdi najbolj učinkovito zdravljenje v tedenskih i.v. bolusih 4x1000, nato 4x500 mg metilprednizolona. Tovrstno doziranje se je izkazalo za učinkovitejše od dolgotrajnega zdravljenja per os, z manj stranskimi učinki. V primeru sistemske vnetne bolezni je potreben posvet z specialistom revmatologom, da s izbere optimalno zdravljenje, npr. metotreksat, ciklosporin, ..., ali celo biološko zdravilo. Od slednjih je objavljenih več opisov zdravljenja z retuximabom.

### ZAKLJUČEK

To je bil kratek pregled najbolj pogostih vnetj v predelu orbite. Kot je iz povedanega razvidno, gre za potencialno vid in celo živlensko ogrožajoča stanja. Diferencialna diagnostika je zapletena, vedno je potrebno z biopsijo izključiti možnost tumorja, ki se lahko predstavi z enakim znaki kot vnetje.

# KAJ MORA OFTALMOLOG VEDETI O BOLEZNIH ŠČITNICE

Simona Gabersček

**IZVLEČEK:** Bolezni ščitnice so najpogostejše bolezni endokrinih žlez. Poleg ščitničnih nodusov, ki običajno ne povzročajo motenj v delovanju žleze, so zelo pogoste tudi nekatere avtoimunske bolezni ščitnice. Med njimi sta najpomembnejša Hashimotov tiroiditis in bazedovka (Gravesova bolezen), ki lahko povzročita moteno delovanje ščitnice. Pri Hashimotovem tiroiditisu je to najpogostejše hipotiroza, pri bazedovki pa hipertiroza. Bolniki z bazedovko, redko pa tudi bolniki s Hashimotovim tiroiditisom, imajo lahko ob ostalih simptomih in znakih tudi ščitnično orbitopatijo. V prispevku bomo podrobneje razpravljali o tistih značilnostih bolezni ščitnice, ki lahko vplivajo na pojav in potek ščitnične orbitopatije.

## UVOD

Bolezni ščitnice lahko razdelimo v nekaj večjih skupin. V prvo sodijo bolezni, povezane s spremenjeno morfologijo ščitnice. Enakomerno povečano ščitnico imenujemo difuzna golša. Če imamo v žlezi enega ali več nodusov, govorimo o solitarnem nodusu v ščitnici oziroma nodozni golši. Pogosto odkrijemo nodus naključno, ko iščemo neko drugo bolezen v področju vratu z različnimi preiskavnimi metodami, kot so ultrazvok (UZ), računalniška tomografija, magnetna resonanca, v zadnjem času pa tudi

pozitronska emisijska tomografija. V tem primeru govorimo o naključni najdbi v ščitnici oziroma incidentalomu.<sup>1</sup> Čeprav je nodusov veliko, pa je rak ščitnice redka bolezen in predstavlja 1 % vseh rakov. Druga velika skupina bolezni ščitnice so avtoimunske bolezni ščitnice. Najpogostejši je Hashimotov tiroiditis, bazedovka pa sodi med redke bolezni. Poporodni tiroiditis je oblika avtoimunske bolezni ščitnice, ki se pojavi znotraj 12 mesecev po porodu. V tretjo skupino bolezni lahko uvrstimo različna vnetja v ščitnici. Med njimi je najpogostejši subakutni tiroiditis (de Quervainov tiroiditis), ki je najverjetneje virusne etiologije. Zelo redka so bakterijska vnetja ščitnice. Po zdravljenju z radioaktivnim jodom se lahko pri majhnem deležu bolnikov pojavi prehodno vnetje ščitnice (radiacijski tiroiditis).

Različne skupine bolezni se včasih med seboj prepletajo. Bolniki z bazedovko ali Hashimotovim tiroiditisom imajo lahko na primer v ščitnici tudi noduse, bolniki z nodusi lahko na primer zbolijo zaradi subakutnega tiroiditisa. Večino bolezni ščitnice z razpoložljivimi diagnostičnimi postopki ustrezno opredelimo, kar je predpogoj za uspešno zdravljenje.

Ščitnica s svojima hormonoma tiroksinom (T4) in trijodtironinom (T3) – pri če-

mer ima drugi veliko večji biološki potencial, prvi pa deluje bolj kot prohormon, iz katerega nastaja T3 – pomembno vpliva na rast in razvoj ploda in otroka, zlasti na razvoj možganov, pri odraslih pa na številne presnovne procese in uravnavanje telesne temperature.

### Uravnavanje delovanja ščitnice

Uravnavanje delovanja ščitnice poteka z dvema glavnima mehanizmoma. Prvi je negativna povratna zanka hipotalamus-hipofiza-ščitnica, v kateri ima najpomembnejšo vlogo tirootropin (TSH), ki z vezavo na receptor za TSH na ščitničnih celicah (TSH-R) uravnava njihovo delovanje. Drugi mehanizem je avtoregulacija, v kateri je najpomembnejša vloga natrijevega-jodidnega simporterja (NIS), proteina, zadolženega za transport jodida v ščitnično celico (tirocit). Ob pomanjkanju joda se količina tega proteina v membrani tirocitov poveča, ob presežku joda pa zmanjša. Na ta način avtoregulacija ščiti žlezo pred presežkom in pred pomanjkanjem joda. Priporočen dnevni vnos joda za odraslega je sicer okoli 150 mikrogramov, za nosečnice in doječe matere pa vsaj 200 mikrogramov. V Sloveniji zakonodaja zagotavlja ustrezen vnos joda, seveda pod pogojem, da uporabljamo ustrezno jodirano sol.

## NODUSI V ŠČITNICI

### Pojavnost

Prevalenca ščitničnih nodusov, ugotovljena z ultrazvočno preiskavo ali obdukcijo, je okoli 50 %.<sup>1</sup> Pogostnost raka ščitnice pa je pri naključno odkritih nodusih med 5 in 13 %.<sup>1</sup> Letno odkrijemo v Sloveniji približno 1000 novih bolnikov s ščitničnimi nodusi na 1.000.000 prebivalcev.<sup>2</sup>

### Značilnosti

Večina nodusov je scintigrafsko hladnih, kar pomeni, da ne kopičijo joda in s tem tudi ne izotopa oziroma radiofarmaka, ki ga uporabljamo za diagnostično scintigrafijo. Ti nodusi ne povzročajo motenj v delovanju žleze, ker niso aktivni. Scintigrafsko vroči oziroma aktivni nodusi pa lahko povzročijo čezmerno delovanje ščitnice (hipertirozo), če so dovolj veliki. Govorimo o ščitnični avtonomiji. Zanj je značilno avtonomno, od regulacijskih mehanizmov neodvisno delovanje tirocitov. Bolniki z različnimi nodusi in brez sočasne avtoimunske bolezni ščitnice nimajo pridruženih težav z očmi v smislu ščitnične orbitopatije.

### Diagnostika

Diagnostični postopek vključuje poleg morebitnih anamnestičnih podatkov (oteklina na vratu, tiščanje, hripavost, oteženo dihanje), inspekcije ter palpacije vratu in ščitnice vedno tudi UZ ščitnice. Z



njim ugotavljamo lokacijo, velikost in UZ značilnosti nodusov. Če so dovolj veliki, opravimo še scintigrafijo ščitnice s tehnicijevim-99m pertehnetatom. Pri scintigrafsko hladnih nodusih z določenimi UZ značilnostmi pogosto opravimo UZ vodeno tankoigelno aspiracijsko biopsijo, s katero z veliko mero zanesljivosti izključimo ali potrdimo sum na morebitni malignom v ščitnici. Laboratorijski izvid pri bolnikih z nodusi običajno pokaže normalno serumsko koncentracijo TSH in prostih ščitničnih hormonov (pT4 in pT3). Serumsko koncentracija tiroglobulina (Tg) je nespecifični označevalec sumljivosti nodusov in nam je lahko v diagnostično pomoč pri izključevanju nekaterih vrst ščitničnega raka, zlasti folikularnega karcinoma in karcinoma Hürthlovih celic. Serumsko koncentracija kalcitonina pa je zvišana pri bolnikih z medularnim rakom, ki izhaja iz parafolikularnih celic v ščitnici (celice C).

### Zdravljenje

Večine bolnikov z nodusi ni treba zdraviti. Včasih se odločimo za spremljanje. Bolnike s citološko sumljivimi nodusi ali z nodozno golšo, ki povzroča težave zaradi velikosti in pritiska na okolne strukture na vratu, napotimo na operacijo ščitnice (tiroidektomijo).

### ŠČITNIČNA AVTONOMIJA

#### Pojavnost

Od leta 1999, ko smo zvečali obvezno jodiranje kuhinjske soli z 10 mg kalijevega jodida (KI)/kg soli na 25 mg KI/kg soli in smo postali področje z ustreznim vnosom joda, kar dokazuje izločanje joda z urinom, ki je okoli 148 µg/L, se je pojavnost ščitnične avtonomije zmanjšala. V letu 1999 smo odkrili 330 novih bolnikov s ščitnično avtonomijo, v letu 2009 pa samo še približno 240 novih bolnikov na 1.000.000 prebivalcev.<sup>2</sup> Ugotovili smo tudi, da je bila pojavnost ščitnične avtonomije v letu 1998, torej pred zvečanjem preskrbe z jodom, značilno večja kot v letu 2009, torej 10 let po zvečanju preskrbe z jodom.<sup>3</sup> V letu 2009 so bili novoodkriti bolniki s ščitnično avtonomijo tudi značilno starejši (72 let) kot leta 1999 (69 let) oziroma 1998 (67 let).<sup>2,3</sup> To pomeni, da dlje kot živiš v okolju s pomanjkanjem joda, večja je verjetnost, da se v žlezi razvije ščitnična avtonomija. Nastane namreč zaradi mutacij TSH-R, ki so pogostejše, če je vnos joda premajhen.

#### Značilnosti

Avtonomno tkivo je lahko lokalizirano (omejeno na nodus) ali diseminirano (razpršeno po celotni ščitnici). Pogosto povzroči hipertirozo. Tudi če je delovanje ščitnice še normalno, predstavlja avtonomno tkivo v ščitnici tveganje za pojav hipertiroze, saj se ob nenadnem povečanem vnosu joda lahko razvije huda

hipertiroza. Takšen nenaden povečan vnos joda lahko doživimo na primer pri radioloških preiskavah z jodnimi kontrastnimi sredstvi (različne angiografije, računalniška tomografija). Velike količine joda vsebuje tudi antiaritmik amiodaron. Zaradi tega tveganja se pri bolnikih s ščitnično avtonomijo včasih za zdravljenje odločimo že takrat, ko je delovanje ščitnice še normalno. Simptomi so odvisni od izraženosti hipertiroze in so večinoma blagi (palpitacije, tremor, hujšanje). Bolniki s ščitnično avtonomijo brez pridruženne avtoimunske bolezni nimajo ščitnične orbitopatije.

### Diagnostika

Za ščitnično avtonomijo, ki pozroči motnjo v delovanju ščitnice, je značilna znižana koncentracija TSH, koncentraciji pT4 in pT3 pa sta lahko še normalni (subklinična hipertiroza) ali zvišani (manifestna hipertiroza). Včasih je ob znižani koncentraciji TSH zvišana samo koncentracija pT3, koncentracija pT4 pa je normalna. Pri bolnikih s ščitnično avtonomijo običajno ne zaznamo zvišane koncentracije ščitničnih protiteles. Najpomembnejša preiskavna metoda za dokaz ščitnične avtonomije je scintigrafija ščitnice s tehnecijevim-99m perhetatom. Kot pri vseh bolnikih s sumom na ščitnično bolezen, tudi pri bolnikih s ščitnično avtonomijo vedno opravimo UZ ščitnice.

### Zdravljenje

Najprimernejši način zdravljenja ščitnične avtonomije je radioaktivni jod, izotop  $^{131}\text{I}$ . Bolniki ga zaužijejo v obliki kapsule. Nakopiči se le v tirocitih z avtonomnim delovanjem, ne pa tudi v zdravih tirocitih. S sevanjem beta poškoduje celice, ki delujejo čezmerno, delovanja zdravih celic pa ne prizadene. Zaradi tega lahko ščitnica po zdravljenju z  $^{131}\text{I}$  še leta deluje normalno. Pri nekaj odstotkih bolnikov letno se po zdravljenju z  $^{131}\text{I}$  razvije premajhno delovanje ščitnice (hipotiroza). Zato moramo pri vseh bolnikih, ki so se zdravili z  $^{131}\text{I}$ , enkrat letno preveriti koncentracijo TSH. Hipotirozo je klinično namreč zelo težko prepoznati. Možen način zdravljenja ščitnične avtonomije bi bila še tiroidektomija, vendar se za ta način zdravljenja le redko odločimo. Zdravljenje s tirostatiki (zdravili, ki zavirajo sintezo ščitničnih hormonov) za to bolezensko stanje ni primerno.

### HASHIMOTOV TIROIDITIS

#### Pojavnost

Med avtoimuskimi boleznimi ščitnice je najpogostejši Hashimotov tiroiditis. Letno odkrijemo v Sloveniji približno 1500 do 1600 novih bolnikov s Hashimotovim tiroiditisom na 1.000.000 prebivalcev.<sup>2</sup> Ženske imajo Hashimotov tiroiditis skoraj 10-krat pogosteje kot moški. Povprečna starost ob pojavu bolezni pa je bila pri nas v letu 2009 okoli 50 let.<sup>2</sup> V največji epidemiološki raziskavi NHANES (Na-

tional Health and Nutrition Examination Survey), izvedeni na področju ZDA, so ugotovili prevalenco protiteles pri 18 % populacije. Višja je bila pri ženskah. Naraščala je s starostjo.<sup>4</sup>

### Značilnosti

Bolniki s Hashimotovim tiroiditisom imajo v približno 90 % zvišano serumsko koncentracijo protiteles proti ščitnični peroksidazi, encimu, ki je ključen za sintezo ščitničnih hormonov (protitelesa antiTPO) in v približno 20 do 50 % protitelesa proti Tg, beljakovini, ki služi kot substrat za sintezo in kot skladišče ščitničnih hormonov (protitelesa antiTg).<sup>5</sup> Največji vpliv na pojav bolezni ima genetska nagnjenost. Vpletenih je več genov in njihovih polimorfizmov. Infiltraciji žleze z limfociti sledi postopen propad aktivnega ščitničnega tkiva, ki ga nadomešča fibrozno tkivo.<sup>6</sup> Bolniki imajo lahko normalno veliko, povečano ali majhno ščitnico. V začetku bolezni je delovanje žleze lahko normalno ali prehodno celo povečano. Normalnemu delovanju žleze, ki traja različno dolgo, najpogosteje sledi hipotiroza, ki je trajna. Kaže se z zvišano koncentracijo TSH in normalno (subklinična hipotiroza) ali znižano (manifestna hipotiroza) koncentracijo ščitničnih hormonov. V literaturi so opisani tudi posamezni primeri bolnikov s Hashimotovim tiroiditisom in pridruženo ščitnično orbitopatijo, tako da je možno, čeprav malo verjetno, da se bolezni pojavita sočasno.<sup>7</sup> Simptomi subklinične hipotiroze pri Hashimotovem tiroiditisu so nespecifični ali pa šibko iz-

raženi, zato je bolezen zelo težko prepoznati. Nanjo moramo pomisliti pri družinskih članih bolnikov z že znano boleznijo, zlasti pri ženskah, pa tudi pri bolnikih z zvišano koncentracijo holesterola (kar je lahko odraz hipotiroze) ali pri bolnikih z neurejeno arterijsko hipertenzijo. Pri manifestni hipotirozi so bolniki utrujeni, zaspani, koža je suha in hladna, pojavijo se otekline, zlasti otekline vek, hripavost, telesna teža poraste.

### Diagnostika

Koncentracija TSH in prostih ščitničnih hormonov je odvisna od stopnje oziroma faze bolezni. V hipertirotični fazi je koncentracija TSH znižana, v hipotirotični pa zvišana. Za Hashimotov tiroiditis so diagnostična protitelesa antiTPO in/ali protitelesa antiTg. Bolniki imajo običajno tudi značilen UZ vzorec – žleza je hipohogena s hiperehogenimi (fibrozni) vključki. Z inspekcijo in palpacijo lahko ugotovimo povečano ali normalno veliko žlezo, katere konsistenca je pogosto čvrsta in se v tem razlikuje od zdrave ščitnice.

### Zdravljenje

Hipertirotične faze bolezni običajno ne zdravimo, prav tako ne evtirotične (ko je koncentracija TSH in prostih ščitničnih hormonov normalna). Zdravljenje pričnemo, ko se ob ugotovljeni bolezni koncentracija TSH zviša nad normalno območje, pri nosečnicah in ženskah, ki se pripravljajo na nosečnost, pa že takrat,

ko je TSH v zgornjem območju normalnih vrednosti. Zlasti standard zdravljenja ostaja že desetletja sintetski preparat levotiroksin (L-T4). Po uvedbi in ureditvi zdravljenja pri tirologu svetujemo redne letne kontrole TSH pri izbranem zdravniku in telefonski posvet s tirologom v primeru patoloških izvidov. Zdravljenje je običajno doživljenjsko in ni povezano z zapleti.

## BAZEDOVKA IN ŠČITNIČNA ORBITOPATIJA

### Pojavnost

Bazedovka sodi med redke bolezni. Definicija redkih bolezni je, da se pojavijo pri enem od 2000 posameznikov ali redkeje, kar je enako razmerju 1/2000 oziroma vrednosti 0,0005.<sup>8</sup> V Sloveniji odkrijemo letno približno 300 novih bolnikov z bazedovko na 1.000.000 prebivalcev.<sup>2</sup> Razmerje med številom novih primerov in številom prebivalcev je v Sloveniji v primeru bazedovke torej 0,0003 in ustreza definiciji redke bolezni. Ženske zbolijo petkrat pogosteje kot moški, pri nas prvič običajno med 40. in 45. letom starosti.<sup>2</sup> Približno 25 do 40 % bolnikov z bazedovko ima tudi ščitnično orbitopatijo.<sup>9</sup> Incidenca ščitnične orbitopatije je 16/100.000 pri ženskah in 2,9/100.000 pri moških.<sup>10</sup> Prevalenca je približno 0,25 %.<sup>10</sup> Ščitnična orbitopatija je torej še veliko bolj redka bolezen kot bazedovka. Običajno se pojavi hkrati z bazedovko, redko pa pred ali po nastopu bazedovke.

### Značilnosti

Bazedovka je genetsko pogojena bolezen, vendar pa na njen pojav vplivajo še nekateri drugi dejavniki, kot so na primer kajenje, vnos joda, zdravila, okužbe, ženski spol, nosečnost oziroma poporodno obdobje ter odziv na stres. Za bolezen je značilna zvišana koncentracija protiteles, ki se vežejo na TSH-R (v Sloveniji označena kot protitelesa TSI, thyroid-stimulating immunoglobulin).<sup>11</sup> Protitelesa so večinoma stimulirajoča. Po vezavi na TSH-R stimulirajo rast in delovanje ščitnice, zato se pri bazedovki ščitnica in prekrvitev v njej povečata, razvije pa se hipertiroza. Ščitnična orbitopatija in pretibialna dermopatija sta lahko spremljajoča pojava bazedovke. Klinična slika se običajno razvije zelo hitro. Simptomi in znaki hipertiroze so pri bolnikih z bazedovko zelo izraziti in jih običajno ni težko prepoznati. Prevladujejo motnje srčnega ritma, potenje, nemir, tremor, izguba telesne teže. Prisotnost morebitne ščitnične orbitopatije diagnozo bazedovke precej olajša.

### Dejavniki tveganja za pojav ščitnične orbitopatije

Pojav ščitnične orbitopatije je bolj verjeten pri starejših bolnikih z bazedovko. Ker je bazedovka pogostejša pri ženskah, je pri njih pogostejša tudi ščitnična orbitopatija, vendar pa je bolezenska slika često bolj izražena pri moških. Višja koncentracija protiteles TSI je povezana z večjim tveganjem za ščitnično orbito-

patijo, vpliva pa tudi na odziv na zdravljenje. Kajenje poslabša potek ščitnične orbitopatije ter odziv na zdravljenje. Moteno delovanje ščitnice (hipertiroza in hipotiroza) poslabša potek ščitnične orbitopatije, zato moramo vsi, ki smo vpleteni v zdravljenje bolnikov s ščitnično orbitopatijo, pri njih večino časa zagotoviti evtirotično stanje (normalno koncentracijo TSH in prostih ščitničnih hormonov). Zdravljenje z  $^{131}\text{I}$  lahko poslabša ščitnično orbitopatijo, zlasti pri kadilcih. Poslabšanje lahko preprečimo z uporabo glukokortikoidov.<sup>12</sup>

### Diagnostika

Pri bolnikih z basedovko je anamneza simptomov hipertiroze običajno kratka, saj zaradi njihove intenzivnosti hitro poiščejo zdravniško pomoč. Ščitnica je običajno vidno in tipno povečana, konsistenca žleze je čvrsta. Med laboratorijskimi izvidi izstopa močno zvišana koncentracija pT4 in pT3 ter znižana koncentracija TSH. Za bolezen je značilna zvišana koncentracija protiteles TSI. Določen delež bolnikov z basedovko ima zvišano tudi koncentracijo protiteles antiTPO in/ali antiTg. Na UZ ščitnice je žleza običajno povečana, hipoehogena in intenzivno prekrvljena. Scintigrafije s tehnecejevimi-99m pertehnetatom za opredelitev basedovke običajno ne potrebujemo.

### Zdravljenje

Hipertirozo pri bolnikih z basedovko prične zdraviti s tirostatiki (tiamazolom oziroma metimazolom ali propiltiouracilom), ki zavirajo sintezo ščitničnih hormonov.<sup>12</sup> S tirostatiki običajno zdravimo do remisije basedovke, ki nastopi pri večini bolnikov po 9 ali 12 mesecih zdravljenja. Remisijo dosežemo takrat, ko je koncentracija TSH, pT4, pT3 in protiteles TSI normalna. Tirostatiki imajo lahko neželene učinke. Blagi (urtikarija, artralgiije) so nekoliko pogostejši, hudi (agranulocitoza, toksični hepatitis, holestaza, vaskulitis) pa so zelo redki.<sup>12</sup> Ko med zdravljenjem s tirostatiki dosežemo normalno koncentracijo TSH in prostih ščitničnih hormonov, koncentracija TSI pa je še zvišana, ponavadi dodamo še nizek odmerek L-T4. S tem preprečimo prevelik padec koncentracije ščitničnih hormonov in ohranjamo imunomodulatorni učinek tirostatikov. Za eno od oblik dokončnega zdravljenja basedovke se odločimo, če se pojavijo neželeni učinki tirostatikov, kadar ne dosežemo remisije bolezni ali pri bolnikih s spremljajočo ščitnično orbitopatijo. S tirostatiki namreč bolezni ne moremo povsem odpraviti. Prva oblika dokončnega zdravljenja basedovke je tiroidektomija.<sup>13</sup> Zanj se odločimo, kadar so v žlezi citološko sumljivi nodusi ali kadar bolniki to želijo. Pri bolnikih z basedovko so zapleti pri tiroidektomiji nekoliko pogostejši kot pri bolnikih, ki jih operirajo zaradi evtirotične golše. Vzrok je verjetno intenzivna prekrvljenost žleze pri bolnikih z basedovko.

Najpogostejša zapleta sta okvara povratnega živca in zato prehodna ali trajna hripavost ter prehodni ali trajni hipoparatiroidizem.<sup>14</sup> Druga in veliko pogostejša oblika dokončnega zdravljenja basedovke je zdravljenje z <sup>131</sup>I.<sup>15</sup> S prvim odmerkom <sup>131</sup>I smo na našem oddelku uspešni pri nekoliko več kot 90 % bolnikov,<sup>16</sup> pri ostalih pa zdravljenje z <sup>131</sup>I ponovimo po 6 do 12 mesecih. Zdravljenje z <sup>131</sup>I je uspešno, če odpravimo hipertirozo. Bolnike s pridružno ščitnično orbitopatijo, zlasti kadilce, ob zdravljenju z <sup>131</sup>I zaščitimo pred poslabšanjem ščitnične orbitopatije z glukokortikoidi v različnih odmerkih oziroma shemah.<sup>17-19</sup> Po zdravljenju z <sup>131</sup>I moramo bolnike zelo skrbno kontrolirati, da ne zamudimo trenutka, ko se pojavi hipotiroza. Običajno se pojavi 3–4 mesece po zdravljenju z <sup>131</sup>I. Hipotirozo je treba hitro korigirati z L-T4. To je še zlasti pomembno pri bolnikih s ščitnično orbitopatijo, saj je zvišana koncentracija TSH eden od dejavnikov tveganja za poslabšanje ščitnične orbitopatije. Klinične izkušnje kažejo, da se po zdravljenju z <sup>131</sup>I pogosto najprej zniža koncentracija pT4 in/ali pT3, šele kasneje pa zraste koncentracija TSH. Zato je izredno pomembno, da po zdravljenju z <sup>131</sup>I preverimo koncentracijo TSH, pT4 in pT3. Če bi preverili samo koncentracijo TSH, bi ta lahko bila na primer še normalna, pT4 in/ali pT3 pa bi lahko že močno znižana. Po zdravljenju z <sup>131</sup>I se običajno zviša tudi koncentracija protiteles TSI, kar je lahko dodaten dejavnik tveganja za poslabšanje ščitnične orbitopatije. Z glukokortikoidi ob zdravljenju z <sup>131</sup>I uspemo

tovrstno poslabšanje preprečiti. Po zdravljenju z <sup>131</sup>I bolnike spremljamo, dokler koncentracija protiteles TSI ne začne znatno upadati, tudi če je koncentracija TSH, pT4 in pT3 ob zdravljenju z L-T4 že normalna. Bolnike s pridružno ščitnično orbitopatijo spremljamo pogosteje in dlje kot bolnike brez ščitnične orbitopatije.

## ZAKLJUČKI

Ščitnična orbitopatija spremlja samo avtoimunske bolezni ščitnice, najpogosteje basedovko, zelo redko pa tudi Hashimotov tiroiditis. Znižana serumska koncentracija TSH in zvišana serumska koncentracija pT4 in/ali pT3 (laboratorijska hipertiroza) še ne pomeni nujno, da ima bolnik basedovko. Vzroki za takšen laboratorijski izvid so številni in raznoliki. Med njimi je druga po pogostosti ščitnična avtonomija, ki ni povezana s ščitnično orbitopatijo. Znižano serumsko koncentracijo pT4 in pT3 in/ali zvišano koncentracijo TSH (hipotirozo) po zdravljenju basedovke z radioaktivnim jodom je treba čimprej ustrezno zdraviti. Pri bolnikih z basedovko in ščitnično orbitopatijo moramo ne glede na način zdravljenja večino časa zagotavljati evtirotično stanje. Ščitnična orbitopatija se včasih pojavi že pred nastopom basedovke. Tudi te bolnike je koristno napotiti k tirologu. Tirologi Oddelka za bolezni ščitnice na Kliniki za nuklearno medicino UKCL smo na voljo za posvet na telefonski številki 01/2301971.

## LITERATURA:

1. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, et al. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J.* 2014;3(3):154-163.
2. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E, et al. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J.* 2011;52(5):615-621.
3. Gaberšček S, Bajuk V, Zaletel K, et al. Beneficial effects of adequate iodine supply on characteristics of thyroid autonomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(6):867-73.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-99.
5. Singer PA. Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am.* 1991;75(1):61-77.
6. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Curr Genomics.* 2011;12(8):576-88.
7. Yoshihara A, Noh YN, Nakachi A, et al. Severe thyroid-associated orbitopathy in Hashimoto's thyroiditis. Reports of 2 cases. *Endocr J.* 2011;58(5):343-8.
8. De Vruet R, Baekelandt ERF, de Haan JMH. Background paper 6.19. Rare diseases. Update on 2004 Background paper. 12 March 2013[internet]. Available from: [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_19Rare.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_19Rare.pdf)
9. Daumerie C. Epidemiology. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, ur. *Graves' orbitopathy.* 2. edition. Basel: Karger; 2010.p.33-9.
10. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):273-9.
11. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000;343(17):1236-48.
12. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; in press.
13. Genovese BM, Noureldine SI, Gleeson EM, et al. What is the best definitive treatment for Graves' disease? A systematic review of the existing literature. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(2):660-7.
14. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, et al. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost? *J Am Coll Surg.* 2008;206(6):1097-105.
15. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves' disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):724-34.
16. Štiligoj D, Gaberšček S, Jaki Mekjavič P, et al. Factors influencing the success of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Nucl Med Commun.* 2015;36(6):560-5.
17. Acharya SH, Avenell A, Philip S, et al. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(6):943-50.
18. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1989;321(20):1349-52.
19. Vannucchi G, Campi I, Covelli D, et al. Graves' orbitopathy activation after radioactive iodine therapy with and without steroid prophylaxis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3381-6.

# ŠČITNIČNA ORBITOPATIJA

Polona Jaki Mekjavić

**IZVLEČEK:** Ščitnična orbitopatija (ŠO) je avtoimunsko pogojena vnetna bolezen, ki se ponavadi pojavlja skupaj z avtoimuno boleznijo ščitnice. Diagnozo ŠO najpogosteje postavimo klinično na podlagi prisotnosti značilnih simptomov in znakov, ki so posledica vnetno povečanega volumna obočesnih struktur. Najpomembnejši dejavniki tveganja so kajenje, stresno življenje, slabo vodena hipertiroza, slabo substituirana hipotiroza po radiojodu, ženski spol in pozitivna družinska anamneza za ŠO. Pri odločanju o vrsti zdravljenja je potrebno opredeliti stopnjo aktivnosti in izraženosti ŠO, kar je podrobneje predstavljeno v nadaljevanju. Zdravljenje boleznij je v aktivni fazi imunomodulatorno, najpogosteje z glukokortikoidi in retrobulbnim obsevanjem, ko bolezen ni več aktivna, pa rehabilitativno kirurško.

## UVOD

Ščitnična orbitopatija (ŠO) je najpogostejši neščitnični znak Gravesove bolezni oz. basedovke,<sup>1</sup> lahko pa se pojavi tudi pri bolnikih, ki še nikoli niso bili hipertirotični (evtirotična oz. oftalmična Gravesova bolezen), ali pri bolnikih, ki so hipotirotični zaradi avtoimunega (Hašimoto) tiroiditisa.<sup>2,3</sup> To je avtoimuno pogojena bolezen. Klinična slika ŠO je predvsem posledica sprememb na obočesnih strukturah v orbiti in okrog nje. Za

optimalen učinek zdravljenja je potrebno usklajeno zdravljenje ščitnične bolezni in očesne bolezni. Za ŠO uporabljamo različna poimenovanja (Tabela 1).

Tabela 1. Različna pojmovanja ščitnične orbitopatije

Ščitnična orbitopatija – ŠO (uveljavljeni slovenski izraz)
Gravesova orbitopatija
Gravesova oftalmopatija
Bazedova oftalmopatija
Endokrina orbitopatija
Endokrina oftalmopatija
TED (thyroid-associated eye disease)
TAO (thyroid-associated orbitopathy)

## PATOGENEZA

ŠO je avtoimunsko pogojena vnetna bolezen, katere patogeneza še ni povsem pojasnjena, verjetno pa ima osrednjo vlogo pojav specifičnih protiteles, ki delujejo proti receptorju za TSH.<sup>4</sup> V orbiti se v mišicah in v vezivnem tkivu nakopičijo številne mononuklearne celice, zlasti limfociti T, lahko tudi limfociti B, mastociti, makrofagi. Preko številnih citokinov fibroblasti pospešeno tvorijo kolagen in mukopolisaharide, poveča se količina glukozaminoglikanov.<sup>5</sup> Posledica je vse večji volumen zunanjih očesnih mišic in maščobnega tkiva v orbiti. Tako spod-



bujena vnetna avtoimuna reakcija pa je monofazna in samoomejujoča, saj jo sčasoma nadomesti fibroza.

## POGOSTNOST

V približno 80% primerov se ŠO pojavi istočasno kot hipertiroza,<sup>6</sup> ki ima za posledico značilne klinične znake: povečan metabolizem, hujšanje, tremor, znojenje. Lahko se pojavi tudi po začetku hipertiroze, najpogosteje znotraj osemnajst mesecev, pa tudi pred njo.<sup>7</sup> Kadar bolniki s ŠO nimajo hipertiroze, pri njih neredko ugotovimo pozitivno družinsko anamnezo ali pa prisotnost ščitničnih avtoprotiteles. Prevalenca ŠO pri bolnikih z basedovko je sicer odvisna od občutljivosti preiskovalnih metod, vendar velja, da ima približno 30% bolnikov z basedovko klinične znake ŠO, ki pa so lahko zelo različni in različno izraženi, od subjektivnih težav, pa vse do protruzije oči, diplopije in optične nevropatije. So pa raziskave pokazale, da ima kar 90,5% bolnikov z basedovko orbitalne spremembe, vidne s CT. Najpogosteje sta prizadeti spodnja in notranja prečna mišica.<sup>6</sup> Le 3-5% bolnikov s ŠO pa razvije izrazito obliko bolezni.<sup>8</sup>

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Najpomembnejši dejavniki tveganja so kajenje, stresno življenje, slabo vodena hipertiroza, slabo substituirana hipotiroza po radiojodu, ženski spol in pozitivna družinska anamneza za ŠO.

ŠO je do desetkrat pogostejša pri ženskah kot pri moških, čeprav pa je izrazita oblika očesne bolezni štirikrat pogostejša pri moških. Najpogosteje se pri ženskah pojavi med 40. in 50. letom ter med 60. in 64. letom starosti, pri moških prav tako bifazno, vendar pet let pozneje.<sup>8</sup> Med pomembnimi dejavniki tveganja za razvoj ŠO, na katere lahko vplivamo, se najpogosteje omenjata kajenje in disfunkcija ščitnice, tako hipertiroza kot hipotiroza. Kajenje poveča pojavnost in izraženost ŠO. Pri bolnikih z basedovko, ki so kadilci, je petkrat večje tveganje za nastanek ŠO kot pri bolnikih z basedovko, ki niso kadilci. Učinek kajenja na izraženost ŠO je odvisen od števila pokajenih cigaret dnevno, saj se s številom močno povečuje tveganje za pojav diplopije in protruzije. Pri kadilcih je tudi učinek zdravljenja slabši in nastopi kasneje. Kajenje poveča možnost napredovanja bolezni po radiojodnem zdravljenju basedovke. Tveganja pa ne predstavlja le aktivno kajenje, ampak tudi pasivno kajenje, kar se kaže tudi v škodljivem vplivu na ŠO pri otrocih.<sup>9</sup>

Čeprav so poznani geni, ki predstavljajo večje tveganje za nastanek basedovke, pa do sedaj še ni poznanih polimorfizmov, ki bi bili tako zanesljivo povezani z ŠO, da bi bilo smiselno njihovo določanje pred načrtovanjem zdravljenja.<sup>10</sup>

## KLINIČNA SLIKA

Diagnozo ŠO najpogosteje postavimo klinično na podlagi značilnih simptomov

in znakov. Diagnoza je lažja, če ugotovimo istočasno prisotnost avtoimunske bolezni ščitnice, torej nenormalne vrednosti ščitničnih hormonov in ščitničnih avtoprotiteles, vendar to ni potreben pogoj. Kadar klinična slika ni prepričljiva, kadar je proptoza nesimetrična ali enostranska in pri sumu na ščitnično optično nevropatijo (DON iz ang. disthyroid optic neuropathy) pa so v pomoč slikovne diagnostične metode, kot so ultrazvok in predvsem CT in MRI.

Klinična slika je lahko zelo različna. Za ŠO so značilni številni klinični znaki, vendar so le redko izraženi vsi naenkrat. Različna je lahko tudi stopnja izražnosti posameznih kliničnih znakov. Čeprav je običajna obojestranska prizadetost, je včasih izrazito enostranska. Bolezen je lahko aktivna ali neaktivna. Najpogosteje sta prva klinična znaka ŠO spremenjen zunanji izgled in težave zaradi izpostavljenosti očesne površine.

## SIMPTOMI ŠO

Pogosto bolniki navajajo občutek peska v očeh, moti jih svetloba in izdatno solzenje. Lahko se pojavi dvojni vid, sprva predvsem zjutraj, takoj ko se zbudijo in zvečer, oziroma, kadar so utrujeni; pogosto tudi navajajo dvojni vid pri pogledu v skrajne lege. Z napredovanjem bolezni je dvojni vid lahko stalno prisoten. Retrobulbarna bolečina v mirovanju je redkeje prisotna, pogosteje čutijo neprijetnost in bolečino pri premikanju oči, zlasti pri pogledu navzgor. Čeprav redko pa se

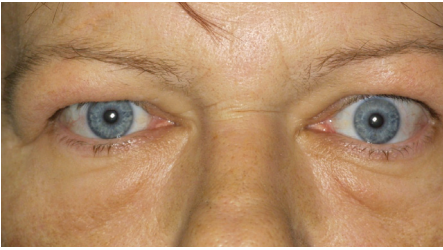
lahko pojavijo tudi motnje v vidu, vidijo zamegljeno ali slabše ločijo barve; takrat je potrebno izključiti nevropatijo (DON), ki zahteva urgentno zdravljenje.

## ZNAKI ŠO<sup>11</sup>

### Spremembe očesne reže

70-90% bolnikov s ŠO ima retrakcijo zgornje veke,<sup>2</sup> kar daje bolniku boljčavi jezen izraz. (Slika 1) Retrakcijo zgornje veke ocenjujemo glede na lego roba veke na roženici oz. njeno oddaljenost od limbusa kot referenčne točke. Običajno zgornja veka sega 2 milimetra čez limbus (kar označimo z - 2 mm) in spodnja do limbusa (kar označimo 0 mm), pri bolnikih s ŠO pa je razmerje roba veke do limbusa spremenjeno. Večkrat opazimo, da je lateralni del zgornje veke bolj izrazito retrahiran, vendar se pri opisanju omejimo na retrakcijo v liniji zenice. Ko ocenjujemo širino očesne reže oz. stopnjo retrakcije, smo pozorni, da je bolnik sproščen, fiksira točko v daljavi in ima glavo v normalni legi (izravnano ev. kompenzatorno držo glave). Če vidni osi nista vzporedni, pred ocenjevanjem lege vek drugo oko pokrijemo.

Pogost znak je zaostajanje zgornje veke pri pogledu navzdol. (Slika 2) Bolniki s ŠO večkrat ne morejo povsem zapreti oči, kar opisujemo s prisotnostjo la-goftalmusa. Pomen le-tega je še večji, če Bellov pojav ni prisoten, saj je v takem primeru možnost razjede na roženici veliko večja.



Slika 1. Bolščav izgled zaradi retrakcije zgornjih vek pri bolnici s ŠO.



Slika 2. Pri pogledu navzdol desna veka sledi zrklu, leva zaostaja.

Zaradi povečanega volumna retrobulbarne tkiva pogosto pride do t.i. spontane dekompresije, ko popusti sprednji orbitalni septum in nastane proptiza ali eksoftalmus. Izbočenost zrkla običajno merimo z eksoftalmometrom po Hertlu, s katerim izmerimo razdaljo med vorteksom roženice in zigomatičnim lokom orbite in rezultat podamo v milimetrih. Ponovljivost metode je večja, če vedno uporabljamo isto merilo in isto interkanthalno razdaljo.

Bolnikom s ŠO pregledamo tudi roženico. Predvsem pri bolnikih s širšo očesno režo so nemalokrat prisotni drobni defekti epitelijskega sloja, zlasti v spodnji polovici roženice, ki še stopnjujejo bolnikove težave.

### Prizadetost mehkih očesnih in obočesnih struktur

Pri ŠO so značilno spremenjene tudi veke, veznica, karunkule in plike. Če pri ocenjevanju prizadetosti teh struktur uporabljamo značilne znake vnetja, jih podamo v obliki stopnje klinične aktivnosti ali t.i. CAS (iz angl. Clinical activity score) (Tabela 2). Oteče lahko tako zgornja kot spodnja veka. Oteklino, ki se s časom spreminja, pa moramo ločiti od prolapsa maščevja, ki je manj difuzen in bolj čvrst kot oteklina veka, pa tudi ni več znakov vnetja. Pordelost vek oz. eritem kot znak aktivnosti ŠO moramo opredeliti ločeno od ev. blefaritisa in rdečine celega obraza. Oteklino veznice ali hemozo moramo ločiti od zadebelitve veznice ali dermatohalaze, ki je pogosta pri starejših bolnikih. Hemozo najlaže ocenimo pri pregledu s špranjsko svetilko, ko svetlobo usmerimo na zunanji del zrkla pod kotom 60 stopinj in kot pozitivni znak ocenimo, kadar oteklina veznice zajema vsaj tretjino odprtine očesne reže oz. se izboči čez linijo veke. Tudi karunkula in plika sta lahko pordeli in plika je lahko tako otekla, da se pri zapiranju oči lahko vklešči med vekli.

Tabela 2. Klinična aktivnost ščitnične orbitopatije (CAS – clinical activity score)

bolečina (2)	Bolečina za očmi v mirovanju
	Bolečina za očmi, izzvana s premikanjem oči
rdečina (2)	Rdečina vek
	Rdečina veznice
oteklina (3)	Oteklina vek
	Oteklina veznice – hemoza
	Oteklina/rdečina žmurke

Prisotnost treh ali več naštetih znakov ( $\geq 3/7$ ) je znak aktivne bolezni.

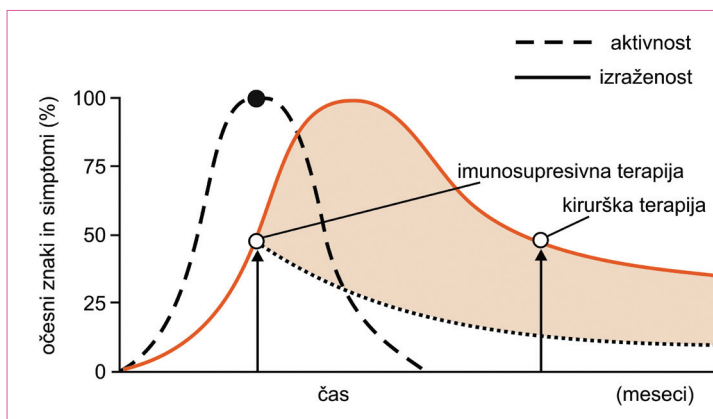
### Gibljivost oči

Ko ocenjujemo obseg gibljivosti oči, najprej preverimo lego glave in poravnamo morebitno kompenzatorno držo glave. Pogosto je omejena gibljivost v eno ali v več smeri pogleda, najpogosteje pogled navzgor. Poleg gibljivosti ocenjuje-

mo tudi bolečino, ki se lahko pojavi pri premikanju oči. Lahko izmerimo tudi binokularno vidno polje enojnega vida, s katerim lahko tudi ocenjujemo učinek zdravljenja.

### POTEK BOLEZNI

ŠO ima naraven potek, ki ga ponazarjamo z Randlovo krivuljo časovnega poteka. (Slika 3) Bolezen je bifazna. V prvi, aktivni fazi, ki traja od 6-12 mesecev, se težave sprva stopnjujejo, sčasoma pa se spontano manjšajo; če je krivulja v začetni fazi bolj strma, torej, če se težave hitro razvijajo, je tudi plato krivulje v drugi, neaktivni fazi, višji, torej so trajne težave večje. Kljub temu da je ŠO bolezen, ki s časom postane neaktivna tudi brez zdravljenja, pa lahko pusti trajne funkcionalne okvare, ki se kažejo s slabšim oz. dvojnim vidom, fotofobijo in ponavljajočimi keratitis, kot tudi trajne okvare, ki močno spremenijo izgled bolnika.



Slika 3. Randlova krivulja poteka ŠO

Tabela 3. Stopnje izraženosti ŠO po priporočilih EUGOGO<sup>13</sup>

Blaga ŠO	bolniki, katerih težave zaradi ŠO manj izrazito vplivajo na njihovo vsakdanje življenje
Zmerna do izrazita ŠO	bolniki, katerih vid ni ogrožen, imajo pa zaradi očesne bolezni tako oteženo vsakdanje življenje, da zdravljenje opraviči stranske učinke imunosupresivnega zdravljenja (pri aktivni bolezni) oz. kirurškega posega (pri neaktivni bolezni)
Vid ogrožujoča ŠO	bolniki s ščitnično nevropatijo in/ali razjedo roženice

## AKTIVNOST ŠO

Določanje aktivnosti bolezni ni enostavno, nimamo še kvantitativnega laboratorijskega kazalca. Pri določanju aktivnosti se opiramo zlasti na klinične znake vnetja in tako določimo stopnjo aktivnosti oz. CAS (iz angl. Clinical Activity Score). Ocenjujemo prisotnost znakov kliničnega vnetja mehkih tkiv (Tabela 3). Vsak od sedmih znakov se vrednoti z eno točko, če so prisotni trije ali več, je to znak aktivne bolezni.

CAS ima dobro pozitivno napovedno vrednost, torej, če je CAS visok, je velika verjetnost progresije bolezni, in slabo negativno napovedno vrednost, torej, če je nizek, to še ne pomeni, da je zanesljivo manjša verjetnost progresije. Zato pri ocenjevanju aktivnosti ŠO poleg stopnje po CAS vedno upoštevamo še spremembo proptoze, spremembo bulbomotorike in spremembo vidne ostrine. Pomembno je tudi trajanje bolezni, saj je bolezen v prvih osemnajstih mesecih od pojava začetnih kliničnih znakov najverjetneje še aktivna.

## IZRAŽENOST ŠO

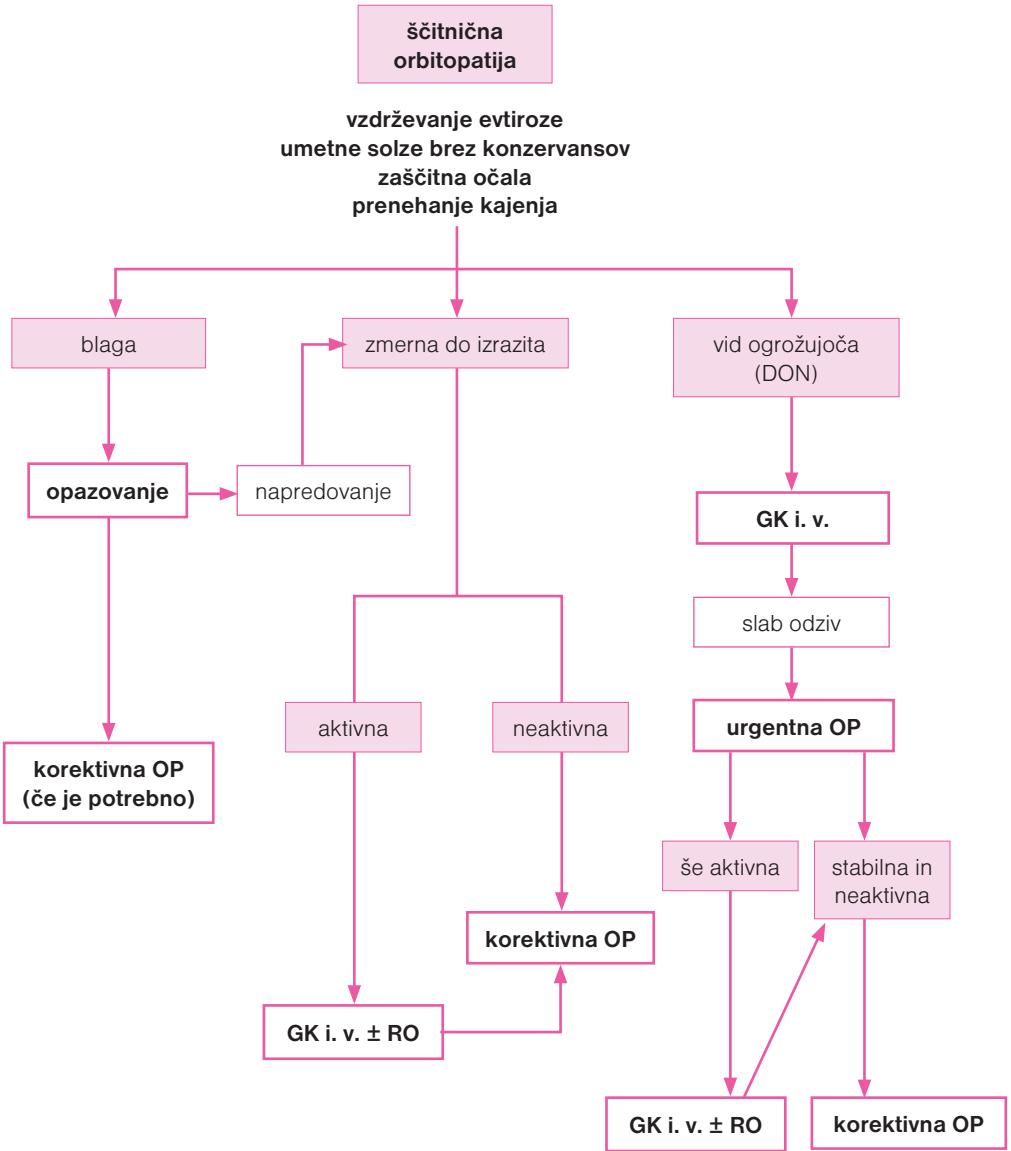
Vrsta terapije je odvisna tudi od stopnje izraženosti, torej od strmine Randleve krivulje. Glede na stopnjo izraženosti ŠO opredelimo kot blago, zmerno do izrazito in vid ogrožujočo (Tabela 4).

## ZDRAVLJENJE

Pri odločitvi o vrsti terapije je potrebno ugotoviti, na katerem delu Randleve krivulje je bolezen. V aktivni fazi uporabljamo imunomodulatorno zdravljenje in retrobulbarno radioterapijo z namenom zmanjšati destruktivni učinek avtoimunskega procesa. Kirurško zdravljenje je v aktivni fazi indicirano zelo redko, le, kadar je ogrožen vid in je zato potrebna bodisi začasna tarzorafija bodisi kirurška dekompresija orbite. Ko bolezen ni več aktivna in se težave stabilizirajo, pa s kirurškim zdravljenjem izboljšujemo gibljivost oči in zunanji izgled.

Številne bolnike spremenjen izgled in težave z vidom močno psihično prizadejejo. Njihovo stisko lahko nekoliko obla-

Slika 4. Zdravije je bolnikov s ščitnično orbitopatijo



Legenda: GK = glukokortikoidi, RO = retrobulbarno obsevanje, OP = operacija

žimo, če jim razložimo stanje, prognozo, dejavnike tveganja, koristi in stranske učinke zdravljenja. Potrebno jim je povedati, kateri so dejavniki tveganja, na katere lahko vplivajo, zlasti jim močno priporočamo prenehanje kajenja. Razložimo jim, da bo zdravljenje trajalo več mesecev in bo morda potrebnih več načinov zdravljenja. S tem njihova pričakovanja o zdravljenju postanejo bolj realna. Pri vseh bolnikih s ŠO je zelo pomembno vzpostaviti in vzdrževati evtirozo, zato je pri zdravljenju teh bolnikov zelo pomembno dobro sodelovanje s tirologom.

Bolnikom lahko ublažimo težave z enostavnimi postopki, kot so umetne solze brez konzervansov in zaščitna očala. Za druge vrste zdravljenja je potrebno opredeliti aktivnost bolezni in stopnjo izražnosti.

### BLAGA AKTIVNA ŠO

Bolnikom z blago aktivno ŠO razložimo, da se težave v večini primerov spontano popravijo, vsekakor pa je potrebno odstraniti dejavnike tveganja. Svetujemo lahko šestmesečno zdravljenje z nizkimi odmerki selena (natrijev selenit 100 mikrogramov dvakrat dnevno) ali s selenom bogato hrano, kot so brazilski oreščki, orehi, sončnična semena.<sup>12</sup>

### ZMERNI IN IZRAZITA AKTIVNA ŠO

Pri zmerni do izraziti ŠO je najpogosteje indicirano imunomodulatorno zdravljenje. Od zdravil največ uporabljamo glukokortikoide. Pri lažjih oblikah zdravilo apliciramo per os z enodnevno pavzo/med odmerki (tri odmerke po 96 mg metilprednizolona ali pa zdravljenje tri tedne, v tem primeru odmerke tedensko znižamo za 32 mg), pri težjih oblikah intravenozno enkrat tedensko (500 mg ali 250 mg metilprednizolona) več zaporednih tednov. Zaradi vpliva glukokortikoidov na osteoporozo pri dlje trajajočem zdravljenju predpišemo še kalcitriol in kalcij.

Pri izrazito prizadeti funkciji zunanjih očesnih mišic sočasno z glukokortikoidi uporabljamo tudi retrobulbarno obsevanje z linearnim pospeševalnikom, ki se izvaja na Onkološkem inštitutu v Ljubljani. Kumulativni odmerek je 20 Gy na orbito, razdeljen na deset odmerkov, ki jih bolnik prejme v dveh tednih.

### VID OGROŽUJOČA ŠO

Pri vid ogrožujoči ŠO, kadar je le-ta posledica optične nevropatije, znižujemo pritisk na orbito z visokimi odmerki intravenoznih glukokortikoidov (500 mg – 1000 mg metilprednizolona dnevno, tri do pet zaporednih dni), če to ne zadostuje, je potrebna kirurška dekompresija. Če je vid pri ŠO ogrožen zaradi sprememb na roženici, je potrebno anti-

biotično zdravljenje razjede; ker so sprejembe na roženici pogosto skupaj z lagoftalmusom, uporabljamo tudi vlažno komoro in začasno tarzorafijo.

## NEAKTIVNA ŠO

Pri ŠO, ki ni več aktivna vsaj šest mesecev, je indicirana t.i. rehabilitativna kirurška terapija. Vrsta operacije je odvisna od stopnje izraženosti ŠO in težav, ki jih imajo bolniki. Če je pri istem bolniku potrebnih več kirurških posegov, se izvajajo po naslednjem zaporedju: dekompresija orbite, korekcija strabizma, podaljšanje vek, blefaroplastika.

## ZAKLJUČEK

ŠO ni zelo pogosta očesna bolezen, ima pa izrazito negativen vpliv na kvaliteto življenja bolnika. Zdravljenje je dolgotrajno, je kompleksno, vendar s pravočasnim odkrivanjem bolezni in ustreznim zdravljenjem lahko bolnikom pomembno zmanjšamo prehodne in trajne težave. To kompleksno bolezen najbolje zdravimo, če pri zdravljenju poleg bolnika sodelujejo tako oftalmolog kot tirolog in radioterapevt.

## LITERATURA:

- Bartalena L, Fatourech V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest.* 2014 Jun 10;37(8):691–700.
- Bartley GB, Fatourech V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996 Mar;121(3):284–90.
- Gleeson H, Kelly W, Toft A, Dickinson J, Kendall-Taylor P, Fleck B, et al. Severe thyroid eye disease associated with primary hypothyroidism and thyroid-associated dermopathy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1999 Nov;9(11):1115–8.
- Rapoport B, McLachlan SM. The thyrotropin receptor in Graves' disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2007 Oct;17(10):911–22.
- Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010 Feb 25;362(8):726–38.
- Lazarus JH, Marino M. Orbit-Thyroid Relationship. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. *Graves' Orbitopathy* [Internet]. Basel: KARGER; 2007 [cited 2016 Sep 4]. p. 27–33. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000107445>
- Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Koornneef L. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 1988 Sep;11(8):615–9.
- Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2002 Oct;12(10):855–60.
- Krassas GE, Wiersinga W. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2006 Jun;154(6):777–80.
- Stan MN, Bahn RS. Risk Factors for Development or Deterioration of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid.* 2010 Jul;20(7):777–83.
- Dickinson AJ. *Clinical Manifestations* [Internet]. Vol. 0. Karger Publishers; 2010 [cited 2016 Sep 13]. Available from: <http://www.karger.com/Article/Abstract/320423>
- Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1920–31.
- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008 Mar 1;158(3):273–85.



# KIRURŠKO ZDRAVLJENJE DIPLOPIJE KOT POSLEDICE ŠČITNIČNE ORBITOPATIJE

Dragica Kosec, Katarina Šiško

Čeprav je ščitnična orbitopatija najpogostejša sočasna manifestacija ščitničnega obolenja gre vseeno za redko obolenje.<sup>1</sup> Glavna značilnost ščitnične orbitopatije je zadebelitev in disfunkcija zunajočesnih mišic, ki lahko povzroča strabizem z diplopijo. Zdravljenje je zahtevno, sama bolezen pa močno znižuje bolnikovo kvaliteto življenja.<sup>2, 3</sup> Na nastanek in potek ščitnične orbitopatije vplivata tako hiper- kot hipo-tiroidizem.<sup>4, 5</sup>

V katerikoli fazi bolezni je potreben skrben nadzor delovanja ščitnice in prenehanje s kajenjem. S študijami<sup>6</sup> je bilo namreč dokazano, da prenehanje kajenja v zgodnji fazi bolezni zmanjša napredovanje bolezni in potrebo po operativnem zdravljenju:

- kadilci imajo hujšo obliko ščitnične orbitopatije kot nekadilci<sup>7, 8</sup>;
- pri kadilcih po zdravljenju z radiojodom ščitnična orbitopatija napreduje izraziteje kot pri nekadilcih<sup>9, 10</sup>;
- kajenje podaljša ali poslabša učinek imunosupresivne terapije<sup>11, 12</sup>.

Med značilnosti klinične slike ščitnične orbitopatije se med drugim uvrščajo konjunktivalna injekcija, retrakcija zgornje veke in proptoza.<sup>13, 14</sup> Strabizem je prisoten pri 17-51% bolnikov s ščitnično orbi-

topatijo<sup>15-18</sup> in je najpogosteje posledica restrikcije zunajočesnih mišic zaradi vnetja in fibroznih sprememb.

Retrakcija zgornje veke in lagoftalmos kažeta na prizadetost kompleksa mišic - mišice dvigovalke veke (m. levator palpebrae) in zgornje preme mišice (m. rectus superior) in je hkrati eden izmed zgodnejših znakov ščitnične miopatiije.<sup>13, 14</sup> Zaradi povišanega mišičnega tonusa oziroma spazma pride do restrikcije v delovanju mišice in posledične retrakcije zgornje veke.<sup>19</sup>

Vpletenost posameznih zunajočesnih mišic je pogosto nepredvidljiva in asimetrična, zaradi česar je terapija dodatno otežena. Najpogosteje ste prizadeta spodnja (v 60-80 %) in notranja (v 42-44%) prema mišica.<sup>20, 21</sup> Ob napredovali zadebelitvi posteriornega dela zunanjih očesnih mišic lahko pride do kompresije vidnega živca<sup>13, 14</sup> in s tem povezanega poslabšanja vidne ostrine.

Ob ohranjeni funkciji antagonistične mišice pride zaradi restrikcije in fibroznih sprememb do deviacije zrkla v smeri prizadete mišice. Bolniki lahko nekaj časa deviacijo zrkla še kompenzirajo s pomočjo fuzije in kompenzatornim položajem glave in se s tem izognejo diplopiji. V

začetnih fazah bolezni pride tako do mišičnega spazma ter neudobja in restrikcije pri poizkusu gledanja v smeri, ki je nasproti prizadete mišice.<sup>22</sup>

Običajno je strabizem inkomitanten tako, da uporaba zgolj prizmatske korekcije zaradi zmanjšanega binokularnega vidnega polja običajno ne zadostuje.<sup>20</sup>

Delno so bolnikom z dokaj simetrično prizadetostjo mišic, dokler se odklon ne stabilizira, lahko v pomoč Fresnelove prizme, ki so cenovno ugodne in prilagodljive.

Zaradi pogoste prizadetosti spodnje preme mišice imajo bolniki težave z uporabo bifokalnih očal za branje, saj zaradi restrikcije ne uspejo gledati skozi spodnji del bifokalne leče, ali pa se jim le-ta prekriva z delom vidnega polja, kjer se že pojavi diplopija. Tem bolnikom se zato svetuje uporaba ločenih očal za bližino in daljavo.<sup>19</sup>

V pomoč pri oceni prizadetosti posameznih zunajočesnih mišic sta računalniška tomografija in magnetna resonanca orbite.<sup>23</sup> Slikovno-diagnostični kriteriji za postavitev diagnoze ščitnične orbitopatije so obojestranska zadebelitev trebuha zunajočesne mišice na več kot 4mm (brez prizadetosti tetive), sočasna prizadetost večih mišic ter povečan intra- in ekstrakonalni volumen orbitalnega maščevja. Glavna diferencialna diagnoza zadebeljene zunajočesne mišice je miozitis, le, da so tu prav tako prizadete tetive mišic (v poštev pridejo še: ostale mehkoaktivne

tumorozne spremembe, meningeomi, Non-Hodgkinov limfom, žilne ali kostne lezije ter metastaze v orbiti).<sup>24</sup> Kadar se sočasno s spremenljivimi motnjami gibljivosti zrkla pojavlja ptoza vek je potrebno pomisliti tudi na sočasno prisotno miastenijo gravis (ptoza vek je pri ščitnični orbitopatiji redka).<sup>25</sup>

Zaradi širše očesne reže, laoftalmusa in slabše izraženega Bellovega fenomena je pri bolnikih s ščitnično orbitopatijo možen tudi pojav suhih oči, zaradi česar je potrebna ustrezna lubrikacijska terapija (umetne solze brez konzervansov, geli).<sup>26</sup> Preko imunsko posredovane reakcije lahko pride hkrati še do disfunkcije (solzna žleza ima namreč izražene TSH- receptorje na katere se pri aktivni obliki ščitnične orbitopatije vežejo avtoprotitelesa proti TSH receptorjem) in fibroze solzne žleze ter sekundarnega Sjögrenovega sindroma.<sup>27</sup>

Ob vsakem obisku in pri spremljanju bolnika je potrebna ortoptična ocena s pomočjo testiranja dvojne slike po Hess-u (oz. Lancaster test), korekcija vidne ostrine s prizmatsko dioptrijo in določanje binokularnega vidnega polja.<sup>28, 29</sup>

Mirno oziroma inaktivno obdobje ščitnične orbitopatije je čas za kirurško rehabilitacijo. Kirurški posegi bi si naj sledili po naslednje zaporedju: kirurška dekompresija orbite → korekcija strabizma → korekcija retrakcije veke → kozmetični posegi.<sup>30</sup>

Veliko bolnikov, ki so predvideni za operacijo strabizma zaradi ščitnične miopatije je že imelo opravljeno dekompresijo orbite. Prav dekompresija orbite lahko strabizem dodatno poslabša, zato je nujno, da se operativna korekcija strabizma izvaja po že opravljeni dekompresiji orbite.<sup>31, 32</sup>

Namen dekompresije orbite je znižanje povišanega tlaka v orbiti. To je možno doseči z razširjenjem kostnih struktur ali ekscizijo orbitalnega maščevja (običajno inferolateralno ali inferomedialno ekstrakonalno orbitalno maščevje). Posledica je zmanjšanje eksoftalmusa in bolečine, hkrati pa se razjasni tudi potreba po dodatni korekciji strabizma.<sup>33</sup> Glavna indikacija za dekompresijo orbite je distenzija vidnega živca kot posledica kompresije v orbiti; poseg se izvede v kolikor po 2 tednih od pričetka zdravljenja z visokimi odmerki intravenskih glukokortikoidov (500-1000mg metilprednizolona 3 zaporedne dneve) ne pride do izboljšanja vidne funkcije. Indikacija so tudi gube žilnice in subluksacija zrkla kot posledica kompresije znotraj orbite (dekompresije čimprej!).<sup>34</sup>

Kirurško zdravljenje diplopije je indicirano, ko je motnja gibljivosti zrkla (in s tem ščitnična orbitopatija) stabilna vsaj 6 mesecev.<sup>20</sup> Njen namen je ohranitev fuzije in enojne binokularne slike v primarni smeri pogleda ter v bralnem položaju, šele nato sledijo korekcije preostalih motenj.<sup>35</sup> Dokler niso prisotne funkcionalne motnje se je operaciji strabizma pri

ščitnični orbitopatiji potrebno izogibati. Med aktivno fazo bolezni bolniku lahko pri odpravi diplopije pomagamo kot že omenjeno s prizmami ali Fresnelovimi prizmami.<sup>36</sup>

Glede kirurških ciljev in pričakovanj se je potrebno z bolnikom že predoperativno natančno pogovoriti. Pomembno mu/ji je razložiti, da postoperativno obstaja možnost vztrajanja dvojne slike ter, da je možno, da se bodo zaradi kompleksnosti problema pojavile dvojne slike v novih smereh pogleda. Potrebno je poudariti tudi, da je možno, da bo za ustrezno korekcijo diplopije potrebnih več operativnih posegov.<sup>19</sup> Revizije so namreč nekoliko pogostejše kot pri operativni korekciji drugih vrst strabizma.<sup>37</sup>

Pri vseh oblikah restriktivnega strabizma se je primarni resekciji mišic potrebno izogibati.

Zaradi možnosti zapletov (poslabšanje vnetja, dodatnega povečanja restrikcije) se pri teh bolnikih v glavnem izvaja le retropozicija zunajočesnih mišic.<sup>19</sup> Pri bolnikih z večjim škilnim kotom in pri bolnikih pri katerih je prisotnega še nekaj rezidualnega strabizma kljub maksimalni primarni retropoziciji pride v poštev še ev. sekundarna resekcija prizadete zunajočesne mišice.<sup>38</sup>

Pri načrtovanju kirurške korekcije je potrebno upoštevanje tako primarne, kot tudi sekundarne in terciarne funkcije posameznih zunajočesnih mišic. Priza-

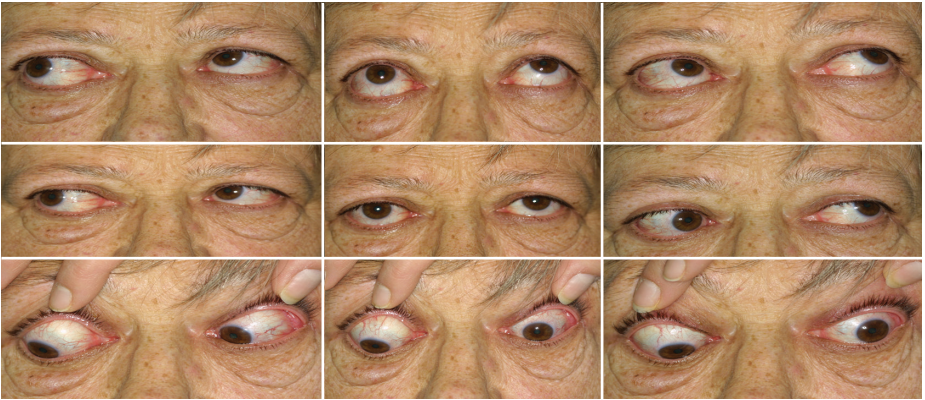
detost le teh se ocenjuje tudi s pomočjo dukcijskega testa; tako se npr. dukcijski test vertikalne preme mišice naredi, ko je preiskovano oko v abdukciji (npr. omejena elevacija, ko je zrklo v abdukciji kaže na ipsilateralno prizadetost spodnje preme mišice oz. njeno restrikcijo). Pomembna izjema tega pravila se pojavi pri bolnikih z miastenijo gravis, ki se sočasno pojavlja pri približno 5% bolnikov s ščitnično orbitopatijo.<sup>39</sup>

Cilj kirurške korekcije mora biti ohranjanje predoperativnega vzorca strabizma, tako, da npr. predhodno hipotropno položeno zrklo ostane postoperativno v blagi hipotropiji. Na ta način se ohranja predhodno dosežena fuzija zrkel. Dukcijski test je zelo pomemben tudi pri oceni prizadetosti kontralateralne spodnje preme mišice in ipsilateralne zgornje preme mišice (ev. bilateralna retropozicija v enem operativnem posegu).<sup>19</sup>

Opravili smo retrospektivno analizo bolnikov s ščitnično orbitopatijo, ki so zaradi težav z dvojnimi vidom v letih 2001-2016 pričeli obravnavo na Oddelku za ortoptiko in strabologijo Očesne klinike Ljubljana. Namen raziskave je bil analizirati motnje gibljivosti zrkel in posledično ugotoviti prizadetosti posameznih zunaj-očesnih mišic pri bolnikih s ščitnično orbitopatijo ter povzeti različne možnosti zdravljenja dvojne slike iz ortoptičnega in strabološkega vidika.

#### ZANIMIVOSTI:

- Ob sočasni prizadetosti večih zunajočesnih mišic je pri retropoziciji mišice za 1mm pričakovati izboljšanje korekcije škilnega kota za 3 prizma dioptrije. V kolikor je prizadeta le 1 mišica je pričakovano izboljšanje še večje.<sup>19</sup>
- Poseben intraoperativni izziv predstavljajo še prikrajšave veznice (po radioterapiji orbite) in mišice, ki potekajo tesno ob zrklu - pri tem so v pomoč posebne škilne kljuge.<sup>40</sup>
- Vse več se za prišitje zunajočesne mišice na sklero uporablja varovalno zašitje, ki omogoča fino postoperativno korekcijo, so pa možni zapleti v smislu zdrsa mišice in podaljšanja operativne brazgotine.<sup>37</sup>
- Večje esotropije lahko zahtevajo večje retropozicije obeh notranjih premih mišic, kar lahko ima za posledico omejeno konvergenco in težave z bližinskim delom postoperativno. Bolniku se lahko, kot dodatek pri bližinski korekciji, tu v pomoč predpišejo prizme z bazo navznoter.<sup>19</sup>
- Predoperativno je potrebno bolnika opozoriti, da lahko pri retropoziciji spodnje preme mišice pride do retrakcije spodnje veke. Hkrati je lahko posledično motena tudi depresija zrkla.<sup>41</sup>



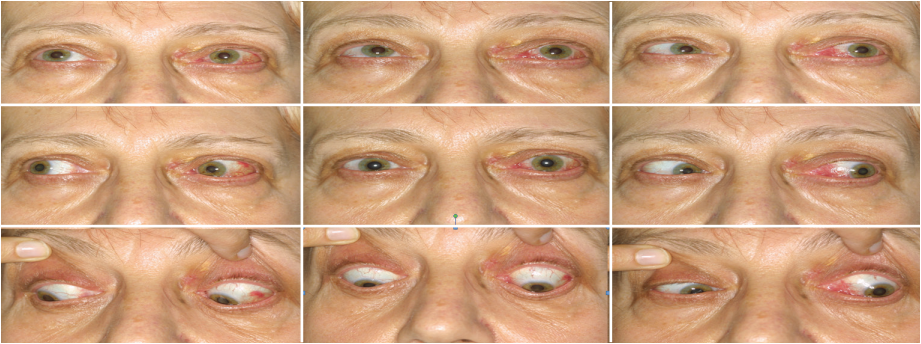
Slika 1: Primer bolnice, ki ima kot posledico ščitnične orbitopatije omejeno depresijo levega zrkla in s tem binokularno dvojno sliko predvsem v bralnem položaju.

V študijo je bilo vključenih 33 bolnikov z diplopijo, od tega je bilo 29 žensk in 4 moški, trenutno starih od 40 do 78 let, ki so bili, glede na nam znane in dostopne anamnestične podatke, pred prvim pregledom na Oddelku za ortoptiko in strabologijo že zdravljeni zaradi ščitnične orbitopatije - prejeli so bodisi sistemsko kortikosteroidno terapijo, radioterapijo, terapijo z radiojodom, biološka zdravila, nekateri so imeli opravljeno kirurško dekompresijo orbit ali pa je šlo za kombiniranje načinov zdravljenja.

Podatki v študijo vključenih bolnikov so bili, glede na način zdravljenja dvojne slike bolnikov, razdeljeni v podskupine na:

- kirurško - operativna korekcija strabizma,
- nekirurško - ustrezna korekcija refrakcijskih anomalij in/ali prizmatska korekcija in
- kombinirano zdravljenje.

Statistična analiza je vključevala klinično oceno motnje gibljivosti zrkel, subjektivno in objektivno oceno škilnega kota bolnika (ob prvem pregledu in ob zadnji opravljeni ambulantni kontroli), analizo načinov zdravljenja in bolnikovo subjektivno mnenje glede izboljšanja diplopije po dosedanjem zdravljenju. Pred pričetkom zdravljenja je bila pri 14 bolnikih prisotna enostranska, pri 6 pa obojestranska zavrtost elevacije zrkel (restrikcija spodnje preme mišice), pri 4 binokularno omejena abdukcija (restrikcija notranje preme mišice), pri 2 kombinacija binokularne zavrtosti abdukcije in elevacije, pri 3 enostranska omejenost depresije zrkla in pri 1 bolniku zavrtost elevacije na enem ter depresije na drugem očesu. Pri 3 bolnikih s kliničnim pregledom nismo ugotavljali motnje v gibljivosti zrkel.



*Slika 2: Prikaz praktično neomejene gibljivosti zrkel bolnice dan po kirurški retropoziciji spodnje preme mišice levega očesa (leta 2014). Pred-operativno je bila pri bolnici prisotna obojestranska zavrtost pogleda navzgor. Leto od opravljenega operativnega posega bolnica navaja enojno sliko v primarnem položaju.*

17 od 33 bolnikov je bilo v obravnavanem časovnem obdobju zdravljenih z operacijo (vsi so imeli opravljeno primarno retropozicija preme ali premih mišic; pri 6-ih izmed njih je bila potrebna dodatna operativna revizija in le pri 3 od teh sekundarna resekcija prizadete zunaj-očesne mišice), pri vseh izmed njih je bila sočasno predpisana ustrezna optična korekcija, pri dveh dodatna korekcija s prizmami in pri štirih dodatna korekcija s Fresnelovimi prizmami. Pri 9 bolnikih je bil zgolj predpis ustrezne prizmatske korekcije dovolj za dosego binokularnega enojnega vida v primarnem položaju. Preostalih 7 bolnikov je imelo drugačne načine zdravljenja (ustrezna optična korekcija, ortooptične vaje - vaje fuzije) ali so še predvideni za operativni poseg. Po dosedanjem zdravljenju je bila enojna slika v primarni poziciji dosežena pri 7 od 9 (78%) nekirurško zdravljenih bolnikov (za 2 ni podatka) ter pri 13 od 17 (76,5%) kirurško zdravljenih bolnikov (pri 1 diplo-

pija še vztraja, pri 3 je potrebno dodatno zdravljenje).

Zdravljenje diplopije kot posledica ščitnične orbitopatije je pogosto dolgotrajno in kompleksno, potrebno je kombiniranje različnih načinov zdravljenja in individualno prilagajanje posameznemu bolniku. Kirurško zdravljenje zahteva izkušnost strabologa, na uspešnost izida pa vpliva tudi bolnikovo sodelovanje (med drugim je svetovana čimprejšnja ukinitvev kajenja) in že prisotno napredovanje osnovne bolezni.

S skrbnim načrtovanjem in konzervativnim operativnim zdravljenjem je pri bolnikih možno vzpostaviti zadovoljivo široko centralno binokularno vidno polje in enojno sliko v primarnem in bralnem položaju.<sup>19</sup>

## LITERATURA:

1. Bartalena L, Fatourechi V: Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update. *J Endocrinol Invest* 2014;37:691-700.
2. Yeatts RP: Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.*2005;103:368-411.
3. Coulter I, Frewin S, Krassas GE, Perros P: Psychological implications of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:127-31.
4. Karlsson FA, Dahlberg PA, Jansson R, Westermarck K, Enoksson P: Importance of TSH receptor activation in the development of severe endocrine ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121(suppl 2):132-141.
5. Prummel MF, Wiersinga W, Mourits M, Koornneef L, Berghout A, et al: Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121(suppl 2):185-189.
6. Rajendram R, Bunce C, Adams GGW, et al: Smoking and strabismus surgery in patients with thyroid eye disease. *Ophthalmology.* 2011;118:2493-2497.
7. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, et al: More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1989;12:733-737.
8. Prummel MF, Wiersinga WM: Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993;269:479-482.
9. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, et al: Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-78.
10. Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, et al: Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3700-3707.
11. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, et al: Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129:632-635.
12. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, et al: Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:773-776.
13. Feldon SE, Levin L. Graves' ophthalmopathy: V. Aetiology of upper eyelid retraction in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:484-5.
14. Rootman J, Patel S, Berry K, Nugent R: Pathological and clinical study of Müller's muscle in Graves' ophthalmopathy. *Can J Ophthalmol.* 1987;22:32-6.
15. Bahn RS: Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:726-738.
16. Bartley GB, Fatourechi V, Kadmas EF, et al: Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996;121:284-290.
17. Lee H, Roh HS, Yoon JS, Lee SY: Assessment of quality of life and depression in Korean patients with Graves' ophthalmopathy. *Korean J Ophthalmol.* 2010;24:65-72.
18. Terwee C, Wakelkamp I, Tan S, Dekker F, Prummel MF, et al: Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on health-related quality of life. *Eur J Ophthalmol.* 2002;146:751-757.
19. Qahtani ES, Rootman J, Kersey J, Godoy F, Lyons CJ: Clinical Pearls and Management Recommendations for Strabismus due to Thyroid Orbitopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015 Jul-Sep;22(3):307-11.
20. Nardi M: Squint surgery in TED - Hints and fints, or why Graves' patients are difficult patients. *Orbit.*2009;28:245-50.
21. Scott WE, Thalacker JA: Diagnosis and treatment of thyroid myopathy. *Ophthalmology.* 1981;88:493-8.
22. Lyons CJ, Vickers SF, Lee JP: Botulinum toxin therapy in dysthyroid strabismus. *Eye (Lond)* 1990;4(Pt 4):538-42.
23. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, et al: Graves orbitopathy: Correlation of CT and clinical findings. *Radiology.* 1990;177:675-82.
24. Kirsch E, von Arx G, Hammer B: Imaging in Graves' orbitopathy. *Orbit.* 2009;28:219-25.
25. Lueder GT, Scott WE, Kutschke PJ, Keech RV: Long-term results of adjustable suture surgery for strabismus secondary to thyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology.* 1992;99:993-7.
26. Gilbard JP, Farris RL: Ocular surface drying and ocular tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983;61:108-116.
27. Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Kohler K, Esser J, et al: Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies.

- Acta Ophthalmol Scand 2004;82:291-297.
28. Fitzsimons R, White J: Functional scoring of the field of binocular single vision. *Ophthalmology*. 1990;97:33-5.
  29. Sullivan TJ, Kraft SP, Burack C, O'Reilly C: A functional scoring method for the field of binocular single vision. *Ophthalmology*. 1992;99:575-81.
  30. Baldeschi L: Rehabilitative surgery; in Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): *Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers*, ed 2. Basel, Karger, 2010, pp 167-170.
  31. Roberts CJ, Murphy MF, Adams GGW, et al. Strabismus following endoscopic orbital decompression for thyroid eye disease. *Strabismus*. 2003;11:163-71.
  32. Ruttum MS: Effect of prior orbital decompression on outcome of strabismus surgery in patients with thyroid ophthalmopathy. *J AAPOS*. 2000;4:102-5.
  33. Baldeschi L: Orbital decompression; in Wiersinga WM, Kahaly GJ (eds): *Graves' Orbitopathy. A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers*, ed 2. Basel, Karger, 2010, pp 171-178.
  34. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, et al: The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9-26
  35. Baldeschi L: Functional and rehabilitative surgery of Graves' orbitopathy; in Spaeth GL (ed): *Ophthalmic Surgery: Principles and Practice, Atlas and Textbook*, ed 4. Philadelphia, Elsevier, 2011, pp 424-440.
  36. Dagi LR, Elliott AT, Roper-Hall G, Cruz OA: Thyroid eye disease: honing your skills to improve outcomes. *J AAPOS*. 2010;14:425-431.
  37. Wallang, B.S., Kekunnaya, R. & Granet, D: Strabismus Surgery in Thyroid-Related Eye Disease: Strategic Decision Making. *Curr Ophthalmol Rep* (2013) 1: 218.
  38. Yoo SH, Pineles SL, Goldberg RA, Velez FG: Rectus muscle resection in Graves' ophthalmopathy. *J AAPOS*. 2013 Feb; 17 (1): 9-15.
  39. Jacobson DM: Acetylcholine receptor antibodies in patients with Graves' ophthalmopathy. *J Neuroophthalmol*. 1995;15:166-70.
  40. Ellis FD: Strabismus surgery for endocrine ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 1979;86:2059-63.
  41. Flanders M, Hastings M: Diagnosis and surgical management of strabismus associated with thyroid-related orbitopathy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997;34:333-40.



# ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE ORBITALNIH OKUŽB

## ANTIBIOTIC TREATMENT OF ORBITAL INFECTIONS

Gabriele Turel

**KLJUČNE BESEDE:** orbitalne okužbe, preseptalni celulitis, orbitalni celulitis, subperiostalni absces, orbitalni absces, tromboemboza kavernoznega sinusa

**IZVLEČEK:** Orbitalne okužbe so okužbe, ki zajamejo vsebino orbite (maščevje, mišice) in potekajo za septumom orbite. Ločimo orbitalni celulitis, subperiostalni absces, orbitalni absces ter tromboflebitis kavernoznega sinusa. Razločevanje med preseptalnimi in orbitalnimi okužbami je izrednega kliničnega pomena, saj so zapleti slednjih bistveno pogostejši in težji, zato je različna tudi njihova obravnava in zdravljenje. Bolnike z orbitalnimi okužbami vedno zdravimo v bolnišnici, pod skrbnim nadzorom. Potrebno je dolgotrajno parenetralno antibiotično zdravljenje, pogosto tudi kirurško zdravljenje.

**KEYWORDS:** orbital infections, orbital cellulitis, subperiosteal abscess, orbital abscess, cavernous sinus thrombophlebitis

**ABSTRACT:** Orbital infections are infections involving the contents of the orbit (fat and muscle tissue), posterior of the orbital septum. We distinguish between orbital cellulitis, subperiosteal abscess, orbital abscess and cavernous sinus thrombophlebitis. Preseptal infections must be distinguished from orbital infec-

tions, a much more dangerous infections with more frequent and significant complications, therefore also different in their treatment and therapy. Patients with orbital infections are always treated in a hospital, under close supervision. It is necessary to administer long-term parenetral antibiotic treatment and often also surgical treatment.

### UVOD

Septum orbite je tanka, fibrozna membrana, ki služi kot pregrada med površinskim tkivom veke na eni strani in orbito na drugi strani. Poteka od periosta orbite do tarzalne plošče veke. Okužbe pred septumom imenujemo preseptalne, okužbe za njim pa orbitalne.

Preseptalne okužbe so veliko pogostejše od orbitalnih, obe pa se pogosteje pojavljata v pediatrični populaciji kot pri odraslih. Preseptalne okužbe so okužbe mehkega tkiva in struktur veke pred septumom orbite, ločimo: preseptalni celulitis, okužbe Meibomovih žlez, halazion, blefaritis. Orbitalne okužbe potekajo za septumom orbite, gre za okužbo vsebine orbite, maščobnega tkiva in mišic. Ločimo orbitalni celulitis, subperiostalni absces, orbitalni absces ter tromboflebitis kavernoznega sinusa. Niti preseptalne

niti orbitalne okužbe ne zajamejo očesa (1).

Razločevanje med preseptalnimi in orbitalnimi okužbami je izrednega kliničnega pomena. Preseptalne okužbe v splošnem sodijo med blage okužbe, ki redko vodijo v resne zaplete. Na drugi strani so orbitalne okužbe bistveno bolj ogrožujoče in imajo za posledico lahko izgubo vida (3 do 11% bolnikov) ali celo življenja (1 do 2% bolnikov) (2).

Za razumevanje etiologije orbitalnih okužb je pomembno poznavanje anatomije tega predela. Najpogostejši izvor orbitalnih okužb je sinusitis, saj je stožčasta kostna struktura orbite z vseh strani obdana z obnosnimi votlinami oz. sinusi. Zgoraj orbita meji na frontalni sinus, spodaj na maksilarni sinus, medialno na etmoidalni sinus. Medialna meja orbite je tanka opna, *lamina papyracea*, ki sočasno predstavlja lateralno steno etmoidalnega sinusa. Struktura *lamine papyraceae* je luknjičasta, kar omogoča prehod krvnim žilam in živcem. Tako se vnetja skozi etmoidalni sinus širijo zelo enostavno. Etmoidalni sinusitis predstavlja najpogostejši vir okužb v orbiti, sledi maksilarni sinusitis (1).

## ETIOLOGIJA IN MIKROBIOLOGIJA

Pomemben izvor preseptalnega celulitisa je torej sinusitis, drugi možni vzroki so še lokalna poškodba, vbod žuželke, ugriz živali, sekundarna okužba herpetičnih razjed. Podatki glede bakterijskih povzročiteljev preseptalnega celulitisa so omejeni. Hemokulture so praktično

vedno negativne, kužnine iz prizadetega mesta je pogosto težko pridobiti. Glede na dostopne podatke, so glavni povzročitelji preseptalnega celulitisa *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, drugi streptokoki in anaerobi (3,4). Pred cepljenjem je bil pomemben povzročitelj preseptalnega celulitisa še *Haemophilus influenzae* tip b (5). Redki povzročitelji so *Bacillus anthracis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp*, *Pasturella multocida*, atipične mikobakterije. Gre za posamezne primere, patogeni so običajno v povezavi s specifično izpostavljenostjo (1).

Orbitalni celulitis in orbitalni absces sta redka zapleta bakterijskega sinusitisa, ki pa je po drugi strani njun najpogostejši izvor. Sočasni sinusitis je namreč prisoten v 86% do 98% primerov orbitalnega celulitisa (3,6,7). Glavnina vnetnega dogajanja v orbiti poteka medialno, ob *lamini papyracei*. Na tem mestu tudi najpogosteje nastane superiostalni absces. Drugi možni izvori orbitalnega celulitisa so: operacija očesa, peribulbarna anestezija, poškodba očesa, dakriocistitis, okužba obzobnih tkiv.

Najpogostejši povzročitelji orbitalnega celulitisa in abscesa so *Staphylococcus aureus* in streptokoki. Hemokulture so redko pozitivne (1). V študiji, ki je zajela 94 otrok z orbitalnim celulitisom, sprejetih v bolnišnico med letoma 2004 in 2009, so bili glavni povzročitelji okužbe *Streptococcus anginosus* (15%), *S. aureus* (9%), *S. pyogenes* (6%), *S.pneumoniae* (4%) (6). Redki povzročitelji so anaerobi,

*Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Eikinea corrodens*, *Haemophilus influenzae* tip b (pred cepljenjem zelo pomemben patogen). Opisani so bili tudi primeri polimikrobnih okužb, običajno gre za kombinacijo aerobnih in anaerobnih bakterij.

Bistveno redkeje od bakterij so povzročitelj orbitalnega celulitisa glive (*Mucorales spp*, *Aspergillus spp*). Okužbe orbite z glivami potekajo izredno destruktivno, pojavljajo pri bolnikih z okvaro imuskega odziva. Mukormikoza primarno prizadane bolnike z diabetično ketoacidozo, okužbe z *Aspergillusom* pa se lahko razvijejo pri bolnikih s hudo nevtropenijo ali drugimi imunskimi okvarami, vključno okužbo s HIV (1,8).

Subperiostalni absces je relativno pogost zaplet orbitalnega celulitisa, glede na različne retrospektivne študije se pojavlja v 15% do 59% primerov (2,6,7). Praktično vedno je primarni izvor okužbe etmoidalni sinusitis. Glavni povzročitelji okužbe so *S. pneumoniae*, streptokoki skupine A, netipizirani sevi *H. influenzae* in *S. aureus* (1). Harris je v svoji raziskavi ugotovil, da se povzročitelji razlikujejo pri različnih starostih. Pri otrocih, mlajših od 9 let, superiostalni abscesi pogosteje ležijo medialno in jih, posebej, če so majhni ali v obliki slabše organizirane flegmone, lahko zdravimo konzervativno, s parenetralnimi antibiotiki. V tem primeru gre največkrat za okužbe z enim samim mikrobom (*S. pneumoniae*, *S. aureus*) (9). Pri otrocih, ki so bili cepljeni s 7-valentnim konjugiranim pnevmokoknim cepivom, bistveno redkeje kot povzroči-

telja dokažemo pnevmokoka ali Viridans streptokoke, pogosteje pa *S. aureus* (1). Pri starejših otrocih in odraslih subperiostalni abscesi ne ležijo medialno pač pa bolj superiorno, blizu frontalnega sinusa in imajo tendenco tvorbe intrakranialnega abscesa. V teh primerih je za ozdravitev poleg parenetralnih antibiotikov potrebna še drenaža abscesa. Običajno gre za polimikrobne okužbe aerobnih (*S. anginosus*, streptokoki skupine A in C, *S. aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) in anaerobnih bakterij (*Peptostreptococcus*, *Eikinea*, *Fusobacterium in Bacteroides spp*) (1,9).

Tromboflebitis kavernoznega sinusa je redek. Nanj moramo vedno pomisliti pri bolniku z znaki orbitalnega celulitisa, pri katerem se znaki okužbe pokažejo tudi na drugem očesu. Okužba se preko kavernoznega sinusa na drugo stran razširi v 24. do 48. urah. Do tromboflebitisa kavernoznega sinusa lahko pride z razširitvijo okužbe iz orbite, sfenoidalnega in etmoidalnega sinusa, srednje tretjine obraza (npr. nosni furunkli), ter zgornjih zob, katerih vene drenirajo v kavernozni sinus. Glavni povzročitelj je *S. aureus* (v 70%), sledijo *S. anginosus*, anaerobi kot so *Bacteroides spp* in *Fusobacterium spp* (kadar je primarno mesto okužba obzobnih tkiv, sinusov) ter po gramu negativni bacili (1, 13).

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje preseptalnega celulitisa je običajno empirično. Odrasle z blagim preseptalnim celulitisom, brez znakov

sistemske okužbe, lahko zdravimo ambulantno, pod skrbnim nadzorom (1). Otroke ter odrasle s sistemskimi znaki okužbe, sprejmemo v bolnišnico in zdravimo s parenetralnimi antibiotiki (14). V primeru najmanjših kliničnih ali radioloških znakov, ki govorijo, da bi lahko šlo za orbitalno okužbo, zdravimo kot da gre za orbitalni celulitis. Glede na spekter možnih povzročiteljev preseptalnega celulitisa, je antibiotik izbire amoksicilin s klavulansko kislino. V kolikor ima bolnik alergijo na betalaktamske antibiotike, predpišemo klindamicin. V Sloveniji, za razliko od ZDA, nimamo veliko doma pridobljenih okužb z odpornimi stafilokoki (CA-MRSA). Zato se za antibiotično zdravljenjene CA-MRSA odločimo le v primeru neuspeha empirične terapije preseptalnega celulitisa: uporabimo klindamicin ali kombinacijo trimetoprim/sulfametoksazol in amoksicilin ali amoksicilin s klavulansko kislino. Topični antibiotiki nimajo vloge pri zdravljenju preseptalnega celulitisa. Izboljšanje lahko pričakujemo hitro. V primeru, da v 24. urah ni izboljšanja, je potreben sprejem v bolnišnico, parenetralno antibiotično zdravljenje in CT za izključitev orbitalne okužbe. Kontroliranih raziskav, ki bi proučevale trajanje zdravljenja preseptalnega celulitisa ni. Priporočila temeljijo na primerih in svetujejo 7 do 10 dni antibiotičnega zdravljenja. Po prepričljivem izboljšanju običajno preidemo na peroralno antibiotično zdravljenje (1,8,10).

Večino bolnikov z nezapletenim **orbitalnim celulitisom** lahko zdravimo konzervativno, s parenetralnimi antibiotiki (7,11). Pred tem je potreben skrben pregled s

strani oftalmologa in ORL specialista. Zdravljenje je pogosto empirično, usmerjeno proti najpogostejšim povzročiteljem (*S.aureus*, *S.pneumoniae*, drugi streptokoki, po gramu negativni bacili). Kadar se okužba širi intrakranialno, je potrebno dodati še antibiotik, ki deluje proti anaerobom. Pomembna je čim hitrejša uvedba zdravljenja, saj v nasprotnem primeru grozijo zapleti, lahko tudi izguba vida (8). Randomiziranih raziskav, ki bi primerjale različne empirične antibiotične režime, ni. Priporočajo kombinacijo antistafilokoknega penicilina: flukloksacilin (v primeru možnosti okužbe z MRSA: vankomicin) ter cefalosporina tretje generacije: ceftriakson, cefotaksim (v primeru suma na okužbo s *P. aeruginosa*: cefepim, ceftazidim). Kadar se okužba širi intrakranialno, je potrebno dodati še metronidazol proti anaerobom. V primeru hujših alergij na betalaktamske antibiotike uvedemo kombinacijo vankomicina in ciprofloksacina ali levofloksacina (1,8). Kadar patogena izoliramo iz krvi, orbitalnega ali subperiostalnega aspirata, zdravimo usmerjeno, glede na antibiotigram. Izboljšanje lahko pričakujemo v 24. do 48. urah, v nasprotnem ponovimo radiološke preiskave zaradi suma na absces ali drug zaplet, ki narekuje kirurško ukrepanje. V primeru nezapletenega orbitalnega celulitisa, lahko po treh do petih dneh, ko bolnik postane afebrilen in so klinični znaki okužbe v prepričljivem izzvenenju, pridemo na peroralno antibiotično zdravljenje z amoksicilinom s klavulansko kislino ali klindamicinom. Zdravimo, dokler znaki okužbe povsem ne izzvenijo, oziroma skupno najmanj dva do tri tedne. Pri bolnikih s sočasnimi

hudim etmoidalnim sinusitisom in destruktivno okužbo kostnine priporočajo vsaj štiritedensko zdravljenje (12). Glavne indikacije za operacijo so nezadovoljiv odgovor na antibiotik, slabšanje vida in/ali zeničnih reakcij ter prisotnost abscesa, ki je večji od 10 mm v premeru in/ali ne odgovori ustrezno na antibiotično zdravljenje. Pogosto je sočasno potrebno napraviti tudi drenažo prizadetih sinusov. Operacija je neizogibna kadar se okužba širi intrakranialno ali v primeru da je posebej pomembno pridobiti kužnico za kulturo, tj. ko sumimo na okužbo z glivami ali mikobakterijami (8).

Za zdravljenje septičnega tromboflebitisa kavernoznega sinusa empirično uvedemo širokospektralno parenetralno antibiotično terapijo, ki lahko dobro prehaja preko krvno možganske bariere. Običajno se odločimo za kombinacijo flukloksacilina, ceftriaksona ali cefotaksima in metronidazola. Potrebno je kirurška drenaža primarnega mesta okužbe (npr. sinusitisa, obzobnega abscesa) in skrben nadzor bolnika, da pravočasno s kirurško drenažo preprečimo širjenje okužbe intrakranialno. Po identifikaciji povzročitelja iz perioperativno odvzetega tkiva, zdravimo usmerjeno, po antibiogramu. Potrebno je vsaj tritedensko parenetralno antibiotično zdravljenje. Razmisliti velja o sočasni uvedbi antikoagulantov ter glukokortikoidov (1,13).

Tabela 1: Antibiotično zdravljenje odraslih bolnikov z orbitalnimi okužbami in preseptalnim celulitisom

Bolezen, povzročitelj		Parenteralni antibiotik	Peroralni antibiotik	Trajanje zdravljenja	opombe
Preseptalni celulitis: S. aureus, S.pneumoniae, drugi streptokoki in anaerobi	I	amoksi/klav 1,2 g/8h	amoksi/klav 875/125 mg/12h	7-10 dni	
	A	klindamicin 300-600 mg/6-8h	klindamicin 300 mg/6-8h		Alergija ali CA-MRSA
Orbitalni celulitis, orbitalni absces, subperiostalni absces S.aureus, S.pneumoniae, drugi streptokoki, po gramu negativni bacilli, anaerobi	I	flukloksacilin 2g/4h + cefotaksim 2g/6h ali ceftriakson 2g/12h +/- metronidazol 500mg/8h	amoksi/klav 875/125 mg/12h ali klindamicin 300 mg/6-8h	Celulitis: 14-21 dni	Kirurško zdravljenje v primeru abcesesa
	A	vankomicin 1g/12h + ciprofloksacin 400mg/12h ali levofloksacin 500-750mg/24h +/- metronidazol 500mg/8h			Alergija ali MRSA ali Pseudom. aeruginosa
Tromboflebitis kavernoznega sinusa: S.aureus, S.anginosus, anaerobi, po gramu negativni bacili	I	flukloksacilin 2g/4h + metronidazol 500mg/8h + cefotaksim 2g/6h ali ceftriakson 2g/12h		Vsaj 3 tedne	Kirurško zdravljenje primarnega mesta okužbe
	A	vankomicin 1g/12h + ciprofloksacin 400mg/12h ali levofloksacin 500-750mg/24h + metronidazol 500mg/8h			

## LITERATURA:

1. Durand ML. Periocular infections. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious diseases, Eight edition. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1432-438.
2. Osguthorpe JD, Hochman M. Inflammatory sinus disease affecting the orbit. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993; 26(4): 657-71.
3. Botting AM, McIntosh D, Mahadevan M. Pediatric pre- and post-septal peri-orbital infections are different diseases. A retrospective review of 262 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008; 72(3): 377-83.
4. Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E, et al. Inpatient preseptal cellulitis: experience from a tertiary eye care centre. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92:1337-1341.
5. Ambati BK, Ambati J, Azar N, et al. Periorbital and orbital cellulitis before and after the advent of Haemophilus influenzae type B vaccination. *Ophthalmology.* 2000; 107: 1450-3.
6. Seltz LB, Smith J, Durairaj VD, et al. Microbiology and antibiotic management of orbital cellulitis. *Pediatrics.* 2011; 127(3): e566-72.
7. Nageswaran S, Woods CR, Benjamin DK Jr, et al. Orbital cellulitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 695-9.
8. Gappy C, Steven AM, Barza M. Orbital cellulitis. Up to date. 2016. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com>
9. Harris GJ. Subperiosteal abscess of the orbit: age as a factor in the bacteriology and response to treatment. *Ophthalmology.* 1994; 101: 585-95.
10. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(3): 18-55.
11. Mahalingam-Dhingra A, Lander L, Preciado DA, et al. Orbital and periorbital infections: a national perspective. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 137(8): 769-773.
12. Starkey CR, Steele RW. Medical management of orbital cellulitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20(10): 1002-5.
13. Southwick FS. Septic dural sinus thrombosis. Up to date. 2016. Dosegljivo na: <http://www.uptodate.com>
14. Jurca T, Pokorn M, Jenko K. Antibiotično zdravljenje akutnega rinosinusitisa in zapletov. *Med Razgl.* 2012; 51: S4: 79-86.

# KIRURŠKO ZDRAVLJENJA RETRAKCIJE VEK PRI BOLNIKI S ŠČITNIČNO ORBITOPATIJO

## SURGICAL TREATMENT OF EYELID RETRACTION IN THYROID-RELATED ORBITOPATHY

Brigita Dmovšek Olup, Irena Irman Grčar

**KLJUČNE BESEDE:** retrakcija vek, ščitnična orbitopatija, keratopatija, miotomija.

**IZVLEČEK:** Retrakcija zgornjih vek je izjemno pogosta klinična značilnost bolnikov s ščitnično orbitopatijo (ŠO). Poleg neprijetnega občutka suhega očesa, fotofobije, povečanega solzenja, začudenega ali prestrašenega videza, pa lahko zaradi povečane izpostavljenosti roženice zunanjim vplivom nastopi keratopatija, ki lahko resno ogrozi bolnikov vid. Konzervativno zdravljenje retrakcije vek pri ŠO ostaja v zelo omejenem obsegu. V večini primerov je potrebna kirurška korekcija retrakcije vek, pri kateri skušamo zožati očesno režo z različnimi, včasih precej zapletenimi kirurškimi postopki. Glavni cilj je narediti funkcionalno veko, ki ščiti zrklo in ohranja vid. Kljub številnim kirurškim tehnikam je končni rezultat operacije še vedno precej nepredvidljiv kot so raznoliki tudi patofiziološki mehanizmi odgovorni za retrakcijo vek pri posameznih bolnikih. Pomemben je individualen pristop bolniku s čim manj invazivno kirurško tehniko, ki kar se da najbolj celovito odgovarja na dane anatomske in funkcionalne razmere ob pravem času.

**KEYWORDS:** eyelid retraction, thyroid-related orbitopathy, keratopathy, myotomy.

**ABSTRACT:** Upper eyelid retraction is the most common ophthalmic feature of thyroid-related orbitopathy. Next to increasing ocular discomfort, foreign body sensation, photophobia, epiphora, alteration in appearance and disfigurement, serious visual-threatening corneal decompensation may occur. Conservative treatment of eyelid retraction is usually insufficient. In most cases surgical intervention is needed to lengthen the affected eyelid and produce a functional eyelid that protects the globe and vision. Procedures should address the anatomical and pathophysiological causes of eyelid retraction, which may involve all layers of the eyelid in varying degrees. The surgical treatment of eyelid retraction is therefore a very challenging process, with sometimes unpredictable results. Surgery should always be individualized to the patient's specific anatomical and functional needs and through the least invasive approach best results may be expected.



## UVOD

EO, ki jo imenujemo tudi Gravesova orbitopatija, Gravesova oftalmopatija ali ščitnična orbitopatija, je zapleteno in še vedno precej skrivnostno bolezensko dogajanje (1). Prizadene 25 do 50 % bolnikov z Gravesovo boleznijo, z letno incidence 16 žensk in 3 moških na 100 000 prebivalcev (2). Najpogostejši simptomi bolezni so občutek suhega očesa, fotofobije, povečanega solzenja, dvojnega vida ali občutek pritiska, tiščanja za zrkli. Med kliničnimi simptomi prevladuje retrakcija zgornjih vek, edem in eritem veznice in periorbitalnega tkiva ter proptoza zrkel (1). Zaradi kompresije optičnih živcev ali njihove preskrbe s krvjo na orbitalnemu apeksu lahko nastopi optična nevropatija, ki je sicer redek, a zelo nevaren zaplet EO (2).

Retrakcija zgornjih vek je izjemno pogosta klinična značilnost bolnikov z EO, saj se pojavi pri več kot 50% (2), 70% (3) ali celo 90% (4, 5) bolnikov z EO kadarkoli v poteku bolezni. Bolnike prizadene tako iz funkcionalnega kot tudi esetskega vidika. Izrazito je solzenje, fotofobija, neprijeten občutek tujka v očeh, spremenjen videz v smislu zaskrbljenosti, začudenosti. Včasih pa povečana izpostavljenost roženice zunanjim vplivom privede do hujše keratopatije, ki lahko resno ogroža bolnikov vid (6). Kljub razvoju in vedno večjim uspehom imunosupresivne terapije v medicini pa konzervativno zdravljenje retrakcije vek pri EO ostaja v zelo omejenem obsegu (7). V večini primerov

je namreč potrebna kirurška korekcija retrakcije vek, pri kateri skušamo zožati očesno režo z različnimi, včasih precej zapletenimi kirurškimi postopki.(8)

## PATOFIZIOLOGIJA RETRAKCIJE VEK PRI EO

Retrakcija vek pri bolnikih z EO je posledica več različnih patofizioloških procesov, ki vplivajo na veko, njeno gibljivost, zgradbo zunajočesnih mišic, orbitalnega maščevja in drugih orbitalnih tkiv (6).

V zgodnji fazi EO je retrakcija vek najverjetneje predvsem posledica simpatometričnega odgovora s hiperaktivnostjo oz. s povečanim  $\alpha$ -adrenergičnim tonusom Millerjeve mišice (9). Simpatikolitiki kot so guanetidin (10), betanidin (11), timoxamin (12) lahko namreč zmanjšajo retrakcijo, a kot zdravila niso primerni za dolgotrajno uporabo zaradi lokalnih stranskih učinkov.

V kasnejših fazah bolezni retrakciji vek prispeva proptoza zrkel, vnetje in fibroza kompleksa levatorja in zgornjega rektusa, povečanje kontrakcije omenjenega mišičnega kompleksa kot reakcija na fibrozo spodnje preme zunajočesne mišice, zmanjšana mišična moč protractorjev veke in povečana stopnja anksioznosti.

Proptoza se razvije, ko se zaradi povečanega volumna orbitalnega tkiva zrkla pomaknejo navzpred, vekli se pomakneta navzad, očesna reža se razširi (6).

Ob vnetju pri EO se tvorijo adhezije med aponevrozo levatorja in/ali mišico levatorja in okolnim tkivom. Levatorjeva mišica in Müllerjeva mišica sta infiltrirani z maščevjem. Opazna je fokalna atrofija in hipertrofija. Izrazito je brazgotinjenje. Tvorijo se kontrakture mišičnoaponevrotskega kompleksa, Müllerjeve mišice in okolnih tkiv, kar vodi v retrakcijo vek (13). Stopnja retrakcije ne korelira vedno s stopnjo fibroze, vnetja ali maščobne infiltracije (14).

Kronično vnetje vek pri EO privede do atrofije orbikularne mišice, ki je glavni protractor vek. Mišična moč protractorjev, antagonistov retraktorjev je pri bolnikih z EO namreč bistveno slabša kot pri zdravi populaciji (15).

## NAČINI ZDRAVLJENJA RETRAKCIJE VEK

Veliko bolnikov z EO tudi po uspešnem zdravljenju s korikosteroidi in/ali obsevanjem orbite z ionizirajočimi žarki za dobro funkcionalno in estetsko rehabilitacijo potrebuje še kirurško zdravljenje (26). Z operativno dekompresijo orbite zdravimo proptozo zrkla, z operacijami zunaj očesnih mišic pa popravljamo škiljenje.

Podaljšanje vek z ali brez blefaroplastike (korekcije dermatohalaze) je ponavadi zadnja stopnja kirurške rehabilitacije bolnikov z EO (3). Glavni cilj je narediti funkcionalno veko, ki ščiti zrklo in ohranja vid, ter popravi kozmetični videz bolnika (6). Kljub številnim kirurškim tehnikam

opisanimi v literaturi je končni rezultat operacije še vedno precej nepredvidljiv. Tudi tu je v ospredju individualen pristop bolniku s tehniko, ki najbolje popravlja mehanizme odgovorne za retrakcijo ob pravem času.

Večina tehnik temelji na spremembah aponevroze levatorja, levatorja veke in/ali Müllerjeve mišice, ki v različnih kombinacijah podaljšajo ali ošibijo retraktorje vek (17, 18, 19, 20). Retrakcijo zgornje veke lahko popravimo z ekscizijo ali recesijo Müllerjeve mišice s sprednjim (skozi kožo) ali zadnjim pristopom (skozi veznico)(slika 1)(14, 21, 22, 23, 25, 26, 27,), recesijo aponevroze levatorja (14, 22, 28), miotomijo levatorja (17, 28, 21), vstavljanjem različnih razmičnikov (spacerjev) kot so avtologna fascija lata, beločnica (slika 2), ušesni hrustanec, tarzus, kolagen, Goretex, mersilenska mrežica ali drugi aloplastični materiali med distalni konec levatorja in tarzus (18, 20, 26, 28, 29, 30, 31, 32), postavitev Müllerjeve mišice, veznice in tarzusa iz veke drugega očesa ali pecljatega tarzalnega rotacijskega režnja (33). Razmičniki lahko povzročajo zadebelitev, vnetje, brazgotinjenje vek, tvorbo cist, variabilno ter nepredvidljivo absorpcijo, lahko pa so prenašalci prionskih ali drugih infektivnih boleznih.

Učinkovita metoda za začasno zdravljenje retrakcije vek pri EO naj bi bila tudi injekcija Botulin A toksina (34). V literaturi so opisani predvsem posamezni klinični primeri uporabe toksina za korekcijo

retrakcije vek pri bolnikih z EO z dobrimi ali zadovoljivimi rezultati ( 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40). Träisk F s sodelavci ugotavlja, da je injekcija botulin toksina metoda, ki je uporabna zlasti pri retrakciji zgornjih vek pri bolnikih z EO, ki čakajo na operativno, bolj definitivno korekcijo zgornjih vek. Večja prospektivna raziskava, ki bi bolj objektivno pojasnila učinek in vlogo tega zdravila, pa do danes še ni bila objavljena.

## ZAKLJUČEK

Retrakcija vek pri bolnikih z EO je bolezen, ki bolnike prizadene na različne načine. Patofiziološki mehanizmi, ki privedejo do retrakcije, vplivajo na tkiva veke na več nivojih. Vsak bolnik z retrakcijo vek ob EO potrebuje individualno obravnavo in njemu prilagojen kirurški pristop. Le na tak način dosežemo najboljši funkcionalni in anatomski rezultat ter s tem pomagamo bolniku na njegovi velikokrat dolgi poti rehabilitacije.

## LITERATURA:

1. Bahn RS. Mechanism of disease Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726-38.
2. Kanski JJ. *Clinical ophthalmology, a systematic approach*. Edinburgh: Elsevier, Butterworth-Heinemann; 2007.
3. Wiersinga WM, Kahaly GJ. *Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach*. Basel: Karger; 2007.
4. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 477-588.
5. Frueh BR, Musch DC, Garber FW. Lid retraction and levator aponeurosis defects in Graves' eye disease. *Ophthalmic Surg* 1986; 17: 216-20.
6. Schaefer DP. The graded levator hinge procedure for the correction of upper eyelid retraction (an American ophthalmological society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 481-512.
7. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949-54.
8. Tyers AG, Collin JRO. *Colour atlas of ophthalmic plastic surgery*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998.
9. Feldon SE, Levin L. Graves' ophthalmology, V: aetiology of upper eyelid retraction in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 484-5.
10. Walstein SS, West GHJ, Lee WY. Guanethidine in hyperthyroidism. *JAMA* 1964; 189: 609-12.
11. Skinner SW, Miller JE. Permanent improvement of thyroid-related upper eyelid retraction from bethanidin. *Am J Ophthalmol* 1969; 67: 764-6.
12. Dixon RS, Anderson RL, Hatt MU. The use of thymoxamine in eyelid retraction. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 2147-50.
13. Groove AS Jr. Upper eyelid retraction and Graves' disease. *Ophthalmology* 1981; 88: 499-506.
14. Buffman FV, Rootman J. Upper lid retraction: its diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin* 1978; 18: 75-86.
15. Frueh BR, Grill R, Musch DC. Lid protractor

- force generation in Graves' eye disease. *Ophthalmology* 1986; 93: 8-13.
16. Mourits MP, Koornneef L. Lid lengthening by sclera interposition for eyelid retraction in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 344-7.
  17. Crawford JS. Correction of upper eyelid retraction using tissue removed in blepharoptosis repair. 1986; 101: 600-4.
  18. Soares EJC, Franca VP. Lengthening of the upper lid retractors. *Orbit* 1991; 10: 133-40.
  19. Piggott TA, Nazi ZBM, Hodgkinson PD. New technique of levator lengthening for the retracted upper eyelid. *Br J Plast Surg* 1995; 48: 127-31.
  20. Tallstedt L. Surgical treatment of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; 8: 447-52.
  21. Putterman AM, Urist M. Surgical treatment of upper eyelid retraction. *Arch Ophthalmol* 1972; 87: 401-5.
  22. Matsuo K. Stretching of the Mueller muscle results in involuntary contraction of the levator muscle. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002; 18: 5-10.
  23. Putterman AM. Surgical treatment of dysthyroid eyelid retraction and orbital fat herniation. *Otolaryngol Clin North Am* 1980; 13: 39-51.
  24. Day RM. Ocular manifestation of thyroid disease: current concepts. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1959; 57: 572-601.
  25. Harvey JT, Corin S, Nixon D, et al. Modified levator aponeurosis recession for upper eyelid retraction in Graves' disease. *Ophthalmic Surg* 1991; 22: 313-17.
  26. Older JJ. Surgical treatment of eyelid retraction associated with thyroid eye disease. *Ophthalmic Surg* 1991; 22: 318-23.
  27. Levine MR, Chu A. Surgical treatment of thyroid-related lid retraction: a new variation. *Ophthalmic Surg* 1991; 22: 90-4.
  28. Grove AS. Eyelid retraction treated by levator marginal myotomy. *Ophthalmology* 1980; 87: 1013-8.
  29. Putterman AM, Urist MJ. A simplified levator palpebrae superioris muscle recession to treat overcorrected blepharoptosis. *Am J Ophthalmol* 1974; 77: 358-66.
  30. Doxanas MT, Dryden RM. The use of sclera in the treatment of dysthyroid eyelid retraction. *Ophthalmology* 1981; 88: 887-94.
  31. Crawford JS, Easterbrook M. The use of bank sclera to correct lid retraction. *Can J Ophthalmol* 1976; 11: 309-22.
  32. Flanagan JC. Retraction of the eyelids secondary to thyroid ophthalmopathy its surgical correction with sclera and the fate of the graft. *Perspect Ophthalmol* 1981; 5: 195-202.
  33. Kohn R. Treatment of eyelid retraction with two pedicle tarsal rotation flaps. *Am J Ophthalmol* 1983; 95: 539-44.
  34. Biglan AW. Control of eyelid retraction associated with Graves' disease with botulinum A toxin. *Ophthalmic Surg* 1994 ;25: 186-8.
  35. Scott AB. Injection treatment of endocrine orbital myopathy. *Ophthalmology* 1984; 58: 141-5.
  36. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973; 12: 924-7.
  37. Ozkan SB, Can D, Soylev MF, et al. Chemodervation in treatment of upper eyelid retraction. *Ophthalmology* 1997; 211: 387-90.
  38. Ebner R. Botulinum toxin type A in upper lid retraction of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Neuroophthalmol* 1993; 13: 258-61.
  39. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinumtoxin injection. *Ophthalmology* 2002; 108: 1183-7.
  40. Morgenstern KE, Evanchan J, Foster JA, et al. Botulinum toxin type A for dysthyroid upper eyelid retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004; 20: 181-5.







