

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“IULIU HAȚIEGANU“ CLUJ-NAPOCA**



**STRATEGII TERAPEUTICE ÎN  
OFTALMOPATIA  
DIN BOALA GRAVES- BASEDOW**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFI**

**PROF. DR. ILEANA DUNCEA**

**DOCTORAND:**

**DR. VOINA IOANA MARIA**

**Cluj-Napoca, 2010**

## CUPRINS

<b>CAPITOLUL 1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 ANATOMIA ORBITEI.....</b>	<b>6</b>
1.1.1 Delimitarea orbitei.....	6
1.1.2 Musculatura striată extrinsecă a globilor oculari.....	7
1.1.3 Musculatura netedă din orbită.....	9
1.1.4 Vasele și nervii orbitei.....	9
<b>1.2 BOALA GRAVES-BASEDOW – MECANISME ETIOPATOGENETICE.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2.1 ETIOPATOGENIE.....</b>	<b>10</b>
1.2.1.1 Receptorul pentru TSH - structură și mecanisme de acțiune.....	11
1.2.1.1 Anticorpul anti receptor TSH (TRAb) – structură și funcție.....	12
1.2.1.2 Activarea celulelor T.....	13
1.2.1.3 Mecanisme implicate în apariția bolii autoimune.....	14
1.2.1.3.1 Selecția limfocitelor în timus.....	14
1.2.1.3.2 Leziunile tiroidiene.....	15
1.2.1.3.3 Alterarea răspunsului imun.....	15
1.2.1.3.4 Mimicitate moleculară.....	16
1.2.1.3.5 Expresia aberantă a HLA de clasă a II-a.....	16
1.2.1.3.6 Defectul celulelor T supresoare.....	16
<b>1.2.2 FACTORII DE RISC DIN BOALA GRAVES-BASEDOW.....</b>	<b>17</b>
1.2.2.1 Sexul feminin.....	18
1.2.2.2 Stresul și traumele psihice.....	18
1.2.2.3 Fumatul.....	19
1.2.2.4 Excesul de Iod și excesul de TSH.....	19
1.2.2.5 Factorii genetici.....	20
<b>1.3 TRATAMENTUL BOLII GRAVES-BASEDOW.....</b>	<b>22</b>
<b>1.3.1 MANAGEMENTUL HIPERTIROIDISMULUI.....</b>	<b>23</b>
1.3.1.1 Antitiroidienele de sinteză.....	23
1.3.1.2 Strumectomia.....	25
1.3.1.3 Tratamentul cu Iod radioactiv.....	28
<b>1.3.2 MANAGEMENTUL OFTALMOPATIEI.....</b>	<b>30</b>
1.3.2.1 Glucocorticoizii.....	30
1.3.2.2 Radioterapia orbitară.....	34
1.3.2.3 Radioterapia orbitară și glucocorticoizii.....	35
1.3.2.4 Analogii de Somatostatina.....	36
1.3.2.5 Antagoniștii citokinelor.....	39
1.3.2.5 Antioxidanții.....	41
1.3.2.6 Plasmafereza.....	41
1.3.2.7 Antagoniștii de PPAR-γ.....	42
1.3.2.8 Colchicina.....	42
1.3.2.9 Agenții inhibitori ai tirozin kinazei.....	42
<b>1.3.3 CHIRURGIA ÎN OFTALMOPATIA GRAVES.....</b>	<b>43</b>
1.3.3.1 Decompresia orbitară.....	44
1.3.3.2 Chirurgia mușchilor oculari.....	45
1.3.3.3 Chirurgia pleoapelor.....	46
<b>1.4 PREVENIREA OFTALMOPATIEI.....</b>	<b>47</b>
<b>CAPITOLUL 2. CONTRIBUȚII PERSONALE.....</b>	<b>50</b>
<b>2.1 IPOTEZA DE LUCRU.....</b>	<b>51</b>
<b>2.2 MATERIAL ȘI METODE.....</b>	<b>52</b>

2.2.1 Stabilirea diagnosticului. Parametrii determinați.....	53
2.2.2 Descrierea loturilor de pacienți.....	59
2.3 ANALIZA STATISTICĂ.....	62
2.4 REZULTATE.....	63
2.4.1 Evaluarea efectelor pulsterapiei cu Metilprednisolon la pacienții cu oftalmopatie Graves.....	70
2.4.2 Evaluarea efectelor radioterapiei orbitare la pacienții cu oftalmopatie Graves.....	82
2.4.3 Evaluarea efectelor terapiei asociate (pulsterapie cu Metilprednisolon-radioterapie orbitară) la pacienții cu oftalmopatie Graves.....	96
2.4.4 Evaluarea efectelor Ciclosporinei la pacienții cu oftalmopatie Graves.....	110
2.4.5 Evoluția bolii Graves la pacienții fumători în comparație cu nefumătorii indiferent de terapia instituită.....	124
2.4.6 Evoluția bolii Graves la sexul feminin în comparație cu sexul masculin indiferent de terapia instituită .....	144
2.5 DISCUȚII.....	149
2.5.1 Efectele pulsterapiei cu Metilprednisolon asupra pacienților cu oftalmopatie Graves.....	149
2.5.2 Efectele radioterapiei orbitare asupra pacienților cu oftalmopatie Graves.....	153
2.5.3 Efectele terapiei asociate (pulsterapie cu Metilprednisolon + radioterapie orbitară) la pacienții cu oftalmopatie Graves.....	156
2.5.4 Efectele administrării Ciclosporinei la pacienții cu oftalmopatie Graves.....	159
2.5.5 Compararea eficienței terapilor cu Metilprednisolon, radioterapie orbitară, terapie asociată și Ciclosporină la pacienții cu oftalmopatie Graves.....	162
2.5.6 Evoluția bolii Graves la pacienții fumători în comparație cu nefumătorii indiferent de terapia instituită.....	166
2.5.7 Evoluția bolii Graves la sexul feminin în comparație cu sexul masculin indiferent de terapia instituită.....	169
2.6 CONCLUZII.....	171
2.7 ABREVIERI.....	174
BIBLIOGRAFIE.....	175

**Cuvinte cheie:** oftalmopatie Graves, Metilprednisolon, radioterapie orbitară, terapie asociată, Ciclosporină, anticorpi antireceptor TSH, anticorpi antiperoxidază, scor de activitate clinică

## 1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Boala Graves-Basedow este o boală autoimună. În ultimii ani cunoștințele referitoare la mecanismele patogenetice ale bolii Graves s-au îmbogățit substanțial(1,2,3,4). Cu toate că se cunosc mecanismele fiziopatologice ale hipertiroidismului, se cunosc însă prea puține despre cauzele bolii și chiar și mai puține despre aspectele non-tiroidiene ale bolii: oftalmopatia și mixedemul pretibial(5,6,7).

Antigenul major implicat în patogenia bolii este receptorul pentru TSH. Acesta este situat la nivelul membranei bazale a foliculului tiroidian(8,9,10). Receptori pentru TSH (TSHR) s-au

identificat și la nivelul altor celule: fibroblaste, osteoclaste, osteoblaste, limfocite, celule musculare, celule pituitare. Gena TSHR este localizată la nivelul cromozomului 14q31(11). Structural receptorul este format din 7 regiuni helicoidale transmembranare hidrofobice și face parte din superfamilia receptorilor cuplați cu proteina G (subgrupul B). TSHR este format din 2 subunități  $\alpha$  și  $\beta$ , care sunt legate printr-un lanț disulfidic. Din cele 2 subunități (alfa și beta) se pare că subunitatea alfa este cea prezentată moleculelor complexului major de histocompatibilitate de clasă a II-a (HMC-II)(1,2). Acest lucru determină activarea celulelor T CD4+ antigen specifice care au scăpat mecanismelor de selecție negativă din timus și periferie. Urmarea acestei activări este producerea de anticorpi anti - receptor pentru TSH (TRAb) și declanșarea bolii Graves(12,13).

Anticorpii antireceptor TSH (TRAb) au fost descoperiți de către Adams și Purves în anul 1956 și reprezintă mecanismul etiopatogenetic principal implicat în boala Graves. Acești anticorpi se leagă de receptorii pentru TSH, activează adenilat ciclaza, induc hipertrofia și hiperplazia tiroidiană, amplifică vascularizația și determină creșterea ratei de sinteză a hormonilor tiroidieni(1,2,14,15).

Derularea evenimentelor care duc la inițierea și progresia oftalmopatiei Graves sunt complexe. În prezența unei stări de „permisivitate” imunologică, o injurie tiroidiană poate determina inițierea bolii tiroidiene autoimune. Aceste „injurii” pot fi reprezentate de diverși factori cum ar fi tiroidita cronică limfocitară, fumatul, radiațiile externe, unele medicamente (de ex. litiul), iodul radioactiv. În urma leziunilor tiroidiene se eliberează o serie de antigene tiroidiene care duc la activarea limfocitelor T CD4+ autoreactive, rezultând o amplificare atât a răspunsului imun umoral, cât și a celui celular, îndreptat împotriva antigenilor cum ar fi cel reprezentat de receptorul pentru TSH, tiroglobulină și tiroid peroxidază. Limfocitele T circulatorii activate infiltrază orbita, probabil ca rezultat al stimulării fibroblastelor de către moleculele de adeziune limfocitară în urma interacțiunii cu limfokinele circulatorii sau imunoglobulinele. Prezentarea antigenelor cross-reactive tiro-orbitare de către macrofagele și fibroblastele retroorbitare determină în continuare activarea răspunsului autoimun local(14,15).

Limfocitele T activate sintetizează și eliberează citokine care duc la stimularea proliferării fibroblastelor și eliberarea de GAG(14, 15). Infiltrarea intensă cu limfocite, proliferarea fibroblastică și edemul perimisial determină modificări ale volumului orbital care duc mai departe la apariția exoftalmiei, keratită de expunere, compresie venoasă, urmată de congestie și edem în plus(16). În urma afectării ireversibile în diferite grade ale musculaturii extraoculare și probabil în urma unui răspuns imun secundar îndreptat împotriva antigenelor musculaturii globului ocular, apare fibroza țesuturilor conjunctive perimisiale(16,17,18,19,20).

Managementul terapeutic al bolii Graves cuprinde managementul hipertiroidismului (realizat prin antitiroidiene de sinteză, iod radioactiv sau chirurgical -strumectomie subtotală sau totală) și managementul oftalmopatiei(1). Tratamentul oftalmopatiei este complex și va ține cont de starea de activitate a bolii, de gravitatea manifestărilor oculare și starea funcției tiroidiene. Oftalmopatia severă constituie o provocare terapeutică majoră deoarece tratamentele disponibile oferă rezultate nesatisfăcătoare în mai mult de o treime din cazuri. Managementul medical clasic al oftalmopatiei Graves cuprinde terapia cu glucocorticoizi și radioterapie orbitară, folosite individual sau în asociere, dar au fost propuse și alte mijloace terapeutice printre care Ciclosporina(1,2,3).

La momentul debutului acestui studiu existau relativ puține publicații legate de folosirea Ciclosporinei în tratamentul oftalmopatiei Graves și evoluția anticorpilor anti-receptor pentru TSH în urma acestei terapii. Unul din motive este faptul că acest preparat are o serie de efecte secundare care îi limitează utilitatea. Studiile efectuate au evidențiat faptul că menținerea dozelor între 5-7.5 mg/kgc limitează apariția efectelor toxice ale Ciclosporinei, cu menținerea efectelor benefice ale medicamentului.

## **2. CONTRIBUȚII PERSONALE.**

Partea de contribuții personale este structurată în șase subcapitole corespunzătoare a șase studii diferite ale terapiilor aplicate în oftalmopatia Graves precum și o evaluare comparativă a eficienței terapiei la fumători și nefumători și femei și bărbați, fiind precedate de prezentarea succintă a ipotezelor, a obiectivelor, a materialelor și a metodelor folosite.

### **2.1 Evaluarea efectelor pulsterapiei cu Metilprednisolon la pacienții cu oftalmopatie Graves.**

**Obiective:** evaluarea evoluției exoftalmiei, a dimensiunilor mușchilor extraoculari, a scorului de activitate clinică și a titrurilor de anticorpi (TRAb și ATPO) la pacienții supuși pulsterapiei cu Metilprednisolon.

**Metode:** 40 de pacienți cu oftalmopatie Graves din care 20 fumători și 20 nefumători, la care s-a administrat Metilprednisolon în puls intravenos în doze de 500 mg/zi timp de 6 zile sau 1 g/zi timp de 3 zile, în zile consecutive sau alternative. Evaluarea oftalmopatiei s-a realizat cu ajutorul scorului de activitate clinică (CAS) pentru a determina activitatea bolii, a exoftalmometriei Hertel pentru măsurarea exoftalmiei și a ultrasonografiei orbitare cu ajutorul căreia s-au măsurat dimensiunile mușchilor extraoculari. Am dozat și titrurile de anticorpi antireceptor pentru TSH (TRAb) și antitiroid peroxidază (ATPO). Toți pacienții au fost evaluați la 0, la 3 și la 6 luni de la inițierea terapiei.

**Rezultate:** În primele 3 luni am remarcat o scădere în dimensiuni a mușchiului drept intern, fără a evidenția vreo modificare semnificativă a dimensiunii mușchiului drept extern. În

următoarele 3 luni, se remarcă scăderea în dimensiuni atât a mușchiului drept intern, cât și a mușchiului drept extern, precum și ameliorarea exoftalmiei. Urmărind scorul de activitate a oftalmopatiei s-a evidențiat o scădere semnificativă a activității bolii în urma administrării Metilprednisolonului.

Am urmărit comparativ evoluția oftalmopatiei, a CAS și a titrurilor de anticorpi pe subloturi de fumători și nefumători. S-a observat o evoluție favorabilă a exoftalmiei și a mușchilor extraoculari atât la fumători cât și la nefumători, cu o ameliorare mai mare a valorilor la fumători. Valorile TRAb au scăzut însă această evoluție devine semnificativă abia după 3 luni de la inițierea terapiei.

## **2.2 Efectele radioterapiei orbitare asupra pacienților cu oftalmopatie Graves.**

**Obiective:** evaluarea evoluției exoftalmiei, a dimensiunilor mușchilor extraoculari, a scorului de activitate clinică și a titrurilor de anticorpi (TRAb și ATPO) la pacienții supuși radioterapiei orbitare.

**Metode:** 40 de pacienți cu oftalmopatie moderată/severă din care 20 fumători și 20 nefumători, care au fost supuși radioterapiei orbitare în doză totală de 10 Gy/orbită, în 10 ședințe aplicate pe o perioadă de 2 săptămâni. Pacienții au fost evaluați la 0, la 3 și la 6 luni de la inițierea terapiei.

**Rezultate:** Evaluarea oftalmopatiei la pacienții supuși radioterapiei orbitare nu evidențiază vreo ameliorare în primele 3 luni. Situația se schimbă în următoarele 3 luni, când se remarcă o scădere a exoftalmiei cu 1.2 mm în intervalul 3-6 luni, iar dimensiunile mușchilor extraoculari scad cu 0.4 mm la 6 luni pentru ambii mușchi evaluați (drept intern și drept extern). În evoluție, se remarcă un efect pozitiv al radioterapiei asupra CAS prin ameliorarea semnificativă a activității bolii atât la fumători cât și la nefumători.

În ceea ce privește titrurile de anticorpi, s-au evidențiat efecte mai bune ale radioterapiei asupra ATPO, cu scăderea titrurilor de anticorpi la 6 luni. Radioterapia orbitară are efecte minime asupra anticorpilor TRAb. Efectele radioterapiei sunt vizibile abia după 3 luni de la inițierea terapiei.

## **2.3 Evaluarea efectelor terapiei asociate (pulsterapie cu Metilprednisolon – radioterapie orbitară) la pacienții cu oftalmopatie Graves.**

**Obiective:** evaluarea evoluției exoftalmiei, a dimensiunilor mușchilor extraoculari, a scorului de activitate clinică și a titrurilor de anticorpi (TRAb și ATPO) la pacienții supuși terapiei asociate (Metilprednisolon + radioterapie orbitară).

**Metode:** 40 pacienți cu oftalmopatie Graves moderată/severă, dintre care 20 fumători și 20 nefumători. Metilprednisolonul a fost administrat în doze de 500 mg/zi timp de 6 zile sau 1g/zi

timp de 3 zile, în zile consecutive sau alternative, iar radioterapia orbitală în doză totală de 10 Gy/orbită, fracționată în 10 ședințe pe o perioadă de 2 săptămâni.

**Rezultate:** terapia asociată este foarte eficientă în ceea ce privește modificările de la nivel orbital, determinând ameliorarea edemului palpebral, a exoftalmiei, îmbunătățirea motilității oculare, a scorului de activitate. Exoftalmia scade în 6 luni cu 1.9 mm. Asemeni exoftalmiei, se ameliorează și modificările de la nivelul musculaturii extraoculare, în 6 luni dimensiunile sunt cu 0.7 mm mai mici comparativ cu valorile bazale. Scorul de activitate a fost evaluat și în funcție de statutul de fumător și nefumător. În cele 6 luni s-a observat scăderea CAS la ambele subloturi de pacienți, însă nefumătorii au avut o evoluție mai bună decât fumătorii. Compararea între fumători și nefumători relevă o evoluție semnificativ mai bună a titrurilor TRAb la nefumători. Titrurile ATPO au valori mai mari la nefumători atât bazal cât și la 6 luni. Evoluția a fost însă favorabilă, cu scăderea titrurilor de anticorpi la ambele subloturi. Efectele acestei opțiuni terapeutice devin vizibile încă din primele 3 luni de la inițierea terapiei, terapia asociată (Metilprednisolon în puls intravenos + radioterapie orbitală) având efecte net superioare în comparație cu terapiile unice.

#### **2.4 Evaluarea efectelor Ciclosporinei la pacienții cu oftalmopatie Graves.**

**Obiective:** evaluarea evoluției exoftalmiei, a dimensiunilor mușchilor extraoculari, a scorului de activitate clinică și a titrurilor de anticorpi (TRAb și ATPO) la pacienții supuși terapiei cu Ciclosporină.

**Metode:** 15 pacienți cu oftalmopatie Graves din care 8 fumători și 7 nefumători. Ciclosporina a fost administrată în doză de 200 mg/zi timp de 2 luni. Pacienții au fost monitorizați hepatic, renal și hematologic.

**Rezultate:** La acești pacienți se observă o ușoară agravare a exoftalmiei, în primele 3 luni, însă fără semnificație statistică. În următoarele 3 luni se evidențiază o ameliorare importantă a modificărilor oculare și anume scăderea exoftalmiei cu 1.7 mm și a dimensiunilor musculaturii extraoculare cu 0.4 mm. O ameliorare semnificativă s-a evidențiat și în cazul scorului de activitate clinică a oftalmopatiei. De asemenea am urmărit evoluția TRAb și ATPO la fumători și nefumători, însă nu se evidențiază vreo modificare semnificativă în ceea ce privește titrurile anticorpilor. Fumătorii au avut valori mai mari cu o evoluție mai puțin favorabilă comparativ cu nefumătorii. Nu s-au înregistrat efecte secundare severe la pacienții tratați cu Ciclosporină.

#### **2.5 Evoluția bolii Graves la pacienții fumători în comparație cu nefumătorii indiferent de terapia instituită.**

**Obiective:** evaluarea evoluției exoftalmiei, a dimensiunilor mușchilor extraoculari, a scorului de activitate clinică și a titrurilor de anticorpi (TRAb și ATPO) a tuturor pacienților fumători precum și a pacienților care au renunțat la fumat, în comparație cu nefumătorii.

**Metode:** 167 de pacienți cu oftalmopatie, din care 83 fumători și 84 nefumători. Pacienții au fost supuși următoarelor terapii: pulsterapie cu Metilprednisolon, radioterapie orbitară, terapie asociată (Metilprednisolon + radioterapie orbitară) și Ciclosporină.

**Rezultate:** Bazal, nu s-au înregistrat diferențe în ceea ce privește exoftalmia determinată cu exoftalmometrul Hertel și dimensiunile mușchilor extraoculari, deși fumătorii au avut valori mai mari, însă fără semnificație statistică. La sfârșitul celor 6 luni de urmărire, evoluția a fost favorabilă atât la fumători cât și la nefumători, cu scăderea exoftalmiei și a dimensiunii musculaturii extraoculare, cu ameliorarea scorului de activitate clinică, fără a exista diferențe semnificative între loturi.

În timp titrurile de anticorpi au scăzut în ambele cazuri, evoluție care tinde să devină evidentă după luna a 3-a la fumători. Per ansamblu scăderea a fost semnificativă atât pentru TRAb cât și pentru ATPO. La nefumători scăderea titrurilor de anticorpi este evidentă ( $p=0.001$ ) atât pentru TRAb cât și ( $p<0.01$ ) pentru ATPO. Cei care au renunțat la fumat au avut o evoluție mai bună, comparativ cu fumătorii, însă evoluția acestora nu a egalat-o pe cea a nefumătorilor, cu toate că diferențele nu au fost semnificative.

## **2.6 Evoluția bolii Graves la sexul feminin în comparație cu sexul masculin indiferent de terapia instituită.**

**Obiective:** evaluarea evoluției exoftalmiei, a dimensiunilor mușchilor extraoculari, a scorului de activitate clinică și a titrurilor de anticorpi (TRAb și ATPO) la sexul feminin în comparație cu sexul masculin indiferent de terapia instituită.

**Metode:** 135 de pacienți, din care 110 sunt femei iar 25 sunt bărbați, pacienți cu oftalmopatie Graves supuși următoarelor scheme terapeutice: pulsterapie cu Metilprednisolon, radioterapie orbitară, terapie asociată, Ciclosporină.

**Rezultate:** Valorile exoftalmiei determinate cu exoftalmometrul Hertel la bărbați au fost mai mari comparativ cu cele ale femeilor (19.57 mm respectiv 19.14 mm), la 6 luni această diferență devenind semnificativă. Similar musculatura extraoculară este mai infiltrată și scorul de activitate a bolii este mai mare la bărbați. Nu se evidențiază vreo diferență între titrurile de anticorpi TRAb și ATPO la cele două subloturi.

## **3. CONCLUZII**

*1. Pulsterapia cu Metilprednisolon are efecte benefice mai accentuate asupra TRAb, a scorului de activitate clinică și a oftalmopatiei. Efectele sunt vizibile încă din primele 3 luni de la inițierea terapiei.*



2. Efectele radioterapiei orbitare asupra pacienților cu boală Graves sunt benefice dar acestea devin vizibile după 3 luni de la iradiere. Radioterapia orbitară are efecte minime asupra TRAb.

3. Asocierea pulsterapiei cu Metilprednisolon și a radioterapiei orbitare este o opțiune eficientă la pacienții cu boală Graves moderată/severă și determină ameliorarea modificărilor de la nivel orbital și scăderea activității bolii, precum și scăderea titrurilor de anticorpi TRAb și ATPO, efecte vizibile încă din primele 3 luni de la inițierea terapiei.

4. Ciclosporina îmbunătățește scorul de activitate clinică, scade exoftalmia și dimensiunile musculaturii extraoculare deși are un efect minim asupra titrurilor de anticorpi, la o administrare pe termen scurt (2 luni). Efectele acesteia sunt vizibile abia după 3 luni.

5. Ciclosporina are efecte mai bune comparativ cu glucocorticoizii în puls intravenos în ceea ce privește exoftalmia evaluată cu exoftalmometrul Hertel, însă mai slabe decât radioterapia orbitară și terapia asociată (Metilprednisolon + radioterapie orbitară). Pe musculatura extrinsecă a globilor oculari Ciclosporina are efecte similare cu ale Metilprednisolonului și mai bune decât radioterapia orbitară.

6. Titrul de anticorpi este cel mai bine influențat de către terapia asociată (Metilprednisolon + radioterapie orbitară) și de terapiile unice.

7. Cea mai eficientă terapie în oftalmopatia Graves este terapia asociată (Metilprednisolon iv + radioterapie orbitară), terapie care are efecte benefice încă din primele 3 luni asupra exoftalmiei și a musculaturii extraoculare, ameliorează scorul de activitate clinică și determină scăderea titrurilor de anticorpi (TRAb respectiv ATPO).

8. Oftalmopatia la pacienții fumători este mai severă, cu o evoluție semnificativ mai slabă comparativ cu cei care nu au fumat niciodată. Se observă o ameliorare mai bună a titrului de anticorpi (TRAb și ATPO) la nefumători comparativ cu fumătorii. Pacienții care au renunțat la fumat au avut o evoluție mai bună în comparație cu cei care au continuat să fumeze, însă riscul acestora nu egalează riscul celor care nu au fumat niciodată.

9. Femeile au o incidență mai mare a bolii. Oftalmopatia la femei este mai puțin severă iar evoluția bolii este mai bună, cu o ameliorare mai accentuată a modificărilor oculare comparativ cu bărbații.

#### **4. BIBLIOGRAFIE.**

1. Kronenberg H.M., et al. Graves' disease. Williams textbook of endocrinology, 2008;11(29): 337-367.
2. Gardner D.G. Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical endocrinology. McGraw Hill Medical, 8th edition, 2007; 249-260.
3. Becker L.K. Principles and practice of endocrinology and metabolism. L.P. Lippincott Company, 3-rd edition on cd-rom, 2002:61.

4. Krassas G.E., Wiersinga W.M. Thyroid eye disease: current concepts and the EUGOGO perspective. *Thyroid*, 2005;4:1-28.
5. Teissier M.P., Lopez S. Thyroid-associated ophthalmopathy: physiopathology, endocrine status. *Journal francais d' ophtalmologie*, 2004;27(7):806-809.
6. Lutt J.R., Lim L.L., Phal P.M., et al. Orbital inflammatory disease. *Semin Arthritis Rheum*, 2008;37:207-222.
7. Char D.H. Thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol*, 1996;80:922-926.
8. Bartalena L., Tanda M.L. Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*, 2009;360:994-1001.
9. Baker G., Mazziotti G., Von Ruhland C., Ludgate M. Reevaluating thyrotropin receptor-induced mouse models of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocrinology*, 2005;146(2):835-844.
10. Al-Awadhi A.M., Olusi S., Hasan E.A., Abdullah A. Serum concentration of cardiac troponin-I in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome and Graves' disease. *Singapore Med J*, 2007;48(9):847-849.
11. Busuttill B.E., Frauman A.G. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: the thyrotropin receptor is expressed in extraocular, but not cardiac, muscle tissues. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86(5):2315-2319.
12. Brokken L.J.S., Scheenhart J.W.C., Wiersinga W.M., Prummel M.F. Suppression of serum TSH by Graves' Ig: evidence for a functional pituitary TSH receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86(10):4814-4817.
13. Epstein F.H. The thyrotropin receptor in thyroid disease. *New England Journal of Medicine*, 2008;337(23):1675-1681.
14. Bhattacharyya K., Coenen M.J., Bahn R.S. Thyroid transcription factor-1 in orbital adipose tissue: potential role in orbital thyrotropin receptor expression. *Thyroid*, 2005;15(5):422-426.
15. Preissner C.M., Wolhuter P.J., Sistrunk J.W., Homburger H.A., Morris III J.C. Comparison of thyrotropin-receptor antibodies measured by for commercially available methods with a bioassay that uses fisher rat thyroid cells. *Clinical Chemistry*, 2003;49(8):1402-1404.
16. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H., et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91(9):3464-3470.
17. Zhang L., Baker G., Janus C.A., Paddon C.A., Fuhrer D., Ludgate M. Biological effect of thyrotropin receptor activation on human orbital preadipocytes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2006, 47(12):5197-5204.
18. Morgenthaler N.G., Ho Chin S., Minich W.B. Stimulating and blocking TSH-receptor autoantibodies from patients with Graves' disease and autoimmune hypothyroidism have very similar concentration, TSH-receptor affinity and binding sites. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;92(3):1058-1065.
19. Mysliwiec J., Kretowshi A., Stepien A., Mironczuk K., Kinalska I. Thyrotropin receptor antibodies detected by the human recombinant TBII assay - a surrogate marker for autoimmune activity in Graves' ophthalmopathy? *MedSci Monitor*, 2002;8(9):159-162.

## **Curriculum Vitae**

### **Informații personale**

**Nume / Prenume** VOINA IOANA MARIA

**Nationalitate** Română

**Locul nașterii** Alba Iulia, România

**Data nașterii** 28.08.1978

**Sex** Feminin

**Stare civilă** Necăsătorită

### **Experiența profesională**

**Perioada** 2006-2010

**Funcția sau postul ocupat** Medic rezident în specialitatea endocrinologie

**Numele și adresa angajatorului** Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

**Tipul activității sau sectorul de activitate** Clinica de Endocrinologie

**Perioada** 2005

**Funcția sau postul ocupat** Medic stagiar

**Numele și adresa angajatorului** Spitalul Municipal, Cluj-Napoca

### **Educație și formare**

**Perioada** 2005-2009

**Diploma obținută** Studii doctorale

**Discipline principale studiate** Endocrinologie

**Numele și tipul instituției de învățământ** Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca

**Funcția sau postul ocupat** Doctorand cu frecvență în regim bursier

**Perioada** 1998-2004

**Numele și tipul instituției de învățământ** Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca

**Disciplinele principale studiate** Medicină

**Diploma obținută** Doctor-Medic

**Perioada** 1993-1997

**Numele și tipul instituției de învățământ** Colegiul Titu Maiorescu, Aiud

**Disciplinele principale studiate** Chimie-biologie

**Diplomă obținută** Bacalaureat

**Aptitudini și competențe personale**

**Limba maternă**

**Limbi străine cunoscute**

**Autoevaluare**

*Nivel european (\*)*

**Engleză**

**Franceză**

**Spaniolă**

**Competențe**  
**Alte competențe**

**Activități profesionale**

**Specializări**

**Lucrări publicate ca prim autor**

**Membră a asociațiilor**

**Româna**

**Engleză, Franceză, Spaniolă**

Înțelegere				Vorbire				Scriere	
Ascultare		Citire		Participare la conversație		Discurs orale		Exprimare scrisă	
C1	Avansat	C1	Avansat	C1	Avansat	C1	Avansat	C1	Avansat
B1	Mediu	B1	Mediu	B1	Mediu	A1	Elementar	B1	Mediu
A1	Elementar	A1	Elementar	A1	Elementar	A1	Elementar	A1	Elementar

*(\*) Nivelul cadrului european comun de referință pentru limbi*

Ultrasonografie endocrină.  
Ultrasonografie calcaneană.

Curs de ultrasonografie tiroidiană, Sinaia 2006  
Curs de ultrasonografie endocrină, Cluj- Napoca, 2007  
Diagnosticul radio-imagistic al osteoporozei – actualități, Cluj-Napoca, 2008  
Absorbțimetria cu raze X în diagnosticul osteoporozei, Cluj-Napoca 2009

Medic specialist endocrinolog

Voina I.M., Pop G.D., Ghervan C., Georgescu C. et al. „Efectul diferitelor scheme terapeutice în terapia oftalmopatiei Graves – studiu clinic comparativ”. Revista română de Endocrinologie și Metabolism, Iași, 2009, 8(4):7-17.

Voina I.M., Duncea I., Pop G.D., et al. „Short course Cyclosporine treatment in Graves’ ophthalmopathy”. Clujul Medical, Cluj-Napoca, 2010, 83(3):513-517.

Asociația de Endocrinologie Clinică din România  
Societatea Română de Psihoneuroendocrinologie

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA



**THERAPEUTIC STRATEGIES IN  
GRAVES-BASEDOW OPHTHALMOPATHY**

**EXECUTIVE SUMMARY OF THESIS**

**BY:**

**VOINA IOANA MARIA, M.D.**

**UNDER SUPERVISION OF:**

**PROF. ILEANA DUNCEA, M.D., Ph.D**

**Cluj-Napoca, 2010**

## TABLE OF CONTENTS

<b>CHAPTER 1. PRESENT STATE OF KNOWLEDGE.....</b>	<b>5</b>
<b>1.5 ORBIT.....</b>	<b>6</b>
1.5.1 Orbit limits.....	6
1.5.2 Ocular globe's striated muscles.....	7
1.5.3 Orbit's smooth muscles.....	9
1.5.4 Orbit's nerves and vessels.....	9
<b>1.6 GRAVES-BASEDOW DISEASE – ETIOPATHOGENIC MECHANISMS.....</b>	<b>10</b>
<b>1.6.1 ETIOPATHOGENY.....</b>	<b>10</b>
1.2.1.1 TSH receptor - structure and action mechanisms.....	11
1.6.1.1 TSH receptor antibodies (TRAb) – structure and functions.....	12
1.6.1.2 Cell T activation.....	13
1.6.1.3 Mechanisms of autoimmune disease appearances.....	14
1.6.1.3.1 Lymphocytes selection in thymus.....	14
1.6.1.3.2 Thyroid injuries.....	15
1.6.1.3.3 Impaired immune response.....	15
1.6.1.3.4 Molecular mimicry.....	16
1.6.1.3.5 Aberrant expression of class II HLA molecules .....	16
1.6.1.3.6 Suppressor T cells defect.....	16
<b>1.6.2 RISK FACTORS IN GRAVES-BASEDOW DISEASE.....</b>	<b>17</b>
1.6.2.1 Gender.....	18
1.6.2.2 Stress and psychic trauma.....	18
1.6.2.3 Cigarette smoking.....	19
1.6.2.4 Iodine și TSH excess.....	19
1.6.2.5 Genetic factors.....	20
<b>1.7 GRAVES-BASEDOW DISEASE' S TREATMENT.....</b>	<b>22</b>
<b>1.7.1 HYPERTHYROIDISM MANAGEMENT.....</b>	<b>23</b>
1.7.1.1 Antithyroid medication.....	23
1.7.1.2 Strumectomy.....	25
1.7.1.3 Radioactive Iodine.....	28
<b>1.7.2 OPHTHALMOPATHY'S MANAGEMENT.....</b>	<b>30</b>
1.7.2.1 Glucocorticoids.....	30
1.7.2.2 Orbital radiotherapy.....	34
1.7.2.3 Orbital radiotherapy and glucocorticoids.....	35
1.7.2.4 Somatostatine analogs.....	36
1.3.2.5 Citokine antagonists.....	39
1.7.2.5 Antioxidants.....	41
1.7.2.6 Plasmaferesis.....	41
1.7.2.7 PPAR- $\gamma$ antagonists.....	42
1.7.2.8 Colchicine.....	42
1.7.2.9 Thyrozin kinase inhibitors.....	42
<b>1.7.3 SURGERY IN GRAVES' OPHTHALMOPATHY.....</b>	<b>43</b>
1.7.3.1 Orbital decompression.....	44
1.7.3.2 Ocular muscles surgery.....	45
1.7.3.3 Lid surgery.....	46
<b>1.8 OPHTHALMOPATHY PREVENTION.....</b>	<b>47</b>
<b>CAPITOLUL 2. PERSONAL CONTRIBUTION.....</b>	<b>50</b>
<b>2.1 HYPOTHESIS.....</b>	<b>51</b>
<b>2.2 MATERIAL AND METHODS.....</b>	<b>52</b>
2.2.1 Diagnosis and evaluated parameters.....	53
2.2.2 Groups description.....	59

2.3 STATISTIC ANALYSIS .....	62
2.4 RESULTS.....	63
2.4.1 Effects of the Methylprednisolone intravenous therapy evaluation in patients with Graves' ophthalmopathy.....	70
2.4.2 Effects of the orbital radiotherapy evaluation in patients with Graves' ophthalmopathy.....	82
2.4.3 Effects of the associated therapy (Methylprednisolone and orbital radiotherapy) evaluation in patients with Graves' ophthalmopathy.....	96
2.4.4 Effects of the Cyclosporine therapy evaluation in patients with Graves' ophthalmopathy.....	110
2.4.5 The course of Graves' ophthalmopathy in smoking and non-smoking patients.....	124
2.4.6 The course of Graves' ophthalmopathy in female and male patients.....	144
2.5 DISCUSSIONS.....	149
2.5.1 The effects of Methylprednisolone intravenous therapy in patients with Graves' ophthalmopathy.....	149
2.5.2 The effects of orbital radiotherapy in patients with Graves' ophthalmopathy.....	153
2.5.3 The effects of associated therapy (Methylprednisolone and orbital radiotherapy) in patients with Graves' ophthalmopathy.....	156
2.5.4 The effects of Cyclosporine therapy in patients with Graves' ophthalmopathy.....	159
2.5.5 Efficiency comparison of intravenous therapy with Methylprednisolone, orbital radiotherapy, associated therapy (Methylprednisolone and orbital radiotherapy) and Cyclosporine in patients with Graves' ophthalmopathy.....	162
2.5.6 The course of Graves' ophthalmopathy in smoking and non-smoking patients.....	166
2.5.7 The course of Graves' ophthalmopathy in females and males.....	169
2.6 CONCLUSIONS.....	171
2.7 ABBREVIATIONS.....	174
REFERENCES.....	175

**Keywords:** Graves' ophthalmopathy, Methylprednisolone, orbital radiotherapy, associated therapy, Cyclosporine, thyrotropin receptor antibody, thyroid peroxidase antibody, clinical activity score.

## **1. PRESENT STATE OF KNOWLEDGE**

Graves-Basedow disease is an autoimmune disease. In the last years the knowledge regarding etiopathogenic mechanisms have substantially improved(1,2,3,4). Although the hyperthyroidism pathophysiological mechanisms are well known, we know too little about the causes of the disease and fewer about the non - thyroid issues of the disease: ophthalmopathy and pretibial myxedema(5,6,7).

Major antigen involved in the disease pathogenesis is thyrotropin receptor. This is located in the basal membrane of the thyroid follicle(8,9,10). Thyrotropin receptors have been identified in other cells: fibroblasts, osteoclasts, lymphocytes, muscular cells, pituitary cells. The thyrotropin

receptor's gene is located in 14q31 chromosome(11). The receptor structure consists in 7 helical hydrophobic transmembranar regions and is a part of the great family of G receptors (subgroup B). TSHR consists in two regions  $\alpha$  and  $\beta$  that are linked by disulfide brigdes. It seems that region  $\alpha$  is the one that is presented to major class II histocompatibility complex molecules(1,2). This is the trigger that activates specific cell T CD4+ antigen who escaped thymus and peripheral negative selection mechanisms. Consequence of this activation is the production of thyrotropin receptor antibodies and disease onset(12,13).

Thyrotropin receptor antibodies have been discovered by Adam and Purves in 1956 and this antibodies represents the main etiopathogenic mechanism of the Graves' disease. These antibodies bind to TSH receptors, activates adenylate cyclase, induce thyroid hypertrophy and hyperplasia, increases vascularization and increasis rate of synthesis of thyroid hormones(12,14,15).

Running events leading to the initiation and the progresion of Graves' ophthalmopathy are complex. In the presence of a immunological permissive state, an thyroid injury can lead to the initiation of the autoimmune thyroid disease. These injuries may be represented by various factors such as chronic lymphocytic thyroiditis, smoking, external radiation, some drugs (eg. Lithium), radioactive iodine. Following lesions of the thyroid issued a series of thyroid antigens leading to activation of autoreactive CD4+ T lymphocytes, resulting in an amplification of both the humoral and of the cell immune response, directed against antigens such as represented by the TSH receptor, thyroglobulin and thyroid peroxidase. Circulating activated T lymphocytes infiltrate orbit probably as a result of stimulation of fibroblasts by lymphocyte adhesion molecules following interaction with circulatory lymphokines or immunoglobulins. Presenting cross-reactive antigens by thyro-orbital macrophages and retroorbital fibroblasts causes further activation of the local autoimmune response(14,15).

Activated T lymphocytes synthesize and release cytokines that lead to the stimulation of the fibroblasts proliferation and release of GAG(14,15). Intense lymphocytes infiltration, proliferation of the fibroblasts and perimissial edema causes orbital volume changes that lead to the appearance of exophthalmia, exposure keratitis, venous compression, followed in addition by congestion and edema(16). Folowing varying degrees of irreversible damage to extraocular muscles and possibly from secondary immune response directed against eye muscles antigens, perimissiale conective tissue fibrosis occurs(16,17,18,19,20).

Graves' disease therapeutic management includes hyperthyroidism (made by antithyroid medication, radioactive iodine and total or subtotal thyroid surgery) and ophthalmopathy's management(1). Ophthalmopathy's treatment is complex and will take into account the state of the disease, the severity of ocular manifestations and thyroid functional status. Severe ophthalmopathy is a major therapeutic challenge because the available treatments provide unsatisfactory results in more



than one third of cases. Classic medical management of Graves' ophthalmopathy includes therapy with corticosteroids and orbital radiotherapy, used alone or in combination, but other treatment means have been proposed, including Cyclosporine(1,2,3).

At the time of onset of this study were relatively few publication about the use of Cyclosporine in the treatment of Graves' ophthalmopathy and development of TSH receptor antibodies from such therapy. One reason is that this medication has a number of side effects that limited its usefulness. Studies have shown that maintenance doses between 5-7.5 mg/kg limited the occurrence of toxic effects, while maintaining the beneficial effects of the drug.

## **2. PERSONAL CONTRIBUTIONS.**

The part of personal contributions is divided into six chapters corresponding to six different studies of the therapies applied in Graves' ophthalmopathy and a comparative assessment of the effectiveness of ttherapy in smokers and nonsmokers and women and men, being preceded by summarizing the assumptions, objectives, materials and methods.

### **2.1 Effects of the Methylprednisolone intravenous therapy evaluation in patients with Graves' ophthalmopathy.**

**Aim:** Exophthalmy's assess progress, the size of extraocular muscles, the clinical activity score and antibodies titres (TRAb and ATPO) in patients undergoing Methylprednisolone intravenous pulse.

**Methods:** 40 patients with Graves' ophthalmopathy in which 20 smokers an 20 non-smokers, who received intravenous pulse Methylprednisolone in doses of 500 mg/day for 6 days or 1 g/day for 3 days, in consecutive or alternate days. The ophthalmopathy's evaluation was performed using clinical activity score (CAS) to determine disease activity, the Hertel exophthalmometry for exophthalmy's measurement and orbital ultrasonography to measure extraocular muscles dimensions. I determinated the titres of TSH receptor antibodies (TRAb) and antithyroid peroxidase antibodies (ATPO). All patients were assessed at 0, at 3 and 6 months after starting therapy.

**Results:** In the first 3 months I have notices a decrease in medial rectus muscle's size, without highlighting any significant change in lateral rectus muscle's size. In the next 3 months is remarkable the decrease in size of exophthalmy as both as medial and lateral rectus muscles. Following ophthalmopathy's clinical activity score showed a significant decrease in disease activity after Methylprednisolone intravenous administration.

I have followed ophthalmopathy's developments, the clinical activity score and antibodies titres comparing subgroups of smokers and non-smokers. There was a favorable evolution of exophthalmy and extraocular muscles in both smokers and non-smokers, with greater

values improvement in smokers. TRAb values declined but this evolution became significant only after 3 months of initiating therapy.

## **2.2 Effects of orbital radiotherapy evaluation in patients with Graves' ophthalmopathy.**

**Aim:** Exophthalmy's assess progress, the size of extraocular muscles, the clinical activity score and antibodies titres (TRAb and ATPO) in patients undergoing orbital radiotherapy.

**Methods:** 40 patients with moderate/severe ophthalmopathy of which 20 smokers and 20 non-smokers, who underwent orbital radiotherapy total dose of 10 Gy/orbit, applied in 10 sessions over a period of two weeks. Patients were evaluated at 0, at 3 and 6 months after starting therapy.

**Results:** Ophthalmopathy's assessment in patients undergoing orbital radiotherapy did not show any improvement in the first three months. The situation is changing in the next three months, when I noticed a decrease by 1.2 mm of exophthalmy, and extraocular muscles sizes decrease by 0.4 mm at 6 months for both muscles evaluated (medial and lateral rectus). In evolution we notice a positive effect of radiotherapy on clinical activity score, with significant improvements in disease activity in both groups, smokers and non-smokers.

Regarding antibody titres were shown better effects of radiation on ATPO titres with decreased antibody titers at 6 months. Orbital radiotherapy has minimal effect on TRAb. Radiation effects are visible only after 3 months of initiating therapy.

## **2.3 Effects of the associated therapy (Methylprednisolone and orbital radiotherapy) evaluation in patients with Graves' ophthalmopathy.**

**Aim:** Exophthalmy's assess progress, the size of extraocular muscles, the clinical activity score and antibodies titres (TRAb and ATPO) in patients undergoing associated therapy (Methylprednisolone and orbital radiotherapy).

**Methods:** 40 patients with moderate/severe Graves ophthalmopathy of which 20 smokers and 20 non-smokers. Methylprednisolone was administrated intravenous at doses of 500 mg/day for 6 days, or 1 g/day for 3 days, in consecutive or alternate days, and orbital radiotherapy was administrated in total dose of 10 gy/orbit, divided into 10 sessions over a period of 2 weeks.

**Results:** associated therapy is highly effective regarding ocular changes, resulting decreases of eyelid edema, of exophthalmy, improving ocular motility and activity score.

associated therapy is highly effective in terms of changes at orbital, eyelid edema resulting improvement has exoftalmiei, improved ocular motility, activity score. Exophthalmy decreases in 6 months by 1.9 mm. Like exophthalmy, improves the changes in the extraocular muscles, in six months the dimensions are smaller compared with basal values by 0.7 mm. Clinical activity score was assessed according to smoking and non-smoking status. In six months we observed reduction of clinical activity score in both subgroups of patients, but nonsmokers had a

fared better evolution than smokers. Comparison between smokers and non-smokers reveals a significantly better evolution of TRAb titers in non-smokers. ATPO titers were higher in non-smokers at baseline and after 6 months, but evolution was favorable, with lower antibody titers in both subgroups. The effects of these treatment become visible as early as 3 months after initiation of therapy, associated therapy having superior effects compared with single therapies.

#### **2.4 Effects of Cyclosporine therapy evaluation in patients with Graves' ophthalmopathy.**

**Aim:** Exophthalmy's assess progress, the size of extraocular muscles, the clinical activity score and antibodies titres (TRAb and ATPO) in patients undergoing Cyclosporine therapy.

**Methods:** 15 patients with Graves ophthalmopathy including 8 smokers and 7 non-smokers. Cyclosporine was administrated in doses of 200 mg/day for 2 months. Patients were monitorised for liver, kidney and hematological changes.

**Results:** In these patients there is a slight worsening of exophthalmy in the first three months, but without statistical significance. In the next 3 months shows a significant improvement of eye changes and decrease of exophthalmy by 1.7 mm and extraocular muscle size by 0.4 mm. A significant improvement was highlighted in ophthalmopathy' s clinical activity score. I also followed up ATPO and TRAb titers in smokers and non-smokers, but not show any significant change in terms of antibody titers. Smokers had higher values with a much less favorable evolution compared with nonsmokers. There were no severe side effects reported in patients treated with Cyclosporine.

#### **2.5 The course of Graves' ophthalmopathy in smoking and non-smoking patients.**

**Aim:** Exophthalmy's assess progress, the size of extraocular muscles, the clinical activity score and antibodies titres (TRAb and ATPO) in all smoking patients and those who quit smoking compared to non-smoking patients.

**Methods:** 167 atinets with Graves ophthalmopathy in which 83 smokers and 84 nnon-smokers. Patients underwent following therapies: Methylprednisolone intravenous pulse, orbital radiotherapy, associated therapy (Methylprednisolone and orbital radiotherapy) and Cyclosporine.

**Results:** At baseline, no differences were registered regarding exophthalmy measured by Hertel exophthalmometer and extraocular muscles size, although smokers had higher values, but without statistical significance. At the end of the 6 months follow-up, evolution was favorable to both smokers and non-smokers, with a decreasing of exophthalmy and extraocular muscles size, with improvement of clinical activity score, but with no significant differences between groups. Folllow-up antibodies titers were low in both cases, a development which tend to become evident after the third month in smokers. Overall the decrease was significant for both ATPO and TRAb titers. In non-smokers the decrease of antibodies values is obvious for TRAb ( $p=0.001$ ) as well as

for ATPO ( $p < 0.01$ ). Those who quit smoking had a fared better evolution compared with smokers, but their evolution has not equaled that of non-smokers, although the differences were not significant.

### **2.5 The course of Graves' ophthalmopathy in females and males.**

**Aim:** Exophthalmy's assess progress, the size of extraocular muscles, the clinical activity score and antibodies titres (TRAb and ATPO) in all female patients compared to male patients.

**Methods:** 135 patients with Graves ophthalmopathy, of which 110 are female and 25 male, undergoing following regimens: Methylprednisolone intravenous pulse, orbital radiotherapy, associated therapy and Cyclosporine therapy.

**Results:** Exophthalmy's values determined with Hertel exophthalmometer were higher in men compared to women (19.57 mm and 19.14 mm), after six months this difference became significant. Similar, extraocular muscles are more infiltrated and the disease activity has a higher score in men than women. There were no differences between antibodies titers in the this two groups.

### **3. CONCLUSIONS.**

1. Intravenous pulse with methylprednisolone has more pronounced benefits on the TSH receptor antibodies, clinical activity score and ophthalmopathy. The effects are visible as early as 3 months after therapy initiation.

2. Effects of orbital radiotherapy on patients with Graves' disease are good but they become visible after 3 months of radiation. Orbital radiotherapy has minimal effects on TSH receptor antibodies titers.

3. The association of intravenous Methylprednisolone and orbital radiotherapy is a effective option in patients with moderate/severe Graves' disease, and results in improvement of orbital changes, a lower level of disease activity and decreased antibodies titers, effects which are visible from the first 3 months after therapy initiation.

4. Cyclosporine therapy improves clinical activity score, decreases exophthamy and extraocular muscles size although it has minimal effect on antibodies titers, on a short term administration (two months). Its effects are visible only after 3 months.

5. Cyclosporine has better effects than intravenous glucocorticoids pulse on exophthalmy measured with Hertel exophthalmometer, but lower than the orbital radiotherapy and associated therapy (Methylprednisolone + orbital radiotherapy). On the extraocular muscles, Cyclosporine has similar effects as Methylprednisolone and better than orbital radiotherapy.

6. Antibodies titers are best influenced by associated therapy (Methylprednisolone + orbital radiotherapy) and single therapy.

7. The most effective therapy in Graves' ophthalmopathy is associated therapy (iv Methylprednisolone + radiotherapy), therapy that has benefic effects from the first three months on exophthalmia and extraocular muscles, improves clinical activity score and decreases antibodies titers (TRAb and ATPO).

8. Ophthalmopathy is more severe in smokers, evolving significantly lower compared to those who never smoke. There is a better improvement in antibodies titers (TRAb and ATPO) in non-smokers compared to smokers. Patients who quit smoking have fared better course of the disease compared to those who continued to smoke, but their risk did not equal the risk of those who never smoke.

9. Women have more higher incidence of the disease. Ophthalmopathy in women is less severe and the disease is better with a marked improvement in ocular changes compared to men.

#### 4. REFERENCES

20. Kronenberg H.M., et al. Graves' disease. Williams textbook of endocrinology, 2008;11(29): 337-367.
21. Gardner D.G. Shoback D. Greenspan's Basic and Clinical endocrinology. McGraw Hill Medical, 8th edition, 2007; 249-260.
22. Becker L.K. Principles and practice of endocrinology and metabolism. L.P. Lippincott Company, 3-rd edition on cd-rom, 2002:61.
23. Krassas G.E., Wiersinga W.M. Thyroid eye disease: current concepts and the EUGOGO perspective. *Thyroid*, 2005;4:1-28.
24. Teissier M.P., Lopez S. Thyroid-associated ophthalmopathy: physiopathology, endocrine status. *Journal francais d' ophthalmologie*, 2004;27(7):806-809.
25. Lutt J.R., Lim L.L., Phal P.M., et al. Orbital inflammatory disease. *Semin Arthritis Rheum*, 2008;37:207-222.
26. Char D.H. Thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol*, 1996;80:922-926.
27. Bartalena L., Tanda M.L. Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*, 2009;360:994-1001.
28. Johnson E.O., Kamilaris T.C., Calogero A.E., Gold P.W., Chrousos G.P. Experimentally-induced hyperthyroidism is associated with activation of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Endocrinol*, 2005;153:177-185.
29. Baker G., Mazziotti G., Von Ruhland C., Ludgate M. Reevaluating thyrotropin receptor-induced mouse models of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocrinology*, 2005;146(2):835-844.
30. Al-Awadhi A.M., Olusi S., Hasan E.A., Abdullah A. Serum concentration of cardiac troponin-I in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary Sjogren's syndrome and Graves' disease. *Singapore Med J*, 2007;48(9):847-849.
31. Busuttill B.E., Frauman A.G. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: the thyrotropin receptor is expressed in extraocular, but not cardiac, muscle tissues. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86(5):2315-2319.
32. Brokken L.J.S., Scheenhart J.W.C., Wiersinga W.M., Prummel M.F. Suppression of serum TSH by Graves' Ig: evidence for a functional pituitary TSH receptor. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86(10):4814-4817.
33. Epstein F.H. The thyrotropin receptor in thyroid disease. *New England Journal of Medicine*, 2008;337(23):1675-1681.
34. Bhattacharyya K., Coenen M.J., Bahn R.S. Thyroid transcription factor-1 in orbital adipose tissue: potential role in orbital thyrotropin receptor expression. *Thyroid*, 2005;15(5):422-426.
35. Radien P., Jordan N., Lefevre A., et al. Abnormal stimulation of the thyrotropin receptor during gestation. *Human reproduction update*, 2004;10(2):95-105.
36. Preissner C.M., Wolhuter P.J., Sistrunk J.W., Homburger H.A., Morris III J.C. Comparison of thyrotropin-receptor antibodies measured by for commercially available methods with a bioassay that uses fisher rat thyroid cells. *Clinical Chemistry*, 2003;49(8):1402-1404.

37. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H., et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91(9):3464-3470.
38. Zhang L., Baker G., Janus C.A., Paddon C.A., Fuhrer D., Ludgate M. Biological effect of thyrotropin receptor activation on human orbital preadipocytes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2006, 47(12):5197-5204.
39. Morgenthaler N.G., Ho Chin S., Minich W.B. Stimulating and blocking TSH-receptor autoantibodies from patients with Graves' disease and autoimmune hypothyroidism have very similar concentration, TSH-receptor affinity and binding sites. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;92(3):1058-1065.
40. Mysliwiec J., Kretowshi A., Stepień A., Mironczuk K., Kinalska I. Thyrotropin receptor antibodies detected by the human recombinant TBII assay - a surrogate marker for autoimmune activity in Graves' ophthalmopathy? *MedSci Monitor*, 2002;8(9):159-162.

## **Curriculum Vitae**

### **Personal information**

**Surname(s) / First name(s)** VOINA IOANA MARIA

**Birthplace** Alba-Iulia, Alba

**Date of birth** 28.08.1978

**Nationality** Romanian

**Gender** Female

### **Work experience**

**Dates** 2006-2010

**Occupation or position held** Specialty Registrar (Trainee) in endocrinology

**Main activities and responsibilities** Endocrinology Clinic

**Name and address of employer** Spitalul Clinic Județean de Urgență (Clinical County Hospital of Emergency), Cluj-Napoca

**Dates** 2005

**Occupation or position held** Intern (Foundation House officer)

**Name and address of employer** Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca (Clinical Municipal Hospital)

### **Education and training**

**Dates** 2005-2009

**Title of qualification awarded** PhD

**Principal subjects/occupational skills covered** Endocrinology, Graves ophthalmopathy

**Name and type of organization providing education and training** "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca

**Dates** 1998-2004

**Name and type of organization providing education and training** "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca

**Principal subjects/occupational skills covered** Trained as a medical doctor

**Title of certification awarded** Physician

**Dates** 1993-1997

**Name and type of organization** "Titu Maiorescu" College, Aiud

**Principal subjects/occupational skills covered** Biology and chemistry

**Title of certification awarded** Bachelor Degree

**Native language** Romanian

**Personal skills and competences**

**Other language(s)** English, French, Spanish

Self-assessment  
European level (\*)

**English**

**French**

**Spanish**

<b>Understanding</b>				<b>Speaking</b>				<b>Writing</b>	
Listening		Reading		Spoken interaction		Spoken production			
C1	Advanced	C1	Advanced	C1	Advanced	C1	Advanced	C1	Advanced
B1	Medium	B1	Medium	B1	Medium	A1	Elementary	B1	Medium
A1	Elementary	A1	Elementary	A1	Elementary	A1	Elementary	A1	Elementary

(\*) *Common European Framework of Reference for Languages*

**Skills and competences**

Endocrine ultrasonography

Trained to use Lunar Achilles Express for bone densitometry

**Other**

Endocrinology Specialist

**Professional Activities**

Sinaia 2006, Thyroid ultrasonography training course

Cluj-Napoca, 2007, Endocrine ultrasonography training course

Cluj-Napoca 2008, Radio-imagistic diagnosis of osteoporosis- training course

Cluj-Napoca 2009, Dual X-ray absorptiometry diagnosis for osteoporosis.

**Publications**

Voina I.M., Pop G.D., Ghervan C., Georgescu C. et al. „Efectul diferitelor scheme terapeutice în terapia oftalmopatiei Graves – studiu clinic comparativ”(The effect of different therapeutic schemes in Graves’ ophthalmopathy – clinical comparative study). Revista română de Endocrinologie și Metabolism, Iași, 2009, 8(4):7-17.

Voina I.M., Duncea I., Pop G.D., et al. „Short course Cyclosporine treatment in Graves’ ophthalmopathy”. Clujul Medical, Cluj-Napoca, 2010, 83(3):513-518.

**Membership**

Romanian Clinical Endocrinology Association

Romanian Psychoneuroendocrinology Society