

10

โรคตาโปนจากไทรอยด์
(thyroid eye disease)

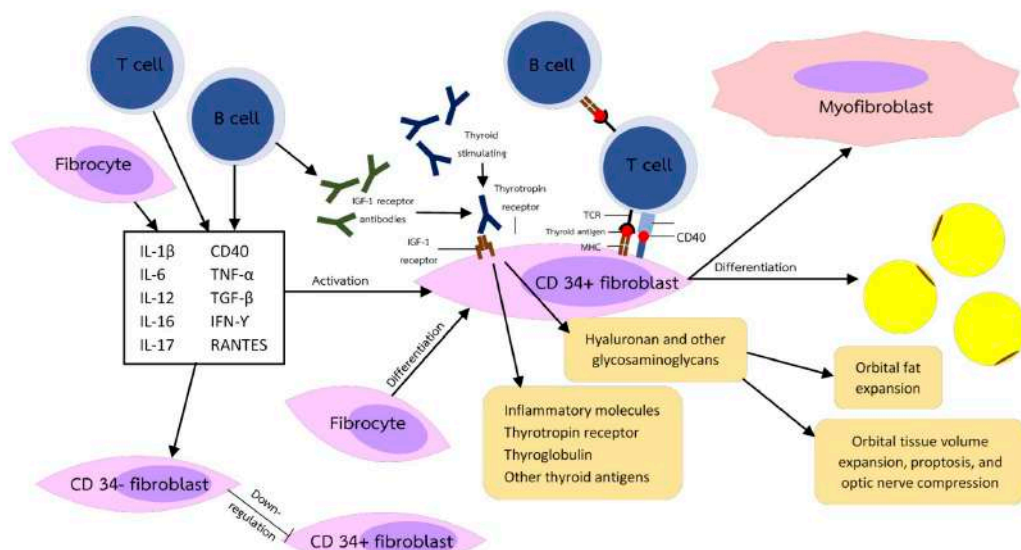
นิธิพัฒน์ สันคุษฎี
ปณัฏคา ศร้งอมวงัญ

โรคตาโปนจากไทรอยด์ [thyroid eye disease (TED) หรือ Graves’ orbitopathy (GO) หรือ thyroid-associated orbitopathy (TAO)] เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์ประมาณ 210 รายต่อประชากรหนึ่งล้านรายต่อปี⁽¹⁾ โรคนี้เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากภูมิต้านเนื้อเยื่อตนเองผิดปกติ (autoimmune disease) ที่พบได้มากถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่เป็น Graves’ disease⁽²⁾ โดยพบอาการทางตาที่ระดับความรุนแรงน้อย ปานกลาง และรุนแรง อยู่ที่ร้อยละ 20.0, 5.8, และ 0.3 ตามลำดับ⁽³⁾ ส่วนใหญ่อาการทางตาจากโรคไทรอยด์มักเกิดในช่วง 18 เดือนก่อนหรือหลังอาการไทรอยด์เป็นพิษ ผู้ป่วยโรคตาโปนไทรอยด์ ร้อยละ 13.4, 43, และ 43.6 มีอาการทางตาเกิดก่อน เกิดพร้อม และเกิดหลังอาการไทรอยด์เป็นพิษตามลำดับ⁽⁴⁾

กลไกการเกิดโรค⁽⁵⁻⁷⁾

ในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการที่มี antigen ที่เหมือนกันระหว่างต่อมไทรอยด์ และเนื้อเยื่อรอบตา เช่น thyrotropin receptor เมื่อ macrophage นำเสนอ antigen ดังกล่าวให้กับ T-cell ทำให้มีการสร้าง cytokine และ chemokine ต่าง ๆ มากกระตุ้น orbital fibroblast ทำให้เกิดโรคตาโปนจากไทรอยด์ขึ้น

ในระยะแรกของการดำเนินโรค activated T helper cell จะสร้าง interferon- γ , tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β (IL-1 β), IL-2, IL-4, IL-5, และ IL-10 ออกมามากขึ้น ซึ่งจะทำงานร่วมกับ IL-1 ที่สร้างมาจาก resident fibroblast และ macrophage ทำให้เกิดการกระตุ้น CD34 positive orbital fibroblast ให้สร้างสาร glycosaminoglycans เช่น hyaluronan มากขึ้น นอกจากนี้ CD4 T-cell สามารถใช้ CD40 ligand (CD154) จับกับ CD40 ที่อยู่บน orbital fibroblast ได้โดยตรง ทำให้ orbital fibroblast สร้าง IL-1 และ IL-6 ออกมาเพิ่มมากขึ้น และยังพบว่า orbital fibroblast สามารถสร้าง interleukin-16 และ RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้น activated T cell ให้เข้ามาบริเวณเนื้อเยื่อรอบดวงตามากยิ่งขึ้น (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. แสดงกลไกการเกิดภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์

IL-1 β : interleukin-1 β , IL-6: interleukin-6, IL-12: interleukin-12, IL-16: interleukin-16, IL-17: interleukin-17, TNF- α : tumor necrosis factor α , TGF- β : tumor growth factor β , IFN- γ : interferon γ , RANTES: regulated upon activation, normal T-cell expressed and presumably secreted, IGF-1: insulin growth factor-1, TCR: T cell receptor, MHC: major histocompatibility complex

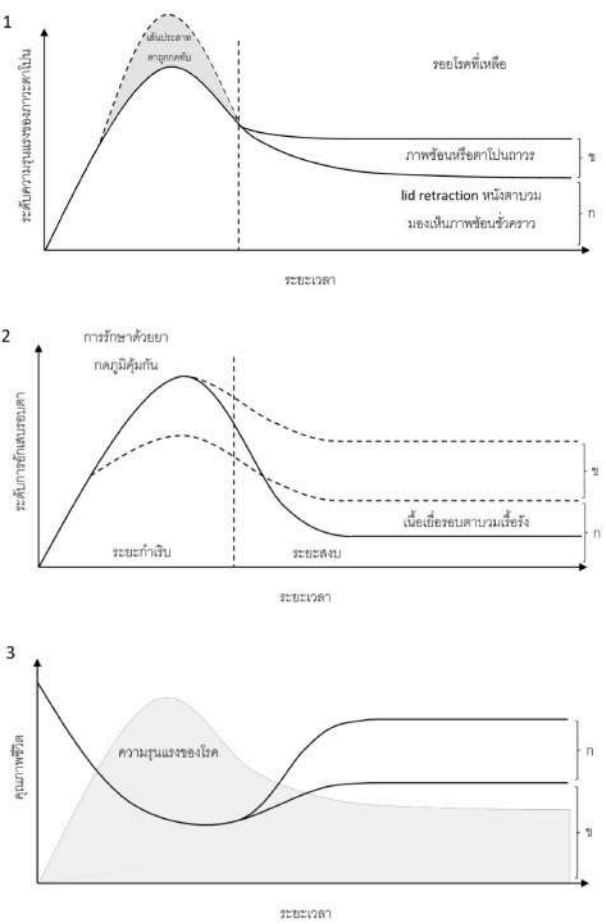
ในระยะที่โรคกำเริบ orbital fibroblast จะมีการแสดงออกของ insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor และ thyrotropin receptor มากขึ้น⁽⁸⁻¹⁰⁾ เมื่อถูกกระตุ้นด้วย IGF-1 และ thyroid stimulated immunoglobulin orbital fibroblast จะหลั่ง IL-6, macrophage chemoattractant protein-1, และ transforming growth factor- β (TGF- β) ซึ่งสารเหล่านี้จะกระตุ้น T cell lymphocyte ให้เข้ามาบริเวณเนื้อเยื่อรอบดวงตามากขึ้น และจับกับ orbital fibroblast ทำให้ orbital fibroblast สร้าง hyaluronan และ prostaglandin E₂ เพิ่มขึ้น และกระตุ้นให้มีการเปลี่ยน preadipocyte ซึ่งจัดเป็น orbital fibroblast ชนิดหนึ่ง ให้กลายเป็น mature adipocyte มากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ IL-6 ยังกระตุ้นให้ orbital fibroblast เพิ่ม thyroid stimulating hormone (TSH) receptor ที่ผิวเซลล์ของ orbital fibroblast มากขึ้นอีกด้วย⁽¹¹⁻¹⁴⁾ ซึ่ง cytokines, hyaluronan และ mature adipocyte เหล่านี้ เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการอักเสบ และการขยายตัวของเนื้อเยื่อรอบดวงตาในผู้ป่วยโรคตาโปนจากไทรอยด์⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

Orbital fibroblast ยังสร้าง TGF- β ซึ่งจะกระตุ้น Thy-1 (CD90) positive orbital fibroblast ให้กลายเป็น myofibroblast ซึ่งมีหน้าที่ในการทำให้เกิดเนื้อเยื่อพังผืดในระยะท้ายของโรค ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาจะส่งผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อลูกตาอย่างถาวรได้

อาการและอาการแสดง

อาการทางตาจากโรคไทรอยด์เกิดจากการขยายตัวของกล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และเนื้อเยื่อไขมันที่อยู่รอบดวงตา ทำให้เกิดการบวมแดงบริเวณเปลือกตา และเยื่อบุตา ตาโปน เห็นภาพซ้อน และหากไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดแผลบริเวณกระจกตา หรือเส้นประสาทตาถูกกดทับจนทำให้ตาบอดได้⁽⁷⁾

การดำเนินโรคของโรคตาโปนจากไทรอยด์ ในระยะเริ่มแรกจะมีการอักเสบของเนื้อเยื่อรอบดวงตา หลังจากนั้นตามด้วยระยะคงตัว (phase of stabilization) ระยะทำยาอาการอักเสบรอบดวงตาจะดีขึ้นได้เอง และตามมาด้วยการเกิดเนื้อเยื่อพังผืด การดำเนินโรคทั้งหมด เรียกว่าการดำเนินโรคแบบ Rundle's curve ดังแสดงในรูป 2⁽¹⁹⁾ การรักษาในช่วงแรกของการดำเนินโรคมุ่งเน้นไปที่การรักษาภาวะอักเสบ ในขณะที่หากเกิดเนื้อเยื่อพังผืดแล้ว การรักษาหลักคือการผ่าตัด (rehabilitative surgery)



รูปที่ 2. กราฟ 1 แสดงการดำเนินโรคแยกตามความรุนแรงของภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ตามการดำเนินโรคแบบ Rundle's model เส้นประแสดงความรุนแรงของโรคที่มีผลต่อการมองเห็นซึ่งมักตอบสนองดีต่อการผ่าตัดขยายเข้าตาอย่างเร่งด่วน รอยโรคที่เหลือสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ตอบสนองได้ดี (ก) และไม่ดี (ข)

กราฟ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของการอักเสบรอบดวงตาที่สัมพันธ์กับการให้ยากดภูมิคุ้มกัน แบ่งตามการตอบสนองดี (ก) และการตอบสนองไม่ดี (ข) ถึงแม้ว่าการอักเสบของเนื้อเยื่อรอบตาจะเข้าสู่ระยะสงบแล้ว ในผู้ป่วยบางรายจะยังพบภาวะเนื้อเยื่อรอบตาบวมเรื้อรังได้

กราฟ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิตที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค และการตอบสนองที่ดี (ก) และไม่ดี (ข) ต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ด้วยสมมติฐานว่าคุณภาพชีวิตจะแปรผกผันกับรอยโรคที่เหลือ ดังแสดงในกราฟที่ 1

ความรุนแรงของโรค⁽²⁰⁾

ในปัจจุบันการประเมินความรุนแรงของโรคโรคไทรอยด์ยึดตามแนวทางของ European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) ปี พ.ศ. 2564⁽²⁰⁾ ซึ่งต้องประเมินผู้ป่วยใน 2 หัวข้อ ได้แก่

1. ความรุนแรงของโรค (severity)
2. ความอักเสบของตา (activity) โดยดูจาก clinical activity score (CAS)

ความอักเสบของตา (activity) ตาม CAS

1. มีอาการปวดตา (spontaneous retrobulbar pain)
2. มีอาการปวดเมื่อยเมื่อกลอกตา (pain on attempted upward or downward gaze)
3. เปลือกตาแดง (redness of eyelids)
4. เยื่อぶตาแดง (redness of conjunctiva)
5. เปลือกตาบวม (swelling of eyelids)
6. เยื่อぶตาบวม (swelling of conjunctiva, chemosis)
7. เนื้อเยื่อหัวตาบวม (swelling of caruncle or plica)

โดยหากมีคะแนนรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ขึ้นไป ถือเป็นกลุ่มที่มีการอักเสบ (active GO) ที่ควรต้องได้รับการรักษา

ความรุนแรงของโรค (severity) ตาม EUGOGO แบ่งออกได้เป็น 3 ระดับ

- **ระดับน้อย (mild)** คือมีการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อรอบเบ้าตา แต่ไม่มากจนมีผลต่อชีวิตประจำวันของผู้ป่วย และมีอย่างน้อย 1 ใน 5 ข้อดังต่อไปนี้

1. Lid retraction น้อยกว่า 2 มม.
2. Mild soft tissue involvement
3. Exophthalmos น้อยกว่า 3 มม.
4. ไม่มีอาการมองเห็นภาพซ้อน หรือมีอาการเพียงชั่วคราว
5. Corneal exposure ที่ตอบสนองต่อยาหยอดตาที่ให้ความชุ่มชื้น (lubricants)

- **ระดับปานกลางถึงมาก (moderate to severe)** คือมีการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อรอบเบ้าตา รุนแรงจนมีผลต่อชีวิตประจำวันของผู้ป่วย แต่ยังไม่มีการมองเห็น และมียาอย่างน้อย 2 จาก 4 ข้อดังต่อไปนี้

1. Lid retraction ตั้งแต่ 2 มม. ขึ้นไป
2. Moderate or severe soft tissue involvement
3. Exophthalmos ตั้งแต่ 3 มม. ขึ้นไป
4. มองเห็นภาพซ้อน

- **ระดับมีผลต่อการมองเห็น (sight-threatening)** คือ มีการลดลงของการมองเห็น โดยเกิดจาก 2 สาเหตุ

1. ตาโปนจนหลับตาไม่สนิทเกิดแผลบริเวณกระจกตา (exposure keratitis)
2. กล้ามเนื้อตาใหญ่กดทับเส้นประสาท (optic nerve compression, dysthyroid optic neuropathy)

การรักษา

การรักษาโรคตาโปนจากไทรอยด์ต้องทำควบคู่กับการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษ โดยเป้าหมายคือให้ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ลดลงสู่ระดับปกติ และหลีกเลี่ยงการทำให้เกิด iatrogenic hypothyroidism

การรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษด้วยวิธีการรับประทานยาต้านไทรอยด์ และการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ไม่ได้มีผลต่อการเกิดหรือความรุนแรงของภาวะตาโปนจากไทรอยด์ แต่ในกรณีการกลืนรังสีไอโอดีนนั้นอาจจะกระตุ้นให้มีการอักเสบรุนแรงมากขึ้นในผู้ที่มีภาวะตาโปนจากไทรอยด์ หรือ ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคตาโปนจากไทรอยด์ เช่น ในคนที่สูบบุหรี่ ระดับ TSH receptor autoantibodies (TSHR-Ab) มีระดับสูง เป็นต้น โดยในกลุ่มนี้แนะนำให้รับประทานสเตียรอยด์เพื่อป้องกัน (steroid prophylaxis) โดยพิจารณาตามปัจจัยเสี่ยง ในรายที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) ดังที่กล่าวข้างต้น พิจารณาให้ prednisolone 0.3-0.5 มก./กก./วัน และค่อย ๆ ลดปริมาณยาลง และหยุดยาใน 3 เดือน ในรายที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk) ให้ prednisolone 0.1-0.2 มก./กก./วัน และค่อย ๆ ลดปริมาณยาลง และหยุดยาใน 6 สัปดาห์

แนวทางของ EUGOGO ปี พ.ศ. 2564 แนะนำการรักษาไทรอยด์เป็นพิษในผู้ที่มีโรคตาโปนจากไทรอยด์ ตามตารางที่ 1⁽²⁰⁾

ตารางที่ 1. คำแนะนำแนวทางการรักษาไทรอยด์เป็นพิษในผู้ที่มีโรคตาโปนจากไทรอยด์⁽²⁰⁾

ระดับความรุนแรง	การอักเสบ	การรักษาไทรอยด์เป็นพิษที่แนะนำ
น้อย	ไม่อักเสบ	เลือกการรักษาได้ทั้ง 3 วิธี ในกรณีกลืนรังสีไอโอดีน ไม่จำเป็นต้องให้ steroid prophylaxis
	อักเสบ	รับประทานยาต้านไทรอยด์ และ การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ในกรณีกลืนรังสีไอโอดีน ต้องให้ร่วมกับ steroid prophylaxis
ปานกลางถึงมาก	ไม่อักเสบ	รับประทานยาต้านไทรอยด์ และ การผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ในกรณีกลืนรังสีไอโอดีน แนะนำ steroid prophylaxis เฉพาะ ในรายที่มีความเสี่ยงสูง
	อักเสบ	รับประทานยาต้านไทรอยด์จนกว่าอาการทางตาดีขึ้น
มีผลต่อการมองเห็น	ไม่อักเสบ/อักเสบ	รับประทานยาต้านไทรอยด์จนกว่าอาการทางตาดีขึ้น

ในการรักษาโรคตาโปนจากไทรอยด์ แนวทางในการรักษาขึ้นกับการดำเนินโรคและความรุนแรงของโรคตามที่ได้กล่าวข้างต้นตามแนวทางของ EUGOGO ปี พ.ศ. 2564⁽²⁰⁾ แนวทางการรักษาดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

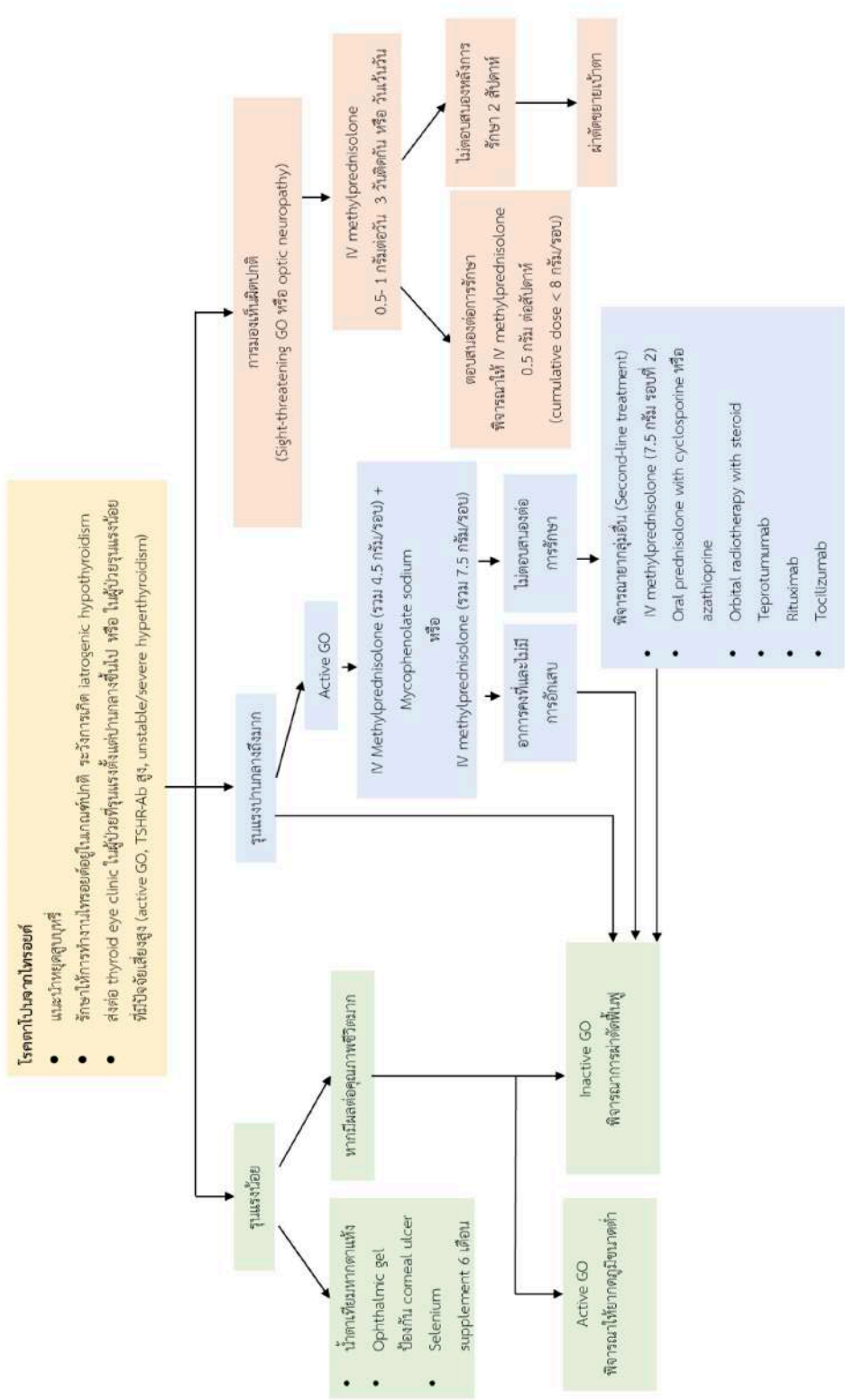
การให้การรักษาในกลุ่มความรุนแรงน้อย (mild TED) และ อยู่ในระยะสงบ (inactive)

การรักษาหลัก ได้แก่ การควบคุมการทำงานของไทรอยด์ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ หยุดสูบบุหรี่ ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่ เช่น การให้น้ำตาเทียม หรือ ointment ร่วมกับการตรวจติดตามอาการทางตาอย่างใกล้ชิด⁽²¹⁾

การให้การรักษาในกลุ่มความรุนแรงน้อย (mild TED) และอยู่ในระยะกำเริบ (active)

การรักษาใกล้เคียงกับการรักษาในกลุ่มความรุนแรงน้อย และอยู่ในระยะสงบ ร่วมกับการพิจารณาให้ selenium ซึ่งจะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิต และทำให้อาการทางตาดีขึ้นได้

ในผู้ป่วยที่ภาวะตาโปนจากไทรอยด์รบกวนคุณภาพชีวิตอย่างรุนแรง และความเสี่ยงจากการได้รับยากดภูมิต่ำ อาจพิจารณาให้ยากดภูมิ เช่นเดียวกับกลุ่มที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมากได้ในระยะที่มีการกำเริบของโรค และผ่าตัดเพื่อฟื้นฟู (rehabilitative surgery) เมื่อโรคเข้าสู่ระยะสงบ⁽²¹⁾



แผนภูมิที่ 1. แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคตาโปนจากไทรอยด์

GO: Graves' ophthalmopathy, TSHR-Ab: thyroid-stimulating hormone receptor antibodies, IV: intravenous

Selenium

จากการศึกษา randomized controlled trial⁽²²⁾ ในการรักษาผู้ป่วยตาโปนจากโรคไทรอยด์ความรุนแรงน้อย และได้รับการวินิจฉัยภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์มาไม่เกิน 18 เดือน ด้วย sodium selenite 100 ไมโครกรัมต่อวัน ซึ่งประกอบด้วย elemental selenium 93.6 ไมโครกรัม เป็นระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย selenium มีคุณภาพชีวิตที่ดีเพิ่มขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งในกลุ่มที่ได้ selenium ยังพบว่ามีส่วนผู้ป่วยที่มีอาการทางตาดีขึ้น โดยประเมินจากระยะห่างระหว่างเปลือกตา, เนื้อเยื่อรอบดวงตา, อาการตาโปน และการกลอกตา คิดเป็นร้อยละ 61 เปรียบเทียบกับร้อยละ 36 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ซึ่งอาการทางตาที่ดีขึ้นนี้ยังคงอยู่ แม้หยุดยา selenium ไปเป็นเวลา 12 เดือน นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ selenium มีอัตราการเพิ่มระดับความรุนแรงของอาการทางตา น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 26) โดยจากการศึกษาไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย selenium

อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวทำขึ้นในทวีปยุโรปหลายประเทศที่ประชากรมีภาวะขาด selenium อยู่เดิม ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลการรักษาของ selenium ต่อภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ในบริเวณที่ประชากรไม่มีการขาด selenium รวมถึงประเทศไทย

การให้การรักษาในกลุ่มความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก และอยู่ในระยะกำเริบ (Moderate-to-Severe and Active TED)

การให้การรักษาอันดับแรก (first-line treatment) คือ การให้ corticosteroid จากการศึกษาระบาดวิทยา^(23, 24) พบว่าการให้ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำมีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่า oral prednisolone (อัตราการตอบสนองร้อยละ 74 เปรียบเทียบกับร้อยละ 51) อีกทั้งยังมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า (ร้อยละ 56 เปรียบเทียบกับร้อยละ 81) โดยแนะนำให้ใช้ methylprednisolone ขนาด 500 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ หลังจากนั้นตามด้วยขนาด 250 มก. ทุกสัปดาห์เป็นระยะเวลาอีก 6 สัปดาห์ (ขนาดยารวม 4.5 กรัม) การให้ methylprednisolone ขนาดยารวม 4.5 กรัม ภายในระยะเวลารวม 4 สัปดาห์ พบว่าอัตราการตอบสนองต่ำกว่าการให้ที่ระยะเวลารวม 6 สัปดาห์ (ร้อยละ 41 เปรียบเทียบกับร้อยละ 77) อีกทั้งยังมีผลข้างเคียงมากกว่า⁽²⁵⁾

การศึกษา randomized controlled trial⁽²⁶⁾ ที่ศึกษาถึงขนาดยาที่เหมาะสมของ methylprednisolone โดยเปรียบเทียบขนาดยารวม 7.47 กรัม, 4.98 กรัม, และ 2.25 กรัมของ methylprednisolone แบ่งให้ในระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในกลุ่มคนไข้ภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ ชนิดรุนแรงปานกลางถึงมาก พบว่าขนาดยาทั้ง 3 ขนาดสามารถลดการอักเสบของตาได้ทั้งหมด โดยมีอัตราการตอบสนองสูงสุดในกลุ่มที่ได้ขนาดยารวม 7.47 กรัม (ร้อยละ 52, ร้อยละ 35, และร้อยละ 28 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้ methylprednisolone ที่ขนาดยารวมสูงสุด มีอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงชนิดรุนแรงจาก corticosteroid สูงกว่ากลุ่มที่ได้ขนาดยารวมระดับปานกลางและต่ำ นอกจากนี้ยังพบว่าการกำเริบของโรคซ้ำหลังหยุดพบได้ประมาณ ร้อยละ 12 (ร้อยละ 13 ในกลุ่มที่ได้ขนาดยารวมสูง, ร้อยละ 7 ในกลุ่มที่ได้ขนาดยารวมปานกลาง, และร้อยละ 11 ในกลุ่มที่ได้ขนาดยารวมต่ำ) มีการศึกษาการรักษาภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ด้วยการฉายแสงบริเวณตา

ร่วมกับการให้ corticosteroid เปรียบเทียบกับการให้ corticosteroid เพียงอย่างเดียว พบว่าการฉายแสงร่วมด้วยจะให้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าการให้ corticosteroid แต่เพียงอย่างเดียว^(10,11) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษา randomized controlled trial ที่ศึกษาผลของการฉายแสงเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคตาโปนจากโรคไทรอยด์

Corticosteroid ให้ผลการรักษาที่ดีต่อการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อรอบดวงตา (อาการบวม และแดงของเปลือกตา และอาการตาแดง) รวมถึงการมองเห็นภาพซ้อน อย่างไรก็ตามในแง่ของการรักษาภาวะตาโปนยังให้ผลการรักษาที่ไม่ดีมากนัก⁽⁷⁾ อีกทั้งการให้ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ มีผลข้างเคียงที่รุนแรง มีรายงานการเกิดภาวะตับวายเฉียบพลัน รวมไปถึงทำให้เสียชีวิตจากตับวายได้ (fatal liver failure)^(27, 28) ซึ่งปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงจาก methylprednisolone ได้แก่ ขนาดยา methylprednisolone ที่มากกว่า 750 มก. ต่อการให้ 1 ครั้ง, ขนาดยารวมที่มากกว่า 8-8.5 กรัม, การให้ methylprednisolone แบบติดต่อกัน (consecutive-day regimen), อายุที่มากกว่า 53 ปี และการมีภาวะตับอักเสบอยู่เดิมก่อนให้เริ่มการรักษา^(29, 30) มีการศึกษาการให้ methylprednisolone ในผู้ป่วยที่มีอาการทางตาจากโรคไทรอยด์ 1,045 ราย พบมีอัตราการเกิดความพิการ และเสียชีวิตจาก methylprednisolone ร้อยละ 6.5 และร้อยละ 0.57 ตามลำดับ โดยสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากภาวะตับวายเฉียบพลัน และสาเหตุการเกิดความพิการ ได้แก่ ภาวะหัวใจวายจากความดันโลหิตสูงรุนแรง หลอดเลือดหัวใจอุดตัน และภาวะตับอักเสบ⁽³¹⁾

ข้อห้ามในการให้ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ ตับอักเสบ (ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ), ภาวะไวรัสตับอักเสบ, ความดันโลหิตสูงรุนแรง, เบาหวานที่ยังไม่สามารถควบคุมได้, โรคร่วมทางหัวใจและหลอดเลือด และ ต้อหิน⁽³¹⁾ ในผู้ป่วยที่ได้ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำที่ขนาดยาไม่เกิน 8 กรัม ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาต่อ ยกเว้นผู้ป่วยที่มีการกดทับของเส้นประสาทตาที่เกิดจากโรคไทรอยด์ (dysthyroid optic neuropathy) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ ควรได้รับการตรวจการทำงานของตับ, ระดับน้ำตาลในเลือด และความดันโลหิตทุกเดือน การให้ methylprednisolone ที่ขนาดยา 4.5 กรัม นั้น พบว่าไม่มีการกด hypothalamic-pituitary-adrenal axis เลย ในผู้ป่วย 32 รายที่ได้รับการทดสอบด้วย adrenocorticotrophic hormone stimulation test (โดยใช้ปริมาณยา 250 ไมโครกรัมในการทดสอบ) ที่ 1-2 สัปดาห์หลังได้รับการรักษาด้วย methylprednisolone ครบ⁽³²⁾

แนวทางของ EUGOGO ปี พ.ศ.2564⁽²⁰⁾ แนะนำการให้ methylprednisolone 2 แบบ คือ

1. ให้ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ 0.5 กรัมต่อสัปดาห์ ร่วมกับ mycophenolate sodium 0.72 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ในรายที่ตอบสนองต่อการรักษา ให้ยาต่อเป็น methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ 0.25 กรัมต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ร่วมกับ mycophenolate sodium 0.72 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 18 สัปดาห์ ปริมาณรวม methylprednisolone 4.5 กรัมต่อรอบการรักษา
2. ให้ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ 0.75 กรัมต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ในรายที่ตอบสนองต่อการรักษา ให้ยาต่อเป็น methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ 0.5 กรัมต่อสัปดาห์ เป็น

เวลา 6 สัปดาห์ ปริมาณรวม methylprednisolone คือ 7.5 กรัมต่อรอบการรักษา แนะนำการให้ยาขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (ตาโปนมาก, เนื้อเยื่อรอบดวงตาอักเสบมาก หรือ มีปัญหามองเห็นภาพซ้อน)⁽⁷⁾

Mycophenolate

Mycophenolate ออกฤทธิ์ยับยั้ง inosine monophosphate dehydrogenase ทำให้ระดับแอนติบอดีจาก B cell ลดลง มีผลทำให้เกิด activated T cell apoptosis และลด fibroblast proliferation⁽³³⁾ ยามีอยู่ 2 รูปแบบ คือ mycophenolate mofetil และ enteric-coated mycophenolate sodium

การศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ mycophenolate ในผู้ป่วยตาโปนจากโรคไทรอยด์ระดับปานกลางถึงมากจำนวน 174 ราย พบว่าการให้ mycophenolate mofetil (500 มก. 2 ครั้งต่อวัน เป็นเวลา 24 สัปดาห์) ร่วมกับ corticosteroid (methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ 0.5 กรัมต่อวัน 3 วัน 2 สัปดาห์ติดกัน ตามด้วย prednisolone 60 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์) ให้ผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้ corticosteroid อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (การตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 91.3 เทียบกับ 67.9)⁽³⁴⁾ รวมถึงโอกาสการกลับมาเป็นซ้ำหลังหยุดยาน้อยกว่า นอกจากนี้ยังมีการศึกษา randomized observer-masked multicenter trial โดย EUGOGO⁽³⁵⁾ เปรียบเทียบ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ 12 สัปดาห์ เทียบกับ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ 12 สัปดาห์ ร่วมกับ mycophenolate sodium 0.72 กรัมต่อวัน (เทียบเท่า mycophenolate mofetil 1 กรัมต่อวัน) 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา methylprednisolone ร่วมกับ mycophenolate มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ 12, 24, และ 36 สัปดาห์ที่ดีกว่า methylprednisolone อย่างเดียว ในแง่การลด CAS การมองเห็นภาพซ้อน และเพิ่มคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ (Graves' ophthalmopathy-specific quality-of-life)⁽³⁵⁾ การให้ยา mycophenolate ร่วมกับ methylprednisolone ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และการเกิดภาวะตับอักเสบ

โดยสรุปยา mycophenolate มีประสิทธิภาพที่ดี และมีความปลอดภัย ดังนั้น แนวทางของ EUGOGO ปี พ.ศ. 2564⁽²⁰⁾ จึงแนะนำให้ methylprednisolone คู่กับ mycophenolate เป็นการรักษาแรก (first-line therapy) ในผู้ป่วยโรคตาโปนไทรอยด์รุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ที่อยู่ในระยะกำเริบ

การฉายแสงบริเวณตา (orbital radiotherapy)

การศึกษา systematic review จาก randomized controlled trial และ observational study หลายการศึกษา พบว่าการฉายแสงบริเวณตาสามารถลดการมองเห็นภาพซ้อน เพิ่มการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อ ยึดลูกตา และลดระดับความรุนแรงของภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ได้⁽³⁶⁻³⁸⁾ การฉายแสงบริเวณตาเป็นการรักษาที่มีความปลอดภัยสูง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะเบาหวานขึ้นจอประสาทตา จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของจอประสาทตาจากการฉายแสงได้ (radiation retinopathy) ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการฉายแสงบริเวณตาในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽³⁹⁾

Rituximab

Rituximab เป็น monoclonal antibody ต่อ CD20 ซึ่งอยู่บนผิวเซลล์ของ B cell การรักษาด้วย rituximab จะทำให้ปริมาณ B cell ลดลง แต่การสร้าง antibody ยังคงเท่าเดิม เนื่องจาก plasma cell ใน

bone marrow ที่สร้าง antibody ไม่พบว่า CD20 อยู่บนผิวเซลล์ ซึ่งการที่จำนวน B cell ลดลง ทำให้ลดการนำเสนอ antigen จาก B cell ให้แก่ T cell ส่งผลให้ T cell activation ลดลง⁽⁴⁰⁾

การศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ rituximab มีทั้งการศึกษาที่ได้ผลและไม่ได้ผลดี Mario Salvi และคณะ ได้ทำการการรักษาผู้ป่วยตาโปนจากโรคไทรอยด์ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroid จำนวน 43 ราย โดยการให้ rituximab 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ พบว่าการอักเสบของตา (activity) และความรุนแรงของโรค (severity) ดีขึ้นถึง ร้อยละ 98 และ 91 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ตามลำดับ โดยค่าการอักเสบของตาโดยประเมินจาก CAS ลดลงจาก 4.9 คะแนนเป็น 2.2 คะแนนที่ 16 สัปดาห์หลังการรักษา⁽⁴⁰⁾ การศึกษา randomized controlled trial ของ Stan และคณะ ในผู้ป่วยตาโปนจากโรคไทรอยด์ ชนิดความรุนแรงปานกลางถึงมาก 25 ราย ได้รับการรักษาด้วย rituximab 1 กรัมทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์ จำนวน 13 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก 12 ราย พบว่าที่ 24 สัปดาห์หลังได้รับการรักษา อัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงของค่าการอักเสบของตา (clinical activity score) ไม่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม (ร้อยละ 31 ในกลุ่ม rituximab, ร้อยละ 25 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก, $P=0.75$)⁽⁴¹⁾

อย่างไรก็ตาม การศึกษา randomized controlled trial ของ Salvi และคณะ เปรียบเทียบการรักษาโรคตาโปนจากโรคไทรอยด์ด้วย rituximab ขนาด 2 กรัม หรือ 500 มก. กับ intravenous methylprednisolone 7.5 กรัม ในผู้ป่วยตาโปนจากโรคไทรอยด์ชนิดปานกลางถึงรุนแรงจำนวน 32 ราย พบว่าที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา ร้อยละ 100 ของผู้ป่วยที่ได้ rituximab มีการลดลงของค่าการอักเสบของตา (clinical activity score) ขณะที่ในกลุ่มที่ได้ methylprednisolone มีการลดลงของค่าการอักเสบร้อยละ 69 น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้ rituximab อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้พบว่าหลังการรักษาด้วย rituximab ไม่พบการกลับเป็นโรคตาโปนจากไทรอยด์ซ้ำหลังการรักษา 52 สัปดาห์ ขณะที่กลุ่มที่ได้ methylprednisolone พบการกลับเป็นซ้ำของโรคถึง 5 รายจาก 16 ราย ในช่วง 52 สัปดาห์หลังการรักษา⁽⁴²⁾

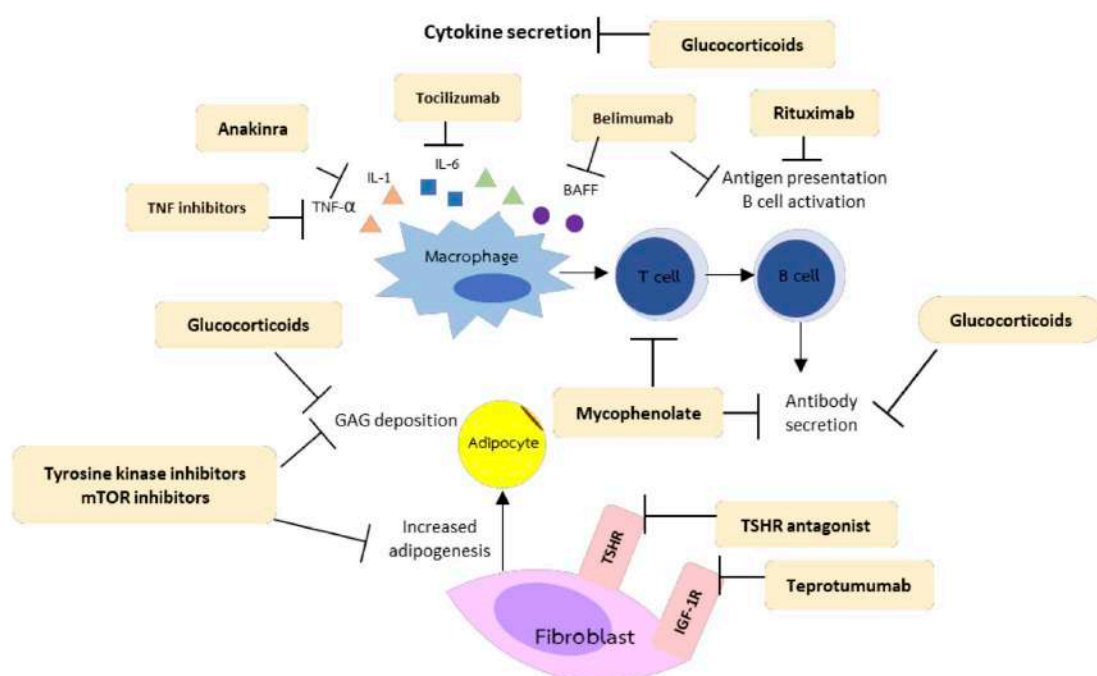
สาเหตุที่การศึกษาของ Stan และ Salvi ให้ผลที่แตกต่างกัน ทั้งที่ให้การรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคเหมือนกัน รักษาด้วย rituximab ขนาดเท่ากัน และ ประเมินค่าการอักเสบของตาที่ 24 สัปดาห์เช่นเดียวกัน อาจเป็นเพราะกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษาของ Stan มีระยะเวลาเฉลี่ยของการเป็นโรคนาน 12.4 เดือน ขณะที่การศึกษาของ Salvi มีระยะเวลาเฉลี่ยของการเป็นโรคเพียง 4.5 เดือน ซึ่งระยะเวลาของโรคที่นานอาจเพิ่มโอกาสให้การดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะ fibrotic stage มากกว่า ทำให้การตอบสนองต่อยาคลุมเครือ⁽⁷⁾

จากการศึกษาของ Stan⁽⁴¹⁾ และ Salvi⁽⁴³⁾ พบว่าผู้ป่วยภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก ได้รับการรักษาด้วย rituximab พบผลข้างเคียงร้อยละ 80-87 โดยพบผู้ป่วยที่มีการกดทับของเส้นประสาทตาจากโรคไทรอยด์ (dysthyroid optic neuropathy) 4 ใน 25 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 16 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก หรือ corticosteroid 27 ราย ไม่พบการกดทับของเส้นประสาทตาจากโรคไทรอยด์เลย ซึ่งความผิดปกติของเส้นประสาทตานี้เกิดจากการปลดปล่อยไซโตไคน์ออกมาจำนวนมากในระยะเวลาอันสั้น (cytokine-release syndrome) อย่างไรก็ตามผู้ป่วย 2 ใน 4 รายที่มีความผิดปกติของเส้นประสาทตานี้เป็นเพียงชั่วคราว ในขณะที่อีก 2 ราย ต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อแก้ไขการกดทับของเส้นประสาท

จากการศึกษาที่ผ่านมาทั้ง 2 การศึกษา ประสิทธิภาพการรักษาภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ด้วย rituximab นั้น มีแนวโน้มเหนือกว่าการรักษาด้วย corticosteroid อย่างไรก็ตามเนื่องจากผลข้างเคียงจาก rituximab ค่อนข้างมาก ในปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ rituximab เป็นยาขนานแรกในการรักษาภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ โดยอาจพิจารณาให้ rituximab ในผู้ป่วยโรคตาโปนจากไทรอยด์ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroid ซึ่งจะมีประโยชน์ในการลดระยะเวลาการดำเนินโรคได้ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีความผิดปกติของเส้นประสาทตาจากโรคไทรอยด์นั้น ไม่ควรพิจารณาเริ่มยา rituximab

การรักษาอื่น ๆ

ปัจจุบันมีการศึกษาคิดค้นยากกลุ่มใหม่ ๆ ในการรักษาภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ ซึ่งมุ่งเป้าต่อกลไกการเกิดโรคโดยตรง ตามรูปที่ 4 ได้แก่



รูปที่ 3. แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่รักษาภาวะตาโปนจากไทรอยด์ชนิดความรุนแรงปานกลางถึงมาก⁽¹⁹⁾
 TNF- α : tumor necrosis factor α , IL-1: interleukin-1, IL-6: interleukin-6, BAFF: B cell activating factor, TSHR: thyroid-stimulating hormone receptor, IGF-1R: insulin growth factor-1 receptor, GAG: glycosaminoglycans, mTOR: mammalian Target of Rapamycin

Tocilizumab

คือ anti-recombinant humanized monoclonal antibody IL-6 receptor inhibitor ซึ่งจะไปจับกับ IL-6 ซึ่งสร้างออกมาจาก orbital fibroblast มีผลทำให้ลดปริมาณ T cell lymphocyte ที่เข้ามาบริเวณเนื้อเยื่อรอบดวงตา และลดการแสดงออกของ thyrotropic receptor บนผิวของ orbital fibroblast

การศึกษา randomized controlled trial ในผู้ป่วยภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมากที่ไม่ตอบสนองต่อ glucocorticoid จำนวน 15 ราย ได้รับการรักษาด้วย tocilizumab ขนาด 8 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 8, และ 12 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่าที่ 16 สัปดาห์ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tocilizumab มีคะแนนการอักเสบของตา (Clinical Activity Score หรือ CAS) ลดลงมากกว่าหรือเท่า 2 คะแนนเทียบกับก่อนการรักษา ร้อยละ 93.3 เทียบกับร้อยละ 58.8 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย tocilizumab มีผู้ป่วยที่มีคะแนนการอักเสบของตาน้อยกว่า 3 คะแนน ร้อยละ 86.7 เทียบกับร้อยละ 62.1 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴³⁾ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ tocilizumab พบว่ามีการลดลงของภาวะตาโปน (proptosis) 1.5 มม. เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของภาวะตาโปนที่สัปดาห์ที่ 16 หลังการรักษา⁽⁴³⁾ ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย tocilizumab ส่วนใหญ่เป็นความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง มี 2 จาก 15 รายที่มีผลข้างเคียงรุนแรง 1 รายมีภาวะตับอักเสบที่สัปดาห์ที่ 8 หลังเริ่มการรักษา และอีก 1 ราย มีปัญหากรวยไตอักเสบที่สัปดาห์ที่ 32 หลังเริ่มการรักษา⁽⁴³⁾

Teprotumumab

คือ insulin-like growth factor I receptor (IGF-1R) inhibitor มีหน้าที่ยับยั้งการจับกันของ IGF-1 กับ IGF-1 receptor บน orbital fibroblast มีผลทำให้ลดการสร้างสาร glycosaminoglycans เช่น hyaluronan, ลดการสร้าง cytokines และลด adipogenesis การศึกษา phase III randomized controlled trial ของ teprotumumab ในผู้ป่วยตาโปนจากโรคไทรอยด์ที่มีการอักเสบของตาความรุนแรงปานกลางถึงมาก โดยยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วย corticosteroid มาก่อนหน້อย่างน้อย 6 เดือน และยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วย rituximab หรือ tocilizumab จำนวน 83 ราย โดยผู้ป่วย 41 รายได้รับการรักษาด้วย teprotumumab ขนาด 10 มก./กก. ในครั้งแรก หลังจากนั้นให้ในขนาด 20 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ เป็นระยะเวลารวม 21 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก โดยวัดผลการรักษาที่ 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ teprotumumab มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา กล่าวคือมีความโปนของลูกตาลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 มม. เทียบกับก่อนรักษา ร้อยละ 83 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 10 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่า การตอบสนองต่อการรักษาเกิดขึ้นตั้งแต่หลังได้รับการรักษาไปเพียง 6.4 สัปดาห์⁽⁴⁴⁾ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ teprotumumab ที่มีค่า CAS ที่ 0 หรือ 1 ร้อยละ 59 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 21 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก อีกทั้งยังพบว่า teprotumumab ยังสามารถลดการมองเห็นภาพซ้อน และเพิ่มคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ (Graves' ophthalmopathy-specific quality-of-life) ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก และผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณลูกตา พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ teprotumumab มีการลดลงของขนาดกล้ามเนื้อรอบดวงตาร้อยละ 35 และเนื้อเยื่อไขมันรอบดวงตาร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษา⁽⁴⁴⁾ ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วย teprotumumab ส่วนใหญ่เป็นเพียงระดับน้อยถึงปานกลาง มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง 2 รายจาก 41 ราย โดยเกิดจากอาการอันไม่พึงประสงค์จากการได้ยาทางหลอดเลือดดำ (infusion reaction)⁽⁴⁴⁾ teprotumumab ถือเป็นยาตัวแรกที่สามารถลดความโปนได้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของยานี้

เกี่ยวกับการรักษามาตรฐาน และยังไม่ข้อมูลผลการรักษาในระยะยาว

Etanercept

คือ TNF receptor-IgG Fc fusion molecule มีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ TNF- α (TNF inhibitor) ที่หลังจาก activated T-cell มีผลทำให้ orbital fibroblast ให้สร้าง cytokine และ hyaluronan ลดลง การศึกษา pilot study ในผู้ป่วยตาโปนจากโรคไทรอยด์ชนิดรุนแรงน้อยถึงปานกลาง CAS มากกว่า 3 คะแนน และมีภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์มาไม่เกิน 6 เดือน จำนวน 10 ราย พบว่าการรักษาด้วย etanercept ขนาด 25 มก. ฉีดเข้าบริเวณใต้ผิวหนัง 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลารวม 12 สัปดาห์ มีผลทำให้ค่าเฉลี่ยการอักเสบของตาลดลงจาก 4 คะแนนก่อนเริ่มการรักษา ลดลงเหลือ 1.6 คะแนน หรือคิดเป็นร้อยละ 60 นอกจากนี้ยังไม่พบผลข้างเคียงชนิดรุนแรงตลอดการติดตาม 18 เดือนตั้งแต่เริ่มการรักษา อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย etanercept ไม่สามารถลดความโปนของตาได้ อีกทั้งผู้ป่วย 3 ใน 10 ราย กลับเป็นโรคซ้ำหลังหยุดยา etanercept⁽⁴⁵⁾

Adalimumab

คือ TNF-specific monoclonal antibodies มีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ TNF- α (TNF inhibitor) ที่หลังจาก activated T-cell มีผลทำให้ orbital fibroblast สร้าง cytokine และ hyaluronan ลดลง การศึกษา retrospective study ในกลุ่มผู้ป่วยโรคตาโปนจากไทรอยด์ความรุนแรงปานกลางถึงมาก 5 รายที่มีค่าการอักเสบของตามากกว่า 4 คะแนน พบว่าได้การรักษาด้วย adalimumab ทำให้ค่าเฉลี่ยการอักเสบของตาลดลงจาก 7.8 คะแนนเหลือ 2.6 คะแนน ที่ 3 เดือนหลังการรักษา อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่การอักเสบของตาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนนก่อนเริ่มการรักษา ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการอักเสบอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งการรักษาด้วย adalimumab ไม่ได้ทำให้ภาวะตาโปนลดลง หรือทำให้การเคลื่อนไหวของลูกตาที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนรักษา⁽⁴⁶⁾

Cyclosporin

เป็นยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor มีหน้าที่ในการลดการสร้าง IL-2 มีผลทำให้ T-cell activation ลดลง มีการศึกษา randomized controlled trial ในผู้ป่วยภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ชนิดรุนแรง พบว่า cyclosporin สามารถลดการอักเสบของตาได้เพียงร้อยละ 22 ของผู้ป่วยทั้งหมด เปรียบเทียบกับ prednisolone ที่มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีอาการอักเสบของตาดีขึ้นถึงร้อยละ 61 อย่างไรก็ตามพบว่าหากให้ cyclosporin ร่วมกับ prednisolone จะสามารถลดการอักเสบของตาได้มากกว่าการให้ยาตัวใดตัวหนึ่งแต่เพียงอย่างเดียว อีกทั้งยังทำให้สามารถลดขนาดของ prednisolone ให้น้อยลงกว่าการให้ prednisolone แต่เพียงอย่างเดียว ทำให้ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจาก corticosteroid ลดลง⁽⁴⁷⁾

การให้การรักษาในกลุ่มความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก และอยู่ระยะสงบ (moderate-to-severe and inactive TED)

ในรายที่โรคสงบมานานกว่า 6 เดือน อาจพิจารณาผ่าตัดเพื่อทำให้ผู้ป่วยมีใบหน้าเช่นเดิม เช่น

- การผ่าตัดขยายเบ้าตา (orbital decompression) ในกรณีที่มีภาวะกล้ามเนื้อตาใหญ่ กดทับเส้นประสาทตา และภาวะตาโปนผิดปกติ

- การผ่าตัดกล้ามเนื้อตาเพื่อแก้ไขตาเหล่ (strabismus surgery) เพื่อรักษาอาการมองเห็นภาพซ้อน
- การผ่าตัดเปลือกตา (eyelid surgery) เพื่อแก้ไขเปลือกตาดก (lid retraction)

การให้การรักษาในกลุ่มความรุนแรงมากจนทำให้มีผลต่อการมองเห็น (sight-threatening)

ถือเป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องให้การรักษาทันที เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวร โดยพิจารณาให้ methylprednisolone ทางเส้นเลือด และอาจพิจารณาผ่าตัดขยายเบ้าตา (orbital decompression) ในกรณีมีอาการไม่ดีขึ้น

สรุป

โรคตาโปนจากไทรอยด์เป็นโรคที่พบได้บ่อย การวินิจฉัย และส่งต่อผู้ป่วยเพื่อให้พบจักษุแพทย์ในเวลาที่เหมาะสมเป็นสิ่งที่สำคัญ การรักษาภาวะตาโปนจากโรคไทรอยด์ ประกอบด้วย การเลือกวิธีการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่เหมาะสม และการรักษาอาการทางตาซึ่งขึ้นกับความรุนแรง และการอักเสบ โดยต้องพิจารณาถึงข้อดี และข้อเสียของแต่ละวิธี เพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165:899-905.
2. Bartalena L, Tanda ML. Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*. 2009;360:994-1001.
3. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1443-9.
4. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;120:473-8.
5. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2010;13.
6. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375:1552-65.
7. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5:134-42.
8. Douglas RS, Gianoukakis AG, Kamat S, Smith TJ. Aberrant expression of the insulin-like growth factor-1 receptor by T cells from patients with Graves' disease may carry functional consequences for disease pathogenesis. *J Immunol*. 2007;178:3281-7.
9. Douglas RS, Naik V, Hwang CJ, Afifyan NF, Gianoukakis AG, Sand D, et al. B Cells from Patients with Graves' Disease Aberrantly Express the IGF-1 Receptor: Implications for Disease Pathogenesis. *The Journal of Immunology*. 2008;181:5768-74.
10. Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. *J Immunol*. 2003;170:6348-54.
11. Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22:385-90.
12. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:142-50.

13. Mesquida M, Leszczynska A, Llorenç V, Adán A. Interleukin-6 blockade in ocular inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol*. 2014;176:301-9.
14. Chen B, Tsui S, Smith TJ. IL-1 β Induces IL-6 Expression in Human Orbital Fibroblasts: Identification of an Anatomic-Site Specific Phenotypic Attribute Relevant to Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *The Journal of Immunology*. 2005;175:1310-9.
15. Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifyan NF, Hikim AS, et al. Evidence for an association between TSH and IGF-1 receptors. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2008;181:4397-405.
16. Krieger CC, Boutin A, Jang D, Morgan SJ, Banga JP, Kahaly GJ, et al. Arrestin- β -1 Physically Scaffolds TSH and IGF1 Receptors to Enable Crosstalk. *Endocrinology*. 2019;160:1468-79.
17. Smith TJ. Novel aspects of orbital fibroblast pathology. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:246-53.
18. Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocr Rev*. 2019;40:236-67.
19. Campi I, Vannucchi G, Salvi M. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175:R117-R33.
20. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185:G43-g67.
21. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, 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.
22. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:1920-31.
23. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment Modalities for Graves' Ophthalmopathy: Systematic Review and Metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94:2708-16.
24. Gao G, Dai J, Qian Y, Ma F. Meta-analysis of methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42:769-77.
25. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A Prospective, Randomized Trial of Intravenous Glucocorticoids Therapy With Different Protocols for Patients With Graves' Ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99:1999-2007.
26. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and Safety of Three Different Cumulative Doses of Intravenous Methylprednisolone for Moderate to Severe and Active Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97:4454-63.
27. Weissel M, Hauff W. Fatal Liver Failure After High-Dose Glucocorticoid Pulse Therapy in a Patient with Severe Thyroid Eye Disease. *Thyroid*. 2000;10:521.
28. Marinó M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C. Acute and Severe Liver Damage Associated with Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*. 2004;14:403-6.
29. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM. Determinants of Liver Damage Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*. 2007;17:357-62.
30. Sisti E, Coco B, Menconi F, Leo M, Rocchi R, Latrofa F, et al. Age and Dose Are Major Risk Factors for Liver Damage Associated with Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy for Graves' Orbitopathy. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*. 2015;25:846-50.
31. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous Glucocorticoids for Graves' Orbitopathy: Efficacy and Morbidity.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96:320-32.

32. Giotaki Z, Fountas A, Tsirouki T, Bargiota A, Tigas S, Tsatsoulis A. Adrenal Reserve Following Treatment of Graves' Orbitopathy with Intravenous Glucocorticoids. *Thyroid*. 2015;25:462-3.

33. Villarroel MC, Hidalgo M, Jimeno A. Mycophenolate mofetil: An update. *Drugs Today (Barc)*. 2009;45:521-32.

34. Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86:247-55.

35. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:287-98.

36. Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, Meyer DR, Cahill KV, Custer PL, et al. Orbital Radiation for Graves Ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2008;115:398-409.

37. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, et al. A Randomized Controlled Trial of Orbital Radiotherapy *<i>Versus</i>* Sham Irradiation in Patients with Mild Graves' Ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89:15-20.

38. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Führer D, Eckstein A. Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res*. 2017;49:739-47.

39. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and Safety of Orbital Radiotherapy for Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97:3857-65.

40. Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential Utility of Rituximab for Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98:4291-9.

41. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients With Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100:432-41.

42. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-Cell Targeted Therapy With Rituximab in Patients With Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100:422-31.

43. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez FM, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;195:181-90.

44. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:341-52.

45. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye*. 2005;19:1286-9.

46. Ayabe R, Rootman DB, Hwang CJ, Ben-Artzi A, Goldberg R. Adalimumab as Steroid-Sparing Treatment of Inflammatory-Stage Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;30:415-9.

47. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1989;321(20):1353-9.