

lek. Krzysztof Bernard Poślednik

**Wewnątrznosowa endoskopowa dekompresja
oczodołów w orbitopatii Gravesa: wyniki leczenia
i próba identyfikacji nowych biomarkerów choroby**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Mirosław Szczepański

Klinika Otolaryngologii

Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2024 r.

Słowa kluczowe:

orbitopatia tarczycowa, dekompresja oczodołu, orbitopatia Gravesa, przynosowa endoskopowa dekompresja oczodołu, neuropatia nerwu wzrokowego w przebiegu orbitopatii Gravesa, HMGB1, RAGE

Key words:

thyroid associated orbitopathy, orbit decompression, Graves' orbitopathy, transnasal endoscopic orbital decompression, dysthyroid optic neuropathy, HMGB1, RAGE

Składam serdeczne podziękowania:

Dr hab. n. med. Mirosławowi Szczepańskiemu
za opiekę promotorską, cenne wskazówki i zaangażowanie,
które przyczyniły się do powstania mojej pracy doktorskiej.

Pracę dedykuję:

Mojej Żonie oraz Moim Rodzicom

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską



WARSZAWSKI
UNIwersytet
MEDYCZNY

BIBLIOTEKA UCZELNIANA

Nr referencyjny
BIBG/Punktacja/ 14Q/2024/DP

Warszawa, 04.03.2024

Sz. Pan
Krzysztof Poślednik

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA PUBLIKACJI PANA KRZYSZTOFA POŚLEDNIKA, WCHODZĄCYCH W SKŁAD CYKLU PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH ROZPRAWĘ DOKTORSKĄ

Lp.	Opis bibliograficzny	Impact Factor	MNIŚW
Artykuły			
1.	Poślednik KB , Miśkiewicz P, Jabłońska-Pawlak A, Kantor I, Szczepański MJ. Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej. Polski Merkuriusz Lekarski. 2019;46(275):224-228 [rodzaj pracy: praca poglądowa]	-	20
2.	Łacheta D, Poślednik KB , Czerwaty K, Ludwig N, Molińska-Glura M, Kantor I, Jabłońska-Pawlak A, Miśkiewicz P, Glusko A, Stopa Z, Brzost J, Szczepański MJ. RAGE and HMGB1 expression in orbital tissue microenvironment in Graves' opthalmology. Mediators of Inflammation. 2021;8891324:1-7 [rodzaj pracy: praca oryginalna]	4,529	100
3.	Poślednik KB , Czerwaty K, Ludwig N, Molińska-Glura M, Jabłońska-Pawlak A, Miśkiewicz P, Kantor I, Dżaman K, Cyran AM, Szczepański MJ. Treatment results of endoscopic transnasal orbital decompression for Graves' orbitopathy - a single-center retrospective analysis in 28 orbits of 16 patients. Journal of Personalized Medicine. 2022;12(10):1-8 [rodzaj pracy: praca oryginalna]	3,4	70
Łącznie:		7,929	190
Książki			
1.	-		
Rozdziały w książkach			
1.	-		

p.o. DYREKTOR
Biblioteki Uczelnianej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
[Podpis]
mgr Agnieszka Czarnecka

ul. Żwirki i Wigury 63
02-091 Warszawa
www.biblioteka.wum.edu.pl

tel.: +48 22 116 60 11
biblioteka@wum.edu.pl

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	6
Streszczenie	7
Abstract	9
1. Wstęp	11
1.1. Orbitopatia Gravesa	11
1.2. Endoskopowa przeznosowa dekompresja oczodołów w orbitopatii Gravesa	12
1.3. Nowe biomarkery choroby	13
2. Założenia i cel pracy	14
3. Kopie opublikowanych prac	15
4. Podsumowanie i wnioski	35
5. Opinie Komisji Bioetycznych	36
6. Oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie	39
7. Literatura	44

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

GO	Graves' orbitopathy	orbitopatia Gravesa
TSH	thyroid-stimulating hormone	hormon tyreotropowy
EUGOGO	European Group On Graves' Orbitopathy	Europejska Grupa do Spraw Orbitopatii Gravesa
HMGB1	high mobility group box 1	białko grupy wysokiej mobilności 1
RAGE	receptor for advanced glycation end products	receptor produktów zaawansowanej glikacji
PRRs	pattern recognition receptors	receptory rozpoznające wzorce
DAMPs	damage-associated molecular patterns	wzorce molekularne związane z uszkodzeniami
DON	dysthyroid optic neuropathy	neuropatia nerwu wzrokowego
TRAb	anti-TSHR antibodies	przeciwciała skierowane przeciwko TSHR
TEOD	transnasal endoscopic orbital decompression	przeznośowa endoskopowa dekompresja oczodołu
CAS	clinical activity score	kliniczna skala aktywności
NF-κB	nuclear factor kappa B	czynn timer jądrowy kappa B
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibodies	przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów
DNA	deoxyribonucleic acid	kwat deoksyrybonukleinowy
TSHR	thyroid-stimulating hormone receptor	receptor dla tyreotropiny

STRESZCZENIE

Orbitopatia Gravesa (GO; ang. Graves' orbitopathy) to pozataarczycowa manifestacja choroby Gravesa (w rzadkich przypadkach choroby Hashimoto), jest chorobą narządu wzroku prowadzącą do jego czasowej lub trwałej dysfunkcji. Objawia się uciążliwymi dla pacjentów objawami ocznymi (dwojeniem obrazu, wytrzeszczem, upośledzeniem ostrości widzenia i postrzegania barw), które w ciężkich przypadkach prowadzą do utraty wzroku. Przyczynę orbitopatii Gravesa upatruje się w reakcji autoimmunologicznej, polegającej na aktywacji produkcji cytokin prozapalnych oraz glikozaminoglikanów poprzez fibroblasty aktywowane przez przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi TSH (ang. thyroid stimulating hormone). W wyniku powyższych reakcji dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego tkanek miękkich oczodołu, co w konsekwencji skutkuje obrzękiem mięśni gałki ocznej oraz degeneracją tkanek oczodołowych (włóknienie). Zalecana terapia w pierwszym rzucie obejmuje leczenie immunosupresyjne z wykorzystaniem glikokortykosteroidów.

Postęp chirurgii endoskopowej zatok przynosowych znacząco wpłynął na podejście do leczenia operacyjnego oczodołu, oraz na wskazania do jego endoskopowej dekompresji. Według zaleceń EUGOGO (ang. European Group On Graves' Orbitopathy) leczenie chirurgiczne, jakim jest dekompresja oczodołu, rozważane powinno być w nieaktywnej postaci choroby, jak również w postaci ciężkiej w przypadku braku odpowiedzi na leczenie zachowawcze.

Przegląd dostępnej literatury dotyczącej wyników operacyjnego leczenia GO posłużył do napisania pracy poglądowej pod tytułem "Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej". Zawarto w niej ogólną charakterystykę orbitopatii Gravesa, jak również kluczowe dla zrozumienia istoty zabiegu etapy operacji, wskazania, możliwe powikłania oraz wyniki leczenia.

Ze względu na brak biomarkera w przebiegu orbitopatii Gravesa, który posłużyłby do monitorowania choroby i postępów leczenia, postawiona została hipoteza o potencjalnym zastosowaniu oceny ekspresji białka HMGB1 (ang. high mobility group box 1 - białko grupy wysokiej mobilności-1) oraz RAGE (ang. receptor for advanced glycation end products - receptor produktów zaawansowanej glikacji) w monitorowaniu choroby.

RAGE stanowi receptor dla produktów zaawansowanej glikacji. Należy on do grupy receptorów rozpoznających wzorce molekularne (PRRs; ang. pattern recognition receptors). Pełni on ważną funkcję w odporności wrodzonej organizmu. Endogenne białko HMGB1, uwalniane podczas stresu komórkowego, urazu tkanek oraz ich śmierci, jest zasadniczym ligandem RAGE. Białko HMGB1 cechuje przynależność do tzw. cząstek molekularnych związanych z uszkodzeniem (DAMPs; ang. damage associated molecular patterns). Stan zapalny wraz z zainicjowaniem mechanizmów naprawczych tkanek mają miejsce za sprawą stymulacji PRRs przez DAMPs.

Z powyższych powodów w kolejnej oryginalnej publikacji z cyklu, pod tytułem: „RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves’ Ophthalmopathy” podjęto próbę określenia nowego biomarkera choroby. W ramach przeprowadzonych badań wykazano wzrost ekspresji badanych białek w tkance tłuszczowej oczodołowej u pacjentów z GO w porównaniu z grupą kontrolną. Dowiedziono również, że istnieje istotny statystycznie związek między ekspresją RAGE, a obecnością neuropatii nerwu wzrokowego (DON; ang. dysthyroid optic neuropathy) i zwiększonym poziomem przeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi dla TSH (TRAb; ang. anti - TSHR antibodies).

Wykazane występowanie w pobliżu naczyń krwionośnych komórek zapalnych RAGE (+) i HMGB1(+) przemawia za tezą o możliwym udziale powyższych białek w progresji procesu zapalnego w GO.

W pracy badawczej pod tytułem "Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves’ Orbitopathy—A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients" zebrane i przedstawione zostały dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa przeznosowej endoskopowej dekompresji oczodołu (TEOD; ang. transnasal endoscopic orbital decompression) - procedury wykonywanej w Klinice Otolaryngologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie w latach 2017-2020. Zabiegi operacyjne metodą TEOD wykonano na 28 oczodołach u 16 pacjentów.

W podsumowaniu publikacji przedstawione zostały następujące wnioski: po zakończonym leczeniu operacyjnym metodą TEOD u pacjentów z orbitopatią Gravesa wykazano zmniejszenie wytrzeszczu, wzrost najlepszej korygowalnej ostrości wzroku, zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz zmniejszenie nasilenia choroby wyrażonego CAS (ang. clinical activity score - kliniczna skala aktywności).

Title of dissertation: Endoscopic decompression of orbit in Graves' orbitopathy: treatment results and attempt at identification of new biomarkers of Graves' orbitopathy

ABSTRACT

Graves' orbitopathy is extra-thyroidal demonstration of Graves' disease (in rare cases Hashimoto thyroiditis) that impairs the function of an organ of sight causing its temporary or permanent dysfunction. It manifests with ocular signs disruptive for patients (diplopia, exophthalmos, blurred vision and color vision deficiency), which in severe cases can lead to vision loss. The autoimmunological reaction with production of proinflammatory cytokines and glycosaminoglycans by fibroblasts activated by anti - TSH (thyroid stimulating hormone) receptor antibodies seems to be the causative factor of Graves' orbitopathy.

In the aforementioned reactions, there is a chronic inflammation of soft tissues of orbit, which in consequence causes oedema of extraocular muscles and orbit's tissue degeneration (fibrosis). Recommended first line therapy consists of immunosuppressants – glucocorticosteroids. The progress in endoscopic endonasal surgery influenced an attitude to surgical treatment of an orbit's diseases, including indications to its endoscopic endonasal decompression. According to EUGOGO's (European Group On Graves' Orbitopathy) recommendations, orbital decompression should be considered in the inactive phase of disease as well as in the severe form of Graves' orbitopathy in case of no improvement in response to conservative treatment.

A review of available literature concerning effects of surgical treatment of Graves' orbitopathy served for us to write the review article „Endoscopic decompression of orbit in Graves' orbitopathy“. General characteristics of Graves' orbitopathy, as well as surgical steps crucial for understanding the idea of this surgical procedure, indications, possible complications, initial results - all have been described in previously mentioned articles.

Due to the lack of a biomarker in the course of Graves' orbitopathy, that would be used for monitoring of the disease itself and the progress of treatment, an assumption was made about the potential usage of the assessment of HMGB1 (high mobility group box 1) and RAGE (receptor for advanced glycation end products) in disease monitoring.

RAGE poses as a receptor for products of advanced glycation. It is a member of a group of pattern recognition receptors (PRRs). It performs an important role in the body's

innate immunity. Endogenous HMGB1 protein, released during cellular stress, tissue injury and tissue death, is an essential RAGE ligand. The HMGB1 protein belongs to the so-called damage associated molecular patterns (DAMPs). An inflammation along with initiated tissue repair mechanisms are present due to the stimulation of PRRs by DAMPs.

For the above reasons, in the next original publication from the series, entitled: „RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy” an attempt was made to determine a new biomarker of the disease. As part of the conducted research, an increase in the expression of the tested proteins in the orbital fat tissue in patients with GO was demonstrated compared to the control group. It has also been proven that there is a statistically significant relationship between RAGE expression and the presence of optic neuropathy (DON - dysthyroid optic neuropathy) and the increased level of antibodies directed against TSH receptor (TRAb - anti - TSHR antibodies).

RAGE (+) and HMGB1 (+) inflammatory cells have been demonstrated to exist near blood vessels which supports the thesis about the possible involvement of the above proteins in the progression of the inflammatory process in GO. In the following research paper entitled „Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves' Orbitopathy — A Single - Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients” efficacy data was collected and presented concerning also the issue of safety of TEOD (transnasal endoscopic orbital decompression) - the procedure performed in the Department of Otolaryngology, Centre of Postgraduate Medical Education in 2017-2020. Surgical procedures with the usage of TEOD method were performed in 28 orbits in 16 patients.

In the summary of the publication the following conclusions were presented: after the completed surgical treatment with the usage of TEOD in patients with Graves' orbitopathy the follow-up results were indicated: proptosis decrease, an increase in best corrected visual acuity, reduction of intraocular pressure and severity reduction of the disease expressed by CAS (clinical activity score).

1. WSTĘP

1.1 ORBITOPATIA GRAVESA

Orbitopatia Gravesa to pozataarczycowa manifestacja choroby Gravesa. Dotyka ona rocznie 16/100 000 kobiet oraz 2,9/100 000 mężczyzn. 80-90% pacjentów w chwili rozpoznania wykazuje hipertyreozę, pozostali wykazują eutyreozę bądź nawet hipotyreozę [1]. Najczęściej pojawia się 18 miesięcy od początku choroby [2]. Dotyka 30-50% chorych z chorobą Gravesa, w niewielkim odsetku może również występować u pacjentów z chorobą Hashimoto [1]. Dzieli się na postać aktywną i nieaktywną, w zależności od nasilenia klasycznych objawów zapalenia tkanek oczodołu: bólu, zaczerwienienia, obrzęku. Do jej oceny zazwyczaj używa się zalecanej przez EUGOGO (ang. European Group On Graves' Orbitopathy – Europejskiej Grupy ds. Orbitopatii Gravesa) skali CAS. W zależności od stopnia nasilenia przyznaje się odpowiednią liczbę punktów (maksymalnie 7). Wynik nie mniejszy niż 3 upoważnia do rozpoznania postaci aktywnej orbitopatii.

Tabela 1. SKALA AKTYWNOŚCI ORBITOPATII TARCZYCOWEJ CAS (Clinical Activity Score)

OBJAW	PUNKTY
Samoistny ból zagałkowy	1
Ból przy ruchu gałek ocznych	1
Zaczerwienienie powiek	1
Zaczerwienienie spojówek	1
Zapalenie mięska łzowego	1
Obrzęk powiek	1
Obrzęk spojówek	1
	Łącznie 7 punktów

Natomiast w zależności od nasilenia wyróżnia się 3 postacie: łagodną, umiarkowaną do ciężkiej, zagrażającą utratą wzroku.

Orbitopatię łagodną można rozpoznać, gdy występuje co najmniej 1 z następujących symptomów:

- 1) niewielka retrakcja (<2 mm) powiek
- 2) niewielkie zajęcie tkanek miękkich oczodołu
- 3) wytrzeszcz <3 mm ponad normę
- 4) bez podwójnego widzenia, zmiany rogówki ustępujące pod wpływem środków nawilżających.

Orbitopatia umiarkowana do ciężkiej występuje, gdy stwierdza się ≥ 2 z poniższych objawów:

- 1) retrakcja powiek ≥ 2 mm
- 2) umiarkowane lub zaawansowane zajęcie tkanek miękkich oczodołu
- 3) wytrzeszcz ≥ 3 mm ponad normę
- 4) niestałe lub stałe podwójne widzenie.

Orbitopatia zagrażająca utratą wzroku występuje w przypadku uszkodzenia rogówki bez / z towarzyszącą neuropatią nerwu wzrokowego [3].

1.2 ENDOSKOPOWA PRZEZNOSOWA DEKOMPRESJA OCZODOŁÓW W ORBITOPATII GRAVESA

Endoskopowa przeznosowa dekompresja oczodołu (TEOD) jest zalecana w przypadku niereagującej na leczenie farmakologiczne (dożylnie glikokortykosteroidy), zagrażającej utratą wzroku postaci choroby aktywnej (CAS ≥ 3) oraz w łagodniejszych postaciach w celu leczenia wytrzeszczu (w postaci nieaktywnej).

Poza leczeniem orbitopatii Gravesa dekompresję stosuje się w przypadku urazu oczodołu z narastającym krwiakiem, przy krwawieniu do oczodołu spowodowanym np. uszkodzeniem tętnicy sitowej, w wypadku nowotworu oczodołu z jednoczesnym usunięciem guza.

Jako pierwszy wyniki leczenia GO za pomocą TEOD przedstawił Kennedy [4], jednakże samo odbarczenie oczodołu jako metoda leczenia stanów przebiegających ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzoczodołowym ma dłuższą historię.

Już w 1911 roku został opisany przez Dollingera dostęp do bocznej ściany oczodołu. Kolejne opisywane dostępy: 1930 - Hirsch - ściana dolna przez dół nadkłowy; 1931 - Naffziger - ściana górna; 1936 - Sewall - ściana przyśrodkowa z dostępu przez etmoidektomię zewnętrzną; 1950 - Walsh i Ogura - ściana przyśrodkowa i dolna z dostępu przez dół nadkłowy.

Od momentu opisanego dostępu endoskopowego powstało wiele prac wykazujących skuteczność tej techniki w leczeniu orbitopatii Gravesa, niemniej jednak endoskopowa przeznosowa dekompresja oczodołów obarczona jest ryzykiem powikłań. Do najczęściej opisywanych należą: krwawienie, odma śródoczodołowa, krwiak oczodołu, dwojenie, jatrogenne zapalenia zatok, śluzowiak zatoki szczękowej lub czołowej, spadek ostrości widzenia.

1.3 NOWE BIOMARKERY CHOROBY

Obecnie trwają badania nad określeniem swoistych biomarkerów choroby, które pozwoliłyby przewidzieć rokowanie u pacjentów z GO jak również monitorować postęp choroby. Oś HMGB1-RAGE wykazuje działanie prozapalne zależne od transkrypcji genów, głównie za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. nuclear factor kappa B - czynnik jądrowy kappa B). Wykazano związek tej osi z takimi chorobami autoimmunologicznymi jak m.in. toczeń układowy, zapalenie naczyń związane z przeciwciałami ANCA [5], ponadto w zapaleniu mięśnia sercowego [6] oraz w infekcjach [7]. W literaturze wykazano, że ekspresja RAGE zwiększa się w stanach zapalnych.

W części prac podkreśla się natomiast immunomodulujące oddziaływanie zespołu cząsteczek HMGB1 oraz RAGE [5]. Związek HMGB1 ze stanem zapalnym leżącym u podłoża GO opisano w literaturze w 2019 [8]. W tkankach oczodołów pacjentów z GO odkryto zwiększoną ekspresję białka HMGB1, jak również większy poziom kodującego go DNA w porównaniu z grupą kontrolną. W przeprowadzonych przez nas badaniach tkanki tłuszczowej oczodołów wykazano wyższy poziom ekspresji RAGE oraz HMGB1, mogących odpowiadać za proces zapalny toczący się wewnątrz oczodołu w orbitopatii Gravesa. Co

więcej, poziom RAGE korelował dodatnio z częstością występowania DON [9]. Blokowanie osi HMGB1-RAGE, a zmniejszenie przez to procesu zapalnego toczącego się wewnątrz oczodołu mogłoby być celem terapeutycznym u pacjentów z rozpoznaną GO. Potrzebne są jednak badania mogące ocenić czy powyższe cząsteczki występują również w surowicy pacjentów i czy ich poziom koreluje z ciężkością choroby – co stanowiłoby dobry marker ułatwiający podejmowanie decyzji terapeutycznych.

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Na podstawie dostępnej literatury postawiono hipotezę, że endoskopowa przeznosowa dekompresja oczodołu w orbitopatii Gravesa jest skuteczną metodą leczenia, a ocena ekspresji białek HMGB1 i RAGE w tkance tłuszczowej oczodołów może dać podstawy do określenia ich jako biomarkery choroby.

Celem pracy było:

1. ocena skuteczności i bezpieczeństwa endoskopowej przeznosowej dekompresji oczodołu w orbitopatii Gravesa,
2. ocena ekspresji HMGB1 oraz RAGE jako potencjalnych biomarkerów choroby.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę: Komisji Bioetycznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego nr 16/PB/2018, Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr KB 42/2011, Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr KB/126/2016.

3. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC

PRACE POGLĄDOWE / REVIEW PAPERS

Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej

KRZYSZTOF BERNARD POŚLEDNIK¹, PIOTR MIŚKIEWICZ², ANNA JABŁOŃSKA-PAWLAK³, IRENEUSZ KANTOR¹, MIROSŁAW J. SZCZEPAŃSKI^{4,1}

¹Klinika Otolaryngologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; ²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ³Katedra i Klinika Okulistyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ⁴Katedra i Zakład Biochemii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej

Poślednik KB¹, Miśkiewicz P², Jabłońska-Pawlak A³, Kantor I¹, Szczepański MJ^{4,1}.

¹Klinika Otolaryngologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa; ²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ³Katedra i Klinika Okulistyki, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ⁴Katedra i Zakład Biochemii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Orbitopatia Graves'a (GO – Graves' orbitopathy) jest pozataczycowym objawem choroby Gravesa i Basedowa (GD – Graves' disease). Większość chorych na GO ma łagodnie przebiegającą postać choroby, niewymagającą dodatkowego leczenia. U kilku procent chorych przebieg GO może być ciężki lub bardzo ciężki. W ciężkich postaciach GO może dochodzić do znacznego wytrzeszczu powikłanego w niektórych przypadkach owrzodzeniem rogówki lub ucisku na nerw wzrokowy prowadzącego do neuropatii (DON – dysthyroid optic neuropathy). W terapii ciężkich postaci GO w zależności od rozpoznania i stopnia aktywności choroby stosujemy leczenie farmakologiczne (m.in. bardzo duże dawki pulsów metyloprednizolonu) oraz leczenie operacyjne (dekompresja). Dekompresja oczodołu polega na usunięciu części obramowania kostnego oczodołu. Zmniejsza ciśnienie wewnątrzoczdolowe w przypadkach nadmiernego przerostu tkanek miękkich. Przez dziesięciolecia stosowano w tym celu różne dostępy zewnętrzne. Wraz z rozwojem technik endoskopowych wewnątrzoczdolowa dekompresja oczodołu stała się leczeniem z wyboru. W niniejszej pracy poglądowej opisano technikę endoskopowego odbarczenia oczodołu w GO i dokonano przeglądu dostępnej literatury medycznej dotyczącej tej techniki i wyników leczenia.

Słowa kluczowe: orbitopatia tarczycowa, dekompresja oczodołu, orbitopatia Graves'a

Pol Merkur Lekarski, 2019; XLVI (275); 224–228

Endoscopic decompression of orbit in Graves' orbitopathy

Poślednik KB¹, Miśkiewicz P², Jabłońska-Pawlak A³, Kantor I¹, Szczepański MJ^{4,1}.

¹Department of Otolaryngology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland; ²Chair and Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland; ³Department of Ophthalmology, Medical University of Warsaw, Poland; ⁴Chair and Department of Biochemistry, Medical University of Warsaw, Poland

Graves' orbitopathy (GO) is an extrathyroidal manifestation of Graves' disease (GD). The majority of patients has mild form of the disease, with no need of additional treatment. A few percent of patients can have a severe or very severe course of disease. In severe forms of GO there might occur considerable exophthalmos complicated in some cases with corneal ulceration or pressure on optic nerve leading to neuropathy (DON, dysthyroid optic neuropathy). In therapy of severe forms of GO different types of treatment are used depending on diagnosis and activity of disease. The pharmacological (among the others very high doses of intravenous methylprednisolone) and surgery treatment (orbit decompression) are used. The orbital decompression is a procedure performed in order to decrease the intraorbital pressure by removing part of its bony borders in cases with excessive mass in orbit. For decades many external approaches have been used. With the progress of the endoscopic techniques the endoscopic orbit decompression has become the first line treatment. The lack of facial incisions is connected with many benefits for patients. In our article endoscopic decompression technique in GO was described, as well as available medical literature concerning this technique and its outcomes was performed.

Key words: thyroid-associated orbitopathy, orbit decompression, Graves' orbitopathy

Pol Med J, 2019; XLVI (275); 224–228

Orbitopatia Graves'a (GO – Graves' orbitopathy) (ryc.1) jest pozataczycowym objawem choroby Gravesa i Basedowa (GD – Graves' disease) występującym u około 30% chorych na GD.

Ujawnia się najczęściej w ciągu 18 miesięcy od rozpoznania nadczynności tarczycy [1]. W patogenezie GO rozpatruje się immunologiczną reakcję na antygen TSH-R (thyroid sti-



Rycina 1. Chory na GO z wytrzeszczem oka lewego przed dekompresją endoskopową oczodołu (fotografia własna)

Figure 1. Patient diagnosed with GO with exophthalmos of the left eyeball before endoscopic orbital decompression (own photography)

mutating hormone receptor) obecny na fibroblastach w oczodołach będących prekursorami komórek tłuszczowych. W autoimmunologicznej odpowiedzi uczestniczą przede wszystkim limfocyty Th1, które wytwarzając cytokiny prozapalne powodują proliferację fibroblastów i zwiększenie syntezy glikozaminoglikanów. Cytokiny prowadzą również do obrzęku mięśni okoruchowych. Zwiększona objętość wewnątrzoczodołowa dodatkowo upośledza odpływ krwi żylnej, co powoduje dalszy obrzęk tkanek miękkich, a następnie pojawienie się wytrzeszczu.

W zależności od stopnia nasilenia objawów GO wyróżniamy postacie: łagodną, umiarkowaną do ciężkiej i bardzo ciężką (zagrożająca utratą wzroku). W ciężkich postaciach GO znaczne wysunięcie gałek ocznych, nadmierna retrakcja powiek i niepełna zamknięcie powiek może prowadzić do uszkodzenia i owrzodzenia rogówki [1, 10]. Nadmierne ściskanie tkanek w okolicy szczytu oczodołu powoduje naprężenie włókien nerwu wzrokowego prowadzące do neuropatii (DON – *dysthyroid optic neuropathy*). Ciężkie postacie stanowią do 5% przypadków GO [16].

Jednym z elementów leczenia jest normalizacja stężeń hormonów tarczycowych. Uzyskanie eutyreozы często prowadzi do zmniejszenia objawów ocznych [23]. W terapii ciężkich postaci GO w zależności od rozpoznania i stopnia aktywności choroby stosuje się leczenie farmakologiczne (m.in. bardzo duże dawki pulsów metyloprednizolonu) oraz leczenie operacyjne (dekompresja). W przypadku DON leczeniem pierwszego rzutu są pulsy metyloprednizolonu (1,0 g w trzech kolejnych dniach, powtórzenie cyklu w ciągu 2 tygodni w przypadku braku efektu). Jeśli leczenie farmakologiczne DON nie przynosi poprawy lub występuje owrzodzenie rogówki chorzy są kwalifikowani do zabiegu dekompresji, której celem jest redukcja ciśnienia wewnątrzoczodołowego, odbarczenie nerwu wzrokowego i zmniejszenie wytrzeszczu.

Oczodoł to przestrzeń w obrębie czaszki zawierająca gałkę oczną wraz z narządami dodatkowymi. Ma kształt czworosiennej piramidy o objętości około 30 cm³ [5], ograniczonej przez 7 kości czaszki. Z racji swej niskiej podatności wszystkie stany chorobowe przebiegające ze zwiększeniem masy wewnątrz oczodołu (*orbital compartment syndrome*) będą powodowały ucisk na gałkę oczną oraz nerw wzrokowy w jego wewnątrzoczodołowym odcinku, prowadząc do obniżenia ostrości wzroku, pogorszenia widzenia barw, bądź nawet ślepoty. Jedną z metod zapobiegania możliwym następstwom takiego stanu jest dekompresja oczodołu, polegająca na zniesieniu kostnych ograniczeń oczodołu i zwiększeniu jego objętości, a w konsekwencji powodująca zmniejszenie ciśnienia w jego wnętrzu. Przez blisko 80 lat stosowano różne warianty dostępu do wnętrza oczodołu: w 1911 r. *Dollinger* – ściana boczna, w 1931 r. *Naffziger* – ściana górna, w 1936 r. *Sewall* – ściana przysłodka z dostępu przez etmoidektomię zewnętrzną, w 1930 r. *Hirsch* – ściana dolna z dostępu przez dół nadkłowy, w 1957 r. *Walsh i Ogura* – ściana dolna oraz przysłodka z dostępu przez dół nadkłowy [7]. Wraz z rozwojem techniki endoskopowej w leczeniu patologii twarzoczaszki pojawiły się koncepcje dekompresji oczodołu z dostępu przeznośowego. W 1990 r. *Kennedy* zaproponował zniesienie blaszki papierowatej jako metodę odbarczenia oczodołu [12]. Obecnie techniki endoskopowe są wykonywane jako procedury pierwszego wyboru w przypadku wskazań do dekompresji oczodołu [9, 24].

W pracy opisano technikę endoskopowego odbarczenia oczodołu w GO i dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa dotyczącego tego sposobu leczenia.

OPIS TECHNIKI OPERACYJNEJ

Rozwój technik endoskopowych otworzył drogę do zastosowania dostępu wewnątrznośowego w patologii przestrzeni oczodołu. Po raz pierwszy dekompresję oczodołu z dostępu endoskopowego zastosowali niezależnie od siebie *Kennedy* oraz *Michel* (odpowiednio w 1990 r. i 1991 r.) [12, 18]. W oby-

dwu przypadkach wskazaniem do operacji była zaawansowana postać orbitopatii w przebiegu GD.

Dostęp endoskopowy do oczodołu wyróżnia szereg zalet, dzięki którym w większości przypadków jest wybierany w pierwszej kolejności, gdy konieczne jest otwarcie przysłodka lub dolnej ściany oczodołu. Oprócz efektu kosmetycznego w postaci braku konieczności wykonywania zewnętrznych cięć, umożliwia lepsze uwidocznienie przysłodka ściany oczodołu dzięki zastosowaniu optyki kątowej [13]. Nie powoduje uszkodzenia przyczepu mięśnia skośnego dolnego, wymaga powikłanego przysłodka. Możliwa jest także identyfikacja nerwu podoczodołowego i uniknięcie jego uszkodzenia, zapewnia również lepszy niż w technikach zewnątrznośowych dostęp do tylnej części oczodołu [15].

Etapy operacji

Antrostomia środkowa jest wykonywana w pierwszej kolejności w celu uwidocznienia dolnej ściany oczodołu oraz zmniejszenia ryzyka zamknięcia ujścia zatoki szczękowej przez tłuszcz oczodołu [2]. Przy poszerzaniu naturalnego ujścia zatoki szczękowej do przodu i do tyłu należy zachować szczególną ostrożność by nie doszło do uszkodzenia odpowiednio przewodu nosowo-łzowego oraz tętnicy klinowo-podniebiennej.

Sfenoetmoidektomia stanowi kolejny etap operacji. Wykonuje się ją od wyrostka czołowego szczęki do bocznej ściany zatoki klinowej w celu uwidocznienia przysłodka ściany oczodołu, czyli blaszki oczodołowej kości sitowej (ryc.2).

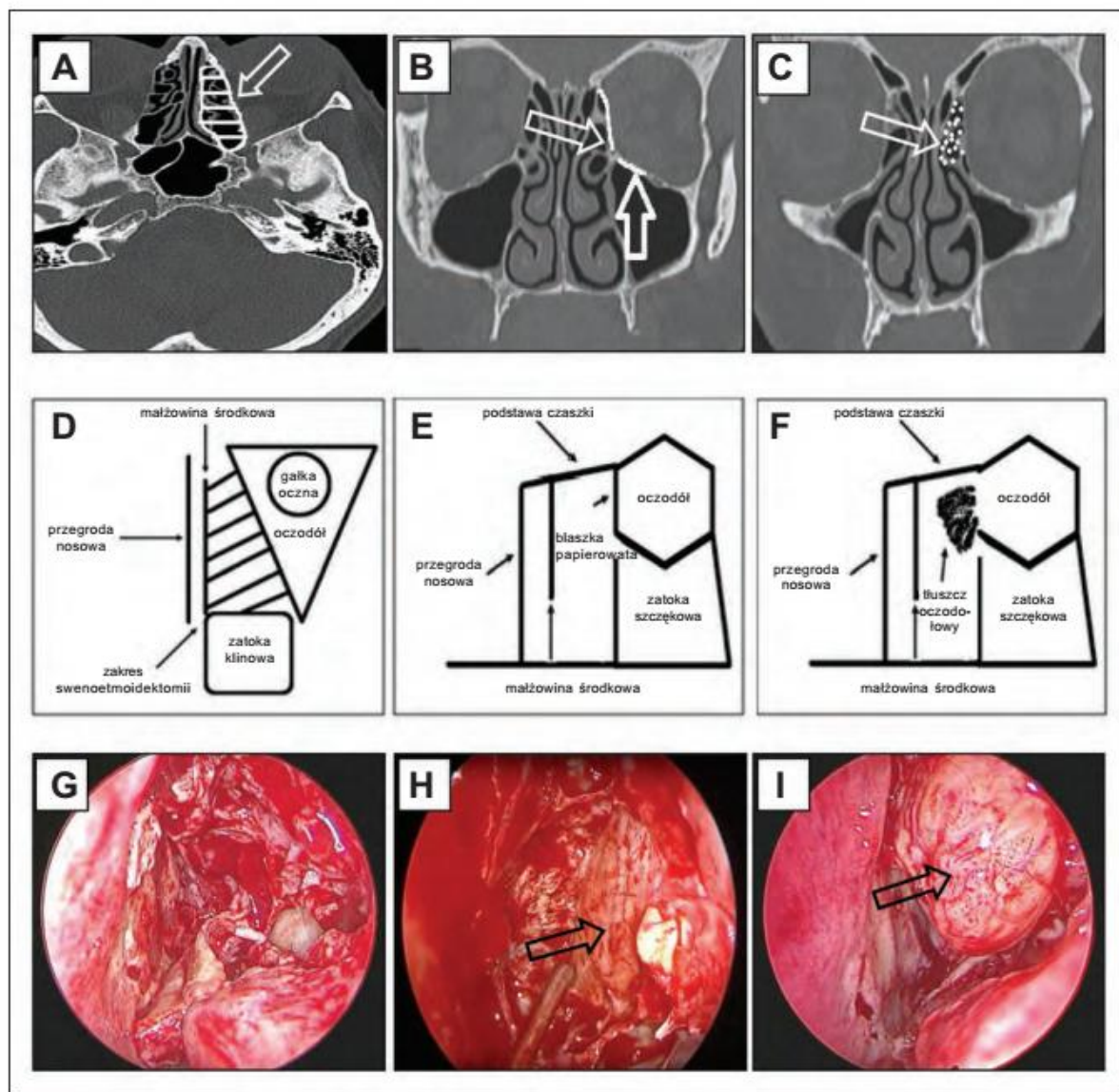
Usunięcie blaszki papierowatej następuje po jej zidentyfikowaniu. Wówczas dokonuje się usunięcia kości, starając się pozostawić nietkniętą okostną oczodołu, gdyż wydostający się tłuszcz oczodołowy mógłby utrudnić zabieg zasłaniając pole operacyjne (ryc.2). Należy zachować około 1,5-centymetrowy fragment blaszki oczodołowej do dołu od ujścia zatoki czołowej, ponieważ tłuszcz oczodołowy mógłby utrudniać drenaż zatoki i powodować trudne do leczenia zapalenie [27]. Na tym etapie wykonuje się także w zależności od wskazań usunięcie dolnej przysłodka ściany oczodołu (granicą boczną jest przebiegający w strzpień zatoki szczękowej kanał nerwu podoczodołowego). Zalecane jest pozostawienie fragmentu kości na granicy ściany przysłodka i dolnej, co zmniejsza ryzyko dwojenia pooperacyjnego [28].

Nacięcie okostnej oczodołu wykonywane jest podłużnie. Jednocześnie uciska się gałkę oczną, co umożliwia kontrolę przemieszczania się tłuszczu do zatok przynosowych (ryc.2). Na tym etapie można usunąć w niedużej ilości nadmiar tłuszczu oczodołowego (m.in. do badania histopatologicznego), tak aby nie uszkodzić mięśni okoruchowych i aby zapobiec jatrogennemu zapaleniu zatok przynosowych przez wypełniający jamę nosa tłuszcz, który może upośledzać drożność ujścia zatoki czołowej.

Część chorych z powodu znacznego zwiększenia objętości tkanek w okolicy szczytu oczodołu ma bardziej nasilony ucisk nerwu wzrokowego. Wymagają oni wtedy dodatkowo endoskopowego odbarczenia nerwu wzrokowego w jego kanale w szczycie oczodołu [14]. Jednak opis tego rodzaju leczenia wykracza poza zakres tego opracowania.

WSKAZANIA DO DEKOMPRESJI OCZODOŁU: ORBITOPATIA TARCZCOWA I INNE WSKAZANIA

Wskazania do dekompresji oczodołu w przebiegu GO można podzielić na pilne oraz planowe. Wytyczne EUGOGO (*European Group On Graves' Orbitopathy*) określają wskazania do wykonania dekompresji oczodołu w GD. Owzrodożenie rogówki wynikające z niedomykalności powiek oraz neuropatia nerwu wzrokowego, szczególnie jeśli nie ma poprawy po leczeniu pulsami sterydowymi przez 1-2 tygodnie są wskazaniami pilnymi. Wytrzeszcz utrzymujący się w nieaktywnej fazie choroby jest wskazaniem do operacji w trybie planowym [1, 4]. Pozostałe stany chorobowe przebiegające ze zwiększeniem ciśnienia wewnątrz oczodołu i powodujące zagrożenie utratą wzroku są wskazaniami do wewnątrznośowego odbarczenia oczodołu jeśli dostęp do przyczyny choroby można uzyskać przez przysłodka lub dol-



Rycina 2. Tomografia komputerowa (TK) zatok przynosowych i oczodołów w przekrojach osiowych (A) i czołowych (B,C) oraz etapy endoskopowej dekompresji oczodołu (oczodoł lewy). Obraz TK z zaznaczonymi fragmentami kości, które należy usunąć w trakcie operacji, schematyczny rysunek oraz zdjęcia śródoperacyjne najważniejszych etapów dekompresji oczodołu: sfenoetmoidektomia (A,D,G); usunięcie blaszki papierowej i przyszkowej części dna oczodołu (strzałki) (B,E,H); tłuszcz oczodołowy wypełniający przewód nosowy środkowy tuż po nacięciu okostnej (strzałki oraz zakropkowane pole) (C,F,I).
Figure 2. Computed tomography (CT) scans of the paranasal sinuses and the orbits in the axial (A) and frontal (B,C) scans and surgical steps performed during endoscopic orbital decompression (left orbit). CT scan with marked bony parts to be removed, schematic depiction and surgery images of crucial steps performed during orbital decompression: sphenoethmoidectomy (A,D,G); lamina papyracea and the medial part of the orbital floor removal (arrows) (B,E,H); after incision of the orbital periosteum fat fills the middle meatus (arrows and the dotted area) (C,F,I).

Tabela 1. Wskazania do endoskopowej dekompresji oczodołu
Table 1. Indications for endoscopic decompression of orbit

Wskazania	Orbitopatia tarczycowa	Inne wskazania
Pilne	owrzodzenie rogówki	ropień wewnątrzoczodołowy
	neuropatia nerwu wzrokowego	ropień podokostnowy
	subluksacja gałki ocznej	krwaki oczodołu
Planowe	wytrzeszcz*	uszkodzenie pourazowe oczodołu
	retrakcja powiek*	guzy oczodołu
	dwojenie	

* nieodpowiadające na leczenie farmakologiczne

ną ścianę oczodołu. Wśród powyższych wymienia się m.in.: stan po urazie twarzoczaszki z uszkodzeniem kostnego obramowania oczodołu, guzy wewnątrzoczodołowe umiejscowione przyśrodkowo w stosunku do nerwu wzrokowego, ropnie podokostnowe wewnątrzoczodołowe m.in. w przebiegu powikłań przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, krwaki oczodołu [24]. Wskazania do dekompresji oczodołu podsumowano w tab. 1.

POWIKŁANIA

Wystąpienie powikłań związanych z endoskopową dekompresją oczodołu może być spowodowane uszkodzeniem zawartości oczodołu lub sąsiadujących struktur, bądź reakcją

tkanek na zmienione operacją warunki anatomiczne. Możliwe powikłania endoskopowej dekompresji oczodołu zestawiono w tab.2.

Tabela 2. Powikłania endoskopowej dekompresji oczodołu
Table 2. Complications of endoscopic decompression of orbit

- wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego [11]
- krwawienie z nosa [3]
- krwiak [26]
- osłabienie lub zniesienie czucia w zakresie unerwienia nerwu szczękowego [21]
- przewlekłe zapalenie zatok przynosowych [3]
- pogorszenie ostrości wzroku [22]
- hyposmia [21]

Na uwagę zasługuje możliwość wystąpienia dwojenia *de novo* lub nasilenia istniejącego przed operacją. Diplopia pojawia się według różnych źródeł w 19-63%, średnio u około 30% chorych po operacji odbarczenia oczodołu z powodu orbitopatii tarczycowej [6, 17, 29]. Chorzy poddawani takiej operacji powinni zostać poinformowani o możliwości wystąpienia dwojenia, jak również, że może ono ustąpić w przeciągu paru miesięcy po operacji. Niektóre źródła sugerują mniejszą częstość wystąpienia dwojenia u chorych poddanych endoskopowej dekompresji przyśrodkowej ściany oczodołu oraz ściany bocznej z dostępu zewnętrznego [8]. Brak remisji dwojenia jest wskazaniem do operacji na mięśniach okoruchowych [1]. Powikłania te mogą pojawić się wiele miesięcy po operacji. Opisywano zapalenie tkanek miękkich/ropień oczodołu 2 lata po przeprowadzonej operacji [20].

WYNIKI LECZENIA

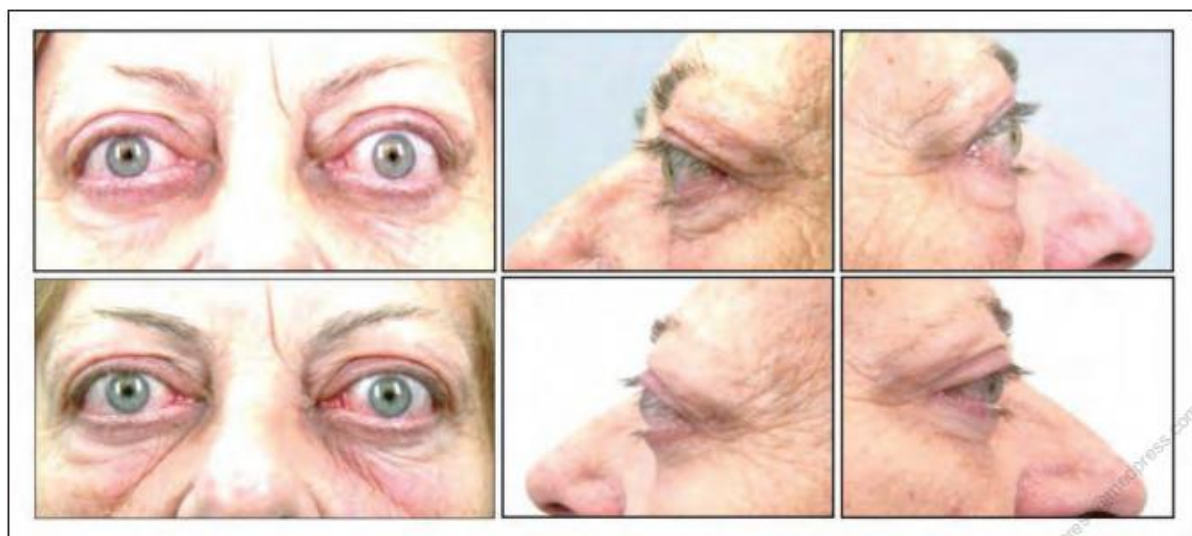
Opisywana średnia redukcja wytrzeszczu różni się w zależności od autorów doniesienia i wynosi od 3 do 5,75mm. Dodatkowo usunięcie przyśrodkowej części dna oczodołu ma wpływ na lepszy efekt [19]. Cofnięcie gałki ocznej postępuje stopniowo po operacji i ostateczne powinno być oceniane kilka miesięcy po operacji. Poprawa ostrości wzroku jest częstym wynikiem tej procedury [25]. Endoskopowe odbarczenie oczodołu zmniejsza również ciśnienie wewnątrzgałkowe, jak również nasilenie ekspozycyjnego zapalenia rogówki [22]. Dwojenie może ustąpić, ale może również pojawić się *de novo* [25]. Powyższe wyniki pokrywają się z wynikami dotychczasowego leczenia naszych chorych (ryc.3).

WNIOSKI

Dostępne dane [30] jak również nasze doświadczenie potwierdzają, że endoskopowa dekompresja oczodołu jest wystarczająca w większości przypadków. Z kolei chorzy, u których nie uzyskano wystarczającego cofnięcia gałki ocznej oraz grupa, u których występuje nawracający wytrzeszcz lub utrzymuje się DON powinni być kwalifikowani do odbarczenia pozostałych ścian oczodołu lub dekompresji nerwu wzrokowego w szczycie oczodołu. Dekompresja endoskopowa zapewnia lepsze uwidocznienie blaszki oczodołowej dzięki użyciu optyki kątowej. Krótszy czas rekonwalescencji w porównaniu do innych dostępów, brak blizn pooperacyjnych na twarzy, zdecydowanie mniejsze ryzyko uszkodzenia nerwu podoczodołowego również przemawiają za wyborem tego dostępu. Należy jednocześnie pamiętać, że jednym z najczęstszych powikłań jest wystąpienie *de novo* dwojenia lub pogorszenie wcześniej istniejącego o czym należy poinformować chorego przed planowaną operacją.

PIŚMIENICTWO

1. Bednarczuk T, Bar-Andziak E, Hubalewska-Dydejczyk A, i wsp.: Postępowanie w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa. Komentarz i uzupełnienie do stanowiska EUGOGO. *Medycyna Praktyczna – wydanie specjalne*, 2009; 2: 107-128.
2. Garcia JC, Pérez IM, Perdomo FA, et al.: Endonasal Endoscopic Approach for Primary and Secondary Orbital Lesions. *J Clin Exp Ophthalmol*, 2017; 8: 668.
3. Elroy P, Trussart C, Jouzdani E, et al.: Transnasal endoscopic orbital decompression and Graves' ophthalmopathy. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica*, 2000;54(2):165-174.
4. Fichter N, Guthoff RF, Schittkowski MP: Orbital decompression in thyroid eye disease. *ISRN Ophthalmology*, 2012;2012:739236-739236.
5. Forbes G, Gehring DG, Gorman CA, et al.: Volume measurements of normal orbital structures by computed tomographic analysis. *Am J Roentgenol*, 1985;145(1):149-154.
6. Golan S, Gupta A, Goldberg RA: Double Vision After Minimally Invasive Orbital Decompression. *J Craniofacial Surg*, 2017;28(5):e412-e415.
7. Golusiński W, Kordylewska M, Michalek K, i wsp.: Endoskopowe odbarczenie oczodołów w przebiegu wytrzeszczu złośliwego w chorobie Graves-Basedowa. *Otolaryngologia Polska*, 2008;62(5):587-592.
8. Graham SM, Brown CL, Carter KD, et al.: Medial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease. *Laryngoscope*, 2003;113(7):1206-1209.
9. Hainăroie R, Ioniă I, Pietroanu C, et al.: Transnasal endoscopic orbital decompression. *Romanian J Ophthalmol*, 2017;61(3):192-195.
10. Jarzab B, Lewiński A, Placzekiewicz-Jankowska E: Choroby tarczycy – w: Szczeklik A, Gajewski P (red.): *Interna Szczeklika 2012*, *Medycyna Praktyczna*, Kraków, 2012: 1154-1207.



Rycina 3. Chory przed (A-C) i po (D-F) endoskopowej dekompresji oczodołu (obydwa oczodoły, ściana przyśrodkowa) w przebiegu GO z DON
Figure 3. Pictures of patient diagnosed with DO with DON before (A-C) and after (D-F) endoscopic orbital decompression (both orbits, medial walls)

11. Kasperbauer JL, Hinkley L: Endoscopic orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Am J Rhinol*, 2005;19(6):603-606.
12. Kennedy DW, Goodstein ML, Miller NR, et al.: Endoscopic transnasal orbital decompression. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990; 116(3):275-282.
13. Krzeski A, Tomaszewska M: Dekompresja przysiódkowej ściany oczodołu z dostępu wewnątrznosowego – w – Krzeski A (red.): Chirurgia zatok przynosowych – dostępy wewnątrznosowe. *Medycyna Praktyczna*, Kraków; 2014: 231-237.
14. Lal P, Thakar A, Tandon N: Endoscopic orbital decompression for Graves' orbitopathy. *Indian J Endocrinol Metabol*, 2013;17(2):265-270.
15. Levy J, Puterman M, Lifshitz T, et al.: Endoscopic orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Isr Med Assoc J*, 2004; 6(11): 673-676.
16. Maheshwari R, Weis E: Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2012;60(2):87-93.
17. Metson R, Samaha M: Reduction of Diplopia Following Endoscopic Orbital Decompression: The Orbital Sling Technique. *Laryngoscope*, 2002;112(10):1753-1757.
18. Michel O, Bresgen K, Rüssmann W, et al.: Endoskopisch kontrollierte endonasale Orbitadekompression beim malignen Ophthalmus. *Laryngorhinootologie*, 1991;70(12):656-662.
19. Neugebauer A, Nishino K, Neugebauer P, et al.: Effects of bilateral orbital decompression by an endoscopic endonasal approach in dysthyroid orbitopathy. *Br J Ophthalmol*, 1996;80(1):58.
20. Remulla HD, Gliklich RE, Metson R, et al.: Delayed orbital infection after endoscopic orbital decompression for dysthyroid orbitopathy. *Ophthalmology*, 2000;107(5):947-950.
21. Sellari-Franceschini S, Dallan I, Bajraktari A, et al.: Surgical complications in orbital decompression for Graves' orbitopathy. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2016;36(4):265-274.
22. She Y-Y, Chi C-C, Chu S-T: Transnasal endoscopic orbital decompression: 15-year clinical experience in Southern Taiwan. *J Formosan Med Assoc*, 2014;113(9):648-655.
23. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS: The evaluation and treatment of Graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am*, 2012;96(2):311-328.
24. Ting J, Sindwani R: Endoscopic Orbital Decompression. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;25(2):213-217.
25. Tyler MA, Zhang CC, Saini AT, et al.: Cutting-edge endonasal surgical approaches to thyroid ophthalmopathy. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*, 2018;3(2):100-104.
26. Ulualp SO, Massaro BM, Toohill RJ: Course of proptosis in patients with Graves' disease after endoscopic orbital decompression. *Laryngoscope*, 1999;109(8):1217-1222.
27. Wormald PJ: Endoskopowe odbarczenie oczodołu w wytrzeszczu, ostrym krwotoku do oczodołu i obecności ropnia podokostnowego oczodołu – w – Wormald PJ (red.): Endoskopowa chirurgia zatok: anatomia, trójwymiarowa rekonstrukcja i technika chirurgiczna. *Thieme*, New York; 2013:191-197.
28. Wright ED, Davidson J, Codere F, et al.: Endoscopic orbital decompression with preservation of an inferomedial bony strut: minimization of postoperative diplopia. *J Otolaryngol*, 1999;28(5):252-256.
29. Yao WC, Sedaghat AR, Yadav P, et al.: Orbital Decompression in the Endoscopic Age: The Modified Inferomedial Orbital Strut. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016;154(5):963-969.
30. Yuen AP, Kwan KY, Chan E, et al.: Endoscopic transnasal orbital decompression for thyrotoxic orbitopathy. *Hong Kong Med J*, 2002;8(6):406-410.

Konfliktu interesów nie deklarowano.

Received: 29.01.2019

Revised: 7.02.2019

Accepted: 23.04.2019

Adres do korespondencji:
dr hab. med. Mirosław J. Szczepański
Klinika Otolaryngologii CMKP
Katedra i Zakład Biochemii WUM
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa
Tel.: (22) 57 20 693
email: mszczepanski@wum.edu.pl

Research Article

RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy

Dominika Łacheta,¹ Krzysztof B. Poślednik,² Katarzyna Czerwaty,² Nils Ludwig,³ Marta Molińska-Glura,⁴ Ireneusz Kantor,² Anna Jabłońska-Pawlak ,⁵ Piotr Miśkiewicz,⁶ Alicja Głuszko,¹ Zygmunt Stopa ,⁷ Jacek Brzost,⁸ and Mirosław J. Szczepański  ^{1,2}

¹Department of Biochemistry, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

²Department of Otolaryngology, Medical Centre for Postgraduate Education, 03-242 Warsaw, Poland

³Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital Regensburg, 93053 Regensburg, Germany

⁴Department of Forest Technology of Poznań University of Life Sciences, 60-624 Poznań, Poland

⁵Department of Ophthalmology, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

⁶Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

⁷Department of Maxillofacial Surgery, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland

⁸Department of Otolaryngology, The Children's Memorial Health Institute, 04-730 Warsaw, Poland

Correspondence should be addressed to Mirosław J. Szczepański; mszczepanski@wum.edu.pl

Received 29 September 2020; Revised 31 December 2020; Accepted 18 February 2021; Published 12 March 2021

Academic Editor: Liliana Paris

Copyright © 2021 Dominika Łacheta et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Graves' ophthalmopathy (GO) is a chronic autoimmune inflammatory disorder involving orbital tissues. A receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligand high mobility group box 1 (HMGB1) protein trigger inflammation and cell proliferation and are involved in the pathogenesis of various chronic inflammatory diseases. This study was aimed to evaluate RAGE and HMGB1 expression in GO to determine its potential clinical significance. To the best of our knowledge, this is the first study showing RAGE and HMGB1 expression in orbital tissue using immunohistochemistry. Sections of orbital adipose tissue obtained from patients diagnosed with GO (23 patients; 36 orbits) and normal controls (NC) (15 patients; 15 orbits) were analyzed by immunohistochemistry for RAGE and HMGB1 expression. Expression profiles were then correlated with clinical data of the study group. RAGE and HMGB1 expression were elevated in GO patients in comparison with NC ($p = 0.001$ and $p = 0.02$, respectively). We observed a correlation between RAGE expression and occurrence of dysthyroid optic neuropathy (DON) ($p = 0.05$) and levels of TSH Receptor Antibodies (TRAb) ($p = 0.01$). Overexpression of RAGE and HMGB1 might be associated with GO pathogenesis. In addition, RAGE and HMGB1 proteins may be considered as promising therapeutic targets, but this requires further research.

1. Introduction

Graves' disease (GD) represents an autoimmune process in which circulating autoantibodies directed against thyrotropin receptor (TSHR)—TRAb (TSHR antibodies)—activate the thyroid gland, causing hyperthyroidism [1]. One of the extrathyroidal symptoms of GD is Graves' ophthalmopathy (GO), defined as a chronic autoimmune inflammatory disorder

involving orbital tissues [2]. Although patients with GO are mostly hyperthyroid, they can also be euthyroid or hypothyroid. Moreover, GO may be reported in Hashimoto's thyroiditis [3]. Cytokine production, inflammatory infiltration, and orbital fibroblast activity result in expansion and remodeling of extraocular tissues—mainly orbital adipose tissue and fibrous tissue of extraocular muscles. Edematous-infiltrative changes involving orbital soft tissues are observed

in 25–50% of patients with GD [4]. Clinical manifestations of GO include lid retraction, double vision, soft tissue swelling, and erythema of the conjunctival and periorbital tissues. Increased intraocular pressure within the inflexible bony orbital walls can contribute to the development of proptosis and optic nerve compression, including dysthyroid optic neuropathy (DON). According to the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), severity of GO is rated as mild, moderate-to-severe, and sight threatening (including DON and/or severe keratitis) [5].

Multiligand receptor for advanced glycation end products (RAGE) is suggested to initiate and amplify immune and inflammatory responses [6]. Increased levels of RAGE ligands in chronic disorders indicate that RAGE is involved in the pathogenesis of various inflammatory diseases [7]. Cellular stress causes the generation of RAGE ligands such as high mobility group box 1 (HMGB1) protein, S100 proteins, and nucleic acids, while prolonged hyperglycemia and inflammation induce the release of the ligands AGE and amyloid [8]. HMGB1 is one of the most significant members of the DAMP (damage-associated molecular patterns) family. DAMPs involve molecules released by dying or necrotic cells and can induce inflammation, cell proliferation, and migration [9]. HMGB1-RAGE interaction affects inflammation via the activation of proinflammatory transcription factor NF- κ B (nuclear factor kappa B) which furthermore regulates RAGE [10].

In this study, we test the hypothesis that RAGE and HMGB1 are overexpressed in orbit tissue in GO and that expression patterns correlate with disease severity. To the best of our knowledge, this is the first study showing RAGE and HMGB1 expression in orbital tissue by immunohistochemistry.

2. Materials and Methods

2.1. Patients and Tissue Collection. Archival tissue paraffin blocks were used for the studies. All orbital adipose tissue samples used in the study were collected during surgery for routine histopathological examination between 2016 and 2020. Tissues were obtained from 23 patients (18 females, 5 males, 36 orbits) diagnosed with GO who underwent transnasal endoscopic orbital decompression surgery in the Otolaryngology Department, Centre of Postgraduate Medical Education in Warsaw, Poland, or were derived from a tissue bank at the Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, Poland, from previous studies. Inclusion criteria for the study were in accordance with the EUGOGO guidelines: (1) moderate-to-severe GO or (2) sight-threatening GO. Patients with any of the following conditions were excluded from the study: (1) age under 18 years, (2) a history of eye surgery, (3) a previous history of metabolic diseases or other diseases that may affect orbital connective tissues, except for thyroid disease, and (4) pregnancy or lactation. As controls, orbital adipose tissue samples were obtained from 15 patients (15 orbits) operated on the orbit due to trauma at the Department of Maxillofacial Surgery, Medical University of Warsaw, Poland. The study was approved by Local Ethics

Committees at the Medical University of Warsaw in Poland (#AKBE/86/2018 to P.M.; KB/126/2016 to M.J.S) and at the Centre of Postgraduate Medical Education (#16/PB/2018 to I.K.). Tissues were fixed in 10% formaldehyde and embedded in paraffin. Sections were stained with hematoxylin-eosin (H+E) and evaluated by light microscopy before performing immunohistochemistry.

2.2. Clinical Characteristics of Graves' Ophthalmopathy. Ocular involvement, including GO severity and activity, was defined as absent, mild, moderate-to-severe, and sight-threatening—active or inactive, according to criteria reported in EUGOGO recommendations [5, 11]. Patients were classified as “active” or “inactive” based on a Clinical Activity Score (CAS). Dysthyroid optic neuropathy (DON) was defined by visual dysfunction secondary to GO when other causes for visual impairment had been excluded. The diagnosis of DON was based on at least two criteria from the following: (1) reduced visual acuity (<1.0), (2) relative afferent pupillary defect, (3) reduced color vision (more than two errors in Ishihara plates), (4) optic disc swelling in the affected eye, and (5) magnetic resonance imaging of orbit showing apical crowding or optic nerve stretching. Corneal involvement (keratitis) was defined as absent or punctate keratopathy/ulcer. Best-corrected visual acuity (BCVA) was examined using Snellen charts and expressed as a decimal fraction. Exophthalmos was measured by a Hertel exophthalmometer. The intraocular pressure was measured in the primary position using an applanation tonometer. All the ophthalmology examinations for all patients were carried out by the same ophthalmologist. Clinicopathological characteristics of Graves' ophthalmopathy (GO) patients are presented in Table 1.

2.3. Immunohistochemistry. Paraffin sections of GO patients and NC patients were immunostained using NovoLink Polymer Detection Systems (Novocastra Laboratories, Newcastle, UK) and the following primary antibodies diluted 1:100 in Antibody Diluent (Dako): rabbit polyclonal anti-human HMGB1 (LS-C2691, LifeSpan BioSciences, Inc., Seattle, WA, USA) and mouse monoclonal anti-human RAGE (LS-B6042, LifeSpan BioSciences, Inc., Seattle, WA, USA). Deparaffinated and rehydrated sections were stained according to the manufacturer's instructions, as previously described [12]. The activity of endogenous peroxidase was blocked by Peroxidase Block (NovoLink Polymer Detection System; Novocastra Laboratories). Sections were incubated with primary antibodies overnight and were subsequently incubated with Post Primary (rabbit anti-mouse IgG; NovoLink Polymer Detection System; Novocastra Laboratories) which detected mouse antibodies and with Polymer (NovoLink Polymer Detection System; Novocastra Laboratories) to recognize rabbit antibodies and detect Post Primary and finally with 3,3'-diaminobenzidine chromogen (NovoLink Polymer Detection System; Novocastra Laboratories). Nonspecific binding of the primary antibodies and the polymer was eliminated by application of Protein Block (NovoLink Polymer Detection System; Novocastra Laboratories) before adding the primary antibodies. Sections were counterstained with

TABLE 1: Clinical characterization of the Graves' ophthalmopathy (GO) patients included in this study at the day of surgery.

Characteristics	Patients (n = 23) 36 orbits	Normal controls (n = 15) 15 orbits
Sex (number of patients)		
Female	18	4
Male	5	11
Age (years)		
Range	35-73	36-56
Median	65	46
Disease status (number of orbits)		
Moderate-to-severe GO	14	
Severe GO		
With DON	12	
With severe keratitis	10	
Graves' disease (number of patients)	23	
Median CAS	2	
Thyroidectomy	7	
Median proptosis (mm)	23	
Median IOP (mmHg)	16	
Median BCVA	0.9	
Median fT4 (pmol/L)	19.4	
Median TRAb (U/L)	12.4	
Median aTPO (U/mL)	89.3	
Median aTG (U/mL)	144	

Abbreviations: DON: dysthyroid optic neuropathy; CAS: clinical activity score; IOP: intraocular pressure; BCVA: best-corrected visual acuity; fT4: free thyroxine; TRAb: anti-TSHR antibodies; aTPO: antithyroid peroxidase; aTG: antithyroglobulin.

hematoxylin (Dako), dehydrated, coverslipped, and evaluated by light microscopy ZEISS Observer Z1 (Axiovision 4.8 software; illumination system LUMEN 200; PRIOR) in high power field (magnification $\times 400$). Results were scored by two independent investigators (M.J.S. and D.L.) as positive (++), heterogeneous (+), or negative (-), when the number of stained cells in each section was >75 cells, between 25 and 75 cells, and <25 cells, respectively, as previously described [13].

2.4. Statistical Analysis. Statistical analysis was performed by professional statistician using the Statistica 13 software package. The Fisher exact test was used for the binary variable. When comparing continuous variable, without normal distribution (checked with a Kolmogorov-Smirnov test), differences between groups were measured using Mann-Whitney's U test. The significance level was established at $p \leq 0.05$.

3. Results

3.1. RAGE and HMGB1 Expression in Tissue Sections. RAGE expression levels were elevated in GO tissues compared to those from NC ($p = 0.001$; Figure 1(a)). In GO tissues, RAGE

was detected in the cytoplasm, and the expression was positive or heterogenous with staining intensities ranging from weak to strong. In contrast, RAGE expression was observed in only 25% of NC tissues and its staining intensity ranged from negative to weak (Figure 1(a)).

HMGB1 was detectable in the nuclei and cytoplasm in all tissues of GO patients and NC (Figure 1(b)). Intensity of HMGB1 staining was evaluated as moderate or strong (Figures 1(a) and 1(b)). Differences between GO and NC in terms of HMGB1 expression were statistically significant ($p = 0.02$; Figure 1(a)).

3.2. RAGE Expression Correlates with Disease Severity. In the GO cohort, we observed differences in RAGE positivity depending on occurrence of DON and TRAb levels (Figure 2). GO patients with DON had stronger expression of RAGE (positivity "++") than tissues from patients without DON ($p = 0.05$) (Figure 2(a)). Moreover, RAGE staining correlated with TRAb levels in GO patients. Positivity "++" was characteristic for high levels of TRAb ($p = 0.02$; Figure 2(b)).

The correlation of HMGB1 expression levels in the GO cohort with clinical data revealed no statistically significant differences ($p > 0.05$). However, we observed the tendency between increased levels of HMGB1 expression in patients with sight-threatening GO with DON (data not shown).

3.3. RAGE and HMGB1 Expression in Inflammatory Infiltrates. In GO tissues, we observed elevated numbers of inflammatory cells that expressed RAGE and HMGB1 proteins. Those polymorphonuclear and mononuclear cells were mainly localized in close proximity to the vessels (Figure 3).

4. Discussion

In our study, we demonstrated significant differences between GO and NC tissues for RAGE and HMGB1 expression. Enhanced expression of RAGE occurs in conditions of inflammatory mediators and ligands for RAGE accumulation [8]. Literature data indicate that the inflammatory process comprising orbital tissues underlies the pathogenesis of GO [14, 15]. Immune cell infiltration as well as cytokine production activates orbital fibroblasts and GAG synthesis resulting in adipose tissue expansion. Yoon et al. have demonstrated that mRNA and protein levels of the proinflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β are increased in GO tissues compared to healthy controls [16]. Furthermore, our preliminary study has shown that a variety of proteins and cytokines involved in inflammation, autoimmunity, hypoxia, and fibrosis are expressed in GO orbital adipose tissue microenvironment, including TGF- β , TLR-4 (Toll-like receptor 4), HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α), NF- κ B (nuclear factor kappa B), and IL-17 [14].

Current evidences point out that HMGB1 protein is involved in numerous chronic inflammatory and autoimmune diseases including rheumatoid arthritis, atherosclerosis, and systemic lupus erythematosus (SLE) [17, 18]. Released HMGB1 interacts with its cell-surface receptor—RAGE, activating the main signaling pathways responsible for the pathogenesis of these diseases. HMGB1 is involved

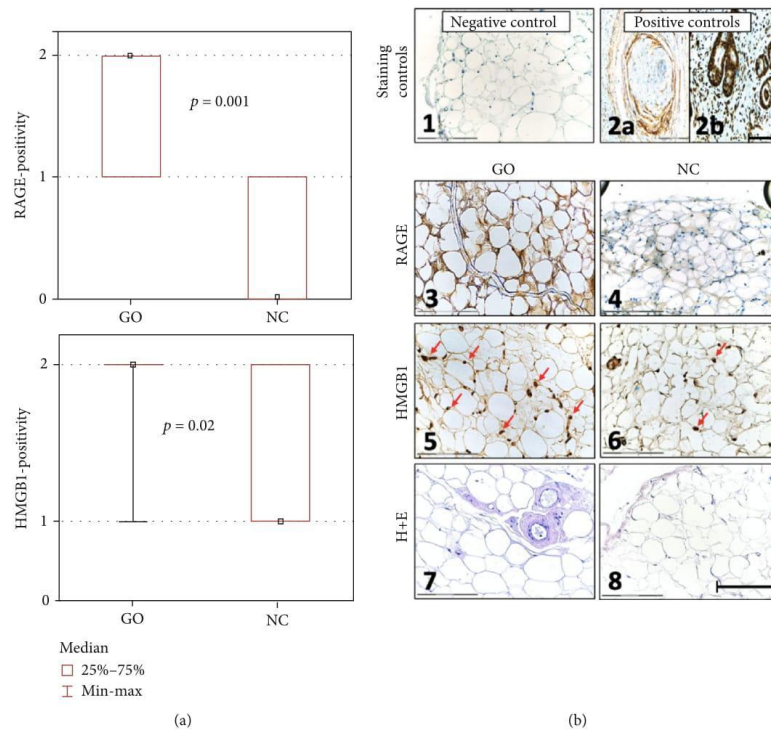


FIGURE 1: RAGE and HMGB1 expression in normal control (NC) and in Graves' ophthalmopathy (GO) tissues. (a) Statistical analysis of RAGE and HMGB1 expression in GO tissues compared to NC. The sections were scored as described in Material and Methods. (b) Representative images of immunohistochemistry staining. B1: isotype negative control of GO tissue. B2: positive control. (a) RAGE expression on head and neck squamous cell carcinoma tissue. (b) HMGB1 expression on nasal cavity mucosa. B3: RAGE expression in GO tissue. B4: RAGE expression in NC tissue. B5: HMGB1 expression in GO tissue (arrows). B6: HMGB1 expression in NC tissue (arrows). B7: hematoxylin and eosin (H+E) staining of GO tissue. B8: H+E staining of NC tissue. p value ≤ 0.05 was considered to be significant. Bar = 150 μm .

in the activation of innate and adaptive immunity, development of inflammation, and increased production of cytokines. In patients with rheumatoid arthritis, the production of HMGB1 and the number of cells secreting HMGB1 at specific inflammation areas are elevated [19, 20]. Experimental models of arthritis showed inhibitory effects of anti-HMGB1 antibodies on the development of synovial inflammation. HMGB1 is also found in SLE patients' plasma, and after being released from apoptotic cells, HMGB1 is bound to nucleosomes and double-stranded DNA are characteristics for SLE. Our previous study demonstrated the expression of RAGE and HMGB1 in epithelial cells of sinonasal mucosa samples obtained from patients with chronic rhinosinusitis or in epithelial cells of middle ear cholesteatoma [12, 22]. We observed a strong correlation between the disease severity and RAGE expression.

Studies have shown that HMGB1 is involved in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis and other chronic

diseases by augmenting inflammation signaling and inflammatory infiltration [22–24]. Han et al. demonstrated that HMGB1 and its receptors are associated with the inflammatory mechanisms of GO and blocking of the HMGB1 pathway can be utilized to treat GO patients [25]. The authors demonstrated higher gene expression levels of RAGE and TLRs and higher mRNA and protein levels of HMGB1 in GO tissues compared to non-GO tissues. Moreover, blocking of HMGB1, RAGE, and TLR caused diminished production of proinflammatory cytokines confirming the participation of HMGB1 in GO inflammation. Plasma levels of HMGB1 were shown to correlate with the clinical activity score (CAS), indicating a valuable biomarker of disease activity. Being coherent with previous studies, we confirm the expression of RAGE and HMGB1 in GO tissues using immunohistochemistry. We observed a strong correlation between DON and RAGE expression in GO tissues. In addition, in GO tissues we demonstrated the presence of RAGE and HMGB1 positive inflammatory cells which were closely located to

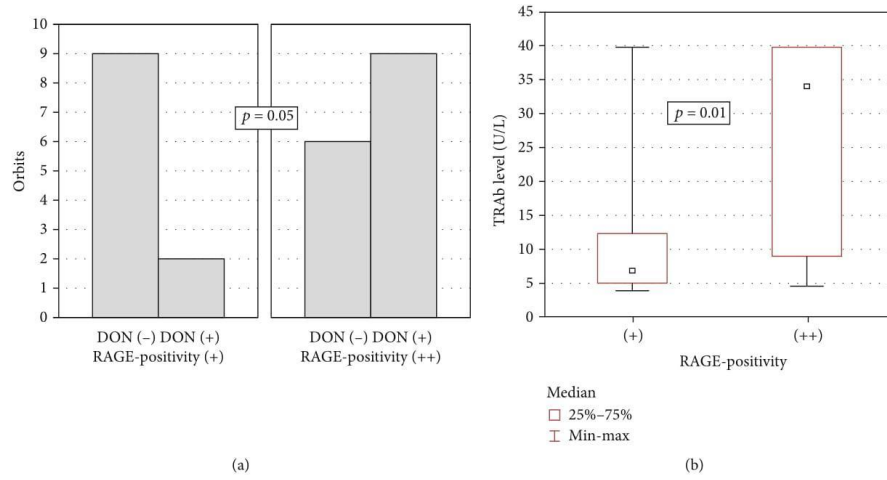


FIGURE 2: RAGE expression in correlation with clinical data. (a) RAGE positivity vs. occurrence of dysthyroid optic neuropathy (DON) ($p = 0.05$). (b) RAGE positivity vs. levels of TSHR antibodies (TRAb; $p = 0.01$). p value ≤ 0.05 was considered to be significant.

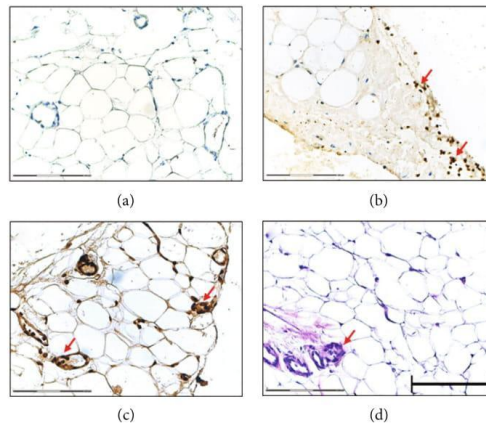


FIGURE 3: RAGE and HMGB1 expression on inflammatory infiltrates in GO tissues. (a) Isotype negative control staining of GO tissue. (b) RAGE expression on inflammatory infiltrates (arrows). (c) HMGB1 expression on inflammatory infiltrates (arrows). (d) H+E staining of GO tissue. Bar = 150 μ m.

the vessels. We hypothesize that those cells may also play an important role in driving the inflammatory process. According to our knowledge, this is the first study that has shown the presence of RAGE and HMGB1 positive inflammatory cells in the GO adipose tissue microenvironment.

Peng et al. demonstrated that HMGB1 and RAGE expression on monocytes isolated from PBMCs was higher in patients with autoimmune thyroid diseases (AITD) compared to those isolated from healthy controls [26]. Their findings suggested a vital role of RAGE and HMGB1 in the pathogen-

esis of AITD. RAGE participates in inflammatory cell recruitment and chronic inflammation development, which are considered crucial aspects of GO pathogenesis [25, 27].

Pathogenesis of GO is closely associated with the presence of TRAb which involves autoantibodies directed against TSHR expressed not only on thyrocytes but also on orbital tissues. TRAb levels correlate with the clinical activity of GO [28]. Diana et al. reported a correlation between TRAb and the degree of ocular changes in GD [29]. However, the relationship between TRAb level and HMGB1 expression

was not observed by us. In turn, Han et al. demonstrated a strong correlation between plasma level of HMGB1 and TRAb as well as CAS. Literature data report a correlation between RAGE levels in the serum and disease activity of other autoimmune diseases [30]. Studies analyzing the involvement of RAGE and HMGB1 in the pathogenesis of various inflammatory diseases are accompanied by experimental studies showing anti-RAGE/HMGB1 antibodies that prevent chronic inflammation [31, 32].

In summary, we demonstrated for the first time by using immunohistochemistry that RAGE and HMGB1 are overexpressed in GO patients in comparison with NC. We also observed a correlation between RAGE expression and occurrence of dysthyroid optic neuropathy (DON) or elevated levels of TSH Receptor Antibodies (TRAb) in GO patients. Overexpression of RAGE and HMGB1 might be associated with GO pathogenesis.

Data Availability

The research and clinical data used to support the findings of this study are included within the article.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors' Contributions

M.J.S. designed the study; D.Ł. and A.G. conducted the experiments; M.J.S., I.K., K.B.P., K.C., P.M., A.J.P., and Z.S. collected the clinical data; M.M.G. statistically analyzed the data; M.J.S., N.L., P.M., A.J.P., and J.B. interpreted the data; D.Ł., M.J.S., and N.L. prepared the manuscript; M.J.S., N.L., D.Ł., and J.B. analyzed the literature; D.Ł. and M.J.S. funded the study.

Acknowledgments

The authors would like to express their thanks to Dr. Andrzej Kluk from the Department of Clinical Pathology, Poznan University of Medical Science, Poland, for his advice on the immunohistochemistry. The study was partially financed by the Medical University of Warsaw research grant [MB/M/39/(66)#] to D.Ł. and by the National Science Centre, Poland, research grant [UMO-2017/25/B/NZ5/02949#] to M.J.S.

References

- [1] T. J. Smith and L. Hegedus, "Graves' disease," *The New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 16, pp. 1552–1565, 2016.
- [2] J. J. Khong, A. A. McNab, P. R. Ebeling, J. E. Craig, and D. Selva, "Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms," *The British Journal of Ophthalmology*, vol. 100, no. 1, pp. 142–150, 2016.
- [3] D. Jain, S. Mor, H. K. Aggarwal, P. Chhabra, and P. Jain, "Thyroid association ophthalmopathy in Hashimoto's thyroiditis: a case report," *Maedica (Bucur)*, vol. 12, no. 1, pp. 65–67, 2017.
- [4] R. S. Bahn, "Graves' ophthalmopathy," *The New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 8, pp. 726–738, 2010.
- [5] L. Bartalena, L. Baldeschi, K. Boboridis et al., "The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy," *European thyroid journal*, vol. 5, no. 1, pp. 9–26, 2016.
- [6] A. M. Schmidt, S. D. Yan, S. F. Yan, and D. M. Stern, "The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 108, no. 7, pp. 949–955, 2001.
- [7] H. Rauvala and A. Rouhiainen, "RAGE as a receptor of HMGB1 (Amphoterin): roles in health and disease," *Current Molecular Medicine*, vol. 7, no. 8, pp. 725–734, 2007.
- [8] G. P. Sims, D. C. Rowe, S. T. Rietdijk, R. Herbst, and A. J. Coyle, "HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer," *Annual Review of Immunology*, vol. 28, no. 1, pp. 367–388, 2010.
- [9] H. Yang, D. J. Antoine, U. Andersson, and K. J. Tracey, "The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis," *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 93, no. 6, pp. 865–873, 2013.
- [10] U. G. Andersson and K. J. Tracey, "HMGB1, a pro-inflammatory cytokine of clinical interest: introduction," *Journal of Internal Medicine*, vol. 255, no. 3, pp. 318–319, 2004.
- [11] R. Bahn, "The EUGOGO consensus statement on the management of Graves' orbitopathy: equally applicable to North American clinicians and patients," *Thyroid*, vol. 18, no. 3, pp. 281–282, 2008.
- [12] K. Dzaman, M. Zagor, M. Molinska-Glura, and A. Krzeski, "High motility group box 1 (HMGB1) protein and its receptor for advanced glycation end products (RAGE) expression in chronic rhinosinusitis without nasal polyps," *Folia Histochemica et Cytobiologica*, vol. 53, no. 1, pp. 70–78, 2015.
- [13] M. J. Szczepanski, M. Czystowska, M. Szajnik et al., "Triggering of Toll-like receptor 4 expressed on human head and neck squamous cell carcinoma promotes tumor development and protects the tumor from immune attack," *Cancer Research*, vol. 69, no. 7, pp. 3105–3113, 2009.
- [14] D. Lacheta, P. Miskiewicz, A. Glusko et al., "Immunological aspects of Graves' ophthalmopathy," *BioMed Research International*, vol. 2019, Article ID 7453260, 12 pages, 2019.
- [15] Y. Hiromatsu, D. Yang, T. Bednarczuk, I. Miyake, K. Nonaka, and Y. Inoue, "Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 85, no. 3, pp. 1194–1199, 2000.
- [16] J. S. Yoon, M. K. Chae, S. Y. Lee, and E. J. Lee, "Anti-inflammatory effect of quercetin in a whole orbital tissue culture of Graves' orbitopathy," *The British Journal of Ophthalmology*, vol. 96, no. 8, pp. 1117–1121, 2012.
- [17] D. Passali, E. Kern, R. Lei Chen, and L. Bellussi, "High mobility group box 1 (HMGB1): a new protein in the pathogenesis of ENT inflammatory and infectious diseases," *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, vol. 32, no. 1, pp. 46–47, 2012.
- [18] D. Musumeci, G. N. Roviello, and D. Montesarchio, "An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies," *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 141, no. 3, pp. 347–357, 2014.
- [19] R. Kokkola, J. Li, E. Sundberg et al., "Successful treatment of collagen-induced arthritis in mice and rats by targeting

- extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 activity," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 48, no. 7, pp. 2052–2058, 2003.
- [20] R. Pullerits, I. M. Jonsson, G. Kollias, and A. Tarkowski, "Induction of arthritis by high mobility group box chromosomal protein 1 is independent of tumour necrosis factor signalling," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 10, no. 3, 2008.
 - [21] V. Urbonaviciute, B. G. Furnrohr, S. Meister et al., "Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 205, no. 13, pp. 3007–3018, 2008.
 - [22] M. J. Szczepanski, M. Luczak, E. Olszewska et al., "Molecular signaling of the HMGB1/RAGE axis contributes to cholesteatoma pathogenesis," *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, vol. 93, no. 3, pp. 305–314, 2015.
 - [23] C. Li, S. Peng, X. Liu et al., "Glycyrrhizin, a direct HMGB1 antagonist, ameliorates inflammatory infiltration in a model of autoimmune thyroiditis via inhibition of TLR2-HMGB1 signaling," *Thyroid*, vol. 27, no. 5, pp. 722–731, 2017.
 - [24] K. Dzaman, M. J. Szczepanski, M. Molinska-Glura, A. Krzeski, and M. Zagor, "Expression of the receptor for advanced glycation end products, a target for high mobility group box 1 protein, and its role in chronic recalcitrant rhinosinusitis with nasal polyps," *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)*, vol. 63, no. 3, pp. 223–230, 2015.
 - [25] S. Y. Han, S. H. Choi, J. S. Shin, E. J. Lee, S. H. Han, and J. S. Yoon, "High-mobility group box 1 is associated with the inflammatory pathogenesis of Graves' orbitopathy," *Thyroid*, vol. 29, no. 6, pp. 868–878, 2019.
 - [26] S. Peng, C. Li, X. Wang et al., "Increased toll-like receptors activity and TLR ligands in patients with autoimmune thyroid diseases," *Frontiers in Immunology*, vol. 7, 2016.
 - [27] T. Chavakis, A. Bierhaus, N. Al-Fakhri et al., "The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment," *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 198, no. 10, pp. 1507–1515, 2003.
 - [28] M. N. Gerding, J. W. van der Meer, M. Broenink, O. Bakker, W. M. Wiersinga, and M. F. Prummel, "Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy," *Clinical Endocrinology*, vol. 52, no. 3, pp. 267–271, 2000.
 - [29] T. Diana, R. S. Brown, A. Bossowski et al., "Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric Graves' disease-a multicenter study," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 99, no. 5, pp. 1648–1655, 2014.
 - [30] M. R. Jafari Nakhjavani, M. Jafarpour, A. Ghorbanihaghjo, S. Abedi Azar, and A. Malek Mahdavi, "Relationship between serum-soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and disease activity in rheumatoid arthritis patients," *Modern Rheumatology*, vol. 29, no. 6, pp. 943–948, 2019.
 - [31] H. Schierbeck, P. Lundback, K. Palmblad et al., "Monoclonal anti-HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1) antibody protection in two experimental arthritis models," *Molecular Medicine*, vol. 17, no. 9-10, pp. 1039–1044, 2011.
 - [32] H. Yang and K. J. Tracey, "Targeting HMGB1 in inflammation," *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1799, no. 1-2, pp. 149–156, 2010.

Article

Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves' Orbitopathy—A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients

Krzysztof B. Poślednik ¹, Katarzyna Czerwaty ¹, Nils Ludwig ², Marta Molińska-Glura ³, Anna Jabłońska-Pawlak ⁴, Piotr Miśkiewicz ⁵, Ireneusz Kantor ¹, Karolina Dżaman ¹, Anna M. Cyran ⁶ and Mirosław J. Szczepański ^{1,7,*}

¹ Department of Otolaryngology, Centre of Postgraduate Medical Education, 01-813 Warsaw, Poland

² Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Hospital Regensburg, 93053 Regensburg, Germany

³ Department of Economics and Forest Technology, Faculty of Forestry and Wood Technology, Poznań University of Life Sciences, 60-624 Poznań, Poland

⁴ Department of Ophthalmology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

⁵ Department of Internal Medicine and Endocrinology, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

⁶ Legorreta Cancer Center, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Brown University, Providence, RI 02912, USA

⁷ Department of Biochemistry, Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland

* Correspondence: mszczepanski@wum.edu.pl



Citation: Poślednik, K.B.; Czerwaty, K.; Ludwig, N.; Molińska-Glura, M.; Jabłońska-Pawlak, A.; Miśkiewicz, P.; Kantor, I.; Dżaman, K.; Cyran, A.M.; Szczepański, M.J. Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves' Orbitopathy—A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients. *J. Pers. Med.* **2022**, *12*, 1714. <https://doi.org/10.3390/jpm12101714>

Academic Editor: Elena Cantone

Received: 21 August 2022

Accepted: 12 October 2022

Published: 14 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Graves' orbitopathy (GO) is an extrathyroidal manifestation of Graves' disease (GD), which can be associated with corneal ulcerations or optic neuropathy in severe forms. Transnasal endoscopic orbital decompression (TEOD) is a surgical procedure performed in order to decrease the intraorbital pressure by removing part of its bony borders in cases with excessive mass in orbit. The aim of this study was to present the results and evaluate the efficacy of TEOD for GO. The retrospective study included 28 orbits (16 patients) who underwent TEOD from 2017 to 2020. Outcome was evaluated based on visual acuity improvement, clinical activity score (CAS) decrease, proptosis, and intraocular pressure (IOP) reduction. A preoperative best-corrected visual acuity (BCVA) increased from 0.69 ± 0.385 (mean $\pm$ standard deviation) to 0.74 ± 0.332 ($p = 0.17$) postoperatively. CAS decreased in 15 orbits postoperatively. Proptosis decreased from 22.89 ± 1.873 mm to 21.25 ± 2.053 mm ($p < 0.05$). IOP decreased from a preoperative 16.11 ± 3.93 mmHg to 14.40 ± 3.27 mmHg ($p < 0.05$) postoperatively. In addition, postoperative relief of exposure keratitis was observed. The analysis of development of iatrogenic diplopia revealed increasing in degree of diplopia. TEOD shows rare complications, but significant improvements in BCVA, CAS, proptosis, and IOP.

Keywords: endoscopic transnasal orbital decompression; Graves' orbitopathy; dysthyroid optic neuropathy; compressive optic neuropathy

1. Introduction

Graves' orbitopathy (GO), also known as thyroid eye disease, is characterized by an autoimmune reaction involving the soft tissues of the orbit, leading to an increase in volume of orbital fat and muscles. It is the most common extrathyroidal manifestation of Graves' disease (GD) as it affects 25–50% of patients. Rarely, the disease may also present in euthyroid patients or even hypothyroid as a result of Hashimoto thyroiditis. The active phase of the disease, associated with inflammatory infiltration and expansion of orbital muscles and adipose tissue is followed by an inactive phase, when the enlarged muscles and fat become fibrotic [1]. GO varies in severity with most cases being mild and self-limiting. More pronounced manifestations of GO include proptosis, eyelid retraction, diplopia, and exposure keratitis. In approximately 3–7% of patients with GO, compressive optic neuropathy (CON) develops, which poses a threat to eyesight [2]. In line with

the Consensus Statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), the first line of treatment is intravenous steroid therapy. Classical indications for surgical decompression include sight-threatening and disfiguring proptosis in patients with inactive GO [3]. Various surgical techniques for orbital decompression, involving the removal of orbital walls or—in selected patients—excessive fat tissue, have been developed. However, no single approach has unequivocally surpassed others. Our objective was to evaluate the effectiveness of transnasal endoscopic orbital decompression (TEOD) in GO.

2. Material and Methods

Approval of the local Ethics Committee was obtained for this study (#16/PB/2018 to I.K.). We carried out a retrospective review of all cases of GO referred to our institution for transnasal endoscopic orbital decompression between 2017 and 2020. All surgeries were carried out by a single surgery team (M.J.S., K.B.P., K.C.). Prior to surgery, blood levels of anti-TSHR antibodies were tested, and the complete ophthalmologic status was determined. The ophthalmological evaluation included Hertel's exophthalmometry, measurement of intraocular pressure (IOP), as well as evaluation of best-corrected visual acuity (BCVA), exposure keratitis, and diplopia. The ophthalmologic status was re-evaluated at 3-month follow-up. Clinical activity score (CAS), as described by the EUGOGO, was used to assess the activity of the disease. It includes the following clinical criteria: spontaneous retrobulbar pain, pain on attempted up- or downgaze, redness of the eyelids, redness of the conjunctiva, swelling of the eyelids, inflammation of the caruncle and/or plica, eyelid oedema, and conjunctival oedema. A CAS score equal to or greater than 3 indicates active GO. The GO severity assessment according to EUGOGO was used to evaluate the surgical indication for TEOD.

2.1. Surgical Technique

An endoscopic transnasal procedure to achieve medial and inferior orbital wall decompression, leading to the herniation of orbital fat into the ethmoid and maxillary sinuses, was initially described by Kennedy et al. [4]. Here, the technique was modified to suit the individual indication and degree of proptosis. Following the induction of general anesthesia, an intravenous antibiotic was administered. The sinonasal mucosa was infiltrated with 1% lidocaine with adrenaline. Orbital decompression was immediately preceded with ipsilateral comprehensive endoscopic sinus surgery, including uncinctomy, maxillary antrostomy, anterior and posterior ethmoidectomy, frontal sinusotomy, and sphenoidotomy. The lamina papyracea and orbital floor were carefully elevated and removed with blunt dissection. Medial and inferior longitudinal incisions were made in the periorbital to allow the medial rectus at the most posterior extent and the orbital fat to herniate into the sinonasal cavity, effectively decompressing the contents of the orbit. To avoid any compression on the orbital tissue no nasal packing was used. Preoperative and post-operative CT scans are shown in Figure 1, demonstrating the anatomical extent of orbital decompression.

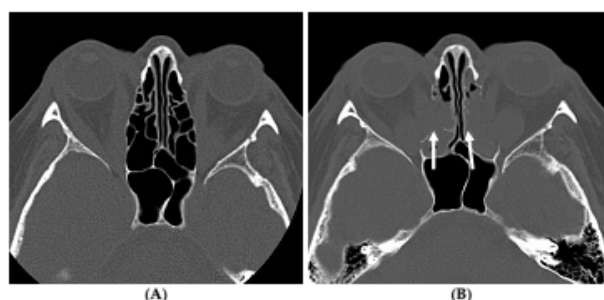


Figure 1. Axial CT scans showing orbital fat protruding into paranasal sinuses. Status before (A) and after (B) decompression. The fatty tissue filling the nasal cavity is visible (arrows).

2.2. Statistical Analysis

The statistical analysis was performed by professional statistician (M.M-G.). For the observed variables, appropriate descriptive statistics such as the mean, standard deviation (SD) and minimum and maximum were evaluated. The analyzed parameters were compared using Student's *t* tests. Compliance with the normal distribution was assessed by Kruskal–Wallis test. The *p*-value < 0.05 was considered as statistically significant.

3. Results

Sixteen patients (28 orbits) underwent TEOD for GO in the reviewed period. The cohort was composed of 12 women and 4 men, with a mean age of 62 years (range 35–74). The most common clinical signs of GO in our patient group were retrobulbar pain, eyelid swelling or redness of eyelids. All patients were treated with systemic steroids prior to surgery. Twelve patients (75%) received bilateral and four (25%) received unilateral TEOD. Table 1 presents the baseline characteristics of the patient cohort.

Table 1. Characteristics of 16 patients (28 orbits) at surgery.

	Total Number n = 16
Sex:	
• Female (%)	12 (75)
• Male (%)	4 (25)
Age (years):	
• Mean (range)	62 (35–74)
• Median	64.5
Smokers (%)	10 (62.5)
Mean fT4 (pmol/L)	18.55
Mean aTSHR (IU/L)	19.07
Mean aTPO (U/mL)	116.97
Mean aTG (U/mL)	489.11
Preoperative corticosteroids treatment systematically (%)	16 (100)
Surgical indication:	
• Moderate to severe GO (%)	8 (28.57)
• Sight-threatening GO (CON and/or corneal break) (%)	20 (71.43)
Unilateral (%)	4 (25)
Bilateral (%)	12 (75)

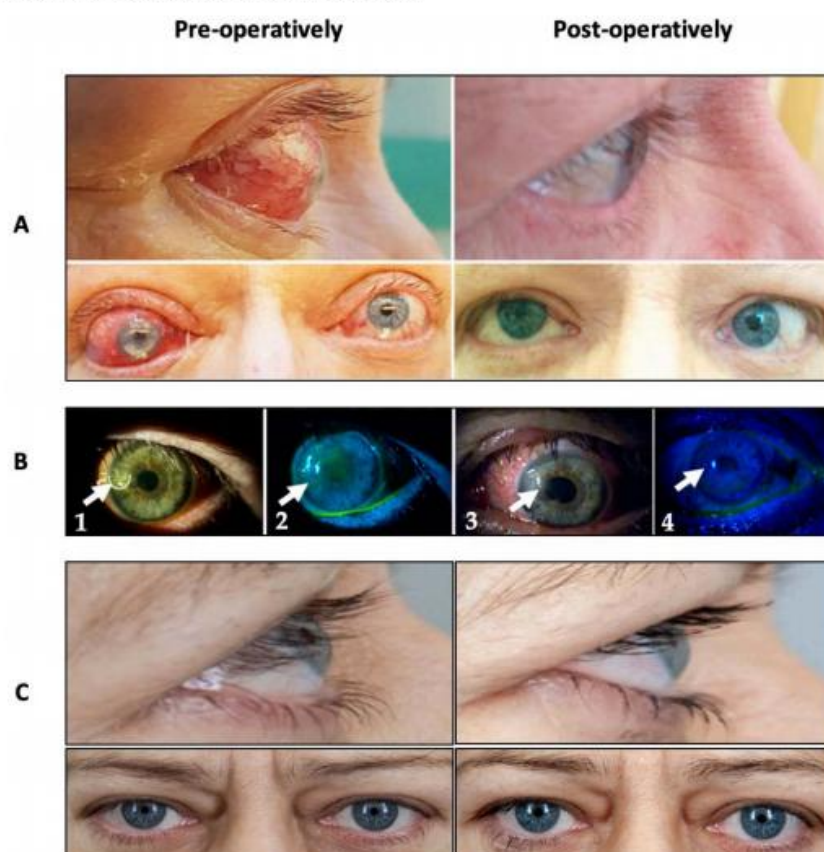
GO—Graves' orbitopathy; CON—compressive optic neuropathy; CAS—clinical activity score; fT4—free thyroxine (normal range: 12.0–22.0 pmol/L); aTSHR—anti-thyrotropin receptor antibodies (normal range: <1 IU/L); aTPO—anti-thyroid peroxidase (normal range < 34 U/mL); aTG—thyroglobulin antibodies (normal range < 115 U/mL).

At 3-month follow-up, significant improvement in BCVA from 0.69 ± 0.385 to 0.74 ± 0.332 was noted ($p = 0.17$). Similarly, proptosis decreased from a mean value of 22.89 ± 1.873 mm to 21.25 ± 2.053 mm ($p < 0.05$). Additionally, CAS decreased in 15 orbits (53.57%) postoperatively. IOP changed from 16.11 ± 3.93 mmHg in preoperative control to 14.40 ± 3.27 mmHg after surgery ($p < 0.05$). Moreover, marked amelioration of exposure keratitis was recorded in eleven cases (39.29%). However, we have seen statistically significant differences in the development of new-onset diplopia. No surgical complications were observed in our study. An overview of pre- and postoperative parameters is provided in Table 2. An ophthalmologic assessment of selected patients before and 3–12 months of the follow-up after TEOD is shown in Figure 2.

Table 2. Comparisons of preoperative and postoperative (3 months after TEOD) data of BCVA, proptosis and IOP.

	Pre-Op (Mean $\pm$ SD)	Post-Op (Mean $\pm$ SD)	<i>p</i> Value
BCVA	0.69 $\pm$ 0.38	0.74 $\pm$ 0.33	$\approx$ 0.17
Proptosis, mm	22.89 $\pm$ 1.87	21.25 $\pm$ 2.05	<0.05
IOP, mmHg	16.11 $\pm$ 3.93	14.40 $\pm$ 3.27	<0.05

BCVA = best corrected visual acuity; CAS = clinical activity score; IOP = Intraocular pressure; Pre-op = preoperative; Post-op = postoperative; SD = standard deviation.

**Figure 2.** An ophthalmologic assessment of selected patients before and in the 3–12-month follow-up after TEOD. (A) The effect of treatment in a patient with exophthalmos and eyelid retraction. Patient still reports diplopia after 12 months after surgery. (B) The effect of treatment in a patient with corneal ulceration (arrows) before treatment (1,2) with ulceration and fluorescein binding at the site of ulceration, and after treatment (3,4) with no ulceration and no fluorescein binding at the site of the previous ulcer. Examination with diffuse illumination and 1% fluorescein with cobalt blue light at the slit lamp. (C) The effect of treatment in a patient with CON (right orbit).

4. Discussion

GO profoundly impairs the quality of life of affected patients. Studies have consistently shown a deterioration in physical and mental health, as well as disturbances in social and work functions [5]. At the same time, only approximately 2% of patients with GO recover by both subjective and objective criteria [6].

The European task force on GO classifies the disease as mild, moderate-to-severe, and sight-threatening. Mild disease is usually treated with local measures unless the disease impact on the quality justifies immunosuppression or rehabilitative surgery. The operative measures may include decompression, squint and cosmetic eyelid surgery. Moderate-to-severe GO is characterized by lid retraction ≥ 2 mm, exophthalmos ≥ 3 mm, transient or permanent diplopia and corneal exposure. The first line of treatment in the active phase is intravenous glucocorticoid therapy. This view was confirmed in a randomized controlled trial on patients with active GO and CON, which showed that immediate surgery did not result in a better visual acuity [7]. In cases of insufficient response to glucocorticoids, orbital radiotherapy or immunosuppression with cyclosporine or rituximab may be indicated [3]. Urgent surgical decompression is reserved for cases of rapid or significant impairment of vision and corneal exposure, unresponsive to previous treatment.

The number of surgical decompressions has increased over the past 20 years [8]. The propagation of endoscopic techniques resulted in broadening of the indication spectrum. In a systematic review of treatment outcomes of orbital decompression, the most common indication was a cosmetic reduction in proptosis (42.4%), followed by CON (40.6%) [9]. Importantly, patients in the non-inflammatory phase of the disease, in whom proptosis is the dominant clinical feature, may still experience headaches, pressure pain and orbital discomfort associated with prolonged visual concentration due to decreased venous outflow and orbital congestion [10].

In this study, we have reviewed our experience with TEOD in patients with GO. The patient demographics in this study are mostly consistent with that in existing literature [11,12]. Reduction in proptosis is the most commonly cited outcome measure. Endoscopic decompression is a very flexible technique and can be adjusted to individual cases. The average values of proptosis reduction reported in literature vary between 2.07 and 8.2 mm [12]. Endoscopic medial and inferior wall removal yields by 1.63–4.6 mm on average. When greater reduction is required, combined endoscopic and external three-wall removal can be adopted [13]. In the current study, the mean proptosis reduction was 2 mm. The ultimate therapeutic goal was not to achieve maximal decompression, but an optimal outcome; minimizing the risk of diplopia and other complications. TEOD performed primarily for cosmetic reasons is often more conservative than in cases of visual impairment [9]. Obviously more extended decompression is connected with more orbital fat protrusion to the nasal cavity and that in turn to a higher degree of proptosis regression. Orbit decompression extension in our patients was planned according to the patient's state. In patients with minimal proptosis, medial wall decompressions were performed, whereas patients with severe proptosis with corneal ulceration and/or optic neuropathy also underwent inferior wall decompression. In some patients, the degree of proptosis may not correlate well with disease severity, as poor compliance of the orbital septum leads to a pressure build-up on the optical apex despite clinically mild exophthalmos.

Most studies report an improvement in visual acuity following a decompressive surgery [1,2]; however, the heterogeneity of data presentation makes direct comparison difficult. The mean period between pre- and postoperative control of visual acuity should be considered, as well as the range of the decompression. Further improvement of vision parameters is anticipated during the few months after surgery [14]. In a review of 56 studies by Leong et al., the average improvement in visual acuity was 0.16 [9], and the results obtained by us is a BCVA improvement from 0.69 preoperatively to 0.74 postoperatively. However, the above-mentioned study included also techniques with external (not only TEOD) approach to orbit walls. Michael et al. have shown that in patients with CON small reduction in proptosis gives a significant improvement in visual acuity [15].

Pronounced orbital muscle oedema at the orbital apex can lead to optic nerve compression at the annulus of Zinn. It is heralded by a deterioration in visual acuity, quality of color vision or visual field loss, optic nerve oedema, and afferent pupillary defect [3]. In such cases, classical TEOD can be extended to the optic canal wall and incision of the optical sheath. In our department in the aforementioned period, one patient (one orbit)

needed optic canal decompression to be performed. The patient previously had multiple orbital decompressions, including external approaches to inferior and lateral walls, but still the vision acuity deterioration was observed.

In our study TEOD was performed in an inactive phase of the disease in most of the patients. We observed, however, a decrease in the CAS after surgery, as other investigators [16]. All of the patients in our trial had received anti-inflammatory treatment prior to surgery.

One of the challenges in the optimization of treatment results in GO is minimizing the risk of new-onset and ideally elimination of existing diplopia without the necessity of subsequent squint surgery. In our series, ten patients had intermittent/permanent diplopia prior to surgery. Two patients developed diplopia after TEOD and were subjected to ophthalmic intervention for strabismus correction 6 months later. Preservation of the inferomedial orbital strut is an important step to prevent excessive displacement of the globe during decompression surgery. The inferomedial strut is a structure formed anteriorly by maxillary bone, ethmoid lamina and posteriorly junction of the palatine and ethmoid bones [13]. A comparative study on patients undergoing two- and three-wall decompression showed a lower rate of new-onset, and in 36% cases, resolution of an already existing diplopia in the group of patients with spared strut [17]. The results are consistent with our observation. Excellent results utilizing this technique were reported by Kingdom et al., in a retrospective case series of 77 patients (114 orbits), in which no new cases of diplopia occurred: 10.4% of patients improved and 3.8% worsened [18]. Leaving the strut limits access to the orbital floor, which may be contraindicated when substantial soft tissue prolapse is required, especially in cases with impairment of vision. An alternative approach to avoid inferomedial prolapse of the globe is to provide extra support to the medial rectus muscle by leaving a 10 mm section of periorbital along the medial orbital wall [19]. An interesting study by Yao et al. demonstrated a combination of partial strut preservation and orbital sling in patients undergoing an endoscopic medial and external lateral wall decompression. The authors concluded that the periorbital sling did not affect proptosis reduction when the anterior segment of the inferomedial strut was spared [20]. The traditional therapeutic concept for rehabilitative surgery in GO is to first decompress the orbit, then proceed with squint surgery and, in the last step, carry out esthetic eyelid corrections. The focus on improving patient's quality of life and minimizing the number of surgeries led to the development of combined decompression with blepharoplasty [21].

GO is often associated with an elevation of IOP, which- if left untreated- leads to glaucomatous damage. Approximately one in five patients with GO presents with ocular hypertension [22,23]. Orbital decompression is known to reduce IOP by reducing retrobulbar and episcleral venous pressure, although there is no direct relationship between the degree of decompression and decrease in IOP [22]. In our study, despite the mean IOP being within the norm [24] both pre- and postoperatively, our results show a small, but statistically significant decrease at 3-month follow-up.

In our case series, the postoperative course of all patients was uneventful. A recent systematic review of literature on TEOD identifies epistaxis as the most common postoperative complication overall, occurring in 29 of 443 patients across 12 studies [12]. In the same review, three cases of cerebrospinal fluid leak were noted and eight cases of frontal or maxillary sinusitis [12]. The endonasal endoscopic technique is less traumatic to the infraorbital nerve than transantral and external approaches [25]. In selected patients, this risk may be further reduced by a sparing removal of the medial portion of the orbital wall. The most feared complication—partial or total loss of vision—is rarely reported in the literature, and to the best of our knowledge, there is no reporting of vision loss following orbital decompression via the transnasal endoscopic approach. Lastly, a case-control study on 10 patients undergoing primary and revision endoscopic decompression revealed similar complication rates in both groups. These results suggest that in rare cases of refractory orbitopathy, endoscopic decompression remains a safe strategy [26].

This study has some limitations. Firstly, it presents a single-institution experience. Secondly, the sample size did not allow further stratification of patients depending on time from onset of symptoms to surgery or severity of symptoms, which would enable us to make more detailed statements regarding safety and effectiveness of TEOD in respective patients group. The study would be further strengthened by employing pre- and postoperative quality-of-life assessments.

5. Conclusions

The ultimate goal of surgical therapy for GO is the reduction in proptosis, restoration of visual acuity and prevention or minimization of diplopia. Our results show the effectiveness and safety of TEOD in this clinical context. However, an unmet need for randomized, controlled trials on the subject persists.

Author Contributions: Conceptualization, M.J.S., A.J.-P., P.M.; methodology, M.J.S., K.B.P., K.C.; software, M.M.-G.; validation, M.M.-G.; formal analysis, M.J.S., I.K., K.D.; investigation, K.B.P., K.C.; resources, I.K., K.D., A.J.-P., P.M.; data curation, K.B.P., K.C., K.D.; writing—original draft preparation, K.B.P., K.C., K.D., N.L., A.M.C.; writing—review and editing, M.J.S., N.L., A.J.-P., P.M.; visualization, K.B.P., K.C.; supervision, M.J.S.; project administration, I.K., M.J.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, Poland (#16/PB/2018 to I.K.).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Łacheta, D.; Miśkiewicz, P.; Głuszko, A.; Nowicka, G.; Struga, M.; Kantor, I.; Pośrednik, K.B.; Mirza, S.; Szczepański, M.J. Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. *BioMed Res. Int.* **2019**, *2019*, 7453260. [\[CrossRef\]](#)
2. Blandford, A.D.; Zhang, D.; Chundury, R.V.; Perry, J.D. Dysthyroid optic neuropathy: Update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev. Ophthalmol.* **2017**, *12*, 111–121. [\[CrossRef\]](#)
3. Bartalena, L.; Kahaly, G.J.; Baldeschi, L.; Dayan, C.M.; Eckstein, A.; Marcocci, C.; Marinò, M.; Vaidya, B.; Wiersinga, W.M.; Ayvaz, G.; 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. [\[CrossRef\]](#)
4. Kennedy, D.W.; Goodstein, M.L.; Miller, N.R.; Zinreich, S.J. Endoscopic Transnasal Orbital Decompression. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **1990**, *116*, 275–282. [\[CrossRef\]](#)
5. Yeatts, R.P. Quality of life in patients with Graves ophthalmopathy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* **2005**, *103*, 368–411. [\[CrossRef\]](#)
6. Sabini, E.; Leo, M.; Mazzi, B.; Rocchi, R.; Latrofa, F.; Nardi, M.; Vitti, P.; Marcocci, C.; Marinò, M. Does Graves' Orbitopathy Ever Disappear Answers to an Old Question. *Eur. Thyroid J.* **2017**, *6*, 263–270. [\[CrossRef\]](#)
7. Wakelkamp, I.M.M.J.; Baldeschi, L.; Saeed, P.; Mourits, M.P.; Prummel, M.F.; Wiersinga, W.M. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin. Endocrinol.* **2005**, *63*, 323–328. [\[CrossRef\]](#)
8. Dharmasena, A.; Keenan, T.D.L.; Goldacre, M.J. Orbital Decompression for Thyroid-Associated Orbitopathy in England: Trends over Time and Geographical Variation. *Orbit* **2014**, *33*, 109–114. [\[CrossRef\]](#)
9. Leong, S.C.; Karkos, P.D.; MacEwen, C.J.; White, P.S. A systematic review of outcomes following surgical decompression for dysthyroid orbitopathy. *Laryngoscope* **2009**, *119*, 1106–1115. [\[CrossRef\]](#)
10. Ben Simon, G.J.; Schwarcz, R.M.; Mansury, A.M.; Wang, L.; McCann, J.D.; Goldberg, R.A. Minimally invasive orbital decompression: Local anesthesia and hand-carved bone. *Arch. Ophthalmol.* **2005**, *123*, 1671–1675. [\[CrossRef\]](#)
11. Malik, R.; Cormack, G.; MacEwen, C.; White, P. Endoscopic orbital decompression for dyscosmetic thyroid eye disease. *J. Laryngol. Otol.* **2008**, *122*, 593–597. [\[CrossRef\]](#)
12. Tsetsos, N.; Daskalakis, D.; Tzakri, D.; Bliokas, S.; Goudakos, J.; Markou, K. Endoscopic transnasal orbital decompression for Graves. *Rhinology* **2020**, *58*, 2–9. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Tyler, M.A.; Zhang, C.C.; Saini, A.T.; Yao, W.C. Cutting-edge endonasal surgical approaches to thyroid ophthalmopathy. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* **2018**, *3*, 100–104. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

14. Woods, R.S.R.; Pilson, Q.; Kharytaniuk, N.; Cassidy, L.; Khan, R.; Timon, C.V.I. Outcomes of endoscopic orbital decompression for graves' ophthalmopathy. *Ir. J. Med. Sci.* **2020**, *189*, 177–183. [\[CrossRef\]](#)
15. Michel, O.; Oberländer, N.; Neugebauer, P.; Neugebauer, A.; Rüßmann, W. Follow-up of transnasal orbital decompression in severe Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* **2001**, *108*, 400–404. [\[CrossRef\]](#)
16. Thapa, S.; Gupta, A.K.; Gupta, A.; Gupta, V.; Dutta, P.; Virk, R.S. Proptosis reduction by clinical vs radiological modalities and medial vs inferomedial approaches: Comparison following endoscopic transnasal orbital decompression in patients with dysthyroid orbitopathy. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2015**, *141*, 329–334. [\[CrossRef\]](#)
17. Finn, A.P.; Bleier, B.; Cestari, D.M.; Kazlas, M.A.; Dagi, L.R.; Lefebvre, D.R.; Yoon, M.K.; Freitag, S.K. A Retrospective Review of Orbital Decompression for Thyroid Orbitopathy with Endoscopic Preservation of the Inferomedial Orbital Bone Strut. *Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg.* **2017**, *33*, 334–339. [\[CrossRef\]](#)
18. Kingdom, T.T.; Davies, B.W.; Durairaj, V.D. Orbital decompression for the management of thyroid eye disease: An analysis of outcomes and complications. *Laryngoscope* **2015**, *125*, 2034–2040. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Metson, R.; Samaha, M. Reduction of Diplopia Following Endoscopic Orbital Decompression: The Orbital Sling Technique. *Laryngoscope* **2002**, *112*, 1753–1757. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Yao, W.C.; Sedaghat, A.R.; Yadav, P.; Fay, A.; Metson, R. Orbital Decompression in the Endoscopic Age: The Modified Inferomedial Orbital Strut. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2016**, *154*, 963–969. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Bernardini, F.P.; Skippen, B.; Zambelli, A.; Riesco, B.; Devoto, M.H. Simultaneous Aesthetic Eyelid Surgery and Orbital Decompression for Rehabilitation of Thyroid Eye Disease: The One-Stage Approach. *Aesthetic Surg. J.* **2018**, *38*, 1052–1061. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Norris, J.H.; Ross, J.J.; Kazim, M.; Selva, D.; Malhotra, R. The effect of orbital decompression surgery on refraction and intraocular pressure in patients with thyroid orbitopathy. *Eye* **2012**, *26*, 535–543. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Cockerham, K.P.; Pal, C.; Jani, B.; Wolter, A.; Kennerdell, J.S. The Prevalence and Implications of Ocular Hypertension and Glaucoma in Thyroid-associated Orbitopathy. *Ophthalmology* **1997**, *104*, 914–917. [\[CrossRef\]](#)
24. David, R.; Zangwill, L.; Briscoe, D.; Dagan, M.; Yagev, R.; Yassur, Y. Diurnal intraocular pressure variations: An analysis of 690 diurnal curves. *Br. J. Ophthalmol.* **1992**, *76*, 280–283. [\[CrossRef\]](#)
25. Sellari-Franceschini, S.; Dallan, I.; Bajraktari, A.; Fiacchini, G.; Nardi, M.; Rocchi, R.; Marcocci, C.; Marinò, M.; Casani, A.P. Surgical complications in orbital decompression for Graves' orbitopathy. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* **2016**, *36*, 265–274. [\[CrossRef\]](#)
26. Leung, M.K.; Platt, M.P.; Metson, R. Revision endoscopic orbital decompression in the management of Graves' orbitopathy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2009**, *141*, 46–51. [\[CrossRef\]](#)

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W artykule poglądowym "Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej" zamieszczona została charakterystyka ww. operacji. Opisano w nim krótki rys historyczny operacji odbarczenia oczodołu, pokazując ewolucję w czasie techniki operacyjnej ku coraz mniej inwazyjnym metodom. Praca zawiera również opis kolejnych etapów operacji, wskazania do wykonania dekompresji oczodołu, możliwe powikłania jak również dane dotyczące skuteczności zabiegu w leczeniu orbitopatii Gravesa.

Jednocześnie zbadano tkankę tłuszczową oczodołów u pacjentów z orbitopatią Gravesa, porównując ją z grupą kontrolną, którą stanowiła tkanka tłuszczowa pobrana z oczodołów u pacjentów poddawanych zabiegom z powodu urazu oczodołu. Wyniki badań zawarliśmy w artykule „RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves’ Ophthalmopathy”. Zaobserwowano zwiększenie ekspresji RAGE i HMGB1 w tkance tłuszczowej pacjentów z orbitopatią Gravesa w stosunku do tłuszczu oczodołowego pacjentów z grupy kontrolnej. Co więcej, wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy poziomem ekspresji RAGE, a częstością występowania tarczycowej neuropatii nerwu wzrokowego oraz stężeniem przeciwciał przeciwko receptorowi TSH.

W pracy badawczej "Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves’ Orbitopathy - A Single - Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients" przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa TEOD. Wykazano zmniejszenie wytrzeszczu, wzrost najlepszej korygowalnej ostrości wzroku, zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zmniejszenie nasilenia choroby wyrażonego CAS u pacjentów z orbitopatią Gravesa operowanych w Klinice Otolaryngologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie w latach 2017-2020. Operacje wykonano na 28 oczodołach u 16 pacjentów.

5. OPINIE KOMISJI BIOETYCZNYCH



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB.....⁴²...../2011

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 15 marca 2011r.
Dr Piotr Miśkiewicz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa,

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: " Nowe markery biochemiczne
i molekularne oceniające ciężkość i przebieg choroby Gravesa i Basedowa."

Uwagi Komisji-verte

wyraża następującą
opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*

Pouczenie- w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo
odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy
Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152
wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOŚ z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i
finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo
farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 56/2007
z dnia 15 października 2007 r.w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie
Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.

W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej

Prof. nadzw.dr hab. n.med. Bożena Tarchalska-Kryńska

• niepotrzebne skreślić



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/126/2016

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

w dniu 10 maja 2016 r. po zapoznaniu się z wnioskiem:

dr n. med. Mirosław Szczepański
Klinika Otolaryngologii,
ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt. „Ocena histologiczna tkanki tłuszczowej oczodołu u pacjentów z orbitopatią tarczycową i po urazach oczodołów”

wyraża następującą
opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~— stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Uwagi Komisji – *verte*

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOŚ z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) oraz Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007r. w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP .
W załączeniu: skład komisji oraz lista obecności

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Wierzbicki

*niepotrzebne skreślić



CENTRUM MEDYCZNE KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO
ul. Marymoncka 99/103, 01 - 813 Warszawa

KOMISJA BIOETYCZNA

Tel.: + (48) 22 56 93 714 Fax: + (48) 22 56 93 715 www.cmkp.edu.pl komisja.bioetyczna@cmkp.edu.pl

Uchwała Komisji Bioetycznej nr 16/PB/2018

z dnia 21 LUT. 2018

Komisja Bioetyczna przy Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego powołana przez Dyrektora Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego Zarządzeniem nr 39/2015 z dnia 25.03.2015r. zapoznała się z wnioskiem o wyrażenie opinii o projekcie eksperymentu medycznego/badania klinicznego:

pt: „Ocena histologiczna tkanki tłuszczowej oczodołu u pacjentów z orbitopatią tarczycową i po urazach oczodołów”

zgłoszonym przez głównego badacza:

dr hab. n. med. Ireneusza Kantora

Klinika Otolaryngologii CMKP

Mazowiecki Szpital Bródnowski w Warszawie Sp. z o.o.

Bródnowskie Centrum Kliniczne

ul. Kondratowicza 8; 03-242 Warszawa

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji Komisja Bioetyczna działając zgodnie z art. 29 ust. 2, 2a ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U z 2017r. poz. 125, z późn. zm.) i § 6 rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 roku w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r. Nr 47, poz. 480) oraz zasadami GCP:

- wyraziła pozytywną opinię* o rozpoczęciu eksperymentu medycznego/badania klinicznego zgodnie z przedstawionym wnioskiem, o którym stanowi Załącznik nr 1 do niniejszej uchwały.
- odrzuciła wniosek* z powodu:

(* - niepotrzebne skreślić)

Data

PRZEWODNICZĄCA KOMISJI BIOETYCZNEJ
przy Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego

[Signature]
prof. dr hab. n. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

14 MAR. 2018

6. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW PUBLIKACJI OKREŚLAJĄCE INDYWIDUALNY WKŁAD KAŻDEGO Z NICH W ICH POWSTANIE

Lek. med. Krzysztof Poślednik
Oddział Otolaryngologii
Międzyleski Szpital Specjalistyczny w Warszawie

Warszawa, 25.02.2024 r.

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w przygotowanie wspólnych publikacji :

1) Krzysztof B. Poślednik, Piotr Miśkiewicz, Anna Jabłońska-Pawlak, Ireneusz Kantor, Mirosław J. Szczepański.

Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej.

Polski Merkurys Lekarski. 2019; 46 (275); 224–228

dotyczył przygotowania materiałów, przeglądu literatury i wyniósł 40%

2) Łacheta Dominika, Poślednik Krzysztof, Czerwaty Katarzyna, Ludwig Nils, Molińska-Glura Marta, Kantor Ireneusz, Jabłońska-Pawlak Anna, Miśkiewicz Piotr Stefan, Głusko Alicja, Stopa Zygmunt, Brzost Jacek, Szczepański Mirosław Jerzy.

RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy. *Mediators of Inflammation*. 2021; 2021:1-7

dotyczył zebrania danych klinicznych i wyniósł 20 %

3) Krzysztof B. Poślednik, Katarzyna Czerwaty, Nils Ludwig, Marta Molińska-Glura, Anna Jabłońska Pawlak, Piotr Miśkiewicz, Ireneusz Kantor, Karolina Dżamari, Anna M. Cyran, Mirosław J. Szczepański.

Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves' Orbitopathy—A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients.

Journal of Personalized Medicine. 2022; 12(10):1714.

dotyczył przeprowadzenia badań, zebrania aktualnego piśmiennictwa, redakcji manuskryptu i wyniósł 40%


Lek. med. Krzysztof Poślednik

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w przygotowanie wspólnych publikacji :

1) Krzysztof B. Poślednik, Piotr Miśkiewicz, Anna Jabłońska-Pawlak, Ireneusz Kantor, Mirosław J. Szczepański.

Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej.

Polski Merkuriusz Lekarski. 2019; 46 (275); 224–228

dotyczył redakcji manuskryptu, merytorycznego nadzoru w czasie powstawania pracy i wyniósł 15%

2) Łacheta Dominika , Poślednik Krzysztof , Czerwaty Katarzyna , Ludwig Nils , Molińska-Glura Marta , Kantor Ireneusz , Jabłońska-Pawlak Anna , Miśkiewicz Piotr Stefan, Głusko Alicja , Stopa Zygmunt , Brzost Jacek , Szczepański Mirosław Jerzy.

RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy.

Mediators of Inflammation. 2021; 2021:1-7

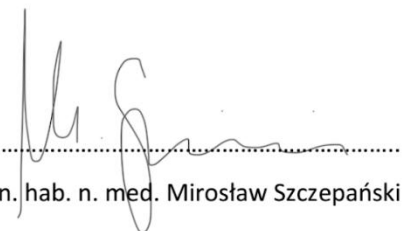
dotyczył zebrania danych klinicznych, wysłania manuskryptu do czasopisma, merytorycznego nadzoru w czasie powstawania pracy i wyniósł 4 %

3) Krzysztof B. Poślednik, Katarzyna Czerwaty, Nils Ludwig, Marta Molińska-Glura, Anna Jabłońska Pawlak, Piotr Miśkiewicz, Ireneusz Kantor, Karolina Dżaman, Anna M. Cyran, Mirosław J. Szczepański.

Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves' Orbitopathy—A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients.

Journal of Personalized Medicine. 2022; 12(10):1714.

dotyczył zebrania danych klinicznych, interpretacji wyników, wysłania manuskryptu do czasopisma, merytorycznego nadzoru w czasie powstawania pracy i wyniósł 3%.



Dr n. hab. n. med. Mirosław Szczepański

Dr hab. n. med. prof. CMKP Ireneusz Kantor
Klinika Otolaryngologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Warszawa

Warszawa, 28.02.2024 r.

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w przygotowanie wspólnych publikacji :

1) Krzysztof B. Poślednik, Piotr Miśkiewicz, Anna Jabłońska-Pawlak, Ireneusz Kantor, Mirosław J. Szczepański.

Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej.

Polski Mercuriusz Lekarski. 2019; 46 (275); 224–228

dotyczył przeglądu piśmiennictwa, redakcji manuskryptu i wyniósł 15%

2) Łacheta Dominika , Poślednik Krzysztof , Czerwaty Katarzyna , Ludwig Nils , Molińska-Glura Marta , Kantor Ireneusz , Jabłońska-Pawlak Anna , Miśkiewicz Piotr Stefan , Głuszko Alicja , Stopa Zygmunt , Brzost Jacek , Szczepański Mirosław Jerzy.

RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy.

Mediators of Inflammation. 2021; 2021:1-7

dotyczył zebrania danych klinicznych i wyniósł 4 %

3) Krzysztof B. Poślednik, Katarzyna Czerwaty, Nils Ludwig, Marta Molińska-Glura, Anna Jabłońska Pawlak, Piotr Miśkiewicz, Ireneusz Kantor, Karolina Dżaman, Anna M. Cyran, Mirosław J. Szczepański.

Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves' Orbitopathy—A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients.

Journal of Personalized Medicine. 2022; 12(10):1714.

dotyczył zebrania danych klinicznych, interpretacji wyników i wyniósł 3%.



Dr hab. n. med. prof. CMKP Ireneusz Kantor

Prof. dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, 28.02.2024 r.

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w przygotowanie wspólnych publikacji:

1) Krzysztof B. Poślednik, Piotr Miśkiewicz, Anna Jabłońska-Pawlak, Ireneusz Kantor, Mirosław J. Szczepański.

Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej.

Polski Mercuriusz Lekarski. 2019; 46 (275); 224–228

dotyczył redakcji manuskryptu i wyniósł 15%

2) Łacheta Dominika, Poślednik Krzysztof, Czerwaty Katarzyna, Ludwig Nils, Molińska-Glura Marta, Kantor Ireneusz, Jabłońska-Pawlak Anna, Miśkiewicz Piotr Stefan, Głusko Alicja, Stopa Zygmunt, Brzost Jacek, Szczepański Mirosław Jerzy.

RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy.

Mediators of Inflammation. 2021; 2021:1-7

dotyczył zebrania danych klinicznych i wyniósł 3%

3) Krzysztof B. Poślednik, Katarzyna Czerwaty, Nils Ludwig, Marta Molińska-Glura, Anna Jabłońska Pawlak, Piotr Miśkiewicz, Ireneusz Kantor, Karolina Dżaman, Anna M. Cyran, Mirosław J. Szczepański.

Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves' Orbitopathy—A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients.

Journal of Personalized Medicine. 2022; 12(10):1714.

dotyczył zebrania danych klinicznych, interpretacji wyników i wyniósł 3%.



.....
Prof. dr hab. n. med. Piotr Miśkiewicz

Dr n. med. Anna Jabłońska-Pawlak
Katedra i Klinika Okulistyki
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, 28.02.2024 r.

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój wkład w przygotowanie wspólnych publikacji :

1) Krzysztof B. Poślednik, Piotr Miśkiewicz, Anna Jabłońska-Pawlak, Ireneusz Kantor, Mirosław J. Szczepański.

Endoskopowa dekompresja oczodołu w orbitopatii tarczycowej.

Polski Merkurusz Lekarski. 2019; 46 (275); 224–228

dotyczył redakcji manuskryptu i wyniósł 15%

2) Łacheta Dominika , Poślednik Krzysztof , Czerwaty Katarzyna , Ludwig Nils , Molińska-Glura Marta , Kantor Ireneusz , Jabłońska-Pawlak Anna , Miśkiewicz Piotr Stefan, Głuszko Alicja , Stopa Zygmunt , Brzost Jacek , Szczepański Mirosław Jerzy.

RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy.

Mediators of Inflammation. 2021; 2021:1-7

dotyczył zebrania danych klinicznych i wyniósł 3 %

3) Krzysztof B. Poślednik, Katarzyna Czerwaty, Nils Ludwig, Marta Molińska-Glura, Anna Jabłońska Pawlak, Piotr Miśkiewicz, Ireneusz Kantor, Karolina Dżaman, Anna M. Cyran, Mirosław J. Szczepański.

Treatment Results of Endoscopic Transnasal Orbital Decompression for Graves' Orbitopathy—A Single-Center Retrospective Analysis in 28 Orbits of 16 Patients.

Journal of Personalized Medicine. 2022; 12(10):1714.

dotyczył zebrania danych klinicznych, interpretacji wyników i wyniósł 3%.



Dr n. med. Anna Jabłońska-Pawlak

7. LITERATURA

- [1] Y. Hiromatsu, H. Eguchi, J. Tani, M. Kasaoka, and Y. Teshima, "Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history", *Intern Med*, vol. 53, no. 5, pp. 353-60, 2014.
- [2] T. Bednarczuk *et al.*, "[Management of Graves' orbitopathy. Comments on the EUGOGO consensus statement]", *Endokrynol Pol*, vol. 60, no. 4, pp. 312-30, Jul-Aug 2009. Postępowanie w orbitopatii towarzyszącej chorobie Gravesa i Basedowa. Komentarz i uzupełnienie do stanowiska EUGOGO.
- [3] L. Bartalena *et al.*, "The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy", *Eur J Endocrinol*, vol. 185, no. 4, pp. G43-G67, Aug 27 2021.
- [4] D. W. Kennedy, M. L. Goodstein, N. R. Miller, and S. J. Zinreich, "Endoscopic transnasal orbital decompression", *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 116, no. 3, pp. 275-82, Mar 1990.
- [5] H. Watanabe and M. Son, "The Immune Tolerance Role of the HMGB1-RAGE Axis", *Cells*, vol. 10, no. 3, Mar 5 2021.
- [6] A. Bangert *et al.*, "Critical role of RAGE and HMGB1 in inflammatory heart disease", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 113, no. 2, pp. E155-E164, 2016.
- [7] W. F. Zhou *et al.*, "The diagnostic accuracy of high-mobility group box 1 protein and twelve other markers in discriminating bacterial, viral and co-infected bronchial pneumonia in Han children", *Microbiol Immunol*, vol. 55, no. 4, pp. 279-88, Apr 2011.
- [8] S. Y. Han, S. H. Choi, J. S. Shin, E. J. Lee, S. H. Han, and J. S. Yoon, "High-Mobility Group Box 1 Is Associated with the Inflammatory Pathogenesis of Graves' Orbitopathy", *Thyroid*, vol. 29, no. 6, pp. 868-878, Jun 2019.
- [9] D. Łacheta *et al.*, "RAGE and HMGB1 Expression in Orbital Tissue Microenvironment in Graves' Ophthalmopathy", *Mediators of Inflammation*, vol. 2021, p. 8891324, 2021/03/12 2021.