

Prediktivní faktory rozvoje známek tyreoidální orbitopatie u pacientů po léčbě radiojodem nebo totální tyreoidektomií

Z. Novák¹, P. Hrdá^{1,2}, P. Matucha¹, I. Šterzl^{1,2}

¹ Endokrinologický ústav, Praha, ředitel doc. MUDr. Vojtěch Hainer, CSc.

² Ústav imunologie a mikrobiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta doc. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.

Souhrn: Cílem práce bylo zjistit, zda se pacienti s Graves-Basedowovou tyreotoxikózou, u kterých se po léčbě tyreoidektomií či radiojodem vyvíjí endokrinní orbitopatie různé závažnosti, liší v některých vstupních parametrech od pacientů s Graves-Basedowovou tyreotoxikózou, u kterých se po léčbě endokrinní orbitopatie nerozvíjí. 42 pacientů bylo rozděleno do 2 skupin – skupina 26 nemocných léčených radiojodem a 16 pacientů léčených totální tyreoidektomií. U nikoho nebyla přítomna klinicky významná orbitopatie. Všichni byli vyšetřeni klinicky, laboratorně a bylo provedeno sonografické vyšetření štítné žlázy a orbit. Podle reakce orbit po terapii byli probandi rozděleni do 3 skupin: skupina 1 – bez příznaků endokrinní orbitopatie, skupina 2 – pacienti s nově vzniklými iritačními příznaky a známkami aktivace endokrinní orbitopatie, skupina 3 – pacienti s diplopií. Mezi skupinami 1–3 léčenými radiojodem nebyl nalezen rozdíl v terapeutické dávce a v objemu štítné žlázy. U léčených totální tyreoidektomií byly nalezeny vyšší titry autoprotilátek proti tyreoglobulinu ($p = 0,044$) u spojených skupin 2 + 3 oproti skupině 1. U léčených radiojodem byly nalezeny vyšší titry autoprotilátek proti TSH receptoru ($p = 0,033$) u skupiny 3 oproti spojeným skupinám 1 + 2. U všech pacientů (totální tyreoidektomie + radiojod) byly nalezeny vyšší titry autoprotilátek proti tyreoglobulinu ($p = 0,019$) u spojené skupiny 2 + 3 oproti skupině 1, vyšší titry autoprotilátek proti TSH receptoru ($p = 0,015$) u skupiny 3 oproti spojené skupině 1 + 2 a větší tloušťka svalů ($p = 0,013$) u skupiny 3 oproti spojené skupině 1 + 2. Jako prediktivní marker endokrinní orbitopatie se ukázaly autoprotilátky proti tyreoglobulinu, vzestup autoprotilátek proti TSH receptoru a součet tloušťek svalů v orbitách navíc predikovaly vývoj diplopie.

Klíčová slova: Graves-Basedowova tyreotoxikóza – endokrinní orbitopatie – totální tyreoidektomie – radiojod – autoprotilátky

Predictive factors for symptoms of thyroid ophthalmopathy development in patients after either radioiodine therapy or thyroidectomy

Summary: The aim of the study was to investigate whether patients with Graves-Basedow thyrotoxicosis developing into endocrine ophthalmopathy of diverse severity after treatment by radioiodine or total thyroidectomy are different in their pre-treatment parameters from Graves-Basedow patients without any signs of ophthalmopathy development. 42 patients were divided into 2 groups: a group of 26 patients treated by radioiodine and a group of 16 patients treated by thyroidectomy. All patients were without symptoms of ophthalmopathy and were examined clinically, on laboratory markers and by ultrasound of the thyroid and of the orbit. The patients were divided according to the orbit response after treatment into three groups: group 1 without symptoms of ophthalmopathy, group 2 with newly arisen symptoms of irritation and signs of ophthalmopathy activation, group 3 patients with diplopia. No difference was found among groups 1–3 of patients treated by radioiodine in the dosis and in the thyroid volume. In patients treated by thyroidectomy higher levels of anti thyroglobulin autoantibodies were found in joined groups 2 + 3 compared to group 1 ($p = 0.044$). In patients treated by radioiodine higher levels of anti TSH receptor antibodies were found in group 3 compared to the joined groups 1 + 2 ($p = 0.033$). In all patients (treated by radioiodine and thyroidectomy) were found higher levels of anti thyroglobulin antibodies in joined groups 2 + 3 compared to group 1 ($p = 0.019$), higher levels of anti TSH receptor antibodies in group 3 compared to joined groups 1 + 2 ($p = 0.015$) and increased thickness of the eye muscles in group 3 compared to joined groups 1 + 2 ($p = 0.013$). As predictive marker of ophthalmopathy anti thyroglobulin antibodies were found, elevated levels of anti TSH receptor antibodies and the sum of orbit muscle thickness served also for the prediction of the development of diplopia.

Key words: Graves-Basedow thyrotoxicosis – endocrine ophthalmopathy – total thyroidectomy – radioiodine – autoantibodies

Úvod

Endokrinní orbitopatie je oční onemocnění, charakterizované zánětem v parabolárním a retrobulárním

prostoru, postihující pojivou tkáň, tukovou tkáň a svaly orbity [16]. Endokrinní orbitopatie je jednou z klinických manifestací Graves-Basedowo-

vy tyreotoxikózy (GB tyreotoxikózy), klinicky evidentní je u 25–50 % pacientů [21], ale při použití dosti citlivých metod, jako je počítačová to-

mografie, magnetická rezonance či ultrasonografie nacházíme asymptomatické postižení, zvláště změny na svalech orbity, u většiny nemocných [27]. Dále se vyskytuje, ačkoliv zřídka, u pacientů s Hashimotovou tyreoiditidou (chronickou autoimunitní tyreoiditidou), u GB nemoci bez hypertyreózy a u pacientů bez evidentního tyreoidálního onemocnění a nebo se subklinickou tyreoidální autoimunitou [3,6,28]. Histologicky je endokrinní orbitopatie charakterizována akumulací glykosaminoglykanů (kyselina hyaluronová, chondroitin sulfát B a chondroitin sulfát C) v orbitě a lymfocytární infiltrací orbity [7].

Co způsobuje vznik endokrinní orbitopatie je stále záhadou, ale je jasné, že vznik tohoto onemocnění je výsledkem souhry genetických a zevních faktorů. Různé geny, jako například HLA geny, mohou určovat pacientovu vnímavost k onemocnění a jeho závažnost, zevní faktory, často neznámé, mohou určovat průběh onemocnění [18]. Ze zevních faktorů se ukazuje jako jeden z nejvýznamnějších kouření [31]. Ani patogeneze onemocnění není doposud zcela objasněná. Je široce akceptováno, že se jedná o autoimunitní onemocnění, kdy cílem autoimunitní reakce je společně sdílený antigen štítnou žlázou a tkání orbity. Podstata autoantigenní vazby mezi štítnou žlázou a orbitou nebyla zatím definitivně popsána [17]. Jedním potencionálním antigenem je TSH receptor (TSHR). TSHR je exprimován ve štítné žláze a zvýšená exprese TSHR byla popsána u GB štítných žláz [30]. Orbitální exprese TSHR byla demonstrována v kultuře retrobulbárních fibroblastů od pacientů s endokrinní orbitopatií [15], v orbitálním tukové tkáni a zevních očních svalech pacientů s endokrinní orbitopatií [19]. Dalším možným společně sdíleným antigenem je 1D protein, klonovaný a charakterizovaný Dongem a spolupracovníky [10]. U tohoto membrá-

nově vázaného 64 kDa proteinu byla popsána exprese v lidské štítné žláze a ve tkáních očních svalů u lidí [10, 29]. Další možné popisované společně sdílené antigeny jsou např. G2s protein [14], kolagen typu XIII [38] a tyreoglobulin [24].

Spektrum očních potíží v rámci endokrinní orbitopatie zahrnuje jemné abnormality až dramatické oční změny [6]. Pacienti s endokrinní orbitopatií typicky popisují pocit písku v očích, rozmazané vidění, fotofobii, zvýšené slzení, dvojité vidění nebo tlaky v orbitě [2]. Nálezy při klinickém vyšetření zahrnují exoftalmus, dysfunkci zevních očních svalů, periorbitální edém a edém víček, chemózu a injekci spojivek, retrakci víček,лагоftalmus s keratitidou. Vzácne se u pacientů vyvíjí neuropatie optického nervu s poklesem zračkové ostrosti, s otupením vnímání barev a defekty zorného pole [3].

O terapii rozvinutých endokrinních orbitopatií existuje řada prací, s výsledky a stanovisky často zcela protichůdnými [1,3,5,23,32,36,37]. Prakticky žádné údaje však neexistují o frekvenci, době nástupu a trvání endokrinní orbitopatie u nemocných léčených různými způsoby (totální tyreoidektomie, terapie radiojodem a dlouhodobá udržovací terapie tyreostatiky), kteří před začátkem léčby měli zcela minimální (nepatrné pálení očí či občasné slzení) nebo vůbec žádné oční obtíže.

Cílem naší práce je zjistit, zda se skupina pacientů s GB tyreotoxikózou, u které se po léčbě tyreoidektomií či radiojodem vyvíjí endokrinní orbitopatie různé závažnosti, liší v některých vstupních parametrech od skupiny pacientů s GB tyreotoxikózou, u kterých se po léčbě endokrinní orbitopatie nerozvíjí.

Soubor vyšetřovaných a metodika

Soubor

Během tří let jsme shromáždili z pacientů Endokrinologického ústavu v Praze dvě skupiny nemocných s ak-

tivní GB tyreotoxikózou, kteří byli nejprve léčeni tyreostatiky do eutyreózy, poté byli náhodně rozděleni na skupinu 26 pacientů léčených radiojodem bez clony kortikoidy (RI) a 16 nemocných léčených totální tyreoidektomií (TTE). Volba typu léčby (TTE nebo RI) se řídila pouze rozhodnutím ošetřujícího lékaře. U žádného z těchto pacientů nebyly před léčbou RI a TTE přítomny klinicky významná orbitopatie a subjektivní příznaky (mírné slzení a či lehké pálení), nebo byly jen velmi mírné a přechodné, nezávažné a často patrně jiného původu (prašné prostředí, nevhodné osvětlení apod).

Podle reakce orbit po léčbě jsme pacienty rozdělili na tři skupiny:

Skupina 1 – pacienti bez jakýchkoli klinických obtíží typu endokrinní orbitopatie.

Skupina 2 – pacienti s nově vzniklými iritačními příznaky a známkami aktivace endokrinní orbitopatie, tedy injekce spojivek a/nebo otoky víček, téměř vždy současně s pálením a řezáním pod víčky, často i s tlaky za bulby.

Skupina 3 – pacienti s méně či více klinicky závažnou avšak nepochybnou diplopií.

Klinické vyšetření probandů

Probandy jsme vyšetřili před terapií, poté za 3, 6 a 12 měsíců po terapii. U každého bylo provedeno klinické vyšetření se zvláštním zaměřením na příznaky endokrinní orbitopatie – tedy otoky víček a jejich tuhost, injekce nebo vyhřezávání spojivek, subjektivní obtíže typu pálení a řezání pod víčky, zvýšené slzení, tlaky za bulby a trvalá či občasná diplopie, orientačně byla ověřena pohyblivost bulbů. Až při tomto vyšetření si někteří nemocní uvědomili klinicky nezávažnou, ale přítomnou diplopii. U všech byla měřena protruze Hertelovým exoftalmometrem, a to jedním jediným přístrojem a jediným vyšetřujícím.

Tab. 1. Jednotlivé parametry sledované u probandů.

skupina	parametr	počet	průměr	medián	dolní kvartil	horní kvartil	směrod. odchylka	rozdíl	p
TTE	Věk (r)	17	44,94	48,33	31,75	51,97	12,41	nevýznamný	0,214
RI	Věk (r)	25	50,15	50,42	44,14	54,90	9,94		
TTE	Tgl (µg/l)	10	445,96	114,15	7,60	571,70	783,68	nevýznamný	0,833
RI	Tgl (µg/l)	11	173,59	75,49	43,48	168,00	270,46		
TTE	dávka (Gy)	17	–	–	–	–	–	–	–
RI	dávka (Gy)	25	381,20	280,00	250,00	350,00	223,89		
TTE	TSHRab (U/l)	17	77,41	46,10	14,20	73,20	120,86	nevýznamný	0,234
RI	TSHRab (U/l)	22	55,97	13,10	5,90	48,00	88,06		
TTE	antiTPO (IU/ml)	17	294,70	138,47	43,30	312,20	427,42	nevýznamný	0,918
RI	antiTPO (IU/ml)	21	410,06	202,00	13,00	512,00	597,21		
TTE	antiTgl (IU/ml)	17	116,3	8,8	0,1	73,7	253,5	nevýznamný	0,223
RI	antiTgl (IU/ml)	20	1 035,5	33,4	8,6	178,0	3 700,2		
TTE	Hertel (mm)	15	35,65	35,00	31,50	40,00	4,50	nevýznamný	0,092
RI	Hertel (mm)	12	32,33	31,50	27,50	38,25	5,75		
TTE	tloušťka (mm)	16	32,29	31,65	28,10	36,00	5,23	nevýznamný	0,131
RI	tloušťka (mm)	22	29,60	28,60	25,20	32,70	5,37		
TTE	Tl_e (mm)	15	15,25	13,79	10,78	19,15	5,12	nevýznamný	0,270
RI	Tl_e (mm)	25	1,20E+22	18,11	14,66	19,51	3,32E+22		
TTE	Tl_e_5 (mm)	15	2,72	3,16	0,00	4,14	2,07	nevýznamný	0,058
RI	Tl_e_5 (mm)	25	1,54	0,00	0,00	2,40	2,49		
TTE	poc_5	15	1,27	2,00	0,00	2,00	0,88	nevýznamný	0,115
RI	poc_5	25	0,72	0,00	0,00	1,00	1,14		
TTE	poc_5_h	15	0,20	0,00	0,00	0,00	0,56	nevýznamný	0,555
RI	poc_5_h	25	0,08	0,00	0,00	0,00	0,28		
TTE	Tl_e_5_h	15	0,56	0,00	0,00	0,00	1,62	nevýznamný	0,520
RI	Tl_e_5_h	25	0,18	0,00	0,00	0,00	0,61		
TTE	objem št.žlázy (ml)	16	31,23	31,30	15,00	42,35	22,28	nevýznamný	0,253
RI	objem št.žlázy (ml)	23	22,82	20,80	12,60	31,10	10,16		

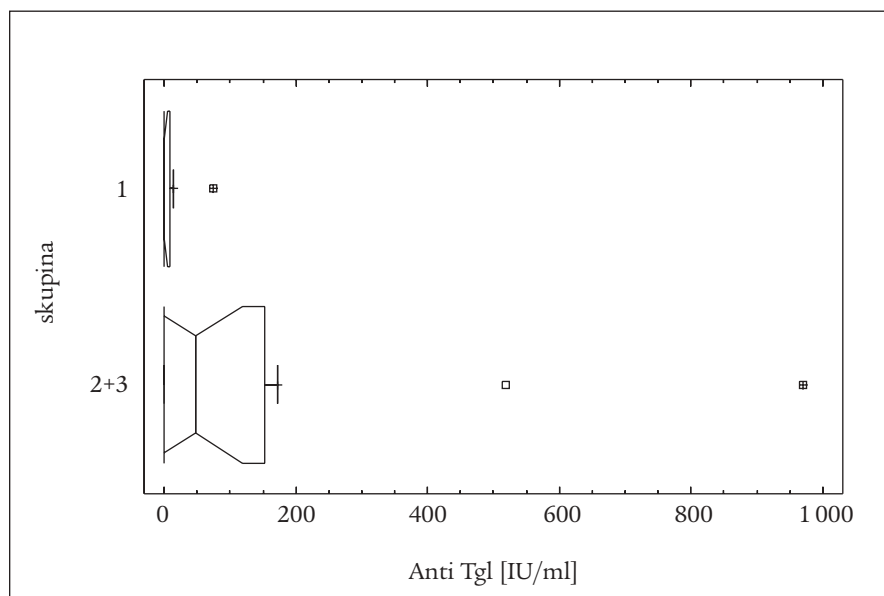
Tgl – tyreoglobulin, TSHRab – protilátky proti TSH receptoru, antiTPO – protilátky proti tyreoidální peroxidáze, antiTgl – protilátky proti Tgl, Hertel – protruze bulbu měřená Hertelovým exoftalmometrem, tloušťka – součet tlouštěk všech měřených extraokulárních svalů z obou orbit (s výjimkou šikmých svalů, které nebyly měřeny), Tl_e – součet poměrů tloušťka svalu/echogenita (arbitrárně odhadnutá stupni 1 až 4), Tl_e_5 – součet poměrů tloušťka svalu/echogenita pro svaly tloušťky větší než 5 mm, poc_5 – počet svalů tloušťky větší než 5 mm (v obou orbitách), poc_5_h – počet svalů tloušťky větší než 5 mm s echogenitou odhadnutou na stupeň < 3, Tl_e_5_h – součet parametrů tloušťka svalu/odhadnutá echogenita pro svaly širší než 5 mm s echogenitou odhadnutou stupněm < 3. Použitý test: Mann-Whitneyův test

Sonografické vyšetření

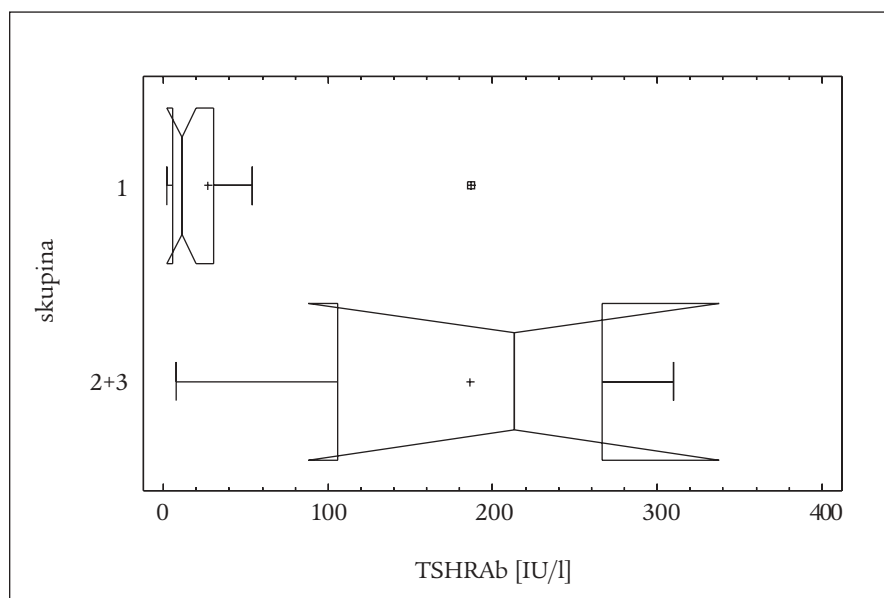
Sonografická vyšetření byla prováděna na přístroji Medison SA8800, v posledních několika měsících i na přístroji Medusin SA 800, používajícím

identické sondy i identické zpracování obrazu, a to jediným vyšetřujícím. Lineární sondou 7,5 MHz byla vyšetřena štítná žláza, změřeny její rozměry a vypočten objem laloků obvyklým

způsobem, vycházejícím ze vzorce pro prostorový elipsoid [22], orbity byly vyšetřovány ostře konvexní sondou, též 7,5 MHz. Byla měřena jednak vzdálenost mezi bulbem a ape-



Graf 1. Rozdíly v hladinách anti Tgl mezi spojenými skupinami 2 + 3 a skupinou 1 u pacientů léčených TTE (vrubový krabicový graf).



Graf 2. Rozdíly v hladinách TSHRab mezi skupinou 3 a spojenými skupinami 1 + 2 u pacientů léčených RI (vrubový krabicový graf).

xem orbity, jednak tloušťky mediálního, laterálního a dolního přímého očního svalu a tloušťky horní svalové skupiny (horní přímý s levátorem víčka), podle námi vypracované arbitrární stupnice byla odhadována i echogenita svalů (I až IV, kde I je normální sval orbity, tedy hluboce hypoechogenní, IV je echogenita tak vysoká, že často je jen obtížně odlišitelná od okolního vaziva).

Tyreoidální parametry

Autoprotilátky proti tyreoidální peroxidáze a proti tyreoglobulinu byly stanovovány metodou ELISA (firma Aeskulab). Hladiny autoprotilátek proti TSH receptoru (TSHRab) byly měřeny radioreceptorovou esejí TRAK (Brahms, Germany). Normální hladiny jsou < 9 IU/l. Hladiny fT4 byly měřeny pomocí radioimunoanalýzy (Immunotech, UK). Normální roz-

mezí je od 11,5 do 23 pmol/l. Bazální hladiny ssTSH byly měřeny imunoluminescenční esejí ILMA (Immunotech, UK). Normální rozmezí je od 0,17 do 4,05 mIU/l.

Statistické zpracování dat

Ke statistickému zpracování dat byly použity Kruskal-Wallisův test a Mann-Whitneyův test. Kruskal-Wallisův test byl použit v případě porovnání 3 skupin navzájem, Mann-Whitneyův test v případě porovnání 2 skupin. Oba neparametrické testy byly použity z důvodu nenormálního rozložení dat. Za statisticky významný rozdíl byl považován takový rozdíl, při kterém bylo možno zamítnout nulovou hypotézu na hladině významnosti 0,05. Použitý statistický software: Statgraphics 5.0 Professional, výrobce: Manugistics, Inc.

Výsledky

Skupina pacientů léčených RI a skupina léčených TTE se statisticky nelišily věkem, pohlavím, ani v žádném z klinických, biochemických nebo sonografických parametrů (tab. 1).

Ve skupině léčené radiojodem nebyl mezi skupinami 1, 2, 3 nalezen statisticky významný rozdíl v podané dávce ^{131}I .

Mezi jednotlivými skupinami 1, 2, 3 v oddělených skupinách RI a TTE nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v objemu štítné žlázy, hodnotách TSHRab, anti TPO a anti Tgl, v protruzi, tloušťce svalů.

U skupiny TTE jsme našli statisticky významně vyšší titry anti Tgl ($p = 0,044$) u spojených skupin 2 + 3 oproti skupině 1 (graf 1).

U skupiny RI jsme našli statisticky významně vyšší titry TSHRab ($p = 0,033$) u skupiny 3 oproti spojeným skupinám 1 + 2 (graf 2).

Při spojení skupin TTE a RI jsme našli statisticky významně vyšší TSHRab ($p = 0,046$) u skupiny 3 oproti skupinám 1 a 2 (graf 3) a rozdíl v tloušťce svalů na hranici statistické významnosti ($p = 0,053$)

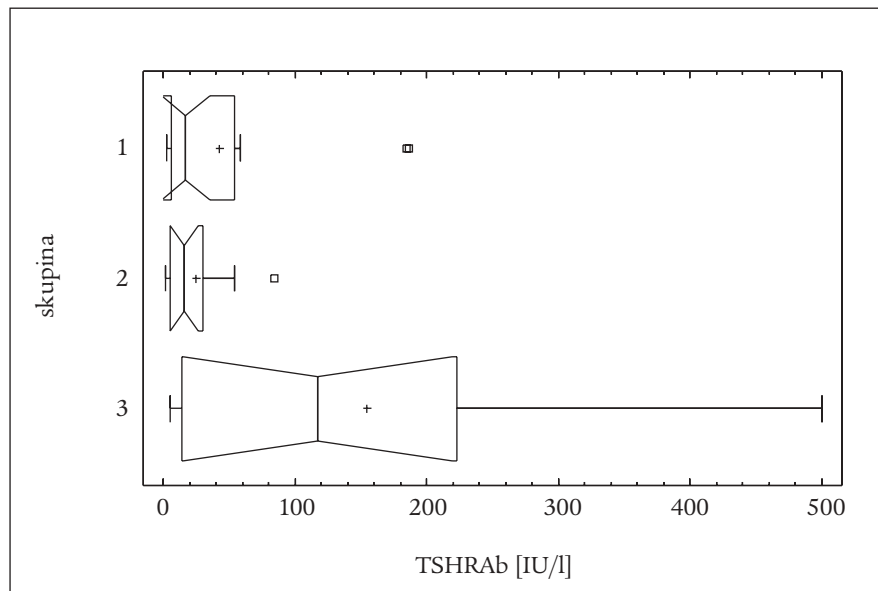
u skupiny 3 oproti skupinám 1 a 2 (graf 4).

Při spojení skupin TTE a RI jsme našli statisticky významně vyšší titry anti TgI ($p = 0,019$) u spojené skupiny 2 + 3 oproti skupině 1 (graf 5), statisticky významně vyšší TSHRab ($p = 0,015$) u skupiny 3 oproti spojené skupině 1 + 2 (graf 6) a statisticky významně větší tloušťku svalů ($p = 0,013$) u skupiny 3 oproti spojené skupině 1 + 2 (graf 7).

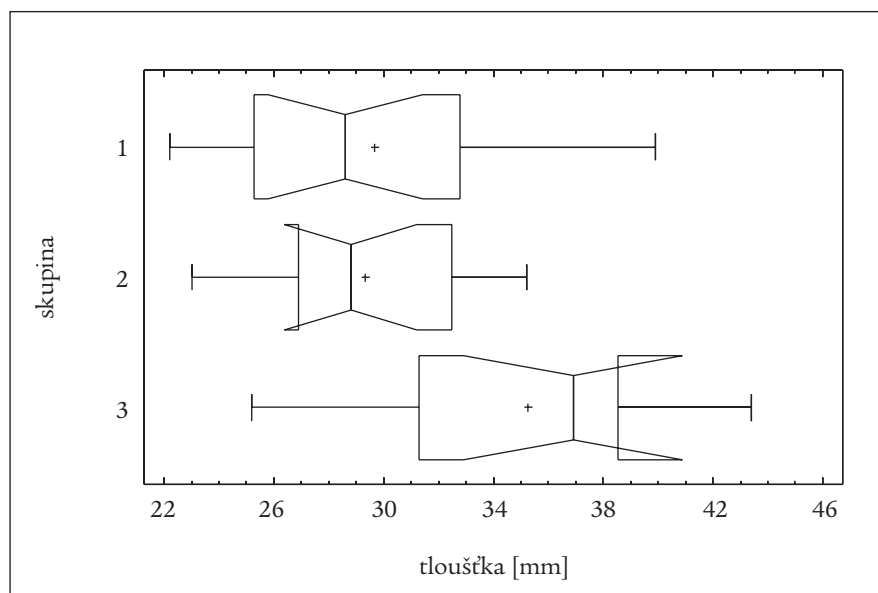
Diskuse

V naší práci jsme se soustředili na pacienty léčené radiojodem, a to dávkou 200–1 000 Gy, většinou však do 350 Gy, to znamená, že se nejednalo o úplnou radioeliminaci žlázy, kterou doporučují pro léčbu rozvinuté tyreoidální orbitopatie jiní autoři, jako např. DeGroot [8], a na pacienty léčené chirurgicky (totální tyreoidektomií). Dlouhodobá terapie tyreostatiky, která má četné vedlejší účinky, se užívá zejména u stařeckých tyreotoxióz, které mají většinou autonomní etiologii. Protože jsme léčili pacienty mladého a středního věku, pacienty léčené dlouhodobou terapií tyreostatiky jsme do naší studie nezařadili. Původně rozšířený názor, že léčba radiojodem zhoršuje příznaky endokrinní orbitopatie ve srovnání s operací nebo jen terapií účinnými dávkami kortikoidy, byl posléze korigován při současném užití Prednisonu při terapii radiojodem [4,9]. Patogeneticky by odstranění žlázy mělo být prospěšné, protože je dnes široce akceptováno, že endokrinní orbitopatie je autoimunitní onemocnění, kde se v patogenezi uplatňuje antigen společně sdílený štítnou žlázou a tkání orbity [17].

U většiny nemocných s GB toxikózou je již před odstraněním štítné žlázy přítomna kolonizace orbity senzibilizovanými lymfocyty (i jejich přítomnost v dalších lymfoidní buňky obsahujících tkáních), a proto lze předpokládat, že v době odstranění žlázy, ať už jakýmkoli způsobem, se



Graf 3. Rozdíly v hladinách TSHRab mezi jednotlivými skupinami u všech pacientů (léčených TTE a RI) (vrubový krabicový graf).

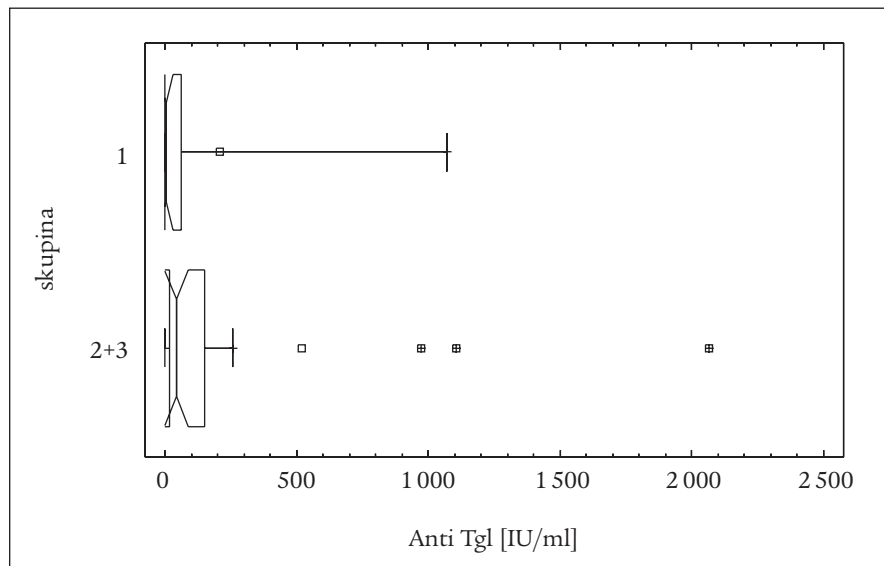


Graf 4. Rozdíly v tloušťce svalů mezi jednotlivými skupinami u všech pacientů (léčených TTE a RI) (vrubový krabicový graf).

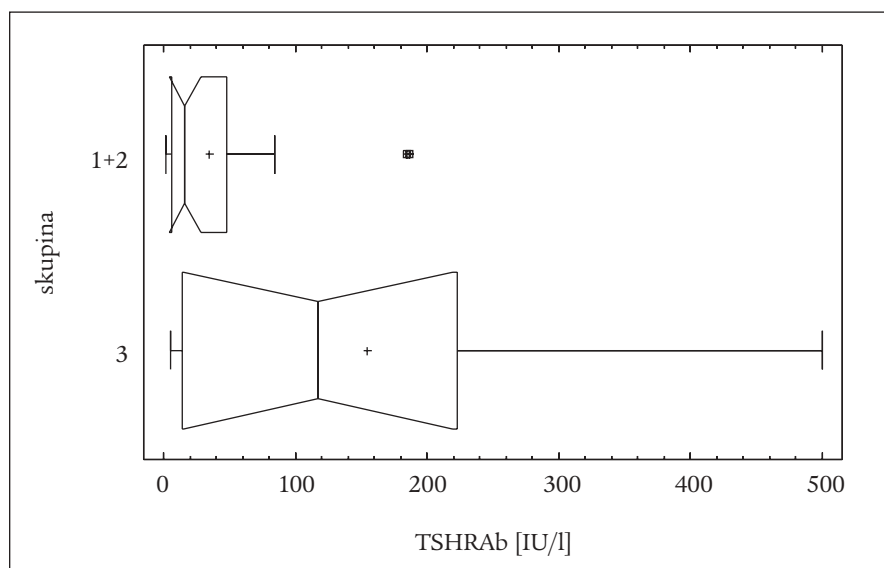
autoimunitní proces již různě dlouhou dobu rozvíjí (někdy předchází navíc neléčené subklinické ataky). Z rizikových faktorů závažné endokrinní orbitopatie je uváděno hlavně kouření.

Protože jsme mezi pacienty léčenými tyreoidektomií a radiojodem našli rozdíly v námi sledovaných parametrech (tab. 1), a navíc se u pacientů léčených těmito dvěma způsoby

vyskytovalo podobné poměrné zastoupení, pokud jde o závažnost postižení tkání orbity, skupiny pacientů léčených TTE a RI jsme sloučili do jediné. Položili jsme si otázku, zda přítomnost či hodnota některého ze vstupních parametrů nezvyšuje pravděpodobnost vzniku endokrinní orbitopatie po terapii a zda tedy lze některý ze vstupních parametrů použít jako prediktivní faktor zvýše-



Graf 5. Rozdíly v hladinách anti Tgl mezi spojenými skupinami 2 + 3 a skupinou 1 u všech pacientů (léčených TTE a RI) (vrubový krabíkový graf).



Graf 6. Rozdíly v hladinách TSHRab mezi skupinou 3 a spojenými skupinami 1 + 2 u všech pacientů (léčených TTE a RI) (vrubový krabíkový graf).

ného rizika rozvoje orbitopatie po terapii tyreotoxikózou.

Odhadování „závažnosti“ orbitopatie je velmi obtížné. Klasifikace NOSPECS [35] slouží hlavně k popisu závažných následků autoimunitního procesu v orbitě: např. stupeň IV je popisován jako těžké a pacienta obtěžující postižení svalů orbity, stupeň V jako postižení rohovky a stupeň VI jako neuropatie.

Stupeň V a VI jsou naštěstí dosti vzácné. Avšak i u endokrinní orbitopatie, kde klinický projev autoimunitního procesu již vyhasl, může přetrvávat diplopie, poškození rohovky, výrazná protruze a útlak optiku, protože apoptóza tukových buněk orbity probíhá velmi pomalu, v řádu let, a fibrózní změny svalů orbity přetrvávají též. Léčebné efekty, až již jde o terapii kortikoidy, ozáření orbi-

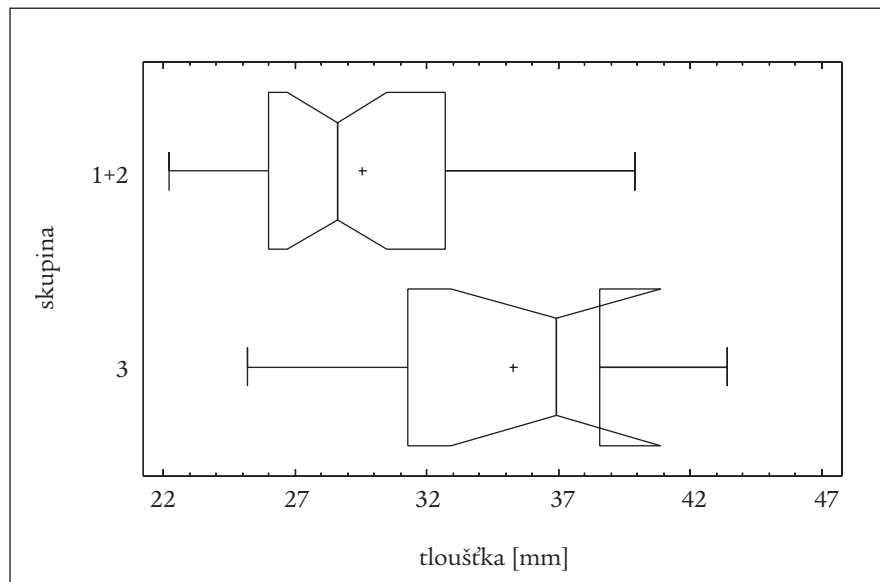
ty, či o totální tyreoidektomii či ablacii štítné žlázy radiojodem, mají efekt pouze ve fázi počáteční, tedy ve fázi imunologicky aktivního procesu. Po skončení imunologické aktivity mají smysl jen chirurgické korekce typu dekomprese, plastik svalů orbity při diplopii či plastických úprav krytí oka víčkem. Proto bylo vytvořeno skóre klinické aktivity (CAS) [12], které by mělo odlišit procesy aktivní od neaktivních. Přitom však některé znaky CAS, jako spontánní tlak za bulbem, bolestivost při pohybu bulbu, jsou subjektivním sdělením nemocného, míra otoku víčka či míra chemózy zase subjektivním dojmem vyšetřujícího. Osvědčilo se pravidelné fotografování nemocného [11], do praxe však neproniklo. V řadě prací se NOSPECS a CAS překrývají. I v naší práci je přítomnost injekce spojivek a otoků víček, tedy spíše známky aktivity dle CAS ve skupině nemocných klasifikovaných jako 2, kdežto skupina 3, tedy diplopie, je známkou pokročilosti onemocnění.

Dle našich výsledků se ukázalo, že u pacientů, u kterých se po terapii vyvinula nově diplopie, byla před terapií signifikantně vyšší hladina autoprotilátek proti TSH receptoru. Autoprotilátky proti TSH receptoru jsou heterogenní, jedná se o všeobecný termín zahrnující všechny autoprotilátky, které rozpoznávají TSH receptor. Definice užívané pro různé TSHRab zahrnují termíny popisující metodu jejich stanovení nebo funkci. Termín TBII označuje protilátky, které se vážou na TSHR a zabíhají navázání TSH, jejich stanovení probíhá na základě radioreceptorové analýzy, tato stanovená nedává informaci o bioaktivitě autoprotilátek. Termín TSAb označuje protilátky, které stimulují tyreoidální buňky, jejich detekce je založena na měření akumulace tyreoidální cAMP [33]. Řada autorů prokazovala, že hladina TBII, tedy autoprotilátek, které jsme měřili my, nekoreluje ani se závažností, ani s aktivitou endokrinní

orbitopatie. Vztah jak k závažnosti, tak ke klinické aktivitě orbitopatie našli u TSAb [20,26]. Jiní autoři sice prokázali signifikantní změny v sérové koncentraci adhezních molekul (zvýšený sérový ICAM-1 a snížený VCAM-1 jak u pacientů s GB, tak u zdravých kuřáků), opět však nacházejí negativní korelaci aktivity a závažnosti onemocnění s koncentrací TBII [34]. Méně časté jsou práce, které popisují těsnou korelaci skóre klinické aktivity s TSAb a současně vysoce signifikantní korelaci skóre klinické aktivity a titrů TBII [13]. Ač je tady vztah jak aktivity, tak i závažnosti onemocnění endokrinní orbitopatie a konvenčně měřených autoprotilátek proti TSH receptoru zatím nejasný či kontroverzní, v naší práci se překvapivě potvrzuje jako prediktivní faktor ještě nerozvinuté endokrinní orbitopatie (tedy predikujeme vznik aktivity onemocnění), tak současně predikujeme i rozvoj závažnosti, tedy vznik diplopie, což znamená stadium IV v NOSPECS klasifikaci. Skutečností je, že jak známky aktivity orbitopatie, tak i diplopie, u našich nemocných byly ve většině případů sice nepochybné, ale mírné. Diplopie byla někdy tranzitorní, většinou se spontánně upravila. Terapii kortikoidy si zatím vyžádal jen jeden nemocný ve skupině po RI a jeden nemocný po TTE.

Rovněž součet tloušťek námi měřených svalů na obou očích před terapií byl signifikantně vyšší u skupiny, u které se po terapii objevila nová diplopie. Tento náš nález prozatím nelze porovnat s nálezy jiných autorů. Ultrazvuk byl jistě široce testován ve vyšetřování již rozvinutých endokrinních orbitopatií, avšak nikdy, pokud je nám známo, nebyl zkoušen jako prediktivní faktor.

Skupina, u níž se nevyvinuly žádné známky orbitopatie, se signifikantně lišila od obou dalších skupin nižší hladinou autoprotilátek proti tyreoglobulinu. V literatuře jsme nenašli práce sledující obdobnou temati-



Graf 7. Rozdíly v tloušťce svalů mezi spojenými skupinami 1 + 2 a skupinou 3 u všech pacientů (léčených TTE a RI) (vrubový krabicový graf).

Vysvětlivky ke všem grafům:

Tgl – tyreoglobulin, TSHRAb – protilátky proti TSH receptoru, anti Tgl – protilátky proti Tgl, Tloušťka – součet tloušťek všech měřených extraokulárních svalů z obou orbit (s výjimkou šikmých svalů, které nebyly měřeny)

ku. Řada prací však ukazuje, že tyreoglobulin hraje významnou roli v patogenezi endokrinní orbitopatie [24,25]. Tyreoglobulin je nacházen v pojivové tkáni orbity, jeho množství stoupá po terapii tyreotoxikózy radiojodem [24], vazba na glykosaminoglykany v orbitě postižené orbitopatií je zvyšována jak nadbytkem těchto glykosaminoglykanů, tak především přítomností autoprotilátek proti tyreoglobulinu [25]. Náš nález tedy podporuje představu tyreoglobulinu jako antigenu, který se uplatňuje v patogenezi endokrinní orbitopatie a autoprotilátek proti tyreoglobulinu jako významného prediktivního faktoru. Hladiny samotného tyreoglobulinu v séru se mezi jednotlivými skupinami nelišily. Titry autoprotilátek proti tyreoidální peroxidáze se mezi skupinami nelišily.

Skupiny probandů budeme sledovat i nadále, neboť analýza dynamiky jednotlivých parametrů vyžaduje dlouhodobější sledování.

V naší práci se jako prediktivní marker endokrinní orbitopatie se ukázaly autoprotilátky proti tyreoglobulinu, vzestup autoprotilátek proti TSH receptoru a součet tloušťek svalů orbitách navíc predikovaly vývoj diplopie.

Práce vznikla díky podpoře grantu IGA MZ ČR NB 6725-3.

Literatura

1. Asman P. Ophthalmological evaluation in thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 437–448.
2. Bahn RS, Garrity JA, Gorman CA. Diagnosis and management of Grave's ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 559–563.
3. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Grave's ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1468–1475.
4. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Grave's ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73–78.

5. Bartalena L, Marcocci C, Gorman CA et al. Orbital radiotherapy for Grave's ophthalmopathy: useful or useless? Safe or dangerous? *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 5–16.
6. Burch, HB, Wartofsky L. Grave's ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14: 747–793.
7. Cambell RJ. Pathology of Grave's ophthalmopathy. In: Gorman CA, Waller RR, Dyer JA (eds). *The eye and orbit in thyroid diseases*. New York: Raven Press 1984: 25–31.
8. DeGroot LJ. Retro-orbital radiation and radioactive iodide ablation of the thyroid may be good for Grave's ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 339–340.
9. Dietlein M, Dederichs B, Wiegand A et al. Radioiodine therapy and thyroid-associated orbitopathy: risk factors and preventive effects of glucocorticoids. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1999; 107: Suppl. 5: 190–194.
10. Dong Q, Ludgate M, Vassart G. Cloning and sequencing of a novel 64-kDa autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1375–1381.
11. Gerding MN, Prummel MF, Kalmann R et al. The use of colour slides in the assessment of changes in soft-tissue involvement in Grave's ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 459–462.
12. Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM. Assessment of disease activity in Grave's ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 641–646.
13. Gerding MN, van der Meer JW, Brovink M et al. Association of thyrotrophin receptor antibodies with clinical features of Grave's ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2000; 52: 267–277.
14. Gunji K, De Bellis A, Li AW et al. Cloning and characterization of the novel thyroid and eye muscle shared protein G2s: autoantibodies against G2s are closely associated with ophthalmopathy in patients with Grave's hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1341–1347.
15. Heufelder AE, Dutton CM, Sarkar G et al. Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Grave's ophthalmopathy and pretibial dermatopathy. *Thyroid* 1993; 3: 297–300.
16. Heufelder AE, Spitzweg C. Pathogenesis of immunogenetic hyperthyroidism and endocrine orbitopathy. *Internist* 1998; 39: 599–606.
17. Heufelder AE, Joba W. Cellular immunity and orbital antigens in thyroid associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(Suppl 5): 152–157.
18. Heufelder AE. Pathogenesis of ophthalmopathy in autoimmune thyroid disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 87–95.
19. Hiromatsu Y, Sato M, Inoue Y et al. Localization and clinical significance of thyrotrophin receptor mRNA expression in orbital fat and eye muscle tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 1996; 6: 553–562.
20. Hsu SY, Chany CH, Su MY et al. Correlation between clinical activity score and thyroid autoantibodies in patients with thyroid ophthalmopathy. *Kaohsiung J Med Sci* 2000; 16: 533–538.
21. Jacobson DII, Gorman CA. Clinical review 13: Diagnosis and management of endocrine ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 1996; 69: 973–988.
22. Knudsen N, Bols B, Bülow I et al. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. *Thyroid* 1999; 9: 1069–1074.
23. Lind P. Strategies of radioiodine therapy for Grave's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(Suppl 2): 453–457.
24. Lisi S, Marino M, Pinchera A et al. Thyroglobulin in orbital tissues from patients with thyroid-associated ophthalmopathy: predominant localization in fibroadipose tissue. *Thyroid* 2002; 12: 351–360.
25. Marino M, Lisi S, Pinchera A et al. Glycosaminoglycans provide a binding site for thyroglobulin in orbital tissues of patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2003; 9: 851–859.
26. Noh JY, Hamada N, Inoue Y et al. Thyroid-stimulating antibody is related to Grave's ophthalmopathy, but thyrotrophin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Grave's disease. *Thyroid* 2000; 10: 809–813.
27. Noth D, Gebauer M, Müller H et al. Grave's ophthalmopathy natural history and treatment outcomes. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 603–609.
28. Prummel MF. Pathogenesis and clinical aspects of endocrine ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(Suppl 3): 75–78.
29. Ross PV, Koening RJ, Arscott P et al. Tissue specificity and serologic reactivity of an autoantigen associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 433–438.
30. Schuppert F, Hiller WFA, Weinland G et al. Iodide, cytokines and TSH receptor expression in Grave's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104(Suppl 4): 68–74.
31. Shine B, Fells P, Edwards OM et al. Association between Grave's ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990; 335: 1261–1264.
32. Váňa S, Němec J, Rezek P et al. Léčba endokrinní orbitopatie eliminací štítní žlázy. Vliv nezdařené eliminace, velkého pretibiálního myxedému a trvání hypotyreózy po eliminaci na dlouhodobé výsledky. *Vnitř Lék* 1998; 44: 387–390.
33. Volpe R. Immunology of the thyroid. In: Volpe R (ed). *Autoimmune diseases of the endocrine system*. Boca Raton: CRC Press, 1990: 73–240.
34. Wakelkamp IM, Gerding MN, van der Meer JW et al. Smoking and disease severity are independent determinants of serum adhesion molecule levels in Grave's ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 316–320.
35. Werner SC. Modification of the Classification of the Eye Changes of Grave's Disease: Recommendations of the Ad Hoc Committee of The American Thyroid Association. *The Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 1977; 44: 201–203.
36. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Grave's ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 855–860.
37. Wiersinga WM, Prummel MF. Grave's ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 280–287.
38. Yamada M, Li AW, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: clinical features, pathogenesis and management. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37: 253–549.

MUDr. Zdeněk Novák, CSc.

www.endo.cz

e-mail: znovak@endo.cz

Doručeno do redakce: 26. 1. 2004

Přijato po recenzi: 18. 10. 2004