

Endokrinní orbitopatie – téma stále živé

Zdeněk Fryšák, David Karásek, Milan Halenka

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Endokrinní orbitopatii (EO) je nutno chápat především jako důsledek oxidativního stresu. Patologický proces výsledně ovlivňuje jak vzhled, tak vidění nemocného. V případě neadekvátní nebo pozdní léčby, případně nespolupráce pacienta, významně ovlivňuje kvalitu života postiženého. I přesto, že diagnostické algoritmy jsou propracované, bývá v některých případech problém diagnózu EO potvrdit. Spektrum laboratorních metod, podstatnou část diagnostického procesu, až teprve v poslední době významně obohatila možnost kvantifikace specifických, stimulujících imunoglobulinů (TSI). Zásadní nedostatek lze spatřovat v nedocení významu ultrasonografie orbity, zejména očních svalů (US).

Klíčová slova: biologická léčba – endokrinní orbitopatie (EO) – Graves-Basedowova choroba (GB) – hashitoxikóza (HTX) – hyaluronansyntetáza 2 (HAS2) – imunoglobuliny blokující štítnou žlázu (TBI) – imunoglobuliny stimulující štítnou žlázu (TSI) – kyselina hyaluronová (HA) – lymfocytární, Hashimotova tyreoiditis (HT) – pulzní léčba – receptor pro TSH (r-TSH) – transkripční faktory FOXOs – ultrasonografie orbity resp. očních svalů (US)

Endocrine orbitopathy – the topic still alive

Summary

Endocrine orbitopathy (EO) must be understood mainly as a result of oxidative stress. The pathological process finally affects both the appearance and vision of the patient. In the case of inappropriate or late treatment or lack of patient cooperation, it significantly influences the quality of life of those affected. In spite of the sophisticated diagnostic algorithms, in some cases it is difficult to confirm the diagnosis of EO. The range of laboratory methods, the essential part of the diagnostic process, has only recently been extended by the possibility of quantification of specific, stimulating immunoglobulins (TSI). A major shortcoming may be seen in an undervalued importance of orbital ultrasonography, in particular of the eye muscles (US).

Key words: biological treatment – endocrine orbitopathy (EO) – Graves-Basedow disease (GB) – “hashitoxicosis” (HTX) – hyaluronan synthase 2 (HAS2) – thyroid-blocking immunoglobulins (TBI) – thyroid-stimulating immunoglobulins (TSI) – hyaluronic acid (HA) – lymphocytary, Hashimoto’s thyroiditis (HT) – pulse therapy – TSH-receptor – transcription factors FOXOs – orbital ultrasonography, mainly of the eye muscles (US)

Úvod

Endokrinní orbitopatie (EO) je autoimunitní proces spojovaný nejčastěji s Gravesovou-Basedowovou chorobou (GB) [1]. Z demografických šetření mapujících výskyt EO v populaci vyplývá, že téměř polovina nemocných s GB nemocí má oční příznaky, přičemž 3–5 % z nich je ohroženo progresí do závažných forem EO [2]. Společná kritéria manifestní EO v řadě případů naplňuje rovněž imunogenní tyreopatie označovaná jako „hashitoxikóza“ (HTX), která vzniká v terénu Hashimotovy tyreoiditidy (HT). V širším diferenciálně diagnostickém kontextu odhalíme typickou EO i ve sporadických případech, u nichž nikdy nebyla zachycena hyperfunkční fáze choroby štítné žlázy a autoimunitní profil takového nemocného se jeví víc než chudý. Nelze se proto divit, že s postupem let je EO prezentována pod četnými názvy [3]. Z uvedeného je zřejmé, že s běžnou formou EO se máme možnost setká-

vat při značném počtu nemocných trpících chorobami štítné žlázy relativně často. Dodržení obecně platných diagnostických i terapeutických zásad ze strany ošetřujícího personálu se neobejde bez velmi úzké spolupráce se samotným pacientem, což představuje základní předpoklad úspěšného řešení řady souvisejících problémů, které jinak hrozí roky se vleklými komplikacemi. Průběh choroby nemusí být přímočarý a snadno předvídatelný. Může naopak vyústit v trvalé postižení závažných funkcí končících spolu s dysmorfními změnami závažnou doživotní zdravotní diskvalifikací s dopadem na osobní a profesní život. Složitost řešené problematiky odráží řada klasifikací, jejichž cílem je přesná definice stávajícího klinického stavu pacienta. A to nejen v daném okamžiku, ale v optimálním případě s vyhodnocením aktivity a rizika progresu. Následující přehled má za cíl informovat o aktuálních poznatcích vztahujících se k této

závažné klinické jednotce. Zamysleme se nad diagnostickými algoritmy i prostředky, jež jsou k dispozici k ovlivnění průběhu EO. Zdůrazníme momenty, které považujeme za klíčové pro potvrzení diagnózy a vedení léčby EO u nemocných včetně těch s oligosymptomatickým průběhem. V krátkosti budou zmíněny současné směry, jimiž se ubírá aktuální vývoj.

Klinický obraz

Typický obraz EO postihující obě oči by erudovaný lékař rozhodně neměl přehlédnout. Je reprezentován souborem různě intenzivně vyjádřených víčkových příznaků (obr). Patří k nim retrakce horního víčka (Dalrymple), chybění souhybu horního víčka (Graefe), zvýšení retrakce horního víčka při fixaci (Gifford), řídké mrkání (Stelwag), sádovný pohyb horního víčka při pohledu dolů (Boston), jemné chvění přivřených víček (Rosebach), Moebiusův příznak (neschopnost konvergence), preseptální otok víček (Enroth), abnormální hnědá pigmentace víček (Jellinek) [4]. Nemusí se jednat ani o endokrinologa, podezření by měl být schopen vyslovit oftalmolog, internista, praktický lékař, či dokonce orientovaný specialista jiné odbornosti. Postižení jednoho oka skrývá daleko větší riziko omylu, protože podobnou symptomatologií se může manifestovat řada patologických procesů v orbitě. Pro nemocného znamená odklad účinné léčby riziko vzniku komplikací, jichž by se jinak mohl vyvarovat. Diagnosticky problematické může být např. spojení EO s raritním výskytem imunoglobulinu 4 (IgG4 related disease). Cesta k potvrzení etiologie pak vede přes histopatologické a histochemické metody prokazující přítomnost tohoto patologického imunoglobulinu v bioptickém vzorku [5].

Diferenciální diagnostika

EO mohou připomínat oči oběžní osoby či pacienta s cirhózou jater, léčeného lithiem, trpícího amyloidózou, pokročilou fází lues, sarkoidózou, orbitální myozitidou, zářetlivým pseudotumorem očníce nebo Wegenerovou granulomatózou. Monoparézou se může prezentovat dokonce i myasthenia gravis (vlastní pozorování). Pozornému oku vyšetřujícího by neměla uniknout diagnóza karotido-

-kavernózní pístěle s poslechovým nálezem charakteristického šelestu, jehož přítomnost vnímá pravidelně i sám nemocný. V tomto výčtu patří významné místo široké škále primárních i metastazujících maligních nádorů, hematologické procesy nevyjímaje [6].

Charakteristika EO

Je iluzorní se domnívat, že endokrinolog v praxi bude ovládat kompletní stupnici diferenciálně diagnostických znaků, které mu umožní s odpovídající jistotou klasifikovat klinický stav. Letitá zkušenost nás vede k poměrně skeptickému závěru, že dokonce i převážná většina oftalmologů může mít problém s vyslovením správné diagnózy. Záměrně pomíjíme absenci plošné znalosti pro nás běžných klasifikačních kritérií. Průkaz hypertyreózy je moment, který většinou orientuje vyšetřujícího lékaře správným směrem. V případech, u nichž známky zjevné, především hyperfunkční tyreopatie, budou chybět, může být cesta ke správné diagnóze dlouhá a klopotná. I přes výhody, které současná doba sofistikovaných metod přináší, je třeba zdůraznit nezastupitelnou roli fyzikálního vyšetření se všemi v podstatě jednoduchými manévry (patřícími do klasického propedeutického armamentária), jež by měl mít vyšetřující lékař tak říkajíc „v krvi“. Zásadní přínos skýtá posouzení přítomnosti překrvení spojivek a otoku karunkuly. Význam má i údaj o bolestech při pohybech bulbu. Exoftalmus, protruze oka, představuje poměrně pokročilé známky postižení měkkých částí oka, jež naopak mohou chybět u velmi závažné varianty EO, dystyreoidní orbitopatie (DON), závažné tím, že proces v orbitě může nenápadně vyústit v oslepnutí v důsledku útlaku zrakového nervu v apexu orbit, aniž by při zevrubném pohledu vyšetřující zaznamenal charakteristickou protruzi očního bulbu, tedy obecné synonymum EO! Tedy to, co je odpovědné za lagofthalmus a v očích lékařské veřejnosti nejvíce příznačné pro EO.

Klasifikace

Význam časně diagnostiky a neuspokojivě naplňovaná snaha o optimalizaci léčebných postupů se zrcadlí v řadě existujících klasifikačních schémat. Jako zásadní počín doby, v níž vznikla, lze chápat Wernerovu 6bodovou NOSPECS klasifikaci (No physical signs or symptoms, Only signs, Corneal involvement, Sight loss). Již na první pohled není složitá, poměrně snadno aplikovatelná, avšak evi-

Obr. Víčkové příznaky



Tab. 1. Skóre klinické aktivity (CAS), hodnoceno 1–7 body

spontánní bolest v orbitě
bolest vyvolaná pohybem oka
otok víčka přisuzovaný EO
zarudnutí víčka
nástřik spojivky považovaný za důsledek aktivity EO
chemóza
zánět karunkuly nebo plíky

dentně poplatná době, v níž byla publikována. V podstatě hodnotí až výsledný stav, jinými slovy, jak pacient s EO aktuálně vypadá, kam choroba dospěla. Jedná se o nástroj pro jednoduchou a přesnou kvantifikaci postižení oka (očí) nemocného. Vycházela z možností metod, které nabízela 70. léta minulého století [7]. Z dnešního pohledu se jednoznačně přežila. Doba ji odsunula především proto, že popisovala „statické děje“, procesy, které již proběhly. Podstatně výstižnější informace nabízí skóre klinické aktivity (clinical activity score – CAS), tab. 1.

Od předchozí škály se zásadně odlišuje v tom, že si všímá aktivity akutního zánětlivého procesu [8], tedy ukazatele, jež opomíjela předchozí klasifikace NOSPECS. Evropská skupina doplnila klasifikaci CAS v roce 1999 o další 3 položky hodnotící exoftalmus, změny motility bulbu a pokles zrakové ostrosti (tab. 2).

Tak se podařilo v 10 bodech objektivizovat status quo pro daný moment. Škála je přehledná, snadno použitelná a splňuje požadavky jak po stránce hodnocení aktuálně přítomných příznaků aktivity, tak dává možnost zaznamenat konečné důsledky procesu, který na nemocném objektivně zanechal stopy. Tato stupnice vytvořená pro evropské poměry byla zveřejněna pod zkratkou EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy) [9,10].

V roce 2006 zveřejnili Dolman a Rootman klasifikaci VISA, což je zkratka odvozená z označení charakteristických klinických projevů (Vision, Inflammation/congestion, Strabismus/motility restriction and Appearance/exposure). Každý jednotlivý parametr je hodnocen zvlášť a celkový počet bodů může dosáhnout až 20. Klasifikace je k dispozici na <<http://www.thyroideyedisease.org>>. A zatím co zde v Evropě je preferována EUGOGO, americký kontinent nabádá užívání klasifikace VISA [11]. Jaké jsou přednosti, případně nedostatky obou klasifikací, v čem zásadním se liší? Klasifikace VISA vychází z postupného zaznamenávání popisu subjektivních i ob-

jektivních příznaků postihujících jednotlivé systémy. Poslední verze inovované VISA klasifikace umožňuje popsat ve 4 ukazatelích aktivitu choroby z pohledu jak pacienta, tak vyšetřujícího. Oba zmiňované systémy, jak VISA tak EUGOGO, jsou formulovány tak, aby jejich užití jasně definovalo míru změn jak v subjektivní, tak objektivní sféře příznaků. Jak VISA, tak EUGOGO nemají pouze deskriptivní charakter, ale závěry z nich umožňují formulovat výchozí pozici pro zahájení a vedení terapie. Lze tak klasifikovat nejen aktuální tíži chorobného procesu, aktivitu, ale následně rovněž hodnotit efekt léčby. Poslední verze klasifikace VISA umožňuje zaznamenat aktivitu choroby posouzením kteréhokoliv ze 4 ukazatelů vycházejících jak ze subjektivních pocitů zaznamenaných nemocnými, tak objektivních výsledků měření vyšetřujícím [12]. Obdobným, ale binárním způsobem (ano – ne) hodnotí aktivitu i CAS skóre, které je navíc schopno vyjádřit se i k případné progresi v posledních 3 měsících [13]. Nevýhodou schématu je, že některým parametrům je dáována srovnatelná validita (zarudnutí víček × progresí poruch zrakových funkcí). Ani úprava škály se snahou přisoudit některým parametrům adekvátně větší váhu nevylepšila užitou hodnotu stupnice [8]. Záludnost hodnocení se ukazuje především u nemocných s DON, při níž jsou prokazatelně nízké hodnoty skóre objektivním důvodem k nedocnění závažnosti EO. I když se EUGOGO jeví jako nástroj vhodný k posouzení tíže EO, problém nastává, chceme-li odlišit nemocné se středně těžkou EO od pacientů se závažnou variantou EO [14]. Obdobnému problému se nevyhnula ani klasifikace VISA. Neumožňuje přesně odlišit lehkou, střední či těžkou variantu choroby, protože daleko více prostoru je poskytnuto autentickému vnímání choroby samotným nemocným. V červenci roku 2013 hostil Vancouver při příležitosti konference ITEDS (International Thyroid Eye Disease Society) skupinu zástupců klasifikace EUGOGO a VISA na společné schůzi. Cílem jednání byla snaha vytvořit z těchto dvou stupnic jeden dokonalejší klasifikační funkční celek. Přeformulování sloučených stupnic mělo umožnit detailnější popis aktuálního stavu choroby včetně změn, které u nemocného již proběhly. Přijaté změny vedly ke ztrátě přehlednosti a jednoduchosti. Ze závěrů jednání vyplynulo, že klasifikace EUGOGO a VISA nelze vzájemně zaměňovat [14].

Žádná ze zmíněných klasifikací nenabízí možnost plauzibilních závěrů dovolujících předvídat budoucí vývoj. Z osobní zkušenosti víme, jak zásadní význam má při rozhodování o vedení a intenzitě léčby aktuální výsledek ultrasonografického vyšetření orbity konkrétního nemocného. Zobrazovací metody objektivizují míru postižení měkkých tkání orbity, ať už se jedná o nemocného s typickými projevy EO, či o pacienta s diskrepantním nálezem. Specializovaný tandem endokrinolog – oftalmolog je víc než přínosné racionální spojení umožňující komplexně a hlavně včas řešit tuto složitou problematiku [15]. Infiltrativní změny okohybných svalů resp. tukového tělesa musejí být výzvou k intenzifikaci terapie [16].

Tab. 2. CAS doplněné Evropskou skupinou v roce 1999 o další 3 položky hodnotící exoftalmus, změny motility bulbu a pokles zrakové ostrosti. Upraveno podle [10]

lehká EO	retrakce víček < 2 mm
	lehké postižení měkkých tkání
	exoftalmus < 3 mm pro danou rasu a pohlaví (pro většinu evropské populace platí exoftalmus do 23–24 mm)
	diplopie žádná či intermitentní (občasná, při únavě)
středně těžká EO	je přítomný 1 z příznaků:
	retrakce víček ≥ 2 mm
	střední nebo těžké postižení měkkých tkání
	exoftalmus ≥ 3 mm pro danou rasu a pohlaví
velmi těžká EO	diplopie nekonstantní (mimo primární postavení bulbu) či konstantní (v primární či čtecí poloze bulbu)
	neuropatie optiku nebo postižení rohovky (expoziciční keratopatie)

Předchozí klasifikační schémata se opírají více či méně o objektivní, popisné znaky EO. Pocity nemocného jako nositele choroby zachycuje několik dotazníků hodnotících kvalitu života daného pacienta. Nejčastěji citované jsou tři, a to Grave's Orbitopathy questionnaire (GO-QOL), GO quality life scale (GO-QLS) a konečně TED Thyroid quality of life questionnaire (TED-QOL). Pozoruhodné je, že odpovědi v těchto anketách poměrně málo korelují s výsledky, které vyplývají z aplikace předchozích dříve jmenovaných „objektivizujících“ klasifikací [17].

Mechanismus vzniku klinických projevů EO

Je poměrně uniformní. Lze jej rozdělit na etapy, v nichž hrají rozhodující úlohu buněčné procesy vedoucí k prosáknutí, imbibici okohybných svalů kyselým mukopolysacharidem s hyaluronanem z produkce preadipocytů/fibroblastů. Při extraorbitální manifestaci se obdobný proces odehrává i v podkoží. Současně se v očnici tvoří v nadbytku tuk (adipogeneze). Očnice je kostěná schránka daného a neměnného objemu a zmíněný proces způsobuje vzestup tlaku v orbitě, který si vynucuje postup cestou nejmenšího odporu, proptózou, exoftalmem [18]. V podkoží se situace vyvíjí obdobně, porucha žilního a lymfatického toku zhoršuje proces městnání, vážnou drenáž napomáhá stáze antigenních komponent zánětu, což podporuje progresi procesu. U nemocných mladších 40 let bývá výrazněji postiženo retrobulbární tukové těleso, u osob starších 60 let bývají více postiženy okohybné svaly. Diplopie je mechanického původu, zprvu způsobována otokem okohybných svalů, s ústupem prosáknutí převládne tendence k jejich fibrotizaci. V obou případech je hlavní příčinou poruchy jejich funkce restrikce a nikoliv paréza. V případě DON, kompresivní orbitopatie s minimální proptózou, se jedná o důsledek neúměrného tlaku směřujícího do vrcholu orbity, neboť anatomické poměry nedovolují, aby se bulbus posunoval ventrálně [19].

Až potud je výklad mechanismu vzniku EO vcelku přiměřený. Ale EO ve své typické podobě nabývá prokazatelně atributů „systémového onemocnění“, jednoho z četných projevů autoimunity vztahující se k antigenům primárně patřícím ke štítné žláze [20]. Existují nesčetné práce studující faktory podílející se na vzniku a udržování aktivity EO z různých aspektů. A tak se z úrovně strukturálních změn ve tkáních dostáváme k intoleranci peptidů T-lymfocyty. Vzniká z neznámých příčin a provází ji porucha funkce receptoru pro TSH (r-TSH). Proces má za následek internalizaci r-TSH s jeho následnou degradací [21]. Participují zde antigeny hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) třídy II ve spolupráci s T „helper“ lymfocyty. Dochází k jejich aktivaci a reakci prostřednictvím vazeb CD154–CD40 s B-lymfocyty, přičemž se uvolňují interleukin 2 a interferon γ . Zmíněné cytokiny indukují přeměnu vyplavovaných B buněk v plazmocyty. Ty produkují protilátky, imunoglobuliny proti r-TSH (anti r-TSH). Jsou dvojí, blokující (TBI) a ty, které stimulují rTSH epiteliálních folikulárních buněk (TSI), což má za následek jednak jejich hyperplazii a v konečném důsledku zvyšování tvorby, resp. sekreci trijodtyroninu (FT₃) a tyroxinu (FT₄).

Anti r-TSH rozpoznávají receptory na povrchu fibroblastů v orbitě. Spojení s cytokiny (interferon γ a tumor necrosis factor/TNF) indukuje ve tkáních typické změny pro EO [22]. V obecnější rovině lze považovat tento proces za hlavní regulátor rozličných buněčných dějů, mezi které patří metabolické procesy, redox signalizace a odpověď na oxidační stres, stárnutí buněk i apoptóza. Řadí se sem rovněž transkripční faktory FOXOs (Forkhead box, class O) [23]. FOXOs plní zásadní represní, tlumící úlohu v regulaci HAS2/HA a adipogenezi v orbitálních PFs. Zang et al se poprvé podařilo doložit, že ovlivňováním řídicí funkce hyaluronansyntetázy 2 (HAS2), hlavního zdroje HA prostřednictvím prostředku inhibujícího aktivaci FOXOs, lze působit na EO, aniž by bylo třeba imunopresiv [24]. Zásadní význam je nutno přičíst nejen průkazu TSI (thyroid stimulating globulins), ale především možnosti jejich stanovování v praxi [25–27]. Možnost standardně diferencovat TBI od TSI je rovněž významný příspěvek pro posouzení rizika vzniku novorozenecké tyreotoxikózy vznikající jako důsledek transplacentárního přenosu TSI [28].

Faktory podporující rozvoj a progresi EO

U řady nemocných s EO lze objektivně konstatovat přítomnost stresujících faktorů předcházejících její manifestaci. Většinu z nich nejsme schopni ovlivnit kromě jednoho, a to kouření, které podporuje u jododeficitních nemocných vývoj uzlové strumy a paradoxně snad dokonce snižuje riziko vzniku karcinomu štítné žlázy. Neblahý návyk mění lehce hladinu TSH, o poznání zvyšuje hodnoty tyroxinu a trijodtyroninu, ale na průběh EO má jak aktivní, tak pasivní kouření vysloveně zhooubný vliv [29]. Průběh EO je zcela pravidelně problematictější i u bývalých kuřáků. Podílí se i na tendenci k recidivám EO [30].

Terapie EO

Zcela mimo diskusi stavíme požadavek na léčbu nemocných s EO v centrech, která mají s touto chorobou zkušenost. V čem panuje obecná shoda, je fakt, že jedním ze zásadních požadavků je dodržení abstinence od kouření včetně pasivního. Jen jediná velmi recentní práce negativní vliv kouření na EO zpochybňuje [26]. Je třeba dosáhnout co nejrychleji zklidnění funkce štítné žlázy. Projedme-li literární zdroje, nutně nabudeme dojem, že každá odbornost, každá specializace z pochopitelných důvodů preferuje určitý léčebný přístup [31]. Rozhodnutí o jednotlivých krocích tak zůstává v rukou endokrinologa, jehož názor by měl do nezbytné míry reflektovat výsledek vyšetření spolupracujících odborníků, především v problematice orientovaného oftalmologa. Opakovaně potvrzujeme vitální důležitost časově sladěné souhry těchto dvou odborností, u oftalmologa navíc podloženu výsledkem kvalitně provedené US. Posledně jmenované vyšetření poskytuje naprosto nenahraditelnou pomůcku v koncipování terapeutického rámce. Samozřejmě, MR podává objektivní obraz situace v očnici, není natolik expert-dependentní metodou, ale co do dostup-

nosti a opakovatelnosti včetně nákladů na jedno vyšetření nemůže s US soutěžit. Z uvedeného lze jednoznačně odvodit postavení radiologa. Pozice specialisty oboru nukleární medicíny doznala v posledních dekádách zřetelných změn. V případě EO se po něm původně vyžadovalo posouzení hustoty somatostatinových receptorů v očníci před léčbou somatostatinovým analogem. V současnosti spočívá přínos radionuklidových metod v provádění eliminace reziduí tkáně štítné žlázy po tyreoidektomii pod clonou kortikoidů. Užití ^{131}I u EO, byť pod clonou/pulzem kortikosteroidů, je limitováno rizikem aktivace či spíše nekontrolované progresse procesu v očníci a musí být podloženo velmi fundovanou rozvahou. Zcela nenahraditelnou roli má skutečně erudovaný operátor, věnující se chirurgii štítné žlázy, a konečně otolaryngolog, který v indikovaných případech beze zbytku zvládá mikrochirurgii orbity jako stěžejní metodu nacházející uplatnění při řešení EO, především těch dlouhodobě stabilizovaných, či spíše se spolehlivě vyhaslou aktivitou. Dekompresní výkon v orbitě nabyl na významu i v případech, v nichž progresse EO akutně ohrožuje zrak, jako je tomu u DON.

Za zásadní obrat v přístupu k EO lze považovat všeobecné přijetí faktu, že postupem času EO nabývá rysů systémové choroby. Naplňuje se tak vize někdejšího přednosty Kliniky nukleární medicíny FN Motol Praha prof. Němce, který proklamoval, že včasná tyreoidektomie má pro nemocného s EO zcela jednoznačný a nenahraditelný přínos [31,32]. Jak se prohlubuje intenzita imunologických změn, zvyšuje se riziko, že postupující orgánové změny nabudou charakteru trvalých následků. Klinický lékař musí vyřešit problém, zda a od kdy ke standardní tyreostatické léčbě přidat další léčebné modalita a kdy, či zda vůbec navrhnout radikální řešení. Primární eliminace GB strumy ^{131}I skýtá riziko progresse EO a obecně vzato její indikace zůstává proto rezervována pro velmi malý okruh přesně definovaných, kortikosteroidy zajištěných nemocných. V tomto aspektu se evropský přístup liší od amerického.

Glukokortikoidy, konkrétně metylprednizolon, aplikovaný v pulzním režimu na většině pracovišť, nahradily dlouhodobou, každodenní kontinuální léčbu. I pulzní léčba není bez rizik, která je nutno respektovat, ale přesto podstatnou měrou redukuje riziko výskytu nežádoucích účinků. Aplikačních schémat i dávkování je řada, očekávaný efekt je v podstatě identický. My užíváme systém 3 × 3 denní cykly v měsíčních intervalech tak, aby celková dávka podaného metylprednizolonu nepřekročila 7,5 g. Dodržení celkové dávky < 8,0 g garantuje nejmenší riziko vedlejších příznaků.

Podání imunosupresiv (cyklofosamid, cyklosporin, azatioprim, metotrexát) přináší pozitivní efekt jen v kombinaci s kontinuální léčbou glukokortikoidy a účinek takto podávané terapie nepředčís výsledky pulzní léčby kortikoidy.

Uspokojivé výsledky jsou popisovány po ozáření orbity zvláště v případech, u nichž je evidentní rezistence k předchozí léčbě. Riziko vzniku katarakty má omezit odstínění oční čočky.

Indikace dekompresní léčby EO v případech DON, případně pokud se předchozími léčebnými postupy nepodařilo dosáhnout cíle a hrozí závažné poškození zrakových funkcí, má vitální charakter. Tyreoidektomie může pomoci zásadním způsobem vyřešit rezistenci k léčbě a posunout nemocného blíž k remisi [33]. Výše vyjmenované postupy jsou léčebná opatření, která by měla standardně nabízet centra zabývající se problematikou EO. To ostatní, co zmiňujeme v následujících řádcích, představuje postupy, které se pokusily s výraznějším či méně pronikavým efektem ověřit preparáty s biologickým účinkem zkoušené v omezených indikacích a na malých počtech nemocných, tedy „off label“. Výjimkou jsou analogy somatostatinu, jejichž efekt se významně odvíjí od přítomnosti a hlavně četnosti somatostatinových receptorů [34].

Samostatnou kapitolou se staly léky s biologickými účinky, biologika. Míří na stejná místa, jako je tomu u klasických systémových chorob. Imunoterapie směřuje na struktury zánětu. Jmenovitě se jedná o fibroblastový receptor pro IGF1 spolu s cytokiny zánětu, B- a T-buňkami. Receptory pro IGF1 a pro TSH tvoří ve fibroblastech oka organický i funkční celek, přičemž podskupina těchto fibroblastů se vyvíjí z infiltrujiících fibrocytů CD34 [35]. Snahou je potlačení fibrotizace, tvorby HA, tedy zánětlivého procesu včetně snížení počtu leukocytů nebo omezení proliferace orbitálních preadipocytů. Konkrétní využití se týká specifické TNF protilátky infliximabu, etanerceptu namířenému proti TNF receptoru nebo antagonisty receptoru pro interleukin 1 či specifické protilátky proti interleukinu 6 a nebo TGFβ specifické GC1008. Další cílovou strukturou, která je schopna ovlivnit imunitní reakci EO, jsou lymfocyty, jmenovitě CD20, CD3, CD28 a CD154, na něž lze s efektem působit monoklonálními protilátkami [36–39]. Na subcelulární úroveň cílí selektivní modulátory PPRy (peroxisome proliferator activated receptors), antagonisté zánětu, potlačující rovněž adipogenezi v orbitě [40,41].

Hoďně nadějí bylo vkládáno do terapie selenem, od něhož se očekává antioxidační efekt [42]. Ukazuje se však, že nepřináší zásadní zvrat v průběhu choroby a navíc jeho pomocný efekt lze očekávat jen u nepříliš těžkých forem a jen v případech, v nichž ho není v organismu dostatek [43]. Pentoxifylin by měl zlepšit perfuzi a snažit odplavování antigenů z orbity, což by ve svém důsledku mělo napomoci potlačování aktivity fibroblastů a potažmo i cytokinů. Opět ale lze doložit jen pomocný efekt [44]. Pokud se vrátíme k úvodní tezi, že EO nese rysy systémové choroby, mimo realitu se ocitají snahy ovlivnit EO lokální aplikací glukokortikoidů případně botulotoxinu.

Naše stanovisko

Sebepropracovanější klasifikace ještě nikoho neuchránila od problémů, které s sebou přináší neléčená nebo neadekvátně léčená nemoc, nezdědka navíc komplikovaná návykem. Letitá praxe potvrzuje, že snaha o zkvalitnění diagnostiky s cílem poskytnout nemocným co nejčasnější účinnou léčbu jako jedinou prevenci pozdějších

komplikací, zůstává často bez odpovídající odezvy. A tak ve sporu o tom, která z aktuálně doporučených stupnic je nejlepší, bude žádoucí obrátit pozornost na aspekt použitelnosti v klinické praxi. Nemocných s EO není mnoho, a tak vzniká riziko, že ve sporných, nepřilíš vyjádřených případech může být EO zaměněna za onemocnění s obdobnou symptomatologií. V širším diferenciálně diagnostickém kontextu odhalíme typickou EO i ve sporadických případech, v nichž nikdy nebyla zachycena hyperfunkční fáze choroby štítné žlázy a autoimunitní profil takového nemocného se jeví víc než chudý. Zvláště pak, pokud se ošetřující lékař od samého prvopočátku nepatříčně upíná k laboratorním výsledkům, jimž dává přednost před kontaktem s nemocným se standardním klinickým vyšetřením. Pro zdejší poměry se jeví jako nejpřínosnější 7bodové hodnocení CAS obohacené o 3 další ukazatele pod názvem EUGOGO.

Seznámen s touto stupnicí by měl být jak endokrinolog, tak (především) oftalmolog. Je-li stále ignorován faktor pasivního i aktivního kontaktu s cigaretovým kouřem, jak lze očekávat, že lékař v terénu zvládne složitější hodnotící škálu? Je nutné si přiznat, že ani laboratorní metody neposkytují dostatek informací o aktivitě EO ani o výhledu těchto nemocných [45]. To, co plošně předkládá laboratorní zázemí, je výsledek hodnotící především blokující anti-rTSH s nejistou příměsí těch stimulujících. Právě oněch, jichž se aktivita orbitopatie bytostně týká. Stačí vzpomenout nemocné s prokazatelnou těžkou hypotyreózou a astronomickými hodnotami zjištěných anti-rTSH. Závěry proto stále vcházejí na většině pracovišť z výsledků, které nabízí běžně dostupné stanovování anti-rTSH. Z výsledné hodnoty opravdu nelze usoudit, v jakém poměru jsou stimulující a blokující protilátky. Mezi první práce prokazující přítomnost TSI autoprotilátek a současně hodnotících i TBAb (opírající se o průkaz měřené stimulující resp. blokující aktivity) je práce Kampmanna et al z roku 2013. Ukázalo se, že existuje korelace mezi mírou exoftalmu a pozitivitou TSI [26]. Donedávna totiž platilo, že přesnou identifikaci stimulujících imunoglobulinů je možné provádět jen nákladnou a pracnou cestou na tkáňových kulturách [46]. Teprve v posledních měsících se sporadicky objevuje v laboratorní nabídce některých pracovišť cenově dostupná metoda prokazující výhradně jen TSI. Poznatky o úloze TSI v patogenezi EO jsou odvozovány z výsledků pokusů na zvířatech a vyplývá z nich, že předpokladem spuštění procesu vedoucímu k EO je aktivace Th2. Th2 reprezentuje označení subpopulace pomocných „helper“ Th lymfocytů označovaných podle funkčního zařazení a produkce cytokinů CD4. Humorální aktivita Th2 lymfocytů spočívá v produkci IL4, IL5, IL6, IL10, IL13. Toto rozdělení je zkoumáno i z hlediska vztahu k imunopatologii a efektivnosti obranných reakcí organismu. Zvýšená aktivita Th2 lymfocytů se rovněž dává do souvislosti s atopií produkce IgE [47]. Z uvedeného vyplývá, že v imunologické problematice EO existuje řada ne zcela objasněných otázek. Co však je prakticky jisté a dosavadní zkušenosti tomu plně nasvědčují, že výhradní indikace a řízení léčby podle změn v laboratorních parametrech je důsledek ne-

pochopení složitosti problému. Stejně tak se ukazuje, že prosté respektování stávajících stupnic aktivity v rozhodování o způsobu léčby může vést k promeškání nevhodnějšího termínu změny v léčebném postupu. Stačí si jen uvědomit skutečnost, že potíže nemocného či objektivní nález nemusejí zdaleka korelovat se změnami na okohybných svalech. „Školní ukázkou“ jsou nemocní s DON [15]. Je tedy víc než žádoucí v rozhodovacím algoritmu zohlednit i US (MRI?) nález v orbitě [48], když ostatní kritéria nejsou přesvědčivě naplněna včetně klasifikace CAS, resp. EUGOGO. O vhodnosti tyreidektomie provedené dříve, než se z lokálního imunologického procesu vytvoří systémový problém, snad není třeba dál pochybovat. S nadsázkou lze uzavřít, že pro nemocného není rozhodující, zda iniciační proces postihující štítnou žlázu označíme jako GB chorobu či imunogenní, lymfocytární (Hashimotovu) tyreoiditidu, „hashitoxikózu“, ale včasné stanovení diagnózy a od toho se odvíjející adekvátní léčba.

Podpořeno grantem IGA_LF_2016_014 a MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Literatura

1. Campi I, Vannucchi G, Salvi M. Therapy of endocrine disease: Endocrine Dilemma: Management of Graves' Orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(3): R117–33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-15-1164>>.
2. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12(10): 855–860.
3. Werner SC. Classification of the eye changes of Grave's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29(7): 982–984. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem-29-7-982>>.
4. Karhanová M, Kalitová J. Endokrinní orbitopatie z pohledu oftalmologa. *Med Praxi* 2013; 10(2): 68–71.
5. Chaudhry IA. IgG4-Related Orbitopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22(4): 405–406. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0974-9233.167816>>.
6. Hrdá P, Novák Z, Šterzl I. Endokrinní orbitopatie. Maxdorf: Praha 2009. ISBN 978–80–7345–194–3.
7. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1977; 83(5): 725–727.
8. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(1): 9–14. Erratum in: *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(5): 632.
9. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(3): 387–389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/eje.1.02230>>.
10. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18(3): 333–346. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2007.0315>>.
11. Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22(5): 319–324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.iop.0000235499.34867.85>>.
12. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(3): 229–248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2011.11.007>>.
13. Yang M, Wiersinga WM, Soeters MR et al. What is the aim of immunosuppressive treatment in patients with graves' orbitopathy? *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014; 30(2): 157–161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/IOP.0000000000000036>>.

14. Perros P, Žarković M, Azzolini C et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(11): 1531–1535. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306733>>.
15. Karhanová M, Kovář R, Fryšák Z et al. Extraocular muscle involvement in patients with thyroid-associated orbitopathy. *Česk Slov Oftalmol* 2014; 70(2): 66–71.
16. Karhanova M, Kovar R, Frysak Z et al. Correlation between magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of eye muscle thickness in thyroid-associated orbitopathy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(2): 307–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2014.001>>.
17. Fayers T, Dolman PJ. Validity and reliability of the TED-QOL: a new three-item questionnaire to assess quality of life in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(12): 1670–1674. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300487>>.
18. Forbes G, Gorman CA, Brennan MD et al. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986; 7(4): 651–656.
19. Anderson RL, Tweeten JP, Patrinely JR et al. Dysthyroid optic neuropathy without extraocular muscle involvement. *Ophthalmic Surg* 1989; 20(8): 568–574.
20. Endo T, Ohno M, Kotani S et al. Thyrotropin receptor in non-thyroid tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 190(3): 774–779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1993.1116>>.
21. Paschke R, Metcalfe A, Alcalde L et al. Presence of nonfunctional thyrotropin receptor variant transcripts in retroocular and other tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(5): 1234–1238.
22. Bahn RS, Dutton CM, Natt N et al. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(3): 998–1002.
23. Urbánek P, Klotz LO. Posttranscriptional regulation of FOXO expression: microRNAs and beyond. *Br J Pharmacol* 2016. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bph.13471>>.
24. Zhang L, Ji QH, Ruge F et al. Reversal of Pathological Features of Graves' Orbitopathy by Activation of Forkhead Transcription Factors, FOXOs. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(1): 114–122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2932>>.
25. Evans M, Sanders J, Tagami T et al. Monoclonal autoantibodies to the TSH receptor, one with stimulating activity and one with blocking activity, obtained from the same blood sample. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73(3): 404–412. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03831.x>>.
26. Kampmann E, Diana T, Kanitz M et al. Thyroid Stimulating but Not Blocking Autoantibodies Are Highly Prevalent in Severe and Active Thyroid-Associated Orbitopathy: A Prospective Study. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 678194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/678194>>.
27. Eckstein AK, Plicht M, Lax H et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3464–3470.
28. Bjørgeas MR, Farstad H, Christiansen SC et al. Impact of thyrotropin receptor antibody levels on fetal development in two successive pregnancies in a woman with Graves' disease. *Horm Res Paediatr* 2013; 79(1): 39–43. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000342644>>.
29. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland—an update. *Endokrynol Pol* 2014; 65(1): 54–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5603/EP.2014.0008>>.
30. Xing L, Ye L, Zhu W et al. Smoking was associated with poor response to intravenous steroids therapy in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(12): 1686–1691. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306463>>.
31. Němec J, Vána S, Zamrazil V. Endocrine ophthalmopathy from the viewpoint of the endocrinologist. *Cesk Oftalmol* 1983; 39(2): 108–110.
32. Stein JD, Childers D, Gupta S et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(3): 290–296. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.5103>>.
33. Salvi M, Vannucchi G, Campi I et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(4): 511–517.
34. Chang TC, Liao SL. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: A double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(5): 413–422.
35. Chen H, Mester T, Raychaudhuri N et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): E1635–E1640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1580>>.
36. Salvi M, Vannucchi G, Currò N et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 422–431. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3014>>.
37. Westhovens R, Kremer JM, Emery P et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 7-year extended study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(4): 553–562.
38. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2598–2608.
39. Kalunian KC, Davis JC Jr., Merrill JT et al. IDEC-131 Lupus Study Group. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(12): 3251–3258.
40. Knouff C, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma calls for activation in moderation: lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev* 2004; 25(6): 899–918.
41. Straus DS, Glass CK. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. *Trends Immunol* 2007; 28(12): 551–558.
42. Marcocci C, Bartalena L. Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 2013; 36(10 Suppl): 15–20.
43. Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol* 2014; 7(2): 365–375. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.31>>.
44. Türke B, Balázs C. Treatment of pretibial myxoedema with pentoxifylline. *Orv Hetil* 2012; 153(43): 1719–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29472>>.
45. Noh JY, Hamada N, Inoue Y et al. Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Thyroid* 2000; 10(9): 809–813.
46. Li Y, Kim J, Diana T et al. A novel bioassay for anti-thyrotropin receptor autoantibodies detects both thyroid-blocking and stimulating activity. *Clin Exp Immunol* 2013; 173(3): 390–397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/cei.12129>>.
47. Many MC, Costagliola S, Detrait M et al. Development of an animal model of autoimmune thyroid eye disease. *J Immunol* 1999; 162(8): 4966–4974.
48. Tabasum A, Khan I, Taylor P et al. Thyroid antibody-negative euthyroid Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2016; 2016: 160008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EDM-16-0008>>.

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.

✉ frysakz@fnol.cz

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická LF UP a FN Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 17. 7. 2016

Přijato po recenzi 25. 8. 2016