

## FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI

*Kniha vyšla za laskavé podpory společnosti*

 **MERCK**  
**SERONO**

FARMAKOTERAPIE PRO PRAXI / SV. 41

**MUDr. Pavlína Hrdá**  
**MUDr. Zdeněk Novák, CSc.**  
**Prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.**

# **ENDOKRINNÍ ORBITOPATIE**

**Průvodce ošetřujícího lékaře**

**JESSENIUS  
MAXDORF**

Autoři:

**MUDr. Pavlína Hrdá**, *Endokrinologický ústav, Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK v Praze*

**MUDr. Zdeněk Novák, CSc.**, *Endokrinologický ústav, Praha*

**Prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.**, *Endokrinologický ústav, Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK a VFN v Praze*

Recenzovali:

**MUDr. Pavel Diblík**, *Oční klinika VFN a 1. LF UK v Praze*

**Prof. MUDr. Václav Zamrazil, DrSc.**, *Endokrinologický ústav, Praha*

#### DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Názvy farmaceutických přípravků, výrobců, resp. obchodních zastoupení jsou uváděny podle Pharmindex brevife 2009, 18. vydání. Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Pavlína Hrdá, Zdeněk Novák, Ivan Šterzl: ENDOKRINNÍ ORBITOPATIE

© Pavlína Hrdá, Zdeněk Novák, Ivan Šterzl, 2009

© MAXDORF, 2009

Illustrations © MAXDORF, 2009

Cover Design © MAXDORF, 2009

Vydal MAXDORF s.r.o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a,  
142 00 Praha 4, e-mail: redakce@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

JESSENIUS\* je chráněná značka [No.267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

#### Edice Farmakoterapie pro praxi, svazek 41

Editor: MUDr. Jan Hugo

*Vedoucí redakce:* Markéta Fidlerová

*Redakční zpracování:* Ing. Veronika Pátková

*Grafická úprava:* MAXDORF PUBLISHING

*Sazba:* Mgr. Martina Bubáková

*Ilustrace:* Mgr. Martina Bubáková

*Tisk:* Books print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-194-3**

# PODĚKOVÁNÍ

Rádi bychom poděkovali MUDr. Haně Kvasničkové, prof. MUDr. Karlu Vondrovi, DrSc., a celému týmu oddělení funkční diagnostiky za možnost zavedení pulzní terapie intravenózními glukortikoidy v léčbě endokrinní orbitopatie v Endokrinologickém ústavu.

*Autoři*

---

*Práce na monografii byla podpořena  
Výzkumným záměrem MSM 0021620812*

---

## PŘEDMLUVA EDITORA

Oční příznaky patří k nejnápadnějším a také nejznámějším projevům tyreotoxikózy. Vědomí o spojitosti nápadně vystouplých očních bulbů s poruchou štítné žlázy dokonce překročilo hranice odborné komunity a je obecně známé i v široké veřejnosti. Od Gravesova klasického popisu tyreoidního exoftalmu z r. 1825 medicína objevila řadu dalších příznaků, jimiž se Gravesova-Basedowova nemoc projevuje na očích a jimiž na sebe může upozornit lékař, který má stanovit diagnózu. Až do 60. let 20. století zájem o oční projevy tyreotoxikózy také v širší míře nepřekročil rovinu interní diagnostiky, přestože bylo dlouho známo, že exoftalmus někdy provází také hypofunkci štítné žlázy. V roce 1969 publikoval newyorský endokrinolog Sidney C. Werner článek *Classification of the eye changes of Graves' disease*, který naznačil, že oční projevy tyreotoxikózy mohou představovat samostatnou nozologickou jednotku. V 70. letech pak rozvoj ultrasonografické diagnostiky potvrdil, že podkladem poruchy je postižení okohybných svalů, resp. dalších tkání orbity. Dalších 30 let pak charakterizovalo intenzivní hledání imunologických souvislostí mezi poruchou štítné žlázy a tkáněmi orbity.

Není mnoho lékařů, kteří disponují teoretickým i praktickým zázemím umožňujícím hlubší studium této svízelné choroby. To totiž vyžaduje erudici jak endokrinologickou, tak imunologickou, a to stále více na bázi molekulární a buněčné biologie. Není překvapením, že autorský kolektiv nového svazku edice *Farmakoterapie pro praxi* vznikl na půdě Endokrinologického ústavu, pracoviště s dlouholetou tradicí mezioborové spolupráce. Navíc, jak hlavní autorka MUDr. Pavlína Hrdá, tak prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc., jsou rovněž pracovníky Ústavu imunologie a mikrobiologie 1. LF UK v Praze. Autorům se podařilo tuto mimořádně obtížnou problematiku vyložit velmi srozumitelně a prakticky, věřím proto, že publikace bude velkým přínosem nejen pro endokrinology a oftalmology, ale i pro lékaře dalších oborů.

---

# OBSAH

<b>Poděkování</b> .....	5
<b>Předmluva editora</b> .....	6
<b>1 Obecný úvod</b> .....	9
<b>2 Definice, klasifikace a epidemiologie nemoci</b> .....	11
2.1 Definice.....	11
2.2 Klasifikace.....	11
2.3 Epidemiologie.....	16
<b>3 Etiopatogeneze Gravesovy-Basedowovy tyreotoxikózy</b> .....	18
3.1 Genetické faktory.....	19
3.2 Zevní faktory.....	19
3.3 Autoprotilátky proti TSH receptoru.....	20
3.4 TH1/TH2 lymfocytární subpopulace, T regulační lymfocyty.....	21
<b>4 Etiologie a patogeneze endokrinní orbitopatie</b> .....	24
4.1 Vliv vnitřních a vnějších faktorů.....	24
4.2 Produkce cytokinů v orbitě.....	26
4.3 Účinek cytokinů v orbitě.....	27
4.4 Cílové buňky a antigeny.....	28
4.5 Akumulace glykosaminoglykanů.....	32
4.6 Tuková tkáň.....	33
4.7 Úloha fibroblastů orbity.....	33
<b>5 Rizikové faktory a prevence</b> .....	35
<b>6 Klinický obraz</b> .....	37
<b>7 Vývoj, komplikace, prognóza</b> .....	41
<b>8 Diagnóza, vyšetření, diferenciální diagnóza</b> .....	42
8.1 Diagnóza.....	42
8.2 Vyšetření nemocného.....	42
8.3 Diferenciální diagnóza.....	48
<b>9 Terapie</b> .....	51
9.1 Cíle léčby.....	51
9.2 Přehled terapeutických možností.....	51
9.3 Strategie léčby, postupy léčby.....	54
9.4 Léčba hypertyreózy v průběhu endokrinní orbitopatie.....	70
9.5 Léčba GB tyreotoxikózy u pacientů s endokrinní orbitopatií.....	72
9.6 Léčba vybraných rizikových skupin nemocných.....	74
9.7 Perspektivy farmakoterapie.....	75
<b>10 Pracovní schopnost u endokrinní orbitopatie</b> .....	78
<b>11 Kazuistiky</b> .....	79
<b>12 Závěr</b> .....	88
<b>Obrazová příloha</b> .....	89
<b>Literatura</b> .....	95
<b>Přehled použitých zkratek</b> .....	98
<b>Medailonky autorů</b> .....	100
<b>Rejstřík</b> .....	104

---



---

# 1 OBECNÝ ÚVOD

Endokrinní orbitopatie (EO) je chronické onemocnění tkání orbity zhusta se sekundárním postižením oka, asociované převážně s tyreoidální autoimunitou, charakterizované zánětem, který postihuje všechny struktury orbity – zevní oční svaly, orbitální pojivovou a tukovou tkáň, slzné žlázy a orbitální septum. Výsledkem je zvětšení objemu tkání orbity, vytlačení bulbů ventrálně a změna elastických vlastností svalů orbity, které naopak táhnou bulbus zpět. V závěru tedy dochází ke zvýšení tlaků za okem se zhoršením venózního návratu, s projevy kongesce – injekcí, chemózou, výhřezem spojivek, dále retrakcí víček a lagofthalmem, sekundárně je pak možný rozvoj dvojitého vidění. U zvláště závažných případů se může vyvinout keratopatie až rohovkové vředy a útlak optického nervu. Jde o onemocnění, které snižuje kvalitu života a pacienta může invalidizovat.

U 90 % pacientů s endokrinní orbitopatií se vyskytuje autoimunitní Gravesova-Basedowova (GB) tyreotoxikóza. Dále se EO vyskytuje, ačkoliv méně často, u pacientů s Hashimotovou tyreoiditidou (chronickou autoimunitní tyreoiditidou), u pacientů bez evidentního tyreoidálního onemocnění a/nebo se subklinickou tyreoidální autoimunitou.

Spektrum očních obtíží v rámci endokrinní orbitopatie zahrnuje jemné abnormality až dramatické a často nevratné oční změny. K léčbě endokrinní orbitopatie je nutný komplexní přístup, je nezbytná spolupráce řady odborníků z různých oborů medicíny. Léčba se odvíjí podle závažnosti a aktivity onemocnění. Léčbu řídí především na tuto problematiku specializovaný endokrinolog v těsné spolupráci se specializovaným oftalmologem, některé operace dnes provádí otorinolaryngolog, součástí týmu je i velmi erudovaný radioterapeut. Musí jít o sehraný tým odborníků, kteří se této problematice věnují trvale, samotné atestace z příslušných oborů nestačí. Nejčastější chybou je mnohaměsíční putování pacienta po nejrůznějších terénních, nepřilíš v problematice EO informovaných odbornících, za postup-

ného zhoršování EO a rozvoje ireverzibilních změn. To vidáme zvláště tam, kde není rozvinuta nápadná tyreotoxikóza nebo je pacient dokonce hypothyreózní nebo eutyreózní, což činí asi 10 % všech případů.

Patogeneze onemocnění není doposud zcela objasněná. Je široce akceptováno, že jde o autoimunitní onemocnění, kde cílem autoimunitní reakce je antigen společně sdílený štítnou žlázou a tkáněmi orbity. Podstata autoantigenní vazby mezi štítnou žlázou a orbitou nebyla zatím plně popsána a je známa řada kandidátních antigenů.

Tato kniha je psána především pro lékaře specialisty v oboru endokrinologie a pro oftalmology.

---

## 2 DEFINICE, KLASIFIKACE A EPIDEMIOLOGIE NEMOCI

### 2.1 DEFINICE

Endokrinní orbitopatie je autoimunitní onemocnění charakterizované zánětem v para- a retrobulbárním prostoru, postihující všechny struktury orbity (zevní oční svaly, periorbitální pojivovou a tukovou tkáň, slzné žlázy a tkáň sept), asociované převážně s tyreoidální autoimunitou. Ve světě se používají pro endokrinní orbitopatii různé názvy, které problematiku nadále matou a zatemňují. V anglosaských zemích stále přežívá zcela zavádějící termín „Graves' ophthalmopathy“, jenž vlastně vyžaduje přítomnost Gravesovy-Basedowovy choroby, což rozhodně neplatí vždy. U nás používané označení „endokrinní orbitopatie“ také není pravdivé, protože endokrinní změny jsou jen většinou se vyskytujícím, ale nikoli nutným doprovodem onemocnění. Nejlépe vystihující je termín TAO (thyroid associated orbitopathy), který v řadě článků slavných pracovišť nenajdeme vůbec.

### 2.2 KLASIFIKACE

Prvé a základní je odlišení EO od „očních projevů tyreotoxikózy“, které pozorujeme prakticky u všech pacientů s rozvinutou hyperfunkcí štítné žlázy. U očních projevů tyreotoxikózy je nález na obou očích je symetrický a je dán zvýšeným tonusem tarzálních svalů. Základním příznakem je retrakce horních víček, které fyziologicky kryjí asi 1/4 rohovky, tedy Dalrympleův příznak. Později se může obnažit skléra, přitom nemusíme naměřit exoftalmus. I zde se může vyskytnout ztráta souhybu víčka s bulbem při pohledu kaudálně (Graefeho příznak), lagoftalmus i nižší frekvence mrkání (Stellwagův příznak). Otoky jsou buď nenápadné nebo žádné, ranní řezání spojivek tu však může být

těž. Na druhou stranu zde není přítomna protruze, zvláště asymetrická, ani diplopie (pokud není jiného původu). Pro zvýšené slzení nacházíme u pacientů zvýšený lesk očí. Pokud je tyreotoxikóza rychle zaléčena, obtíže spontánně mizí.

Vlastní EO je díky kongesci a možná i díky ne zcela stejné hloubce orbit spíše asymetrická, s protruzí naměřenou Hertelovým exoftalmometrem, typický je preseptální, nikoli pretarzální otok víček. Kongescce dále způsobuje zarudnutí spojivek a otok – chemózu, někdy i výhřez, dilataci episklerálních žil, někdy zarudnutí kůže víček (teprve časem se vyvíjí hnědá pigmentace víček – Jellinekův příznak). Pacient si často až při vyšetření v krajních polohách pohledu uvědomí diplopii, zvláště při pohledu kraniálně. Vynucená poloha hlavy s bradou vystrčenou nahoru svědčí pro těžké postižení dolních přímých svalů.

Zobrazovacími diagnostickými metodami jako magnetická rezonance (MRI) nebo počítačová tomografie (CT) můžeme změny na svalech orbity i zvětšení objemu orbitálního tuku prokázat prakticky u všech pacientů s GB toxikózou. Oproti tomu jsme ani při závažných autonomních tyreotoxikózách neviděli „oční projevy tyreotoxikózy“, nebo jen minimální, reprezentované zvýšeným slzením se spornou retrakcí.

Podle klinického obrazu, vzhledu orbitální tkáně při zobrazovacím vyšetření a podle sérologického nálezu můžeme rozlišovat dva subtypy endokrinní orbitopatie:

- *kongestivní orbitopatii*
- *myozitickou formu*

Klinicky se kongestivní orbitopatie vyznačuje protruzí bulbů, chemózou, otoky víček a injekcí spojivek, abnormality svalů jsou pouze minimální. Orbitální pojivová a tuková tkáň jsou považovány za místa primární zánětlivé reakce a postižení očních svalů je sekundární. Kandidátní antigeny, které se zde uplatňují, jsou TSH receptor (TSHR) a kolagen typu XIII.

Myozitická forma se klinicky projevuje otoky svalů, dysfunkcí svalů a následnou diplopií, zánětlivé změny v orbitální pojivové/tukové tkáni jsou jen mírné. Primární autoimunitní reakce je zde namířena proti antigenům očních svalů, postižení pojivové a tukové tkáně orbity je sekundární. Mezi kandidátní antigeny patří I D protein, 64 kDa antigen (flavoprotein) a G2s protein.

Naše výsledky a zkušenosti nevedou k představě striktního rozdělení na dva oddělené subtypy endokrinní orbitopatie – kongesivní forma (infiltrace tukové tkáně, bez diplopie) a myozitická forma (vzestup objemu očních svalů, redukce pohybu očí, diplopie), jak navrhuje Wall [42]. U většiny pacientů s endokrinní orbitopatií se nachází kombinace obou subtypů.

Podle závažnosti postižení některá pracoviště rozlišují lehkou, střední a těžkou endokrinní orbitopatii:

- Pacienti s lehkou orbitopatií mají některý z příznaků postižení měkkých tkání, mírný stupeň exoftalmu (rovno nebo méně než 3 mm nad horní limit) a/nebo lehce porušenou motilitu (při extrémním pohledu s diplopií nebo bez ní).
- Středně těžká orbitopatie je definována jako přítomnost značného postižení měkkých tkání, exoftalmus větší nebo roven 4 mm nad horní limit (20 mm Kavkazská populace, 18 mm Asiaty, 22 mm Afričani) nebo signifikantní restrikce pohyblivosti očních svalů. Ta je obvykle spojená s diplopií.
- Velmi těžká orbitopatie, známá také jako optická neuropatie nebo malígní exoftalmus, je definována jako stupeň 5 nebo 6 v klasifikaci závažnosti podle Wernera.

Endokrinní orbitopatie může být považována za těžkou také na základě celkového vyhodnocení očního postižení, přestože jednotlivé parametry nemusí být zhodnoceny jako těžké

Tabulka 2.1 *Hodnocení závažnosti EO podle L. Bartalena*

Stupeň postižení	Exoftalmus <sup>1</sup> (mm)	Diplopie <sup>2</sup>	Optická neuropatie
Lehký	19–20	Intermitentní	Subklinická <sup>3</sup>
Středně těžký	21–23	Nekonstantní	Zraková ostrost 8/10–5/10
Těžký	>23	Konstantní	Zraková ostrost <5/10

**Těžká orbitopatie: přinejmenším jedna těžká manifestace nebo dvě středně těžké, nebo jedna středně těžká a dvě lehké manifestace**

<sup>1</sup> Exoftalmus měřený exoftalmometrem nebo CT/MRI.

<sup>2</sup> Diplopie: intermitentní – přítomna pouze při únavě; nekonstantní – přítomna mimo primární postavení bulbu (tj. při pohledu do stran či nahoru nebo dolů); konstantní – přítomna v primární nebo čtecí poloze bulbu

<sup>3</sup> Abnormální jiné testy (např. evokované potenciály), s normální nebo lehce redukovanou (9/10) zrakovou ostroší

Tabulka 2.2 Klasifikace závažnosti očních změn u EO podle Wernerera

Třída	Popis	Příznaky a symptomy	Bezprostřední příčina	Stanovení
0	Žádné příznaky nebo subjektivní obtíže			
1	Víčkové příznaky bez subjektivních obtíží	Retrakce víček	Vliv sympatiku při tyreotoxikóze	Víčková štěrbina v mm
2	Postižení měkkých tkání	Otok a zarudnutí víček, spojivky a karunkuly Fotofobie, slzení, pocit písku v očích, orbitální bolest	Porucha venózního odtoku Herniace tukové tkáně přes orbitální septum	Kvantifikovat se dá obřížně, lépe vynikne na fotografiích, které však neděláme systematicky
3	Protruze bulbu větší než 22 mm	Exoftalmus Protruze se většinou dělí do 22 mm, 22–25 mm, 25–27 mm a nad 27 mm	Vzestup retrobulbárního tlaku vytlačující bulbus dopředu	Hertelův exoftalmometr v mm
4	Diplopie – postižení zevních očních svalů	Omezená pohyblivost bulbu Diplopie <sup>1</sup> (intermitentní, nekonstantní, konstantní)	Otok svalů narušující svalovou relaxaci	Rozsah pohybu v různých pozicích pohledu Pole jednoduchého binokulárního vidění
5	Postižení rohovky	Keratitida, ulcerace rohovky	Přílišná expozice rohovky Porušený slzný film	Vyšetření s bengálskou červení nebo fluoresceinem
6	Postižení očního nervu	Snížení zrakové ostrosti Narušené barevné vidění Defekty zorného pole	Tlak na optický nerv	Zraková ostrost, barevné vidění, zorné pole, pupilární reflex, funduskopie

<sup>1</sup>Diplopii někteří dělí na čtyři typy. K již uvedeným navíc popisují epizodickou diplopii, tj. přítomnou nepravidelně, třeba za několik týdnů (na rozdíl od toho intermitentní diplopie je např. jen ráno a večer).

Tabulka 2.3 NOSPECS klasifikace závažnosti

N	Žádné příznaky nebo subjektivní obtíže		<i>(No signs or symptoms)</i>
O	Víčkové příznaky bez subjektivních obtíží		<i>(Only signs, no symptoms)</i>
S	Postižení měkkých tkání:	0 není, 1 minimální, 2 mírné, 3 výrazné	<i>(Soft tissue involvement)</i>
P	Protruze bulbu:	0 není, 1 nárůst o 3–4 mm nad normál, 2 nárůst o 5–7 mm, 3 nárůst o 8 a více mm	<i>(Proptosis)</i>
E	Postižení zevních očních svalů:	0 není, 1 omezení pohybu bulbu při extrémním pohledu, 2 zjevné omezení pohybu bulbu, 3 fixace bulbu	<i>(Extraocular muscle involvement)</i>
C	Postižení rohovky:	0 není, 1 infiltrace, 2 ulcerace, 3 nekróza, perforace	<i>(Corneal involvement)</i>
S	Postižení očního nervu:	0 není, 1 vyblednutí nebo útlak zrakového nervu nebo výpadek zorného pole, zraková ostrost 20/20 až 20/60, 2 tytéž příznaky, zraková ostrost 20/70 až 20/200, 3 slepota, zraková ostrost menší než 20/200	<i>(Sight loss)</i>

(tab. 2.1). Závažnost choroby se popisuje řadou klasifikací (tab. 2.1–3) [2, 44, 46].

Dle skóre klinické aktivity (CAS) (tab. 2.4) rozlišujeme aktivní a neaktivní endokrinní orbitopatii, kdy o aktivní chorobu jde při skóre větším nebo rovném 4 [2]. Poslední tři příznaky podle Mouritse [27] byly vypuštěny jako nespolehlivé. Pokud neměří stejným Hertelovým exoftalmometrem stejná osoba za stejných podmínek, výsledky se mohou diametrálně lišit. Navíc nemůžeme se zahájením terapie otálet většinou ani den, natož 1–3 měsíce, abychom si přidali další klasifikační bod. Pacient většinou přichází s protruzí měřenou jinde, takže tento údaj je nepoužitelný. Centrální zraková ostrost je zase velmi subjektivní, stačí příznaky polinózy se zvýšeným slzením a pacient udává zcela zavádějící informace. Měření diplopie jakoukoli metodou je opět závislé na momentální spolupráci pacienta. Dnes je tedy maximum aktivity 7 [4].

**Tabulka 2.4** Skóre klinické aktivity (CAS)

Původní formulace podle Mouritse	upravená formulace
Spontánní bolest či tlaky za bulbem	Spontánní retrobulbární bolest
Bolestivost za bulbem při pohybu bulbu nahoru, dolů, nebo do strany	Bolest při pohybu očí
Zarudnutí víček	Zarudnutí víček
Zarudnutí alespoň jednoho kvadrantu spojivek	Injekce spojivek
Chemóza	Chemóza spojivky
Otok karunkuly	Otok karunkuly
Otoky víček	Otoky víček
Proptóza bulbů o více než 2 mm během posledních 1–3 měsíců	
Snížení přesnosti vidění o více než 1 linii na optotypech v posledních 1–3 měsících	
Snížení pohyblivosti bulbu o více než 5 stupňů v jakémkoli směru v posledních 1–3 měsících	

## 2.3 EPIDEMIOLOGIE

Incidence EO u žen se popisuje 16/100 000 a u mužů 3/100 000. Ve výskytu nemoci se vyskytuje u žen i mužů dvoufázový pík, nejčastěji jsou postiženy ženy ve věkových kategoriích 40–44 let a 60–64 let a muži ve věkových kategoriích 45–49 let a 65 až 69 let. Endokrinní orbitopatie se vyskytuje častěji u žen, ale převaha postižení žen nad muži není tak výrazná jako u GB tyreotoxikózy. U lehké formy EO je poměr postižení žen a mužů 9,3/1, u středně závažné EO 3,2/1 a u těžké formy 1,4/1. Z toho vyplývá, že ženy mají častěji lehčí formu EO a mají-li muži EO, jde především o těžkou formu nemoci.

Lehká symetrická retrakce víček bez dalších příznaků jako „oční známka GB nemoci“ je EO u 30–45 % pacientů s GB nemocí. Při zahrnutí typických víčkových příznaků (retrakce víček, zpravidla asymetrická, doprovázená preseptálním otokem – tedy již známka klinicky evidentní formy) se EO nachází



---

u 10–25 % pacientů s GB toxikózou. Při použití citlivých zobrazovacích metod, jako je např. počítačová tomografie, magnetická rezonance či ultrasonografie, nacházíme asymptomatické postižení, zvláště změny na svalech orbity, u většiny pacientů s GB tyreotoxikózou. Méně než 5 % pacientů s GB tyreotoxikózou má těžkou formu EO [45].

---

### 3 ETIOPATOGENEZE GRAVESOVY-BASEDOWOVY TYREOTOXIKÓZY

Jelikož se endokrinní orbitopatie vyskytuje nejčastěji u GB tyreotoxikózy, je nutno shrnout i podstatu tohoto onemocnění. GB tyreotoxikóza je velmi dobře charakterizované orgánově specifické autoimunitní onemocnění, které je diagnostikované na základě klinického, laboratorního (zvýšená hladina tyroxinu, trijodtyroninu, suprese TSH, vysoký titr autoprotilátek proti TSHR) a zobrazovacího nálezu. Nemoc je doprovázená řadou symptomů přímo souvisejících s nadbytkem hormonů štítné žlázy, a u některých pacientů se vyvíjejí příznaky v lokalizovaných oblastech pojivové tkáně, zahrnující endokrinní orbitopatii a dermatitii.

Jako většina autoimunitních chorob je i GB tyreotoxikóza častější u žen, ženy jsou postiženy asi 6–8× častěji než muži. Charakteristické období výskytu nemoci je mezi 30. a 50. rokem života, ale samozřejmě se může GB tyreotoxikóza manifestovat kdykoliv.

Je pravděpodobné, že zatím ne zcela definované faktory spojené s věkem a/nebo hormonální změny mohou přispívat ke zvýšené vnímavosti k nemoci.

GB tyreotoxikóza má multifaktoriální a polygenový základ, účastní se jak faktory vnitřní, tak zevní. Z vnitřních faktorů je důležitá především genetická predispozice. Ze zevních příčin je nejvýznamnější vliv infekčních agens.

U většiny pacientů nacházíme autoprotilátky proti TSH receptoru (TSHR), asi 3/4 pacientů mají autoprotilátky proti tyreoidální peroxidáze a asi 1/3 pacientů má i autoprotilátky proti tyreoglobulinu. Autoprotilátky zaměřené proti TSHR mají patogenetický význam.

### 3.1 GENETICKÉ FAKTORY

K riziku vývoje GB tyreotoxikózy přispívají mnohé genetické faktory. Penetrance nemoci u monozygotních dvojčat je popisována kolem 30 %.

Starší studie ukázaly, že pacienti s GB tyreotoxikózou jsou mnohem častěji než zdravé kontroly nositeli HLA-B8. Jiné studie zjistily, že riziko vzniku GB tyreotoxikózy je vyšší mezi jednotlivci s haplotypy HLA-DR3 a nebo DQA1\*0501. Oproti tomu se ukázalo, že exprese HLA DR-1\*07 vykazuje protektivitu k této nemoci [5].

U GB tyreotoxikózy byl potvrzen význam polymorfismu v genu pro kostimulační molekulu CTLA-4 (CD125) na T lymfocytech. Interakce, zprostředkovaná molekulou CTLA-4 vyjádřenou na T lymfocytech a molekulami B7 exprimovanými na antigen-prezentujících buňkách, tlumí aktivaci T lymfocytů [13].

### 3.2 ZEVNÍ FAKTORY

Stejně jako u ostatních autoimunitních chorob se i v etiopatoogenezi GB tyreotoxikózy výrazně uplatňují zevní faktory. Sezónní trend a geografické rozdílnosti v incidenci GB tyreotoxikózy naznačují možný vliv infekčního agens jako spouštěcího mechanismu onemocnění. Nejvíce studovaným patogenem je *Yersinia enterocolitica*. Předpokládá se, že *Y. enterocolitica* hraje roli v indukci GB tyreotoxikózy pomocí mechanismu molekulárních mimiker. To je podporováno průkazem přítomnosti protilátek proti *Y. enterocolitica* u velkého počtu pacientů s GB tyreotoxikózou (72–81 %). Navíc se ukázalo, že *Y. enterocolitica* má vazebná místa pro TSH a protilátky izolované od pacientů s GB tyreotoxikózou mohou inhibovat navázání Yersinie na TSH. Před několika lety Seetharamaiah a spol. exprimovali extracelulární doménu lidského TSHR (ETSHR). U myši imunizovaných ETSHR se vyvinuly některé klinické příznaky charakteristické pro GB tyreotoxikózu, včetně vysoké hladiny protilátek proti TSHR s vysokou hladinou tyroxinu. Užitím rekombinantního ETSHR byla vysvětlena zkřížená reaktivita *Y. enterocolitica* s ETSHR [22].

Byla prokázána vazba mezi kouřením a nemocí [32]. Kouření je spojeno se zvýšeným rizikem vývoje GB tyreotoxikózy a snižuje pravděpodobnost remise nemoci po vysazení tyreostatik.

Dále se poukazuje na vazbu mezi stresem a GB nemocí [28]. Pacienti s GB tyreotoxikózou mají v období před vyjádřením nemoci vyšší počet negativních a stresujících životních událostí než kontroly. Neuroendokrinně imunitní mechanismy, zodpovědné za možný efekt stresu na vyjádření GB tyreotoxikózy, jsou špatně definovány a pravděpodobně zahrnují aktivaci hypothalamo-hypofyzárně-nadledvinové osy a přesmyk imunitního systému z Th1 na Th2 odpověď.

Důležitou roli hraje též zásobení jodem. V oblastech s jodovým deficitem vedla jodace soli ke zvýšení incidence GB tyreotoxikózy [26].

### 3.3 AUTOPROTILÁTKY PROTI TSH RECEPTORU

V patogenezi nemoci se uplatňují autoprotilátky proti TSHR. TSHR patří do rodiny G2 receptorů a strukturálně je velmi podobný ostatním receptorům pro polypeptidové hormony, jako je FSH, HCG a LH. I přes tuto strukturální podobnost pouze TSHR může sloužit jako účinný autoantigen. TSHR se skládá ze dvou podjednotek  $\alpha$  a  $\beta$ , spojených disulfidovou vazbou.

Autoprotilátky proti TSHR je všeobecný termín, zahrnující všechny autoprotilátky, které rozpoznávají TSHR. Termín TBII (protilátky vázající se na TSHR – thyreoid binding and inhibiting immunoglobulin) označuje protilátky, které se váží na TSHR a zabraňují navázání TSH. Jejich stanovení probíhá na základě radioreceptorové analýzy, ale toto stanovení nedává informaci o bioaktivitě autoprotilátek. Termínem TSI (protilátky stimuluující tyreoidální buňku – immunoglobulin stimulating antibodies) označujeme protilátky, které stimulují tyreoidální buňky; jejich detekce je založena na měření akumulace tyreoidálního cAMP (cyklického adenosinmonofosfátu).

Autoprotilátky proti TSHR mohou být stimulační nebo blokuující. Stimulační autoprotilátky (TSAb) rozpoznávají rozdílné epitopy než blokuující (TSBAbs). Stimulační autoprotilátky

rozpoznávají N-terminální aminokyseliny 25–30, blokující rozpoznávají C-terminální část extracelulární domény. Stimulační autoprotilátky jsou pouze IgG1 podtřídy, blokující autoprotilátky nejsou omezené.

Téměř 1/3 pacientů s GB nemocí má koexistenci stimulačních a blokujících autoprotilátek proti TSHR. V závislosti na relativní koncentraci blokujících nebo stimulačních autoprotilátek se nemoc může manifestovat buď hypotyreózou nebo hypertyreózou. Ačkoliv většina případů hypotyreózy vzniká na podkladě destrukce tyreoidální tkáně T cytotoxickými lymfocyty (Hashimotova tyreoiditida), některé případy hypotyreózy vznikají vlivem vysokého titru blokujících autoprotilátek proti TSHR. TSBAb mohou buď blokovat navázání TSH, nebo mohou ovlivnit následující děje po navázání TSH a zabránovat tyreoidální aktivaci. Většina případů GB tyreotoxikózy je způsobena přítomností stimulačních autoprotilátek a zvýšená tvorba hormonů štítné žlázy je zprostředkována navázáním těchto autoprotilátek na TSHR. Stanovení autoprotilátek proti TSHR se využívá při diagnostice GB tyreotoxikózy. Hladiny autoprotilátek korelují s aktivitou nemoci, nejvyšší hladiny nacházíme u pacientů s velkou strumou, těžkým exoftalmem a pretibiálním myxedémem [5].

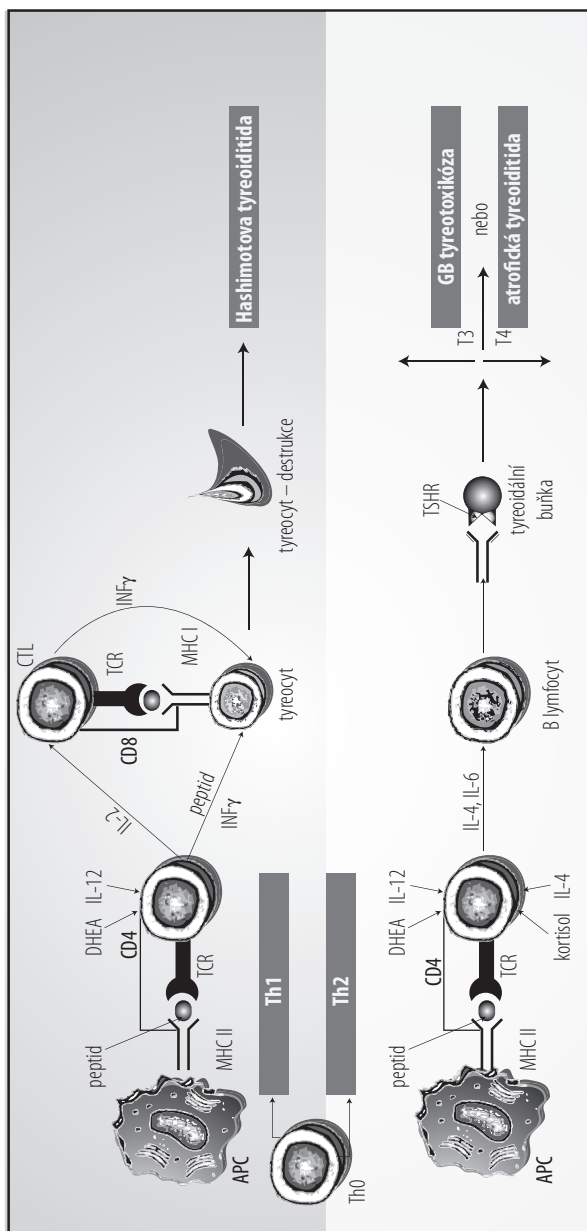
Autoprotilátky proti TSHR u lidí též indukují růst buněk štítné žlázy a mohou být zodpovědné za vznik strumy. Proč mají někteří pacienti s GB tyreotoxikózou strumu a jiní ne, není plně vysvětleno. Jedním důvodem je, že autoprotilátky proti TSHR u GB tyreotoxikózy stimulují kromě cAMP i jiného druhého posla, fosfolipázu A2 (PLA2), a to vede k indukci růstu strumy. Pacienti s predominantní stimulací PLA2 mají omezenou indukci cAMP [11]. Jiným mechanismem růstu strumy může být inhibice apoptózy, kdy stimulační autoprotilátky proti TSHR inhibují Fas expresi v tyreocytech, blokující způsobují upregulaci Fas exprese [18].

### 3.4 TH1/TH2 LYMFOCYTÁRNÍ SUBPOPULACE, T REGULAČNÍ LYMFOCYTY

Důležitou roli v rozvoji nemoci mají i poruchy regulace v mikroprostředí cílového orgánu.

Jedním z důležitých regulačních mechanismů je porucha rovnováhy cytokinů vytvářených subpopulacemi pomocných Th1 a Th2 lymfocytů, která se také účastní rozvoje autoimunitního onemocnění. Th1 a Th2 lymfocyty secernují rozdílné cytokiny, které mají odlišné, v některých směrech i protichůdné imunitní funkce. Produkty (cytokiny) Th1 lymfocytárních subpopulací aktivují T cytotoxické lymfocyty s uplatněním auto-destruktivní složky, oproti tomu cytokiny Th2 subpopulací mediují autoprotilátkovou aktivitu. Předpokládá se, že aktivita Th2 lymfocytární subpopulace převládá u nemocných GB chorobou. Na změně poměru Th1/Th2 cytokinů se podílejí i hormony (např. poměr kortisolu a dehydroepiandrosteronu) a některé neurotransmitery [30]. V patogenezi autoimunitních chorob se významně uplatňuje i specifická populace T buněk s regulující imunosupresivní funkcí, bránící vzniku autoimunity, která se nazývá T regulační lymfocyty (Treg). Treg buňky mají fenotyp CD4+CD25+. Vlastnosti Treg buněk jsou vázány na morfologii a funkci dendritických buněk ve spádových uzlinách a Treg buňky navozují toleranci výlučně přímým kontaktem, nikoli cytokiny. Treg buňky zabraňují autoimunitnímu poškození, jsou odpovědné za areaktivitu u některých nádorů, nebo naopak za toleranci při transplantaci některých orgánů [17]. Ukazuje se, že nerovnováha mezi efektorovými a regulačními T lymfocyty hraje významnou roli v patogenezi Gravesovy-Basedowovy choroby [33].

Zjednodušený model patogeneze GB tyreotoxikózy je znázorněn na obrázku 3.1 [34].



Obr. 3.1 Hypotetický model patogenetických mechanismů u GB tyreo toxikózy