

Tyreoidální orbitopatie a diabetes

J. Čáp

II. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Tyreoidální orbitopatie je zánětlivé onemocnění očnice doprovázející autoimunitní onemocnění štítné žlázy, nejčastěji Gravesovu-Basedowovu chorobu. Je klinicky zřejmá u poloviny nemocných a ve 3–5 % případů má těžký, progredující průběh ohrožující zrakové funkce. Protože diabetes mellitus 1. typu a autoimunitní onemocnění štítné žlázy mají obdobnou patogenezi a překrývající se genetický základ, nepřekvapuje, že onemocnění štítné žlázy se během sledování vyvine až u 30 % diabetiků. Je důležité posoudit odděleně aktivitu a závažnost orbitopatie. Léčba má nejlepší výsledky na počátku onemocnění ve fázi vysoké aktivity. Základem terapie závažné orbitopatie zůstávají vysoké dávky kortikoidů, nezbytné i u diabetiků. Podle zkušeností posledních let je zřejmě nejbezpečnější pulzní podání metylprednisolonu v týdenních intervalech do kumulativní dávky 4,5 g. Radioterapie je u diabetiků kontraindikována pro možnost zhoršení retinopatie. Chirurgická dekomprese orbity je indikována při progredující neuropatii a těžkém exoftalmu v aktivním stadiu, korekční chirurgické zákroky na okohybných svaích a kosmetické operace očních víček by naopak měly být odloženy do doby, kdy aktivita zánětlivého procesu zcela odezní.

Klíčová slova: tyreoidální orbitopatie – diabetes mellitus – léčba

Thyroid orbitopathy and diabetes

Summary: Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an inflammatory process associated with autoimmune thyroid diseases (AITD), most commonly Graves disease. It is clinically present in up to one half of patients suffering with AITD and 3–5 % of patients suffer from intense pain and inflammation with double vision or even loss of vision. Because diabetes mellitus type 1 and AITD have similar pathogenesis and shared genetic background it is not surprising that up to 30 % of patients with type 1 diabetes develop AITD during long term follow-up. It is important to consider the activity and severity of TAO separately. Treatment is effective at the beginning of disease in the high activity phase. Glucocorticoids represent a milestone in the treatment of TAO and are necessary in diabetic patients as well. According to the latest experience the most effective and best tolerated regimen is iv glucocorticoid administration of methylprednisolone at weekly intervals up to a cumulative dose of 4.5 g. Orbital radiotherapy is considered to be contraindicated in patients with diabetes for fear of worsening retinopathy. Surgical orbital decompression is indicated in severe proptosis and progressive neuropathy in the acute stage. Rehabilitative (extraocular muscle or eyelid) surgery is often needed after treatment and inactivation of eye disease.

Key words: thyroid associated ophthalmopathy – TAO – diabetes mellitus – treatment

Úvod

Tyreoidální nebo endokrinní orbitopatie je autoimunitní zánětlivé onemocnění očnice. V těžkých případech vede k závažnému poškození očních funkcí, zhoršení kvality života, nemluvě o těžkém kosmetickém postižení.

Je nejčastější extratyreoidální manifestací Gravesovy-Basedowovy choroby, ale může se vyskytnout i u Hashimotovy tyroiditidy, a dokonce u nemocného, u něhož není manifestní postižení štítné žlázy klinicky patrné.

Patogeneze tyreoidální orbitopatie není dosud plně objasněna. Všeobecně je přijato, že jde o autoimunitní onemocnění a že hlavní úlohu mají autoreaktivní T-lymfocyty namířené proti

antigenu společnému štítné žláze a tkáním orbity [1]. Tyto lymfocyty infiltrují orbitu a perimysium extraokulárních svalů. Proces může být facilitován cirkulujícími, nebo lokálně produkovánými adhezními molekulami [2]. Po rozpoznání antigenu secernují CD4+ T-lymfocyty cytokiny, které aktivují CD8+ T-lymfocyty a protilátky produkující B-lymfocyty, čímž se imunitní reakce potencuje. Cytokiny také indukují expresi hlavního histokompatibilního komplexu II. třídy (MHC II), které jsou důležité pro rozpoznání antigenu a v neposlední řadě stimulují fibroblasty k proliferaci a syntéze a sekreci glykosaminoglykanů s následnou akumulací tekutiny. To vede v uzavřeném

prostoru orbity k exoftalmu, prosáknutí okohybných svalů a periorbitálních tkání komprimuje zrakový nerv. Subpopulace fibroblastů (preadipocyty) se mohou pod vlivem cytokinů diferencovat v buňky tukové se zvětšením objemu retrobulbárního tuku.

Nejasné zůstává, o který antigen, sdílený štítnou žlázou a orbitou, se jedná. Hlavním kandidátem je receptor pro TSH. Svědčí o tom korelace mezi hladinami protilátek proti receptoru a aktivitou orbitopatie [3,4] a přítomnost receptoru v tkáni normální orbity prokázaná metodou PCR [5], ale i Northern blottingu [6] a imunohistochemicky [7]. Dalšími kandidáty jsou membránové antigeny okohybných svalů

Tab. 1. Klinické skóre aktivity [19].

Bolest

- Bolest a tlak v oku nebo za okem v posledních 4 týdnech
- Bolest při pohledu dolů, do strany nebo nahoru v posledních 4 týdnech

Zarudnutí

- Zarudnutí víček
- Difúzní zarudnutí spojivek, postihující nejméně jeden kvadrant

Otoky

- Otoky víček
- Chemóza
- Otoky karunkuly

Tab. 2. Klasifikace NO SPECS podle Wernera [20].

Stupeň	Příznaky
0	žádné
1	mírná retrakce víček
2	poškození měkkých tkání (otoky víček, spojivky)
3	exoftalmus
4	poškození okohybných svalů (obvykle diplopie)
5	poškození rohovky (pro exoftalmus)
6	ztráta zraku (neuropatie očního nervu)

o molekulové hmotnosti 64 kDa [8] a antigen orbitálních fibroblastů o hmotnosti 23 kDa [9]. Protilátky proti nim jsou přítomny v séru u 50–70 % nemocných s tyreoidální orbitopatií.

Tyreoidální orbitopatie a diabetes

Autoimunitní onemocnění štítné žlázy a diabetes mellitus jsou orgánově specifická autoimunitní onemocnění způsobená T-buňkami. Přítomnost jednoho onemocnění výrazně zvyšuje nebezpečí vzniku druhého, a to jak u daného jedince, tak v rodině. Průřezové studie prokázaly, že protilátky proti tyreoglobulinu a tyreoidální peroxidáze (TPO) jsou u diabetiků 1. typu přítomny ve 20–30 % [10] a ve 4–22 % je zjišťována klinicky zřejmá porucha štítné žlázy [11,12]. Při dlouhodobém sledování se autoimunitní tyreopatie vyvine až u 30 % diabetiků 1. typu [13]. Většinou jde o Hashimotovu tyreoiditidu s hypothyreózou, jejíž incidence se zvyšuje s věkem. Hypertyreóza je mnohem méně častá, přibližně v 1 %, což se blíží výskytu v běžné populaci [13].

Obdobná patogenese a společný výskyt ukazují na sdílené genetické faktory. Řada dat ukazuje na význam lidských leukocytárních antigenů (HLA), které mají význam u obou chorob, ale jednotlivé lokusy mají pro obě choroby rozdílný význam [14]. Prevalence

onemocnění štítné žlázy je u diabetiků 2–3krát vyšší než v běžné populaci, zvyšuje se s věkem zejména u žen a diabetiků 1. typu [15].

Klinický obraz

Orbitopatie je klinicky zřejmá u čtvrtiny až poloviny nemocných s Gravesovou-Basedowovou chorobou, při pečlivém vyšetření ultrasonografií lze známky v očnici zjistit u většiny pacientů [1]. Většinou jde o mírné poškození, neohrožující zrakové funkce; těžká orbitopatie se vyvine asi ve 3–5 % případů. Rizikovým faktorem jejího vzniku je kouření, které zvyšuje riziko až 20krát [16], a orbitopatie má u kuřáků těžší průběh [17]. Dalším rizikovým faktorem je léčba tyreotoxikóz radiojodem. Po aplikaci ¹³¹I dochází ke vzestupu protilátek a aktivaci cytokinů a v několika souborech bylo popsáno zhoršení nebo vznik orbitopatie po této terapii. Většinou se jedná o zhoršení přechodné a ukázalo se, že je možno předejít preventivní léčbou prednisonem v dávce 0,5 mg/kg [18]. U nemocných, u nichž jsou kortikoidy relativně kontraindikovány, s hrozbou zhoršení orbitopatie však volíme raději jako definitivní řešení tyreotoxikózy operaci – totální strumektomii. Do této kategorie patří i nemocní s diabetem.

Příznaky jsou vyvolány lymfocytární infiltrací se zmnožením glykosamino-

glykanů a vody v orbitě, očních svalectech a periorbitálních tkáních. V mírných případech je přítomno slzení, pálení očí, fotofobie, otoky víček. V závažnějších případech vede infiltrace k exoftalmu a poškození svalů k diplopii. Diplopie může být i v krajních polohách, nebo i při pohledu přímo, kdy je patrná deviace bulbů. Bulby jsou omezeně pohyblivé. Otoky víček a chemóza spojivek jsou dány především poruchou žilní drenáže. Přetlak v očnici s poruchou žilního odtoku vede k sekundární nitrooční hypertenzi, při níž je pocit tlaku v očích výrazný. V nejtěžších případech se rozvíjí neuropatie očního nervu v důsledku jeho útlaku s rychlým zužováním perimetru až ztrátou zraku. Ta hrozí i poškozením rohovky při lagofthalmu s následným vznikem vředů na rohovce.

Pro stanovení správného terapeutického postupu je nutno rozlišit aktivitu choroby (tj. aktivitu zánětlivé reakce) a závažnost poškození. Při delším trvání má onemocnění tendenci ke spontánnímu zmírnění aktivity. Zánětlivě infiltrované okohybné svaly fibrotizují, v očnici ubývá zánětlivého infiltrátu, ale zůstává zmnožení tkáně tukové a vazivové. Výrazný exoftalmus a okohybné poruchy s diplopií tak mohou přetrvávat (jde o těžké poškození) i po vyhasnutí aktivity.

Aktivitu posuzujeme podle klinických příznaků – klinického skóre aktivity (tab. 1) [19]. Každému bodu se přiřadí číslo 1 (přítomen) nebo 0 (nepřítomen) a za aktivní se považuje skóre vyšší než 4. Zvláštní pozornost je nutno věnovat příznakům, které mohou svědčit pro poškození očního nervu (neostré vidění, zhoršení vnímání barev, porucha zorného pole), protože představují nejzávažnější poškození. Záludná je zejména tam, kde není přítomen výraznější exoftalmus. Závažnost orbitopatie bývala posuzována systémem NO SPECS bodovaným obdobně (tab. 2) [20]. Toto hodnocení ale směšuje známky závažnosti a aktivity a proto je příklon k jednoduššímu schématu podle Bartaleny [21].

Diagnóza

Diagnóza je většinou jasná klinicky. Rozpaky může působit postižení jen jednoho oka a případy, kdy orbitopatie předchází klinicky manifestní tyreotoxikózu nebo se rozvine u Hashimotovy tyreoiditidy, někdy bez větší strumy.

Objektivně lze posoudit stupeň infiltrace orbity a zejména okohybných svalů pomocí zobrazovacích metod. Klasické je použití CT, lepší zobrazení poskytuje magnetická rezonance. Při dostatečné zkušenosti lze dobře posoudit okohybné svaly ultrazvukem. Nezbytné je samozřejmě vyšetření oftalmologické, o postižení nervu nejcitlivěji vypovídá vyšetření evokovaných potenciálů.

Léčba

Základem je samozřejmě léčba onemocnění štítné žlázy. Ve snaze urychlit vyhasnutí autoimunitního procesu odstraněním antigenu se řada pracovišť přiklání v případech imunogenní tyreotoxikózy s oftalmopatií k ablaci štítné žlázy cestou totální strumektomie s následným podáním radiojodu [3].

Většina nemocných s tyreoidální orbitopatií nevyžaduje agresivní léčbu. Vystačíme s odstraněním rizikových faktorů (kouření), použitím tmavých brýlí a lokální léčbou umělými slzami. Změna polohy ve spánku se zvýšenou polohou hlavy může zmenšit periorbitální otoky. Kapky s beta-blokátory zmírňují retrakci víčka, někdy je nutno sáhnout k mechanickému zalepení na noc, aby byla kryta rohovka. Nemocného je nutno ubezpečit o dobré prognóze, vždy však vyžaduje velkou trpělivost, protože zlepšení může nastat za řadu měsíců nebo několik málo let [21].

Závažná orbitopatie s postižením okohybných svalů (diplopií), výrazným exoftalmem, ohrožujícím rohovku nebo dokonce s neuropatií optiku vyžaduje naopak terapii intenzivní. Je přitom důležité, aby byla zahájena včas, v době vysoké aktivity procesu, které

Tab. 3. Posouzení aktivity podle Bartaleny [21].

Parametr	exoftalmus	diplopie	neuropatie
Stupeň			
mírný	19–20 mm	intermitentní	subklinická
střední	21–23 mm	nekonstantní	vizus 8/10–5/10
výrazný	> 23 mm	konstantní	vizus < 5/10
Závažná orbitopatie: 1× významný, nebo 2× střední, nebo 1× střední + 2× mírný			

začíná již před vyvrcholením klinických příznaků.

Základ léčby představují kortikoidy. Jejich imunosupresivní a protizánětlivý účinek se využívá již více než 50 let. Perorální podávání v dávce 60–100 mg prednisonu po dobu mnoha týdnů nebo několika měsíců má dobrý efekt na postižení měkkých tkání a neuropatii (asi v 60 % případů), zlepšení diplopie a exoftalmu je dosaženo méně často. V poslední době ukázalo několik sestav nemocných, že při použití intravenózních pulzů kortikoidů je účinnost ještě vyšší – příznivá odezva byla pozorována u více než 80 % léčených [22] při podávání dávek metylprednisolonu 1 g s kumulativní dávkou 9–12 g. Při větší zkušenosti s tímto protokolem však bylo pozorováno 7 případů těžkého jaterního selhání a 3 nemocní (z celkového počtu asi 800 léčených) zemřeli [23]. Proto je nyní doporučováno nepřekročit kumulativní dávku 6 g a spíše podávat malou dávku perorálních glukokortikoidů (5–10 mg prednisonu) mezi pulzy [24]. Nedávná práce Kahalyho potvrdila lepší účinnost kortikoidů podaných i.v. (77% příznivá odezva), tohoto efektu bylo dosaženo dokonce kumulativní dávkou 4,5 g (infuze 1krát týdně, 6 týdnů 0,5 g a 6 týdnů 0,25 mg metylprednisolonu) [25].

Radioterapie byla v řadě sestav popsána jako účinná, zejména na zmírnění prosáknutí měkkých tkání, postižení svalů, ale i neuropatii očního nervu až u 65 % nemocných [21] a je ve světě běžně používána více než 60 let, přestože některé novější práce, používající dvojité slepé uspořádání s ozářením jen jednoho oka, účinnost zpo-

chybují [26]. Za kontraindikovanou se považuje u diabetiků, protože bylo popsáno zhoršení diabetické retinopatie [27].

Imunosupresivní terapie není považována za standardní léčbu, nejvíce byl zkoumán cyklosporin, ale pouze 2 studie byly kontrolované a randomizované. Cyklosporin byl méně účinný než prednison [28], ale ve druhé práci efekt prednisonu potencoval [29].

Několik studií popsalo dobrý efekt somatostatinových analogů. Kontrolovaná, dvojité zaslepená studie však tak dobrým výsledky nevykázala [30] a ve druhé byl příznivý efekt jen na exoftalmus [31].

Velmi důležitá zůstává léčba chirurgická. Ta je jednak v nejtěžších případech, v nichž se konzervativní léčbou nedaří odstranit útlak zrakového nervu a progredující neuropatie hrozí poškozením zraku. V takovém případě je jednoznačně indikována neodkladná dekompresní operace. Korekční chirurgické zákroky na okohybných sva-lech k odstranění diplopie a kosmetické operace očních víček by naopak měly být odloženy do doby, kdy aktivity zánětlivého procesu zcela odezní.

Podpořeno projektem Výzkumné záměry MSM 0021620820.

Literatura

1. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003; 24: 802–835.
2. Heufelder AE Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: recent controversies and progress. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 532–541.

3. Váňa S, Němec J, Rezek P et al. Význam stanovení protilátek proti receptoru pro TSH (TRAK) pro diagnostiku a sledování terapie endokrinní orbitopatie. *Vnitř Lék* 1994; 40: 636–638.
4. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M et al. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 267–271.
5. Feliciello A, Porcellini A, Ciullo I et al. Expression of thyrotrophin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. *Lancet* 1993; 342: 337–338.
6. Crisp MS, Lane C, Halliwell M et al. Thyrotrophin receptor transcripts in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2003–2005.
7. Spitzweg C, Joba W, Hunt N et al. Analysis of human thyrotrophin receptor gene expression and immunoreactivity in human orbital tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 599–607.
8. Salvi M, Bernard N, Miller A et al. Prevalence of antibodies reactive with a 64 kDa eye muscle membrane antigen in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 1991; 1: 207–213.
9. Bahn RS, Gorman CA, Johnson CM et al. Presence of antibodies in the sera of patients with Graves' disease recognizing a 23 kilodalton fibroblast protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 622–628.
10. Barker JM, Yu J, Yu L et al. Autoantibody „subspecificity“ in type 1 diabetes: risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care* 2005; 28: 850–855.
11. Prazny M, Skrha J, Limanova Z et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res* 2005; 54: 41–48.
12. Barker JM Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1210–1217.
13. Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1181–1185.
14. Golden B, Levin L, Ban Y et al. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4904–4911.
15. Vondra K, Vrbíková J, Dvořáková K Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol* 2005; 30: 217–236.
16. Pfeilschifter J, Ziegler R Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 477–481.
17. Shine B, Fells P, Edwards OM et al. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990; 335: 1261–1263.
18. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73–78.
19. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2: 235–236.
20. Werner SC Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 203–204.
21. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21: 168–199.
22. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3562–3567.
23. Marino M, Morabito E, Brunetto MR et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004; 14: 403–406.
24. Bartalena L Editorial: glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5497–5499.
25. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5234–5240.
26. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 15–20.
27. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 13–14.
28. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321: 1353–1359.
29. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 1986; 16: 415–422.
30. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5910–5915.
31. Wemeau JL, Caron P, Beckers A et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 841–848.

doc. MUDr. Jan Čáp, CSc.
www.fnhk.cz
e-mail: capj@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 2. 6. 2006