

Endokrinní orbitopatie z pohledu oftalmologa

MUDr. Marta Karhanová, FEBO, MUDr. Jana Kalitová

Oční klinika LF UP a FN Olomouc

Endokrinní orbitopatie je chronické oční onemocnění s prokázanou vazbou na tyroidální autoimunitu. Nejčastěji se s ní setkáváme u pacientů s Graves-Basedowovou chorobou. Může se ale vyskytnout i u pacientů s autoimunitní tyreoiditidou. Toto onemocnění postihuje všechny struktury očníce – okohybné svaly, tukovou a pojivovou tkáň orbity, orbitální septum i slznou žlázu. Oční příznaky, které bývají často různorodé, mohou být první známkou onemocnění štítné žlázy. V těchto případech je dobrá znalost projevů endokrinní orbitopatie nezbytná pro stanovení správné diagnózy. Pouze včasné nasazená terapie může zabránit vážným následkům tohoto onemocnění.

Klíčová slova: endokrinní orbitopatie, štítná žláza, exoftalmus, diplopie.

Thyroid-associated orbitopathy from the perspective of ophthalmologist

Thyroid-associated orbitopathy is a chronic autoimmune disease with a proven connection to thyroid autoimmunity. Most often, patients with Graves-Basedow disease are affected, however, it may also occur in those with autoimmune thyroiditis. This condition affects all the structures of the orbit – extraocular muscles, orbital fat and connective tissue, orbital septum and tear gland. Various ocular symptoms can also be the first sign of thyroid disease. In these cases, a good knowledge of ocular signs and symptoms of thyroid-associated orbitopathy is necessary to establish the correct diagnosis. Only timely and appropriate treatment can prevent the serious consequences of this disease.

Key words: thyroid-associated orbitopathy, thyroid gland, exophthalmos, diplopia.

Med. praxi 2013; 10(2): 68–71

Úvod

Endokrinní orbitopatie (EO) je chronické oční onemocnění s prokázanou vazbou na tyroidální autoimunitu. S různě těžkou formou EO se můžeme setkat asi u 50 % pacientů s Graves-Basedowovou chorobou, nejčastěji v době floridní fáze onemocnění. Může se ale vyskytnout i u pacientů s autoimunitní tyreoiditidou. Pro stanovení diagnózy EO přitom není podstatné, zda je onemocnění v dané fázi spojeno s hyperfunkcí, hypofunkcí či eufunkcí štítné žlázy. Nicméně u primárně eufunkčních strum je udáván výrazně nižší výskyt EO (1). V 10–25 % mohou být projevy EO dokonce prvním příznakem onemocnění štítné žlázy. V těchto případech často teprve oftalmolog na základě očního nálezu vysloví podezření na možnou tyreopatii. Vzhledem k tomu, že tito pacienti nebývají ještě v péči endokrinologa, navštíví na doporučení očního lékaře nejčastěji svého praktického lékaře. Na druhé straně může být praktický lékař první, kdo na základě viditelných očních příznaků toto potenciálně závažné onemocnění diagnostikuje. Onemocnění probíhá u většiny pacientů pouze pod obrazem lehké formy EO, která nevyžaduje specifickou léčbu. Středně těžká forma EO je naopak závažným onemocněním, které vyžaduje komplexní léčbu. Těžká forma EO, tzv. „maligní exoftalmus“ s postižením rohovky či útlakem optického nervu extrémně rozšířenými okohybnými svaly, pak přímo ohrožuje zrakové funkce pacienta. Při pozdním rozpoznání nemoci dochází často i přes adekvátní terapii

k chronickým následkům (trvalá změna vzhledu, dvojité vidění) a snížení kvality života.

Problematika EO je nesmírně obsáhlá. Cílem této práce je seznámit přehlednou formou s nejčastějšími příznaky EO a nastínit základní vyšetřovací postupy, které vedou ke stanovení správné diagnózy. Zvláštní pozornost je věnována zejména úvodním projevům EO, protože právě včasné stanovení správné diagnózy představuje základní předpoklad pro úspěšnou terapii.

Klinický obraz endokrinní orbitopatie

EO postihuje všechny struktury orbity – orbitální pojivovou a tukovou tkáň, orbitální septum, zevní okohybné svaly i slznou žlázu. V průběhu onemocnění dochází postupně ke zvětšování objemu orbitálních struktur a vytlačení bulbu vpřed (exoftalmu). Zhorší se venózní návrat a objeví se známky kongesce – otoky víček, zarudnutí až chemóza (otok) spojivek, zvýšení nitroočního tlaku. Postižení okohybných svalů vede k poruchám motility a vzniku diplopie. Vizus pacienta může být akutně ohrožen při extrémním exoftalmu s nedovíráním víček (lagofthalmem) a postižením rohovky či při útlaku zrakového nervu extrémně rozšířenými okohybnými svaly.

První klinické projevy EO mohou být velmi různorodé a bývají často přehlédnuty či léčeny pod jinou diagnózou. Pacienti sami si nejčastěji všimnou změny vzhledu v důsledku retrakce víčka či exoftalmu. Někdy navštíví ambulanci lékaře pro déletrvající edémy horních nebo dolních víček či

zarudnutí spojivek. Vzácně může mezi prvními projevy EO patřit i dvojité vidění (v úvodní fázi nejčastěji při probuzení nebo při únavě). V následujícím přehledu jsou uvedeny jednotlivé příznaky EO.

Víčkové příznaky

Víčkové příznaky jsou vůbec nejčastějším úvodním projevem EO. **Retrakce** víček se v některé fázi onemocnění EO projeví až u 90 % pacientů. Může být jednostranná i oboustranná. U naprosté většiny zdravých jedinců kryje okraj horního víčka limbus rohovky (přechod mezi rohovkou a bělímou – sklérkou) o 1 až 2 mm, nebo se limbu minimálně dotýká. O retrakci horního víčka mluvíme v tom případě, pokud je při pohledu vpřed viditelný proužek skléry mezi limbem a horním víčkem – jde o tzv. *Dalrymplův* příznak (obrázek 1). Pokud je ale současně přítomen i otok horního víčka, může být retrakce při zběžném vyšetření pacienta přehlédnuta. Proto bychom měli každého pacienta vyšetřit i při pohledu dolů. Pokud víčko zůstává při pohledu dolů pozadu za bulbem, tedy chybí souhyb víčka s bulbem, jde o tzv. *Graefeho* příznak (obrázek 2). Dalším ty-

Obrázek 1. Dalrymplův příznak – retrakce horních víček patrná při pohledu vpřed



Obrázek 2. Graefeho příznak – při pohledu dolů chybí souhyb horního víčka s bulbem



Obrázek 3. Enrothovo znamení – preseptální edém horních víček



Obrázek 4. Injekce spojivek s maximem při úponu okohybných svalů



Obrázek 5. Chemóza spojivky a překrvení karunkuly vlevo u pacienta se závažnou vysoce aktivní EO



Obrázky 6 a, b. Strabismus s důsledku EO – bulbus je nejčastěji stočen dolů (a) či do konvergence (b)



Obrázek 7. Výrazný exoftalmus v důsledku EO



Tabulka 1. Víčkové příznaky endokrinní orbitopatie

Dalrymple	retrakce horního víčka obnažující nahoře skléru
Graefe	víčko zůstává při pohledu dolů pozadu, chybí souhyb horního víčka
Kocher	zvýšení retrakce horního víčka při fixaci
Gifford	everze horního víčka je obtížná až nemožná
Stellwag	méně časté mrkání
Boston	sakadovaný pohyb horního víčka při pohledu dolů
Rosebach	jemné chvění přivřených víček
Enroth	preseptální edém víček
Jellinek	abnormální hnědá pigmentace víček

Tabulka 2. Diferenciální diagnóza edémů víček

Infekce kůže a adnex (impetigo, erysipel, chalazeon)
Toxické příčiny (chemické, bakteriální toxiny)
Autoimunitní onemocnění (EO, dermatomyozitida)
Alergické příčiny (kontaktní alergie, ekzémy, kousnutí hmyzem)
Stáza (orbitální tumory, selhávání srdce)
Metabolické příčiny (myxedém, nefrotický syndrom)

pickým příznakem, který pacienty často velmi obtěžuje (např. při focení), je zvýraznění retrakce horního víčka při fixaci na nějaký bod, pacientti získají „vytřeštěný výraz“, jde o tzv. *Kocherovo* znamení. Další víčkové příznaky, které můžeme nalézt u pacientů s EO, jsou uvedeny v přehledu v tabulce 1. Retrakce víček může být v určitém procentu případů reverzibilní. Základem je ovšem časné nasazení terapie, ještě před vznikem fibrotických změn v oblasti víčka a okohybných svalů. Plastickou korekci víček doporučujeme každopádně provést až po úplné stabilizaci onemocnění.

Dalším častým úvodním nálezem u pacientů s EO jsou **edémy víček**. Jsou způsobeny zánětlivým prosáknutím a zmnóžením objemu tukové tkáně. Typická pro tyto edémy je zejména jejich lokalizace – bývají omezeny pouze na orbitální část víček a končí při úponu orbitálního septa (*Enrothovo* znamení) (obrázek 3). Po nasazení celkové terapie a zklidnění onemocnění dochází zpravidla i k ústupu edémů. Často ovšem přetrvává vyklenutí orbitálního septa a prolapsy tuku. V tom případě je indikováno odložené chirurgické řešení. Přehled možných příčin edémů víček je v tabulce 2 (2).

Spojivkové a rohovkové příznaky

Velmi citlivou známkou aktivity onemocnění je injekce (překrvení) spojivek. Pro EO je typická injekce spojivek akcentovaná nad úpony zevních okohybných svalů (obrázek 4). Při výrazném přetlaku v orbitě pak můžeme nalézt chemózu spojivky a překrvení karunkuly (slzné jahůdky) (obrázek 5). Výraznou chemózu jsme schopni pozorovat i makroskopicky. Pro verifikaci nálezu je ale vždy nutné vyšetření na šterbinové lampě. Pokud je spojivka výrazně zarudlá v horní části bulbu, jde velmi pravděpodobně o horní limbální keratokonjunktivitidu (zánět rohovky při limbu a spojivky), která EO často

provází. Velmi frekventním nálezem je u pacientů s EO také keratoconjunctivitis sicca – tzv. „suché oko“. Etiologie vzniku je multifaktoriální – dysfunkce štítné žlázy, užívání celkové medikace i vlastní onemocnění EO (zánětlivý proces postihuje všechny kompartmenty orbity včetně slzné žlázy). Mezi typické subjektivní potíže patří pocit „písku“ v oku a řezání. Velkou subjektivní úlevu přinese pacientům pravidelná aplikace lubrikancií („umělých slz“), které jsou v současné době volně prodejné. Diferenciálně diagnosticky je samozřejmě nutné odlišit i záněty spojivek jiné etiologie (zejména alergické a infekční). V tomto případě je podrobné oftalmologické vyšetření nezbytné.

Okohybné poruchy

Okohybné poruchy se vyskytují u 30–50% pacientů s EO. V první fázi onemocnění je motilita bulbu omezena v důsledku zánětlivého edému ve svalu. V této fázi dochází k poruše jeho relaxační schopnosti. Klinicky nacházíme jen diskretní poruchy motility. Pacienti vnímají diplopii jen v krajních pohledových směrech (nejčastěji při pohledu zevně nahoru). V této fázi onemocnění je proces ještě reverzibilní, pokud je nasazena dostatečně agresivní terapie. V další fázi již dochází k nevratným fibrózním změnám. Diplopie se pak projeví většinou i při pohledu vpřed. Živění svalů může vést až k deviaci (stočení) oka. Nejčastěji bývá postižen vnitřní přímý a dolní přímý sval, proto bývá bulbus v konečné fázi onemocnění stočen dolů (obrázek 6a) či do konvergence (dovnitř) (obrázek 6b). Postižení může být jednostranné i oboustranné. Časté bývá i kompenzační postavení hlavy pacienta ve snaze eliminovat diplopii.

Exoftalmus

Exoftalmus u EO může být unilaterální i bilaterální, symetrický i asymetrický (obrázek 7). V literatuře se setkáme s dělením EO na formu

Obrázek 8. Pacient s optickou neuropatií při EO – malý stupeň exoftalmu, porucha motility bulbů v důsledku výrazně rozšířených okoohybných svalů

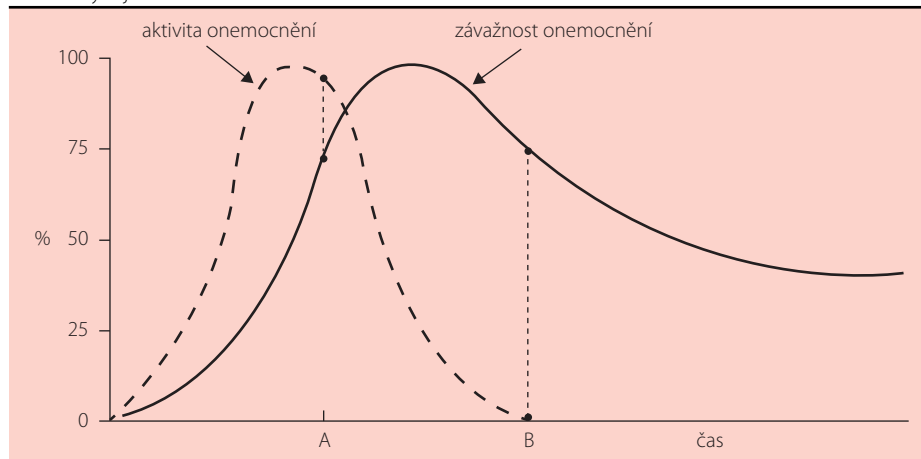


„exoftalmickou (kongestivní)“ a formu „myopatickou (oftalmoplegickou)“. Dle našich zkušeností se tyto dvě formy u naprosté většiny pacientů kombinují. Pacienti s výrazným, rychle vzniklým exoftalmem jsou při současném lagoftalmu (nedovírání víček) ohroženi rohovkovými komplikacemi (expoziční keratopatií). Může dojít až k subluxaci bulbu při delším předklonu či neopatrném promnutí oka (víčka se dostanou na ekvátor oka). Pacienti s převahou postižení okoohybných svalů a relativně malým exoftalmem mají naopak podstatně vyšší riziko vzniku optické neuropatie, jak bude uvedeno dále. Po nasazení celkové terapie dojde většinou k redukci exoftalmu. Pokud exoftalmus přetrvává, zejména je-li stranově výrazně asymetrický, lze jako možnost řešení zvážit dekompresi očníce (otevření jedné nebo více stěn očníce). Výkon je však nutno vždy pečlivě uvážit.

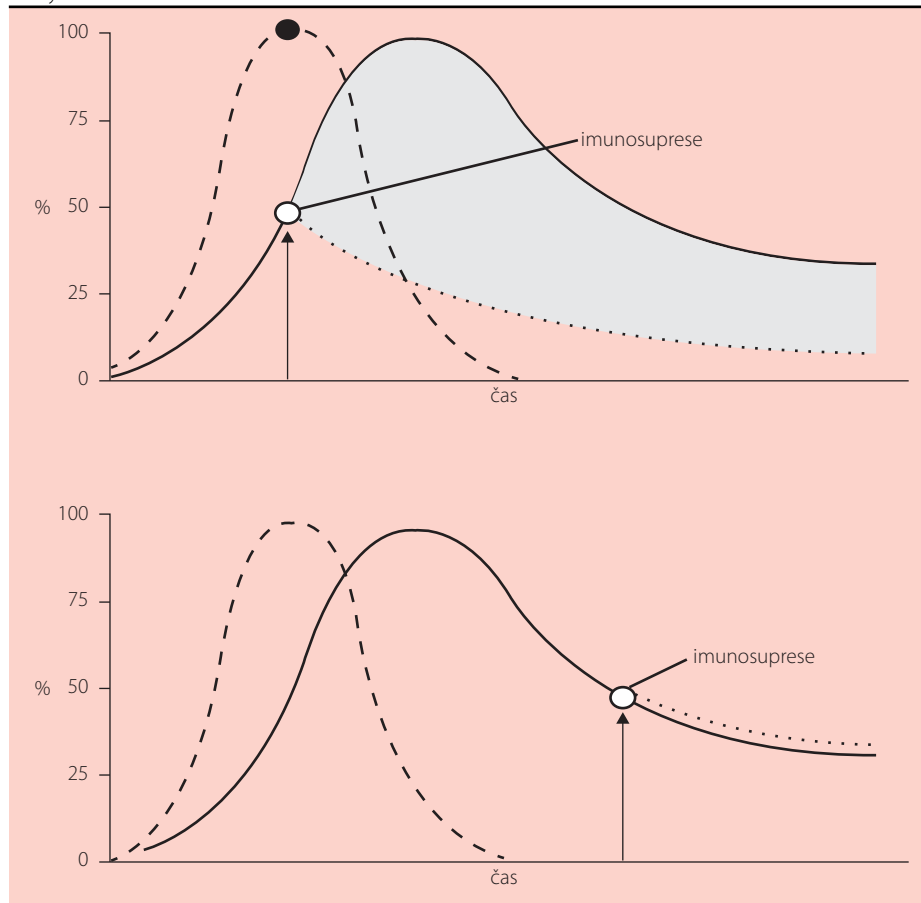
Neuropatie optiku

Optická neuropatie při EO (Dysthyroid Optic Neuropathy – DON) postihuje přibližně 3–5% pacientů s endokrinní orbitopatií (3). Jde o velmi závažný stav, který vyžaduje okamžitou terapeutickou intervenci. Pozdní diagnóza může vést až ke slepotě. V důsledku nárůstu objemu tkáně v orbitě a zejména rozšíření okoohybných svalů v blízkosti orbitálního apexu se zvyšuje intraorbitální tlak a zhoršuje se venózní odtok z očníce. U těchto pacientů nacházíme často i zvýšený nitrooční tlak. V konečném důsledku pak může dojít ke kompresi optického nervu i jeho cévního zásobení. Významným rizikovým faktorem, který podporuje vznik neuropatie, je zejména nepoddajné orbitální septum. Typickým pacientem s vysokým rizikem neuropatie při EO (obrázek 8) je pacient s malým stupněm exoftalmu, výrazně rozšířenými okoohybnými svaly, často již s poruchou motility bulbů a známkami aktivity onemocnění (edém víček, zarudnutí spojivek, chemóza). Příznaky optické neuropatie mohou být v úvodu nenápadné. Pacienti nejprve udávají zamlžené vidění, které nezmizí ani po opakovaném mrkání – tedy nejde o dysfunkci slzného filmu. Může dojít i ke ztrátě vnímání sytosti barev. Dalším nálezem mohou být defekty v zorném poli, nejčastěji paracentrální a centrální skotomy. Centrální zraková ostrost může být alterována, ale

Graf 1. Tzv. Rundleho křivka znázorňuje vztah mezi aktivitou a závažností onemocnění během přirozeného vývoje EO



Graf 2a, b. Znázornění kauzálního vztahu mezi zahájením imunosupresivní terapie EO a rizikem vzniku trvalých následků



může zůstat i zcela nedotčena (4). Léčba spočívá v okamžité intenzivní imunosupresivní celkové terapii v kombinaci s dekompresí očníce.

Diagnostické možnosti

Při podezření na diagnózu EO by měl být pacient odeslán na oční vyšetření. Vzhledem k variabilním úvodním příznakům EO je vhodné spolupracovat s oftalmologem, který má s problematikou EO praktické zkušenosti. Provede podrobné vyšetření očních adnex se zaměřením na retrakci či edém víček, dále vyšetření zrakové

ostrosti, motility očí, předního a zadního segmentu na šterbinové lampě a změření nitroočního tlaku. Nedílnou součástí vyšetření je měření stupně exoftalmu pomocí Hertelova exoftalmometru. V tomto případě je velmi důležité zejména posuzování změn v čase. Jde o měření zatížen subjektivní chybou a je nutno jej provádět při stejném nastavení rozteče přístroje. V praxi je tedy vhodné pacienta posílat na kontrolní vyšetření ke stejnému lékaři či vždy přiložit zprávu z minulého vyšetření. Pomocí tohoto základního klinického vyšetření však nedokážeme spolehlivě diagnostikovat in-

Tabulka 3. Clinical Activity Score (CAS)

Bolest nebo pocit tlaku za okem
Bolest při pohybech oka (nahoru, dolů či do stran)
Erytém víček
Zarudnutí spojivek
Chemóza
Edém víček
Zánětlivé prosáknutí karunkuly

ciipientní změny ve svalech. Nedílnou součástí souboru vyšetřovacích metod by tedy mělo být sonografické vyšetření okoohybných svalů. Jde o metodu relativně dostupnou, rychlou a pacienta jen minimálně zatěžující. Umožní nám zhodnotit šíři svalů, jejich vnitřní strukturu a reflektivitu. Velmi důležité je opět sledování sonografického nálezu v čase. I tato metoda je ovšem zatížena subjektivní chybou a vyžaduje praktické zkušenosti vyšetřujícího. V ideálním případě by měl pacienta v čase sonograficky sledovat opět jen jeden examinator. V indikovaných případech (podezření na kompresivní neuropatii, vyloučení jiné příčiny exoftalmu) indikuje oftalmolog CT či MRI. Vyšetření zorného pole či VEP (zrakově evokovaných potenciálů) může být nápomocné pro stanovení diagnózy kompresivní neuropatie.

Na základě provedených vyšetření by měl oftalmolog stanovit závažnost a aktivitu onemocnění. Přirozený průběh EO je totiž charakterizován několika fázemi. V úvodní fázi dojde ke klinické manifestaci onemocnění a progresivnímu zhoršování stavu. V naprosté většině případů nacházíme výrazné známky probíhajícího zánětlivého procesu. Následuje plateau fáze se stabilizací stavu a v poslední fázi aktivita onemocnění zcela vyhasíná. Funkční i kosmetické abnormality, které pak přetrvávají, jsou již permanentní. Rozlišení jednotlivých fází EO a zhodnocení aktivity probíhajícího procesu je naprosto nezbytné ke stanovení léčebného plánu. Imunomodulační terapie může být úspěšná pouze ve fázi probíhajícího zánětlivého procesu. Pokud je již aktivita onemocnění vyhaslá a došlo k trvalým změnám, bude imunomodulační terapie neúčinná a pro pacienta zbytečně zatěžující. Na druhé straně, korekce restriktivního strabizmu či operace kosmeticky rušivé retrakce víček se doporučuje až v inaktivní fázi onemocnění, kdy není žádná naděje na spontánní zlepšení. Vzájemný hypotetický vztah mezi aktivitou a závažností onemocnění během přirozeného vývoje EO demonstruje tzv. Rundleho křivka (5) (graf 1). Čím dříve po objevení se prvních příznaků aktivity zahájíme terapii, tím menší je riziko vzniku trvalých následků (graf 2a, b).

Aktivitu onemocnění nejlépe dle našich zkušeností hodnotí clinical activity score (CAS). Jde o jednoduchý skórovací systém lehce použitelný pro praxi (tabulka 3). Původní formulace, kterou

Tabulka 4. Hodnocení závažnosti endokrinní orbitopatie podle Evropské skupiny pro Gravesovu orbitopatii (EUGOGO)

Lehká EO	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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	<p>Je přítomný alespoň jeden z příznaků:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ retrakce víček ≥ 2 mm ■ střední nebo těžké postižení měkkých tkání ■ exoftalmus ≥ 3 mm pro danou rasu a pohlaví ■ diplopie nekonstantní (mimo primární postavení bulbu) či konstantní (v primární či čtecí poloze bulbu)
Velmi těžká EO	neuropatie optiku a/nebo postižení rohovky (expozivní keratopatie)

navrhl Mourits, et. al (6), byla později upravena. V současné době se hodnotí 7 bodů (tabulka 3). První dva body zhodnotí pacient sám, dalších 5 hodnotí lékař. Za každý přítomný symptom je přiřazen 1 bod – celkem je tedy maximální aktivita onemocnění 7 bodů. EO se považuje za aktivní, pokud je CAS ≥ 3. V tomto případě je indikováno nasazení celkové terapie. Hodnocení aktivity onemocnění je určitě do jisté míry subjektivní a vyžaduje značnou zkušenost. Nicméně pro stanovení léčebného postupu je velmi přínosné. K hodnocení závažnosti onemocnění se donedávna používala NOSPECS klasifikace. Od jejího užívání se ale upouští. V současné době se EO dělí podle závažnosti do tří kategorií – lehká, středně těžká a velmi těžká. Podrobnosti jsou uvedeny v tabulce 4.

Závěr

Základním kamenem úspěšné léčby endokrinní orbitopatie (EO) je časné stanovení správné diagnózy. Pokud má pacient již diagnostikováno onemocnění štítné žlázy, jsme si rizika vzniku EO vědomi. Problém může nastat v těch případech, kdy je EO prvním projevem ještě nediodagnostikované tyreopatie. Oftalmolog tedy může být prvním, kdo na možné onemocnění štítné žlázy poukáže. Potvrzení správné diagnózy spadá sice do kompetencí endokrinologa, v praxi pacienti ale často navštíví nejprve svého praktického lékaře. Základní laboratorní zhodnocení tyreoidálního stavu (TSH, fT4, fT3 nebo T3) je ale pro stanovení správné diagnózy nedostatečné. EO je vázána na tyreoidální autoimunitu, k základním laboratorním vyšetřením tedy bezpodmínečně patří stanovení protilátek proti TSH receptorům (TRAK).

Významným rizikovým faktorem, který přispívá k rozvoji a zejména k udržování aktivity endokrinní orbitopatie je jednoznačně kouření (7). Pacienta je potřeba na tento fakt důrazně upozornit a doporučit naprostou abstinenci kouření.

Pokud je diagnóza endokrinní orbitopatie stanovena, je nutný komplexní léčebný přístup, který vyžaduje úzkou spolupráci mezi oftalmologem a endokrinologem. Především je nutná

rychlá léčba základního onemocnění (totální thyroidektomie, thyrostatika, radiojód). Toto spadá do kompetence endokrinologa. Oftalmolog provede komplexní oční vyšetření a určí závažnost EO a stupeň aktivity onemocnění. Zhodnotí, zda je v daném případě indikováno nasazení celkové imunomodulační terapie (nejčastěji glukokortikoidů). Definitivní rozhodnutí o typu celkové terapie (dle celkového stavu pacienta a možných kontraindikací) spadá opět do kompetence endokrinologa. Oftalmolog na základě kontrolních vyšetření doporučuje snižování či akcentaci léčby. V ideálním případě pacient v jednom dnu navštíví oftalmologa i endokrinologa, kteří mohou stav pacienta dle aktuální situace konzultovat. Z výše uvedeného vyplývá, že základním předpokladem úspěšné léčby EO je úzká mezioborová spolupráce mezi oftalmologem, endokrinologem a praktickým lékařem.

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. Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves' orbitopathy A multidisciplinary approach – Questions and answers. 2. vyd. Karger, 2010.
3. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 855–860.
4. McKeag D, Lane CM, Lazarus JH, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 455–458.
5. Wiersinga WM, Prummel MF. Therapeutic controversies. Retrobulbar radiation in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2): 345–347.
6. Mouritz MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 639–644.
7. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 773–776.

Článek přijat redakcí: 9. 1. 2013
Článek přijat k publikaci: 11. 2. 2013

MUDr. Marta Karhanová, FEBO

Oční klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
marta.karhanova@fnol.cz