

# Endokrinní orbitopatie a nová doporučení

MUDr. Jan Schovánek, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.<sup>1</sup>, MUDr. Marta Karhanová, Ph.D., FEBO<sup>2</sup>,  
MUDr. Jana Kalitová<sup>2</sup>, doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.<sup>1</sup>, doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc  
a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc

<sup>2</sup>Oční klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Olomouc

Endokrinní nebo také Graves-Basedowova orbitopatie (EO) je závažná, progresivní oční komplikace asociovaná s autoimunitním onemocněním štítné žlázy. Typickými příznaky jsou retrakce horního víčka, periorbitální edém, porucha pohyblivosti očního bulbu, diplopie, zánětlivý otok měkkých tkání orbity vedoucí k protruzi oka a ve vážnějších případech až ztráta zraku v důsledku útlaku zrakového nervu či poškození rohovky. Standardem léčby je kortikoterapie, podání per os je limitováno nežádoucími účinky, proto je upřednostňováno podání v podobě intravenózního pulzu. V roce 2016 bylo vydáno jednotné doporučení European Thyroid Association a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) pro endokrinní orbitopatii a také doporučení American Thyroid Association pro léčbu hypertyreózy, které zahrnuje léčbu EO.

**Klíčová slova:** endokrinní orbitopatie, kortikoterapie, rituximab, doporučené postupy.

## Commentary on the new guidelines for endocrine orbitopathy

Endocrine or Graves-Basedow Orbitopathy (EO) is a serious, progressive ocular complication associated with autoimmune thyroid disease. Typical symptoms include upper eyelid retraction, periorbital edema, bulb disorder, diplopia, inflammation of the orbital soft tissue leading to the eye-ball protrusion and in more serious cases, loss of vision due to optic nerve suppression or corneal damage. The standard of treatment is corticotherapy, the administration of per os is limited by the side effects, therefore intravenous pulses are preferred. In 2016, a single recommendation was issued by the European Thyroid Association and the European Group on Graves Orbitopathies (EUGOGO) for Endocrine Orbitopathy, as well as the recommendations of the American Thyroid Association for the Treatment of Hyperthyroidism, which mentions the treatment of EO.

**Key words:** endocrine orbitopathy, corticosteroids, rituximab, guidelines.

## Úvod

Endokrinní nebo také Graves-Basedowova orbitopatie (EO) je závažná, progresivní oční komplikace asociovaná s autoimunitním onemocněním štítné žlázy (ŠŽ). V klasickém pojetí je popisována u nemocných s Graves-Basedowovou (GB) chorobou (asi 10–25 %). Nicméně její výskyt není vázán pouze na stavy hyperfunkční (GB), ale může postihnout i pacienty s hypofunkcí ŠŽ a vzácně je diagnostikována i u eufunkčních pacientů bez zřejmého postižení ŠŽ (1).

Primární autoimunitní reakce organismu je omezena na měkké tkáně v orbitě pacienta – okohybné svaly, pojivovou a tukovou tkáň. Typickými příznaky jsou zánětlivý otok měkkých tkání orbity vedoucí k retrakci horního víčka, periorbitální edém, protruze oka s rizikem expozičního poškození rohovky a postižení okohybných svalů s následnou poruchou hybnosti očního bulbu s diplopií. Ve specifických případech hrozí ztráta zraku v důsledku útlaku zrakového nervu (1). Progrese nemoci vede k fibrotizaci okohybných svalů s následnou diplopií z restrikce. Tyto

klinické příznaky mají závažný dopad na pacientův zdravotní stav a významně ovlivňují jeho kvalitu života.

Přes velké úsilí se zatím nepodařilo najít laboratorní marker potvrzující přítomnost endokrinní orbitopatie. Často citované anti-rTSH protilátky jen nepřesně korelují s klinickou aktivitou onemocnění (2). Jako nejvhodnější se jeví potvrzení diagnózy zobrazovacím vyšetřením měkkých tkání orbity.

Standardem léčby je kortikoterapie. Perorální podávání glukokortikoidů je limitováno nežá-

**Tab. 1.** Hodnocení aktivity endokrinní orbitopatie podle Evropské skupiny pro Gravesovu orbitopatii (EUGOGO). Každý symptom je hodnocen jedním bodem a celkové skóre je určeno jejich prostým součtem (5)

1. Bolest nebo pocit tlaku za okem
2. Bolest při pohybech oka (nahoru, dolů či do stran)
3. Erytém víček
4. Zarudnutí spojivek
5. Chemóza
6. Edém víček
7. Zánětlivé prosáknutí karunkuly
■ Aktivní onemocnění EO – CAS $\geq 3$
■ Neaktivní onemocnění EO – CAS $< 3$

doucími účinky, a proto je upřednostňováno podání v podobě intravenózních pulzů (3). V případě selhání terapie kortikoidy (kortikorezistenci) je nejčastější metodou druhé volby použití biologické léčby anti-CD 20 protilátkou rituximabem (4).

V roce 2016 bylo vydáno jednotné doporučení European Thyroid Association a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) pro endokrinní orbitopatii (5) a také doporučení American Thyroid Association pro léčbu hypertyreózy, které zahrnuje léčbu EO (6).

## Autoimunitní podklad onemocnění a laboratorní hodnocení

Etiopatogeneze onemocnění není dosud přesně známa, předpokládá se zkřížená autoimunitní zánětlivá reakce spouštěná a podporovaná T lymfocyty, které produkují specifické protilátky proti antigenům štítné žlázy a měkkým tkáním orbity. Tato aktivita, která je primárně namířená proti strukturám orbity, je spojena se stimulací proliferace fibroblastů a diferenciací preadipocytů. Důsledkem

působení cytokinů je akcelerace produkce glykosaminoglykanů s nadbytkem kyseliny hyaluronové a tvorba kolagenu, který paralelně infiltruje okohybné svaly a tukové těleso orbity. Prokázaná koexprese receptoru pro TSH (r-TSH) na měkkých tkáních orbity a štítné žlázy jej učinila nejlogičtějším pojátkem. Za iniciální autoimunitní reakci je tedy pokládána imunitní reakce namířená proti r-TSH, protože zejména v časných fázích EO byla prokázána exprese r-TSH na fibroblastech a adipocytech orbity. Přítomnost exprese r-TSH ve svalech břišní stěny bez klinického korelátu v průběhu EO dokládá, že toto spojení nemusí vždy vést ke stejným důsledkům. Předpokládalo se, že funkční rozlišení protilátek proti r-TSH na receptor stimulující, inhibující a neutrální přinese více světla do patogeneze EO, avšak doposud získané výsledky těchto měření jsou rozporuplné a jejich klinické použití v běžné praxi musí být ještě dále ověřeno (7).

Role dalších povrchových antigenů v etiopatogenezi EO je široce studována, nejčastěji je zmiňován receptor pro insulin-like growth factor-1 (IGF-1R), který je také exprimován na povrchu buněk měkkých tkání očníce. Nedávno publikovaná studie se 42 pacienty, kde byla použita tato protilátka, přinesla velmi slibné výsledky (8).

## Zobrazovací vyšetření

Ultrazvukové (USG) vyšetření měkkých tkání orbity je jedním ze základních vyšetření při zvažování diagnózy endokrinní orbitopatie. Ultrazvukem lze vyhodnotit tloušťku, echogenitu a strukturu svalů orbity. Vyšetření však ztrácí přesnost směrem k apexu orbity, proto není možné zhodnotit nález na okohybných svalech

v zadní třetině orbity, či 100% vyloučit jinou možnou patologii v této lokalizaci. Nevýhodou USG vyšetření orbity je jeho závislost na schopnostech a zkušenostech vyšetřujícího. USG umožní odhalit infiltraci okohybných svalů i posléze případnou fibrotizaci svalů svědčící pro pokročilejší onemocnění (2).

Vyšetření orbit magnetickou rezonancí (MR) je perspektivní, a především objektivní metodou pro hodnocení EO. Dokáže přesně zhodnotit měkké struktury očníce v celém jejím rozsahu a dokáže i odhalit stupeň edému ve svalech, tedy vyhodnotit aktivitu onemocnění. Použití protokolu umožňujícího vyhodnocení relaxometrie očních svalů může poskytnout další informaci o stavu svalů očníce a může být přínosným vyšetřením u pacientů s endokrinní orbitopatií (1). MR by měla být preferovanou metodou k hodnocení vzácné primárně myopatické formy EO (9).

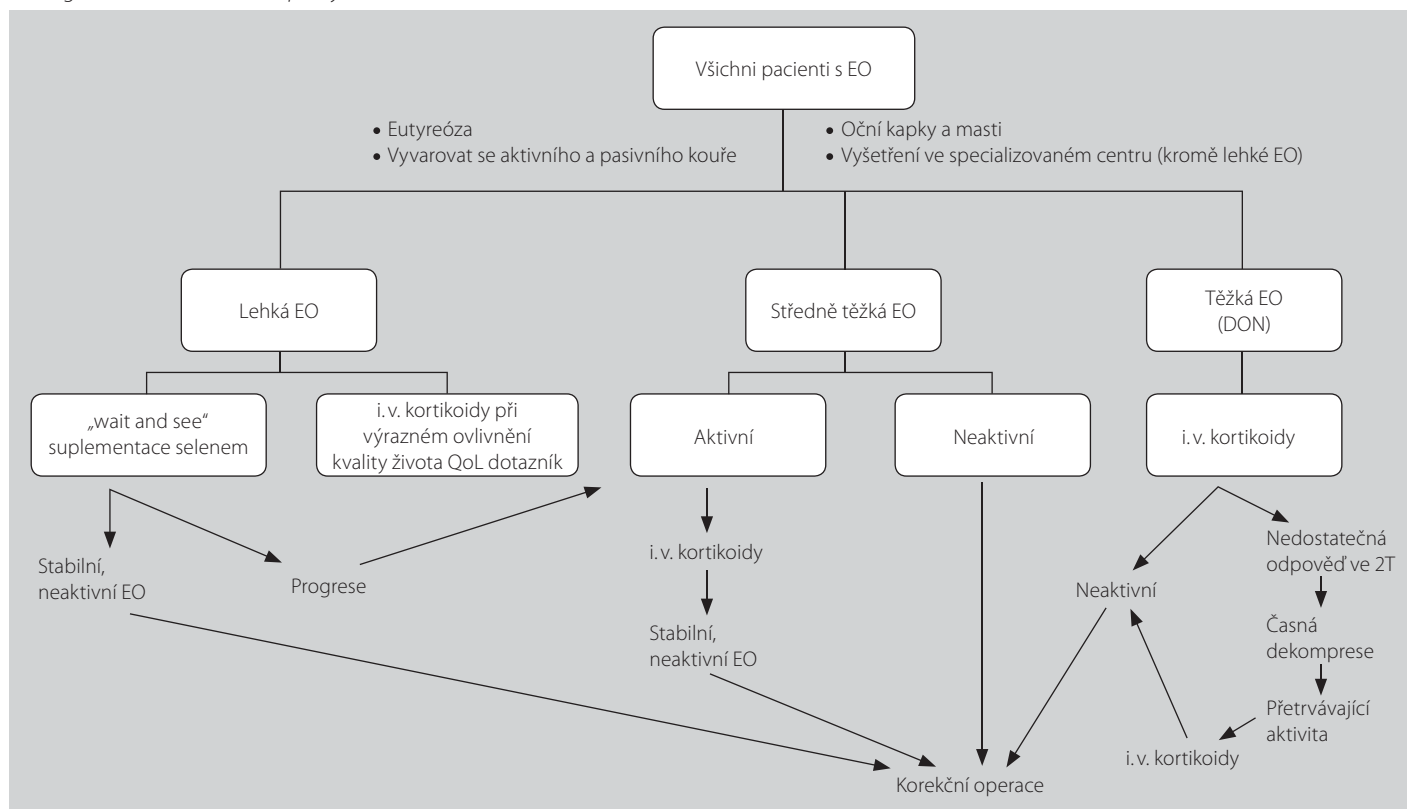
## Klinické zhodnocení endokrinní orbitopatie

Z praktického hlediska je velmi důležité diferencovat mezi stupněm postižení pacienta a aktivitou EO. Dle posledních doporučení by měly být rutinně u každého pacienta hodnoceny 3 parametry: aktivita onemocnění (Tab. 1), závažnost (Tab. 2, Obr. 2) a dopad onemocnění na běžný život pacienta (dotazník QoL – Quality of Life, příloha 1 – Dotazník najdete na [www.internimedicina.cz](http://www.internimedicina.cz)). Vyhodnocení klinické aktivity onemocnění (Clinical Activity Score – CAS) je základním parametrem pro volbu jeho další léčby. CAS skóre je hodnoceno 1–7 body, CAS  $\geq 3$  je signifikantní pro aktivní onemocnění (Tab. 1). Dalším ze sledovaných parametrů by měla být závažnost EO hodnocená podle EUGOGO do

**Tab. 2.** Hodnocení závažnosti endokrinní orbitopatie podle Evropské skupiny pro Gravesovu orbitopatii (EUGOGO) (5). Přítomnost jednoho nebo více z následujících symptomů určuje závažnost EO

<b>Lehká forma EO</b> <b>Obr. 2A</b>	Pacienti, u nichž má EO jen minimální dopad na běžné denní aktivity, a podání imunosupresivní terapie tedy není indikováno. ■ 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)
<b>Středně těžká forma EO</b> <b>Obr. 2B</b>	Pacienti, kteří nejsou ohroženi ztrátou zraku, ale u kterých EO významně ovlivňuje schopnost vykonávat běžné denní aktivity, a podání imunosupresivní terapie (aktivní forma) nebo chirurgické řešení (pasivní forma) je tedy indikováno. ■ retrakce víček $\geq 2$ mm ■ střední nebo těžké postižení měkkých tkání ■ exoftalmus $\geq 3$ mm pro danou rasu a pohlaví ■ diplopie nekonstantní (mimo primární postavení bulbu), či konstantní (v primární či čtecí poloze bulbu)
<b>Těžká forma EO</b> <b>Obr. 2C</b>	Pacienti ohrožení ztrátou zraku. ■ neuropatie optiku ■ postižení rohovky (expozční keratopatie)

**Obr. 1.** Léčba endokrinní orbitopatie, upraveno dle The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy (5)



3 stupňů jako lehká EO, středně těžká EO a těžká EO (Tab. 2). Dotazníkové studie hodnotí různé aspekty fyzického i mentálního zdraví, sociální podporu a socioekonomický status. Toto vše následně ovlivňuje možnosti funkčního zařazení pacienta do společnosti včetně jeho pracovní schopnosti. Primárním cílem terapie EO je předejít resp. minimalizovat pacientovy subjektivní i objektivní zrakové potíže, které v pokročilé fázi komplikují dysmorfní symptomy. Dotazníky QoL na tyto skutečnosti reagují. Pokud jsou pacienti spokojeni se svou léčbou a jejím výsledkem, hodnotí zlepšení kvality života. Při volbě terapie je obecně doporučováno přihlížet k validovaným dotazníkům QoL, cíleně navrženým pro nemocné s EO (9, 10). Český překlad „Graves' orbitopathy quality of life questionnaire“ – je k dispozici jako příloha toho textu na [www.internimedicina.cz](http://www.internimedicina.cz).

V posledních letech se zdá, že jsou dispenzarizovány mírnější formy EO, které méně často progredují do forem závažnějších (11). Přesto by i tyto zdánlivě lehčí formy měly být odeslány k odbornému vyšetření do centra specializujícího se na diagnostiku a léčbu EO. Výjimku by mohli představovat nemocní s nejmírnějšími formami onemocnění bez vývoje, kde je lokální léčba dostačující (5).

## Léčba

Léčba pacientů s endokrinní orbitopatií by měla být volena na základě správného vyhodnocení aktivity onemocnění (CAS), její závažnosti (EUGOGO) a dopadu onemocnění na běžný život nemocného (dotazník QoL). Všichni pacienti by měli používat lokální (lubrikační) oční kapky a gely. Při subjektivních potížích nosit tmavé brýle. Všichni pacienti by měli být edukováni stran zanechání kouření a vlivu cigaretového kouře na průběh EO, případně by jim měla být nabídnuta odborná pomoc při odvykání kouření. Aktivní i pasivní kuřáci mají závažnější průběh EO. Kouření zpomaluje a snižuje účinnost imunosupresivní léčby. Doživotní abstinence od kouření, včetně pasivního kontaktu s cigaretovým kouřem je na druhou stranu spojena s prokazatelně lepšími výsledky léčby EO, Obr. 1 (12).

Docílení a udržení stabilní eufunkce štítné žlázy je základem úspěšné léčby EO. Hypo- i hypertyreóza mají negativní dopad na průběh EO. V roce 2016 publikované Evropské doporučení jednoznačně nedefinuje způsob dosažení trvalé eutyreózy. Na rozhodnutí ošetřujícího lékaře a pacienta je tedy ponechána volba mezi tyroidektomií, dlouhodobou tyreostatickou léčbou

(ATD) nebo (u nás v této indikaci málo používanou) radiojodovou ablaci (RAI). Zdůrazňuje však, že je RAI spojeno s mírně vyšším rizikem exacerbace či vzniku EO de novo, čemuž má být zabráněno preventivním podáváním nízké dávky kortikoidů per os (5). Z naší klinické praxe se však domníváme, že ani preventivní podávání nízké dávky kortikoidů per os nemusí případné progresi EO zabránit. RAI je častěji používanou metodou léčbou hypertyreózy v USA než v Evropě. Doporučené postupy American Thyroid Association zabývající se podrobně problematikou RAI u pacientů s EO nedoporučují tuto metodu u pacientů s aktivní, středně těžkou a těžkou orbitopatií. V případě mírné EO, lze RAI použít při preventivním podání kortikoidů (6). Dále je zde zmíněna studie, ve které chirurgické odstranění štítné žlázy vedlo k rychlejšímu dosažení eutyreózy a výraznějšímu zlepšení EO v porovnání s tyreostatickou léčbou (13). Stran volby metody provedení tyroidektomie se zdá být vhodnější totální nebo téměř totální tyroidektomie, jako silné doporučení v USA (6).

Prvním krokem je naplnění předcházejících doporučení stran dosažení eutyreózy, zanechání kouření včetně pasivního, podávání lokální oční



**Obr. 2.** Stupně závažnosti endokrinní orbitopatie **A** – Lehká forma EO, více vpravo – retrakce horního víčka, otok víček, pouze mírné zarudnutí spojivek a mírná protruze oka (exoftalmus) vpravo, **B** – Středně těžká forma EO – výrazná retrakce a preseptální otok horních víček, středně těžké postižení měkkých tkání, již i postižení okohybných svalů (levé oko stočeno dolů a dovnitř) s diplopií. **C** – Těžká forma EO – neuropatie optiku (DON) v důsledku EO vlevo – menší stupeň exoftalmu, ale výrazně rozšířené okohybné svaly (přítomna těžká porucha motility) a těžké postižení měkkých tkání (otok víček, edém a zarudnutí spojivek i karunkuly)



ní léčby a dispenzarizace v léčebném centru. Následujícími kroky by mělo být zhodnocení EO ve všech třech parametrech (aktivita, závažnost, kvalita života). Získané podklady následně umožní zařadit nemocné do 3 kategorií.

### A. Lehká forma EO

Ve většině případů lehké formy EO postačí lokální léčba, zanechání kouření a dále je do doporučení zařazena suplementace selenem (100 µg 2x denně) po dobu 6 měsíců. Pouze pokud i lehká forma EO výrazně ovlivňuje kvalitu pacientova života, měla by být překlasifikována jako středně těžká a měla by být jako taková i léčena (5).

### B. Středně těžká forma EO

Pacienti se středně těžkou EO by měli být primárně léčeni intravenózním podáním glukokortikoidů, které se ukázalo být efektiv-

nější a s nižším výskytem nežádoucích účinků než perorální podání (14). Pulzní podání vysoko dávkovaných kortikoidů je doporučeno provádět v centrech se zkušenostmi s touto léčbou. Kontraindikováno je podání u pacientů s aktivní nebo recentně proběhlou virovou hepatitidou, elevací jaterních enzymů, závažným srdečním nebo psychiatrickým onemocněním. U pacientů léčených pro hypertenzi a diabetes mellitus by měl být pravidelně kontrolován krevní tlak a glykemie (5). Z vlastních zkušeností považujeme za vhodné během pulzů vysoko dávkovaných kortikoidů zajistit pacienty blokátory protonové pumpy (PPI), preventivní dávkou nízkomolekulárního heparinu a pravidelně kontrolovat hladinu kálie. Dávkovací schémata ani kumulativní dávky nebyly v posledních 20 letech jednotné. Doporučená celková kumulativní dávka metylprednisonu (8 g) se poprvé objevila v roce 2003, tehdy pro jednu

léčebnou kúru a rok (15). Stejná kumulativní dávka je součástí i posledních publikovaných doporučení, avšak s poznámkou celoživotní nepřekročitelnosti (5). Dávkovací schémata se postupně vyvíjela a celková kumulativní dávka se výrazně lišila mezi jednotlivými centry (4,5–12 g). S přibývajícím počtem studií je čím dál větší váha věnována bezpečnosti podávání vysoko dávkovaných kortikoidů (9). Nově je doporučen méně účinný, avšak bezpečnější protokol podávající 0,5 g metylprednisonu 1x týdně po 6 týdnů a v dalších 6 týdnech 0,25 g (kumulativní dávka 4,5 g). Toto schéma preferuje nižší riziko nejzávažnějších nežádoucích účinků před účinnějším schématem s kumulativní dávkou 7,5 g (16), které je doporučeno pouze pro pacienty postižené nejzávažnější formou EO, kde je také indikováno i jinak nedoporučované podání v několika po sobě následujících dnech. Konsekutivní podání kortikoidů ve 3 až 5 po sobě následujících dnech, což byla doposud běžná klinická praxe, již nyní není doporučováno na základě review zaměřeného na závažné nežádoucí účinky podávání glukokortikoidů (17).

Asi u 20–30 % pacientů není terapie první volby účinná, mluvíme o tzv. kortikorezistentní EO, a asi 10–20 % pacientů je ohroženo relapsem onemocnění po ukončení léčby. V tomto případě záleží na zkušenostech multidisciplinárního týmu, aby důkladně zhodnotil rizika a přínosy možných metod druhé volby, a vybral tak pro konkrétního pacienta nejvhodnější terapii. Jako léčba druhé linie je uváděno několik možností: podání další série kortikoterapie (pokud již nebyla překročena kumulativní dávka 8 g metylprednisonu), kombinace per os kortikoidů s cyklosporinem nebo radioterapie orbit, biologická léčba rituximabem a také je uvedena možnost „wait and see“ – kde se předpokládá, že onemocnění bude kopírovat „Rundleho“ křivku a jeho aktivita postupně vymizí (nicméně již započaté oční změny se budou fibrotizací měkkých tkání fixovat).

V našem centru máme dobré zkušenosti s podáním nízké dávky (100 mg) rituximabu jako terapie druhé volby (18). Jeho podání vychází ze série kazuistických sdělení. Dvě randomizované studie se standardní, vyšší dávkou rituximabu byly publikovány s rozporuplnými výsledky (19). Rozdíl mezi účinností této léčby autoři společného komentáře vysvětlují délkou trvání one-

mocnění, většinou zařazených pacientů a hladinou anti-rTSH (19). Je na místě zdůraznit, že rituximab může zhoršit průběh EO a vést k DON (Dysthyroid Optic Neuropathy), proto by neměl být podáván pacientům ohroženým postižením očního nervu (5). Podle našich zkušeností by důvodem progresu DON mohl být malý, resp. nulový antiedematózní efekt rituximabu v porovnání s glukokortikoidy. Redukce tlaku v orbitě je přitom základním předpokladem prevence DON.

Pro léčbu středně těžké EO s vyhaslou aktivitou je u pacientů, kde postižení vede k výraznému ovlivnění kvality života dle QoL dotazníku, doporučována chirurgická rehabilitativní terapie (dekomprese orbit, korekční a víčkové operace) (5).

### C. Těžká forma EO

Nejzávažnější – zrak ohrožující formu EO představuje tzv. DON, případně závažné postižení rohovky (expozční keratopatie) v důsledku exoftalmu a nedovírání víček (lagofthalmu). Pacientům s postižením zrakového nervu (DON) často chybí většina typických projevů klasické formy EO, což může vyústit v opožděné odhalení ohrožení zraku. Pro hodnocení DON se zdá být užitečné vyhodnocení otoku optického disku, poruchy

barvocitu, MR/CT hodnocení možného útoku optického nervu v apexu. Vyhodnocení nálezu VEP (Visual Evoked Potential) může pomoci se stanovením diagnózy DON, nicméně dostupnost a správná interpretace tohoto vyšetření je limitována pouze na specializovaná centra (20). Léčbou první volby v případě DON jsou vysoko dávkované kortikoidy i.v. (0,5–1,0g) po dobu 3 dnů, s opakováním za týden po prvním pulzu. Pokud tento postup nevede ke zlepšení EO, je indikována akutní dekomprese orbit. Biologická léčba (rituximabem) je zde kontraindikována.

### Závěr

Základním předpokladem úspěšné léčby EO je kvalitní diagnostika, počínající správným vyhodnocením postižení měkkých tkání orbity s následným „zaskórováním“ pacienta. Onemocnění zachycené v aktivní fázi obvykle velmi dobře reaguje na imunosupresivní terapii. Po progresu do fibrózních změn imunosupresivní terapie již především fixuje změny a je nutno zvážit indikaci chirurgických korekčních operací.

Léčba by měla volena na základě správného vyhodnocení aktivity onemocnění (CAS), závažnosti (EUGOGO) a vyhodnocení dopadu onemocnění na běžný život pacienta (dotazník QoL).

Terapeutická doporučení vycházejí z ověřené preference účinku kortikosteroidů. Z našeho pohledu zůstává nedoceněn přínos USG v diagnostice všech forem EO.

I poslední doporučené postupy bohužel mluví vágně o nutnosti navození eutyreoidního stavu. Pouze doporučený postup z USA zmiňuje přínos totální tyroidektomie k rychlému dosažení eutyreózy a následnému zlepšení EO.

Bohužel se stále v praxi setkáme s pacienty i s těžkou formou EO, kteří nejsou dostatečně poučeni o nutnosti absolutního zákazu kontaktu s cigaretovým kouřem.

*Poděkování:*

*Skupině EUGOGO za vytvoření a uveřejnění dotazníku kvality života.*

*(GRAVES' ORBITOPATHY QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE (GO-QoL), [www.eugogo.eu](http://www.eugogo.eu))*

*odb. as. Mgr. Pavel Kurfürst, Centrum pro výuku cizích jazyků, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci za pomoc s překladem GO-QoL*

*Podpořeno: MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892) - 87-62*

### LITERATURA

- Karhanova M, et al. Endokrinní orbitopatie z pohledu oftalmologa. Med praxi. 2013; 10(2): 68–71.
- Frysak Z, et al. [Endocrine orbitopathy - the topic still alive]. Vnitř Lek. 2016; 62(Suppl 3): 56–62.
- Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014; 21(5): 409–414.
- Salvi M, et al. Small dose of rituximab for graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. Arch Ophthalmol. 2012; 130(1): 122–124.
- Bartalena L, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016; 5(1): 9–26.
- Ross DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016; 26(10): 1343–1421.
- McLachlan SM, et al. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. Thyroid. 2013; 23(1): 14–24.

- Smith TJ, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. N Engl J Med. 2017; 376(18): 1748–1761.
- Campi I, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. Eur J Endocrinol. 2016; 175(3): R117–133.
- Terwee CB, et al. Interpretation and validity of changes in scores on the Graves' ophthalmopathy quality of life questionnaire (GO-QOL) after different treatments. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 54(3): 391–398.
- Tanda ML, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(4): 1443–1449.
- Eckstein A, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. Br J Ophthalmol. 2003; 87(6): 773–776.
- De Bellis A, et al. Time course of Graves' ophthalmopathy after total thyroidectomy alone or followed by radioiodine therapy: a 2-year longitudinal study. Endocrine. 2012; 41(2): 320–326.
- Bartalena L, et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. Clin En-

- docrinol (Oxf). 2016; 84(1): 115–120.
- Prummel MF, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. Eur J Endocrinol. 2003; 148(5): 491–495.
- Bartalena L, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(12): 4454–4463.
- Zang S, et al. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(2): 320–332.
- Karasek D, et al. Clinical and immunological changes in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy treated with very low-dose rituximab. Endocrinol Pol. In Print.
- Stan MN, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - lessons from randomized control trials. Eur J Endocrinol. 2017; 176(2): R101–R109.
- McKeag D, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. Br J Ophthalmol. 2007; 91(4): 455–458.

**Příloha 1. Dotazník Quality of Life, upraveno a přeloženo dle EUGOGO**

**ENDOKRINNÍ ORBITOPATIE (EO) DOTAZNÍK KVALITY ŽIVOTA (EO-QoL)**

VYHODNOCENÍ: ZRAKOVÉ FUNKCE (ZF)			
Do jaké míry Vás EO během minulého týdne omezila při provádění následujících činností?			
	ANO, značně (1 bod)	ANO, trochu (2 body)	NE, vůbec ne (3 body)
1) Jízda na kole (neumím jezdit na kole)			
2) Řízení auta (nemám řidičský průkaz)			
3) Pohyb po domově			
4) Pohyb mimo domov			
5) Čtení			
6) Sledování TV			
7) Koničky a volnočasové aktivity, např. ...			
8) Měl/a jste během minulého týdne pocit, že Vám EO v něčem brání?			
VYHODNOCENÍ: VZHLED (V)			
Následující otázky se týkají Vaší endokrinní orbitopatie (EO) obecně:			
	ANO, velmi (1 bod)	ANO, trochu (2 body)	NE, vůbec ne (3 body)
9) Máte pocit, že EO změnila Váš vzhled?			
10) Máte pocit, že se na Vás lidé na ulici kvůli Vaší EO upřeně dívají?			
11) Máte pocit, že na Vás lidé nepříjemně reagují kvůli Vaší EO?			
12) Máte pocit, že EO ovlivnila Vaše sebevědomí?			
13) Cítíte se společensky izolovaný/á kvůli Vaší endokrinní orbitopatii?			
14) Máte pocit, že má Vaše EO vliv na získávání přátel?			
15) Máte pocit, že se objevujete na fotografiích méně často než v době, kdy jste neměl/a EO?			
16) Snažíte se zakrýt změny Vašeho vzhledu způsobené EO?			