

# 葛瑞夫茲氏眼病變——Graves' Ophthalmopathy

鍾岳樺 游新 吳達仁

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部內分泌新陳代謝科

## 摘要

除了甲狀腺亢進以外，眼睛病變是葛瑞夫茲氏病 (Graves' disease) 最常見到的臨床病症，而且會造成病人視力及容貌損傷。葛瑞夫茲氏眼病變 (Graves' ophthalmopathy) 的種種臨床表現主要是因為 glycosaminoglycans (GAG) 的大量製造及堆積於眼球所造成。這個過程主要是因為 T 淋巴球經由附著分子 (adhesion molecules) 浸潤到眼球並釋放出許多 cytokines，進而刺激纖維母細胞增生及大量合成 GAG。T 淋巴球所辨識的抗原應該是甲狀腺和眼球所共有，而目前的研究發現這個抗原可能就是 TSH 受器 (TSH-receptor)。葛瑞夫茲氏眼病變的治療主要決定於疾病的嚴重度 (severity) 及活動度 (activity)。較嚴重的葛瑞夫茲氏眼病變才需要積極地治療；如果眼病變不嚴重，支持性療法通常就已足夠。目前葛瑞夫茲氏眼病變的治療方式主要有高劑量類固醇，放射治療以及眼球減壓手術。如果眼病變是處於活動期，以上的治療方式都可使用；如果眼病變是處於不活動期，則藥物及放射治療的效果不好，而以手術治療為主。目前有一些新發展的治療方法如 somatostatin analogs，靜脈注射免疫球蛋白 (IVIG)，cyclosporine，和 anticytokine therapy，但其療效仍有待進一步的評估。

關鍵詞：葛瑞夫茲氏病 (Graves' disease)

葛瑞夫茲氏眼病變 (Graves' ophthalmopathy)

## 前言

葛瑞夫茲氏病臨床表現會有甲狀腺亢進，眼睛病變，脛前黏液水腫。目前甲狀腺亢進在抗甲狀腺藥物，原子碘和手術的治療下，通常症狀會得到相當的改善。對於葛瑞夫茲氏眼病變的致病機轉，雖然近年有相當程度的瞭解，但是其中仍存在許多的疑問，而且治療成效也未能令人完全滿意。所以本篇文章將針對葛瑞夫茲氏眼病變的致病機轉，病程，臨床評估與治療方法，做一系列的整理以供大家參考。

## 臨床表現 1

葛瑞夫茲氏眼病變的臨床表現主要有下列幾種：

### 一、眼瞼變化

眼瞼變化是葛瑞夫茲氏病最常見的眼睛病變。病人往前看或往下看時，眼球上方

的眼白會露出來，這稱為眼皮上縮。最初病人可能自己不會覺得不舒服，只是外表上看起來好像病人在瞪人家。產生這種現象的原因主要是因為眼瞼上方的繆勒氏肌肉受到交感神經過度刺激，以及肌肉發炎而產生沾黏及纖維化所引起。

## 二、軟組織發炎

病人會有流淚，畏光，眼睛有異物感，以及眼後窩疼痛等症狀。這時我們可以看到病人有眼皮紅腫，結膜水腫或充血，眼瞼無法完全閉合，以及淚腺腫大。

## 三、凸眼

因為眼球周圍的眼窩是由骨頭組成，所以空間有限。當眼外肌肉及眼後脂肪組織體積增加時，眼睛就被往外推而引起凸眼。而當眼睛外凸程度超過正常上限 2mm 時，我們就稱之為凸眼。高加索人的眼睛外凸正常上限為 20mm，美國黑人為 22mm<sup>2</sup>，東方人為 16mm<sup>3</sup>。

## 四、眼外肌肉發炎腫大

病人的眼外肌肉如果有發炎腫大的現象，便會覺得眼睛運動受限，而且有複視的現象。這是因為淋巴細胞浸潤，導致纖維母細胞增生，眼球肌肉發炎水腫，更嚴重時肌肉會纖維化。所以眼睛看左，看右，看上，看下的功能會受到影響，特別是往上看的動作，因為下直肌最容易受影響。而因為兩邊肌肉受影響的程度不一致，所以看某一方向的時候會產生複視。

## 五、角膜受損

因為眼皮上縮以及眼球外凸導致眼瞼不易閉攏，所以淚水容易蒸發，濃度增高，而使得眨眼的頻率增加，角膜容易摩擦受傷，更嚴重時會引起角膜潰瘍，感染和破裂。

## 六、視神經受損

因為眼外肌肉腫大以及眼窩內結締組織體積增加而壓迫視神經導致視神經受損，病人會覺得視力減退或視野縮小。若無法早期發現視神經受損並加以治療，有 21% 病人的視力將無法恢復<sup>4</sup>。

## 致病機轉

葛瑞夫茲氏眼病變的種種臨床表現可以由眼外肌肉以及眼窩中的結締組織和脂肪組織體積增加來解釋。當我們作進一步的檢查時，可以發現結締和脂肪組織中堆積了大量的 glycosaminoglycans ( GAG )<sup>5</sup>。而 GAG 是一種親水性的大分子，由纖維母細胞所產生，可以吸附大量的水分子而使得組織體積增加。因為眼外肌肉以及眼窩中的結締組織和脂肪組織體積增加，將眼球往外推而形成了凸眼。眼外肌肉體積增加往後會壓迫視神經及血管，而導致視神經受損。眼睛肌肉因堆積大量 GAG 而水腫，發炎，甚至纖維化，使得眼睛肌肉運動失調，而產生複視。同時因為肌肉組織體積增加而壓迫靜脈回流，使得眼皮水腫，結膜水腫及充血。但是為何這些組織中的纖維母細胞會大量產生 GAG 呢？從病理學來看，這些眼球肌肉和眼球後組織除了有大量的 GAG 堆積外，還有許多免疫細胞浸潤，其中最主要的是 T 淋巴球<sup>6</sup>。而在 T 淋巴球聚集的周圍，可以發現許多 cytokines 的存在，如 IFN- $\gamma$ ，TNF- $\alpha$ ，IL-1 $\alpha$ <sup>7</sup>。有人作研究發現這些 cytokines 可以誘導

眼後纖維母細胞表現出 HLA-DR，熱休克蛋白 72 ( heat-shock protein-72 ) 和附著分子 ( adhesion molecule ) 8-10 。熱休克蛋白 72 會和 HLA-DR 相結合而將抗原呈現給 T 淋巴球辨認，附著分子則會吸引 T 淋巴球的浸潤。此外 cytokines 會刺激纖維母細胞合成及分泌 GAG，同時也會促進纖維母細胞增生 11。

所以葛瑞夫茲氏眼病變是一種自體免疫性疾病，有可能是病人體內攻擊甲狀腺濾泡細胞抗原的 T 淋巴球，辨認到眼球纖維母細胞上有共通的抗原。於是 T 淋巴球釋放 cytokines 到周邊組織，刺激纖維母細胞表現出 HLA-DR，熱休克蛋白 72 和附著分子，進一步吸引更多的 T 淋巴球浸潤。同時 cytokines 會刺激纖維母細胞增生及製造大量的 GAGs，引起眼球周邊結締組織及肌肉腫大，而產生凸眼，複視，視神經受損等等臨床症狀。

然而誰是甲狀腺和眼球共通的抗原呢？由於甲促素受器 ( TSH-receptor ) 是葛瑞夫茲氏病的自體抗原，所以它被認為有可能就是這個共通的抗原。經由 RT-PCR 可以在有眼病變的眼球組織中找到 TSH-R transcripts 12,13。此外也可以在眼球組織中找到 TSH-R variants 14。利用原位雜交法 ( in situ hybridization ) 也可以在纖維母細胞發現有甲促素受器的存在 15。所以甲促素受器目前認為最有可能是甲狀腺和眼球肌肉、眼球後結締組織的共通抗原。

另外有人發現眼病變的病人血中可以發現眼球肌肉抗原的抗體，找到的抗原有 64-kDa 抗原，63-kDa 鈣離子結合蛋白，53-kDa 蛋白，1D 蛋白等。所以有人就懷疑這些抗原會不會就是共通的抗原；不過因為這些抗原大部分都位於細胞內，不容易受到自體免疫的攻擊，所以有可能是眼球肌肉因發炎反應受損後，眼球細胞中的抗原暴露後引起抗體的產生。所以肌肉細胞抗原本身引起眼病變的可能性目前認為不大 16。

#### 自然病史

葛瑞夫茲氏病的病人發生眼病變的機率隨著測量的方法和定義的標準而有所不同；有人認為眼瞼變化只是甲狀腺亢進造成的結果，而不列入眼病變的定義中。所以研究發現如果排除只有眼瞼變化的病人，則眼病變的發生率為 10-25 %；如果將只有眼瞼變化的病人也列入，則發生率為 30-45 %。如果將臨床上沒有症狀，只有電腦斷層上有眼睛病變的人都列入，則發生率達到 70 %。而在所有眼病變的病人中，有嚴重眼病變的大概只佔了 3-5 %。如果年紀大的人發生眼病變會比年紀輕的人來得嚴重；男人發生眼病變會比女人來得嚴重；但是女人發生眼病變的機會則比男人高 17。

眼病變一開始會進展相當快速，大概六到二十四個月會達到最嚴重，之後會有一段穩定期，然後慢慢恢復，但通常無法回到病發前的程度。而其中眼瞼上縮很快就會消失，通常不會持續太久；軟組織發炎，如眼瞼水腫、結膜紅腫也是短時間的症狀，大部分的人在 1 到 5 年後就會消失；複視則不容易在短時間內消失，有 30-40 % 的人在經過一段時間後症狀能夠得到某種程度的改善；凸眼則是最不容易改善或消失。有人做過研究，對於眼病變不嚴重而未接受任何治療的病人追蹤一段時間後，發現其中有三分之二病人的眼病變會自然痊癒；而只有 15 % 病人

的眼病變會惡化 18。

而關於甲狀腺功能和眼病變的關係，有研究發現如果用抗甲狀腺藥物讓病人的甲狀腺功能保持在正常範圍，病人的眼病變有明顯的改善 19。同樣的有研究發現如果病人接受原子碘治療，則服用原子碘兩週後就給與甲狀腺素補充和直到出現甲狀腺功能低下才給甲狀腺素的兩組病人互相比較，前組病人眼病變惡化的比例較低 20。所以目前認為無論是甲狀腺功能亢進或是甲狀腺功能低下都會使眼病變惡化。甲狀腺亢進時，甲促素受體抗體 (TSH-R Ab) 增加；甲狀腺低下時，甲促素 (TSH) 增加；這兩者都會經由甲促素受器 (TSH-R) 進而惡化眼病變。所以治療葛瑞夫茲氏眼病變的重要原則就是保持甲狀腺功能正常。

#### 臨床評估

葛瑞夫茲氏眼病變的處理決定於兩項重要的臨床評估，嚴重度和活動度。我們由眼病變的自然病史知道，不嚴重的眼病變大部分會自然痊癒，所以臨床上對於輕微的眼病變只給予症狀治療；對於嚴重的眼病變才會積極地加以治療。至於眼病變的嚴重程度如何定義，目前沒有一定的定論，而比較傾向由視神經病變，複視以及凸眼這三項症狀來評估眼病變的嚴重程度 21。

而根據目前對於眼病變自然病史的瞭解，我們發現眼病變的嚴重度和活動度是不同步的；眼病變一開始嚴重度和活動度都高，之後當活動度下降時，眼病變的各種症狀卻尚未完全恢復，所以嚴重度尚高。所以一個病人可能有嚴重的眼病變，但疾病的活動度卻相當的低。活動度高的眼病變給於積極的藥物治療，效果會相當的不錯；相對的，活動度低的眼病變如果給於積極的藥物治療，效果會不好，而且還要承擔藥物副作用的危險，所以最好以開刀治療。評估眼病變的活動度對於我們決定用何種方式來治療眼病變相當有幫助。

至於如何去評估眼病變的活動度呢？Mourits 曾提出臨床活動分數 (clinical activity

score, CAS )，其中包含十項，每項各算一分：1. 眼球或眼球後有壓痛感；2. 眼球向上，向旁，向下看時有疼痛感 3. 眼皮紅；4. 結膜泛紅；5. 結膜積水；6. 肉阜腫；7. 眼皮腫；8. 最近 1 至 3 個月眼凸增加 2mm 以上；9. 最近 1 至 3 個月視力減退；10. 最近 1 至 3 個月眼球活動程度減少 5 度以上。CAS 越高則代表活動性可能越強；他發現 CAS 大於 4 分以上，則對藥物治療的反應不錯 22, 23。

Prummel 則使用 A-mode 超音波來測量眼球肌肉反射度。他發現眼病變的病人的眼球肌肉反射度比正常人低；對藥物反應好的病人的眼球肌肉反射度比反應不好的病人低。而他更發現眼球肌肉反射度如果小於 40%，則有 73% 的病人對藥物治療反應不錯 24。

Kahaly 發現如果病人眼病變的活動性高的話，則血漿及尿液中的 GAG 濃度會上升；而且如果病人經過免疫抑制治療有反應的話，則血漿及尿液中的 GAG 會下降 25。也有人發現如果眼病變活動性高的話，眼球核磁共振的 T2 relaxation time 會延長；同樣如果病人經過免疫抑制治療有反應的話，則延長的 T2 relaxation time 會縮短 26。另外有人發現眼病變的病人去做 octreoscan 的檢查，活動性高比活

動性低的病人眼球會吸收較多的 octreotide；如果經過治療有效的話，octreotide 吸收便會下降 27, 28。

所以總括來說，如果病人有嚴重的眼病變，則評估活動度就相當的重要。如果活動度高，可以預期病人對內科藥物治療會有不錯的反應；如果活動度不高，可以預期病人對藥物反應會不好，則這類病人就比較適合手術治療。

#### 治療方式

##### 非嚴重眼病變

對於並不嚴重眼病變的病人，只要給於簡單的症狀治療。如果病人畏光，可以建議病人戴太陽眼鏡；眼睛有異物感，可以給于人工淚液或藥膏；眼皮上拉的病人，可以給乙型阻斷劑藥水；眼睛腫脹的病人，可以建議晚上睡覺時將枕頭墊高；如果病人有輕微的複視，可以戴稜鏡加以校正；控制甲狀腺功能在正常範圍，避免甲狀腺亢進或甲狀腺低下；有抽煙的病人要勸病人戒煙；最重要的是要向病人解釋他的眼病變惡化的機會非常低，而且自然痊癒的機會很大。

##### 嚴重眼病變

對於嚴重的眼病變，目前最主要的治療方式有腎上腺皮質類固醇，電療和手術。活動度不高的眼病變對前兩者反應不好，最好以手術治療。

#### 一、腎上腺皮質類固醇

由致病機轉我們瞭解葛瑞夫茲氏眼病變是一種自體免疫疾病，所以我們利用腎上腺皮質類固醇的抗發炎和免疫抑制的作用來治療眼病變。它可以抑制免疫細胞的作用而降低 cytokines 的釋放，進而減少纖維母細胞製造及分泌 GAG，達到治療眼病變的效果。類固醇對於軟組織發炎以及視神經受損的效果不錯；而對於凸眼的效果便不太理想。

給于腎上腺皮質類固醇的途徑有三種，分別為口服，靜脈注射和局部注射。一般口服的劑量為每天 40-100mg，每一至二星期減少 5-10mg，整個療程需要好幾個月，而口服類固醇有效的比例為 65% 29。研究發現靜脈注射比口服類固醇更有效，而且病人在注射藥物 24 小時以後便會覺得症狀有改善，一般的劑量為每天 methylprednisolone 0.5-1g，連續三天，有效的比例約為 75% 30。但是因為必須長期使用類固醇，因此會產生許多副作用：如醫源性庫欣氏症，糖尿病，骨質疏鬆症，高血壓，消化性潰瘍，感染等問題。於是有人便想用局部施打類固醇，注射在眼後或結膜下，來避免這些副作用，但是發現局部注射效果並不理想 31。

#### 二、眼球外部電療

眼球外部電療主要是利用其抗發炎的作用以及淋巴球對電療的高敏感度來抑制免疫反應，同時可以減少眼球的纖維母細胞製造 GAG。一般的劑量是每個眼睛 20Gy,在二個星期內以每天 2Gy 分十次給與，有效的比例約為 60% 32。同樣的它對於軟組織發炎以及視神經受損的效果較好；對凸眼的效果不理想。它的副作用是使眼球的發炎症狀短暫地加劇。而電療和腎上腺皮質類固醇一樣，對於活動度高的或最近惡化的眼病變的治療效果比較好。

#### 三、腎上腺皮質類固醇合併眼球外部電療

有人做研究發現如果將類固醇合併眼球外部電療來治療眼病變會比單獨使用類固醇或電療來的有效 33。電療會加強類固醇的效果，而類固醇會延長電療的成效。此外類固醇能夠防止電療所引起的一些短暫加劇的眼球發炎症狀；而電療可以減少當類固醇減量時眼病變復發的機率。

#### 四、手術

眼窩減壓手術主要是移除眼球內側和外側的骨頭以增加眼球周圍的空間，所以對於對於凸眼和視神經受損特別有效。但是眼窩減壓手術對於複視就沒有幫助，這時就需要用眼外肌肉手術來改善複視。但是眼外肌肉手術在眼病變處於活動期時不適宜實行，必須等眼病變已變成不活動後 4-6 個月及眼球肌肉纖維化後再實行。而且必須在眼窩減壓手術之後才做，因為如果先做眼外肌肉手術再去做眼窩減壓手術，會使得眼軸改變，而使得之前的眼外肌肉手術失去效果。另外對於眼皮上拉可以用眼皮手術來改正眼皮位置，增加美觀，及避免角膜潰瘍。而且如果眼窩減壓和眼外肌肉手術有必要實行的話，眼皮手術必須在前兩項手術之後再做。

#### 五、Somatostatin analogs

世界上最早使用 somatostatin analog，octreotide 來治療眼病變的是台大的張天鈞教授 34。後來陸陸續續有許多研究發現 octreotide 治療眼病變效果的確不錯，但是比起類固醇的話就比較差 35-37。而且這些研究的病人數太少，所以未來還需要更大型的研究來證實 octreotide 的效果。而 somatostatin analog 治療眼病變的病理機轉，可能是 octreotide 和浸潤在眼球後的 T-淋巴球相結合，抑制 T-淋巴球釋放 cytokines，而使得纖維母細胞不會大量生產 GAG。另外 octreotide 也可以抑制眼球 IGF-1 的產生，而減少 GAG 的製造，因此有治療效果。而 octreotide 的缺點是半生期短，必須每天施打三次，所以目前已經有長效型的 octreotide 上市 38；另一個缺點就是價格太貴了。

#### 六、靜脈注射免疫球蛋白

靜脈注射免疫球蛋白在治療許多自體免疫疾病都有不錯的效果，而因為葛瑞夫茲氏眼病變是一種自體免疫疾病，所以許多研究想用免疫球蛋白來治療葛瑞夫茲氏眼病變，發現效果不錯 39,40。不過因為這些研究病人數都不多，所以未來還需要大型的研究來證實它的效果。免疫球蛋白的副作用不大，但是因為它是血液製劑，所以使用上仍須小心。它的另一個缺點也是價格太貴。

#### 七、Cyclosporine

目前研究結果發現用 cyclosporine 來治療眼病變效果並不好，所以現在並不建議單獨用 cyclosporine 來治療眼病變 41。不過有人發現如果將 cyclosporine 和低劑量類固醇並用，會比單獨用類固醇效果來的好 42。

#### 八、Colchicine

因為 colchicine 是有效的抗消炎的藥物，所以已有人嘗試用它來治療眼病變；在一個小型的研究發現 colchicine 對於眼病變的軟組織發炎反應不錯 43，不過未來仍需要更多更大型的研究來證實它的效果。

## 九、Anticytokine therapy

因爲 cytokines 在眼病變的致病機轉中佔了重要的角色，所以有人嘗試用 anticytokine therapy 來治療眼病變。而這些 anticytokine therapy 包括 cytokine 受體阻斷劑、cytokine 單株抗體等。在實驗室中發現 cytokines 阻斷劑可以抑制人體眼球纖維母細胞合成 GAG44；但目前缺乏人體試驗的資料。同樣的，關於 anticytokine therapy 未來需要更多的研究來確定它的安全性和成效。

### 結語

葛瑞夫茲氏眼病變是葛瑞夫茲氏病人常見到的現象，雖然大部分的病人眼病變的程度並不嚴重，而且大都會自然痊癒，但是對於病人的生活品質、外觀和心理上都有不小的影響。目前對於眼病變的致病機轉雖然還未完全明瞭，但已經有相當大的進展；因此治療方式目前雖然仍未有所突破，但有許多研究中新的治療方法值得我們期待。

### 參考文獻

1. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14:747-93.
2. Migliori ME, Gladstone GJ. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults. *Am J Ophthalmol* 1984;98:438-42.
3. Amino N, Yuasa T, Yabu Y, Miyai K, Kumahara Y. Exophthalmos in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1232-4.
4. Trobe JD. Optic nerve involvement in dysthyroidism. *Ophthalmology* 1981; 88:488-92.
5. Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329:1468-75.
6. Davies TF. Seeing T cells behind the eye. *Eur J Endocrinol*. 1995;132:264-5.
7. Heufelder AE, Bahn RS. Detection and localization of cytokine immunoreactivity in retroocular connective tissue in Graves' ophthalmopathy. *Eur J Clin Invest* 1993;23:10-17.
8. Heufelder AE, Wenzel BE, Bahn RS. Cell surface localization of a 72 kilodalton heat shock protein in retroocular fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:732-6.
9. Heufelder AE, Goellner JR, Wenzel BE, Bahn RS. Immunohistochemical detection and localization of a 72-kilodalton heat shock protein in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:724-31.
10. Heufelder AE, Bahn RS. Modulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) by cytokines and Graves' IgGs in cultured Graves' retroocular fibroblasts. *Eur J Clin Invest* 1992;23:10-7.
11. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA, Cheavens M. Stimulation of glycosaminoglycan

- accumulation by interferon $\gamma$  in cultured retroocular fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1169-71.
- 12.Heufelder AE, Dutton CM, Sarkar G, Donovan KA, Bahn RS. Detection of TSH receptor mRNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermopathy. *Thyroid* 1993;3:297-300.
- 13.Mengistu M, Lukes YG, Nagy EV, et al. TSH receptor gene expression in retroocular fibroblasts. *J endocrinol Invest* 1994;17:437-41.
- 14.Paschke R, Metcalfe A, Alcalde L, Vassart G, Weetman A, Ludgate M. Presence of non-functional thyrotropin receptor variant transcripts in retroocular and other tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1234-8.
- 15.Wu SI, Yang CS, Wang HJ, Liao CI, Chang TJ, Chang TC. Demonstration of thyrotropin receptor mRNA in orbital fat and eye muscle tissues from patients with Graves' ophthalmopathy by in situ hybridization. *J Endocrinol Invest* 1999;22:289-95.
- 16.McGregor AM. Has the target autoantigen for Graves' ophthalmopathy been found? *Lancet* 1998;352:595-6.
- 17.Kendall-Taylor P, Perros P. Clinical presentation of thyroid associated orbitopathy. *Thyroid* 1998;8:427-8.
- 18.Perros P, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:423-5.
- 19.Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Amelioration of eye change of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:185-9.
- 20.Tallstedt L, Blomgren H, Lundell G, Taube A. Early thyroxine substitution reduces the occurrence of Graves' ophthalmopathy after I-131 therapy for hyperthyroidism. *Thyroid* 1992; 2: S4 (Abstract).
- 21.Luigi B, Aldo P, Claudio M. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21:168-99.
- 22.Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989;73:639-44.
- 23.Mourits Mp, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:9-14 .
- 24.Prummel MF, Suttorp-Schulten MSA, Wiersinga WM, Verbbdk AM, Mourits MP, Koornneef L. A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1993;100:556-61.
- 25.Kahaly G, Forster G, Hansen C. Glycosaminoglycans in thyroid eye disease.



Thyroid 1998;8:429-32.

26.Utech CJ, Khatibnia U, Winter PF, Wulle KG. MR T2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1995;5:185-93.

27.Kahaly G, Diaz M, Hahn K, Beyer J, Bockisch A. Indium-111-pentetreotide scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *J Nucl Med* 1995;36:550-4.

28.Gerding MN, von der Zan FM, van Royen EA, et al. Octreotide-scintigraphy is a disease-activity parameter in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:373-9.

29.Kahaly G, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996;106:197-202.

30.Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2001;24:152-8.

31.Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27:33-42.

32.Bartalena L, Marcocci C, Manetti L, et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1998;8:439-41.

33.Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high-dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than orbital radiotherapy alone: results of prospective study. *J Endocrinol Invest* 1991;14:853-60.

34.Chang TC, Kao SCS, Huang KM. Octreotide and Graves' ophthalmopathy and pretibial myxoedema. *Br Med J* 1992;304:1444.

35.Krassas GE. Somatostatin analogues in the treatment of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:443-5 .

36.Kung AWC, Michon J, Tai KS, Chan FL. The effect of somatostatin vs. corticosteroid in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1996;6:381-4.

37.Uysal AR, Corapcioglu D, Tonyukuk VC, et al. Effect of octreotide treatment on Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol* 1999;46:573-7.

38.Krassas GE, Kaltsas T, Dumas A, Pontikides N, Tolis G. Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol* 1997;136:416-22.

39.Kahaly G, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol* 1996;106:197-202.

40.Baschieri L, Antonelli A, Nardi S, et al. Intravenous immunoglobulin vs.

- corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1997;7:579-85.
41. Prummel MF, Mourits MPh, Berghout A, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989;321:1353-9.
42. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, et al. Cyclosporin and prednisone vs. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy. 1986;16:415-22.
43. Stamato FJC, Manso PG, Maciel JR, Wolosker AMB, Maciel RMB, Furlanetto RP. Colchicine as a new option for the clinical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Proceedings of the VIth International Symposium on Graves' Ophthalmopathy, Amsterdam 1998; 22 (Abstract).*
44. Tan Gh, Duttyon CM, Bahn RS. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist and soluble IL-1 receptor inhibit IL-1-induced glycosaminoglycan production in cultured human orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:449-52.

### Graves' Ophthalmopathy

Yueh-Hua Chung, Eugene-Hsin Yu, and Ta-Jen Wu

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,  
National Cheng Kung University Hospital

Graves' ophthalmopathy is the most frequent extrathyroidal manifestation and it is potentially disfiguring and sight-threatening. The clinical manifestations of Graves' ophthalmopathy result largely from overproduction of glycosaminoglycans (GAG) within the orbit. This process is likely to be driven by T cells that access and infiltrate the orbital space via certain adhesion molecules, and release various cytokines capable of stimulating cell proliferation, GAG synthesis and the expression of immunomodulatory molecules in retroocular fibroblasts. The TSH-receptor (TSH-R) is probably a shared antigen by the thyroid and the orbit. Management of Graves' ophthalmopathy depends on its severity and activity. In severe form of the disease, aggressive measures are required. If the disease is active, high-dose glucocorticoids, orbital radiotherapy, or orbital decompression represent the mainstay of treatment. Established treatments are glucocorticoids, orbital radiotherapy, orbital decompression. Novel treatments such as somatostatin analogs or IVIG are under evaluation. ( *J Intern Med Taiwan* 2002; 13:79 -85 )