

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Corneal lesions in case of endocrine ophthalmopathy: prevention and treatment

Ligita Bepalovaitė¹, Karolina Buožytė¹, Gabrielė Baltrūnaitė¹, Rasa Liutkevičienė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

²Department of Ophthalmology, Kaunas University of Medicine, Kaunas, Lithuania, Institute of Neuroscience, Laboratory of Ophthalmology, Kaunas University of Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

Graves' ophthalmopathy, thyroid - eye disease or orbitopathy associated with the activity of the thyroid gland is an immune mediated inflammatory disorder involving soft tissues (periorbital edema, conjunctival swelling), eyeball protrusion (frontal displace of the eye), double vision (diplopia), corneal damage and compression of the optic nerve. Graves' ophthalmopathy is the most common and important extrathyroid expression of Graves' disease. Greives' ophthalmopathy is divided into three types: non-infiltration, infiltration, ophthalmopathy. The clinic is characterized by general symptoms of Graves' disease: rapid and irregular heart rhythm, frequent defecation, enlarged thyroid gland, heat loss, nervousness, irritability, fatigue, shaking hands, weight loss. Also, symptoms of Graves' ophthalmopathy: severe eye pain, blurred vision, bulging eyes, corneal opacity, lagophthalmus, bright or swollen disc of the optic nerve. Treatment is based on the severity and activity of Graves' ophthalmopathy. For those with vision-threatening ophthalmopathy, first-line treatment is immunosuppressive or anti-inflammatory, but if the response is poor or the disease is inactive, immediate surgical intervention is required. Treatment of corneal changes: it is advisable to use topical ointments and antibiotics frequently (every hour). If these and other measures, such as instillation of topical ointments or antibiotics, are not sufficient to prevent corneal ulceration and perforation, temporary measures are needed to improve the closure of the eyelids. These include blepharorrhaphia, tarzoraphy, eyelid adhesion, amniotic membranes, and botulinum toxin. When dealing with an acute situation, it is necessary to constantly improve the closure of the eyelids. A corneal transplant may also be needed. Tarzoraphy is the joining of part or all of the upper and lower eyelids in such a way as to close the eye partially or completely. This procedure is used temporarily to heal the cornea or to protect it during a period of illness. This procedure can also be used for a longer period when the cornea needs to be protected from the risk of long-term damage. The amniotic membrane has anti-inflammatory and antimicrobial properties and the least immunogenicity, which is useful in the treatment of the eye. The main prevention method is the elimination of risk factors. Databases reviewed: Pubmed, Medscape, UpToDate.

Keywords: Graves' ophthalmopathy, corneal damage, corneal treatment, prevention.

Ragenos pažeidimas sergant endokrinine oftalmopatija: prevencija ir gydymas

Ligita Bespalovaitė¹, Karolina Buožytė¹, Gabrielė Baltrūnaitė¹, Rasa Liutkevičienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų akių ligų klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto, Neuromokslų Instituto, Oftalmologijos laboratorija, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Greivso oftalmopatija, skydliaukės - akių liga arba su skydliaukės veikla susijusi orbitopatija yra imunomedijuotas uždegiminis sutrikimas, įtraukiantis minkštuosius audinius (periorbitalinė edema, junginės paburkimas), akies obuolio išverstakumą (priekinis akies pasislinkimas), ekstraokulinių raumenų pakenkimą, sukeltą dvejinimąsi (diplopiją), ragenos pažeidimus ir regos nervo suspaudimą. Greivso oftalmopatija yra dažniausia ir svarbiausia Greivso ligos ekstratiroidinė išraiška. Greivso oftalmopatija skirstoma į tris tipus: paprastąją (neinfiltracinę), pabrinkiminę (infiltracinę), oftalmomiopatiją. Klinikai būdingi bendri hipertirozės simptomai: greitas ir nereguliarus širdies ritmas, dažnas tuštinimasis, padidėjusi skydliaukė, šilumos netoleravimas, nervingumas, irzlumas, nuovargis, rankų drebėjimas, svorio kritimas; taip pat ir Greivso oftalmopatijos simptomai: stiprus akių skausmas, neryškus matymas, iššokusios akys, ragenos neskaidrumas, lagoftalmas, ryškus ar paburkęs regos nervo diskas. Gydymas yra parenkamas pagal Greivso oftalmopatijos sunkumo ir aktyvumo laipsnį.

Turintiems regai grėsmingą oftalmopatiją, pirmosios eilės gydymas yra imunosupresinis ar priešuždegiminis, tačiau jei atsakas yra blogas arba liga neaktyvi, būtina nedelsiant atlikti chirurginę intervenciją. Ragenos pokyčių gydymas: tikslinga dažnai (kas valandą) vartoti vietinius tepalus ir antibiotikus. Jei šių ir kitų priemonių, pavyzdžiui, vietinių tepalų ar antibiotikų lašinimo, nepakanka ragenos išopėjimui ir perforacijai išvengti, būtinos laikinos priemonės akių vokų užvėrimui pagerinti. Tai apima blefarorafiją, tarzorafiją, vokų klijavimą, amniono membranų ir botulino toksino taikymą. Suvaldžius ūmią situaciją, būtina nuolat gerinti akių vokų užvėrimą. Gali prireikti ir ragenos persodinimo. Tarzorafija - tai dalies ar visų viršutinių ir apatinių vokų sujungimas taip, kad dalinai arba visiškai vokai dengtų akį. Laikiniai ši procedūra naudojama išgydyti ragenai arba jai per ligos laikotarpį apsaugoti. Taip ši procedūra gali būti taikoma ir ilgesniam laikotarpiui, kuomet reikia apsaugoti rageną nuo ilgalaikio pažeidimo pavojaus. Amniono membrana naudojama ragenai apsaugoti ir gydyti. Ji susideda iš trijų sluoksnių: epitelio, pamatinės membranos ir stromos. Amniono membrana turi priešūždegiminių ir antimikrobinių savybių ir mažą imunogeniškumą, kuris yra naudingas gydant akį. Pagrindinis prevencijos būdas yra endokrininę oftalmopatiją koreguojamų rizikos veiksnių šalinimas. Apžvelgtos duomenų bazės: Pubmed, Medscape, UpToDate.

Raktažodžiai: Greivso oftalmopatija, ragenos pažeidimas, ragenos gydymas, prevencija

Įvadas

Greivso oftalmopatija, skydliaukės - akių liga arba su skydliaukės veikla susijusi orbitopatija yra imunomedijuotas uždegiminis sutrikimas, įtraukiantis minkštuosius audinius (periorbitalinė edema, junginės paburkimas), akies obuolio išverstakumą (priekinis akies pasislinkimas), ekstraokulinių raumenų pakenkimą sukelti dvejiniama (diplopija), ragenos pažeidimus ir regos nervo suspaudimą [1]. Greivso oftalmopatija yra dažniausia ir svarbiausia Greivso ligos ekstratiroidinė išraiška [2]. Ši būklė paprastai pasireiškia pacientams, sergantiems hipertiroziniu autoimuniniu tiroiditu, tačiau kartais gali pasireikšti pacientams, sergantiems eutiroidiniu ar hipotiroidiniu autoimuniniu tiroiditu [3]. Greivso oftalmopatijos dažnis yra 16 moterų arba 3 vyrai 100 000 žmonių per metus [4].

Greivso liga yra autoimuninis sutrikimas, kuomet randami autoantikūnai prieš tirotropinio hormono (TTH-R) receptorių. Nustatytas ryšys tarp skydliaukės stimuliuojančių antikūnų ir išverstakumo, o taip pat antikūnų, slopinančių TTH prisijungimą prie TTH receptorių. Skydliaukės stimuliuojantys antikūnai nustatomi apie 95 proc. sergančiųjų Greivso oftalmopatijomis [5].

Šios literatūros apžvalgos tikslas yra pateikti išsamią informaciją apie ragenos pažeidimus, sergant endokrinologine oftalmopatija, prevenciją ir gydymą. Taip pat ir apžvelgti šios ligos valdymo gaires.

Etiologija ir epidemiologija

Greivso liga, kaip ir dauguma autoimuninių ligų, pasireiškia žmonėms, turintiems šeiminei anamnezę. Labiau būdinga yra monozygotiniams dvyniams, nei dizigotiniams. Įtakos turi ir aplinkos veiksniai, tokie kaip stresas, rūkymas, infekcija, jodo poveikis, gimdymai, taip pat gali pasireikšti po labai aktyvios antiretrovirusinės terapijos [6].

Greivso liga yra dažniausia hipertirozės priežastis, sukelti 60–80% hipertirozės atvejų. Bendras hipertirozės paplitimas Jungtinėse Amerikos Valstijose yra 1,2%, o dažnis yra nuo 20/100 000 iki 50/100 000. Dažniausiai tai būna 20-50 metų žmonėms. Greivso liga dažniau serga moterys, nei vyrai. Moterų ir vyrų rizika viso gyvenimo metu yra atitinkamai 3% ir 0,5% [6].

Patofiziologija

Greivso ligą sukelia skydliaukės stimuliuojantis imunoglobulinas, dar vadinamas skydliaukės stimuliuojančiu antikūnu. B limfocitai pirmiausia sintetina skydliaukės stimuliuojantį imunoglobuliną skydliaukės ląstelėse, tačiau jis taip pat gali būti sintetinas limfmazgiuose ir kaulų čiulpuose. B limfocitus stimuliuoja T limfocitai, kuriuos antigenas „įjautrina“ skydliaukėje. Skydliaukės stimuliuojantis imunoglobulinas jungiasi su skydliaukės stimuliuojančio hormono receptoriais ant skydliaukės ląstelių membranos ir stimuliuoja skydliaukės stimuliuojančio hormono veikimą. Tai skatina skydliaukės hormonų sintezę ir skydliaukės augimą, sukelia hipertirodizmą ir tiromegaliją [7].

Keletas aplinkos veiksnių, įskaitant nėštumą (daugiausia po gimdymo), jodo perteklių, infekcijas, emocinį stresą, rūkymą ir alfa interferoną, sukelia imuninį atsaką į jautrius genus ir galiausiai sukelia Greivso ligą.

Greivso orbitopatiją (oftalmopatiją) sukelia uždegimas, ląstelių proliferacija ir padidėjęs akies raumenų bei retroorbitinių jungiamųjų ir riebalinių audinių išvešėjimas dėl skydliaukės stimuliuojančių antikūnų ir citotoksinių T limfocitų išskiriamų citokinų poveikio. Šie citokinai ir skydliaukės stimuliuojantys antikūnai suaktyvina periorbitinius fibroblastus ir preadipocitus, sukeldami hidrofilinių glikozaminoglikanų perteklių ir retroorbitinių riebalų augimą.

Glikozaminoglikanai sukelia raumenų paburkimą, sulaikydami vandenį. Šie pokyčiai sukelia proptozę, diplopiją, ir periorbitinę edemą. Negydoma, ilgainiui sukelia negrįžtamą raumenų fibrozę [8].

Kitų retų Greivso ligos pasireiškimų, tokių kaip pretibialinė miksedema ir skydliaukės akropachija, patogenezė yra menkai suprantama ir manoma, kad tai yra dėl citokinų sukeltos fibroblastų stimuliacijos. Manoma, kad daugelis hipertireozės simptomų, tokie kaip tachikardija, prakaitavimas, drebulys, voko atsilikimas ir spoksojimas, yra susiję su padidėjusiu jautrumu katecholaminui [8].

Rizikos veiksniai

1. Lytis ir kilmė. Moterys Greivso liga serga santykiu 2:1 dažniau nei vyrai [9]. Vyrai sergantys Greivso liga turi tokią pačią Greivso oftalmopatijos išsivystymo riziką [10]. Taip pat vyrams Greivso oftalmopatija dažnai būna sunkesnės formos ir pasireiškia vyresniame amžiuje nei moterims [11]. Greivso oftalmopatijos paplitimas skirtingas ir tarp etninių grupių, azijiečiam tikimybė susirgti šia liga yra mažesnė nei europiečiams [12].
2. Genetika. Greivso ligą sukelia antitirotropino receptorių antikūnai. Tyrimai rodo, kad kliniškai akivaizdi Greivso oftalmopatija yra 25–50% pacientų, sergančių Greivso hipertireoze [13]. Autoimuninės skydliaukės ligos buvimas yra būtinas, bet nepakankamas Greivso oftalmopatijos vystymuisi [14]. Kad tarp Greivso oftalmopatijos ir Greivso ligos gali būti bendra etiologija, rodo glaudus laiko ryšys tarp abiejų atsiradimo, nepriklausomai nuo to, kuris įvyksta pirmasis, 80% sergančių pacientų liga išsivysto per 18 mėnesių [15]. Tyrimai buvo sutelkti į imunomoduliuojančius genus, įskaitant žmogaus leukocitų antigeną-DR3, citotoksinio T limfocitų antigeną, interleukino-

1 citokinų šeima; IL-23 receptorius, CD40, baltymų tirozino fosfatazė, T ląstelių receptoriaus β grandinę, naviko nekrozės faktorius- β ir įvairius su imunoglobulinu susijusius genus. Be to, dėl įrodymų, kad esant Greivso oftalmopatijai orbitoje sustiprėja tiek tirotropino receptorių ekspresija, tiek naujų riebalų ląstelių vystymasis [16].

3. Mechaniniai veiksniai. Kaulinės orbitos ribos riboja uždegiminių audinių užpakalinę plėtrą esant Greivso oftalmopatijai orbitoje. Todėl padidėjęs orbitos riebalų ir papildomo raumens tūris gali sukelti poslinkį. Tuomet reikia atlikti orbitos dekompresiją, siekiant palengvinti intraorbitalinį spaudimą. Remiantis anatomija, pacientai sergantys Greivso oftalmopatija, turi platesnę šoninės orbitos sienos kampą nei įprastai [17]. Individualūs orbitos kontūro, venų ar limfagyslių anatominiai pokyčiai gali paskatinti kai kuriems pacientams, sergantiems Greivso liga, didesnę polinkį į kliniškai reikšmingą Greivso oftalmopatijos išsivystymą arba gali paaiškinti asimetrinį akių pakenkimą [18].
4. Tabako rūkymas. Rūkymas - rizikos veiksnys, labiausiai susijęs su Greivso oftalmopatijos išsivystymu arba būklės pablogėjimu [19]. Daugiau nei 40% rūkančiųjų išsivysto arba pablogėja Greivso oftalmopatijos būklė, o tai beveik dvigubai daugiau nei nerūkantiems [20]. Greivso oftalmopatijos rizika, susijusi su aktyviu rūkymu, yra proporcinga per dieną surūkytų cigarečių skaičiui, o buvę rūkaliai turi mažesnę riziką nei dabartiniai rūkaliai. Europos šalyse. Nustatyta didelė dalis oftalmopatijos atvejų (52 proc.) jaunesniems nei 10 metų vaikams (tikėtina, kad jie rūko pasyviai) tose šalyse, kuriose rūkymas paplitęs > 25% gyventojų. Priešingai, tose šalyse, kur rūkymo paplitimas yra mažesnis, jaunesnių nei 10 metų

vaikų oftalmopatijos pasireiškimo procentas yra mažesnis (19%) [21].

5. Skydliaukės funkcijos sutrikimas. Įrodyta, kad tiek hiper-, tiek hipotirozė yra susijusi su padidėjusia rizika vystytis ar pablogėti Greivso oftalmopatijai [22].
6. Skydliaukę stimuliuojančio hormono receptorių antikūnai. Stimuliuojantys autoantikūnai suaktyvina skydliaukę stimuliuojančio hormono receptorių skydliaukės folikulinėse ląstelėse, dėl ko atsiranda skydliaukės hiperplazija ir nereguluojama skydliaukės hormonų gamyba ir sekrecija. Glaudus klinikinis ryšys tarp Greivso hipertirozizmo ir oftalmopatijos rodo imunoreaktyvumą prieš skydliaukę stimuliuojančio hormonų

receptorius, esantį tiek skydliaukėje, tiek orbitoje [23].

7. Tiroksino ir trijodtironino kiekis. Cirkuliuojantis trijodtironinas (T3) arba tiroksinas (T4) taip pat gali būti susijęs su oftalmopatija [24].

Klasifikacija

Greivso oftalmopatija skirstoma į tris tipus: paprastąją (neinfiltracinę), pabrinkiminę (infiltracinę), oftalmomiopatiją. Atsižvelgiama į akių pokyčius: minkštųjų audinių pakitimus (vokų, junginių paburkimą ir paraudimą), išverstakumą, akispūdį, ragenos būklę, akių judesius, regėjimą ir regos nervo būklę. Šiuo atveju palyginama ragenos būklė, sergant skirtingų tipų Greivso oftalmopatija [5]. (1 lentelė)

1 lentelė. Ragenos būklė, sergant skirtingų tipų Greivso oftalmopatija

	Paprastoji (neinfiltracinė)	Pabrinkiminė (infiltracinė)	Oftalmomiopatija
Ragena	Nėra pakitimų	Nėra pakitimų. Sumažėjęs jautrumas. Infiltratai. Prakiurimas.	Nėra pakitimų. Sumažėjęs jautrumas. Infiltratai. Prakiurimas.

Klinika

Bendri hipertirozės simptomai [25]:

1. Greitas ir nereguliarus širdies ritmas
2. Dažnas tuštinimasis
3. Padidėjusi skydliaukė
4. Šilumos netoleravimas
5. Nervingumas ir irzlumas
6. Nuovargis ir raumenų silpnumas
7. Rankų drebėjimas
8. Miego sutrikimai
9. Svorio kritimas
10. Miksedema
11. Greivso dermatopatija
12. Greivso oftalmopatija

Greivso oftalmopatijos simptomai (2 lentelė):

2 lentelė. Greivso oftalmopatijos simptomai

Stiprus akių skausmas
Svetimkūnio pojūtis
Neryškus matymas, kuris neišnyksta mirktelėjus akį ar užmerkus vieną akį
Spalvų joslės sutrikimas
Iššokusios akys
Ragenos paburkimas
Lagofthalmas (nevisiškas užsimerkimas)
Blyškus ar paburkęs regos nervo diskas
Stebimos gyslainės raukšlės atliekant akių dugno apžiūrą

Gydymas

Gydymas yra pagrįstas Greivso oftalmopatijos sunkumo ir aktyvumo laipsniu [26]. Lengvos formos gali savaime pagerėti, todėl paprastai pakanka paprasčiausio gydymo ir simptomų valdymo. Simptomams palengvinti rekomenduojami tepalai. Paprastai nerekomenduojama vartoti gliukokortikoidų ir taikyti radioterapiją [27].

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunki oftalmopatija, gydymas priklauso nuo to, ar liga yra "aktyvi", ar "neaktyvi". Pacientams, sergantiems

aktyvia liga, reikia skirti imunosupresinį ar priešuždegiminį gydymą, sisteminį gydymą ir (arba) radioterapiją. Priešingai, pacientams, kuriems neaktyvi forma, turėtų būti sprendžiama dėl operacijos.

Turintiems regai grėsmingą oftalmopatiją, pirmosios eilės gydymas yra imunosupresinis ar priešuždegiminis, tačiau jei atsakas yra blogas arba liga neaktyvi, būtina nedelsiant atlikti chirurginę intervenciją.

Chirurginis gydymas

Yra dvi chirurginės galimybės: orbitos dekompresija ir korekcinė chirurgija, skirta voko atitraukimui ir ribojančiai miopatijai. Chirurginio gydymo indikacijos yra regos neuropatija, nuolatinis uždegimas, atspari gydymui steroidais, noras sumažinti perteklinę proptozę ir kosmetinis diskomfortas. Chirurgai turi nuspręsti ar pašalinti orbitines kaulines sienas ir riebalus [27].

Sisteminis gydymas

Aktyvios vidutinio sunkumo ar sunkios oftalmopatijos gydymas yra sisteminiai gliukokortikoidai, atsižvelgiant į jų priešuždegiminį ir imunosupresinį poveikį. Į veną leidžiamų gliukokortikoidų atsakas yra didesnis ir jie yra geriau toleruojami nei geriamieji.

Kiti medicininiai variantai, turintys įrodytą veiksmingumą, yra ciklosporinas, plačiausiai vartojamas imunosupresantas, vartojamas kartu su geriamuoju prednizonu [27]. Taip pat kiti vaistai, tokie kaip etanerceptas, TNF- α inhibitorius, vartojamas autoimuninėms ligoms gydyti, remiantis gebėjimu reguliuoti daugelio organų sistemų imuninį-uždegiminį atsaką, nėra labai veiksmingi [28]. Kiti agentai, tokie kaip somatostatinas, peptidinis hormonas, reguliuojantis endokrininę sistemą ir slopinantis daugybę antrinių hormonų, atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose neturėjo įrodytos naudos [28].

Radioterapija

Poveikis priešuždegiminis ir imunosupresinis. Radioterapijos naudojimo Greivso oftalmopatijos pagrindas yra jo moduluojamas uždegiminio atsako vaidmuo apšvitintuose audiniuose. Todėl tai galėtų būti svarstoma alternatyva sisteminei priešuždegiminei terapijai [29].

Ragenos pokyčių gydymas

Tikslinga dažnai (kas valandą) vartoti vietinius tepalus ir antibiotikus. Jei šių ir kitų priemonių, pavyzdžiui, vietinių tepalų ar antibiotikų lašinimo, nepakanka ragenos išopėjimui ir perforacijai išvengti, būtinos laikinos priemonės akių vokų užvėrimui pagerinti. Tai apima blefarorafiją, tarzorafiją, vokų klįjavimą, dengimą amniono membrana ir botulino toksino injekcijas. Suvaldžius ūmią situaciją, būtina nuolat gerinti akių vokų užvėrimą. Gali prireikti ir ragenos persodinimo operacijos.

Tarzorafija

Tai dalies ar visų viršutinių ir apatinių vokų sujungimas taip, kad dalinai arba visiškai uždarytų akį. Laikina ši procedūra naudojama išgydyti ragenos pakenkimą arba jai per ligos laikotarpį apsaugoti. Taip gali būti ši procedūra taikoma ir ilgesniam laikotarpiui, kuomet reikia apsaugoti rageną nuo ilgalaikio pažeidimo pavojaus. Kuomet taikoma tarzorafija ilgesniam laikotarpiui dažniausiai uždaromi šoniniai vokų kraštai, todėl pacientas mato pro centrinę ragenos dalį [30].

Amniono membrana

Amniono membrana naudojama ragenai apsaugoti ir gydyti. Ji susideda iš trijų sluoksnių: epitelio, pamatinės membranos ir stromos. Amniono membrana turi priešuždegiminių ir antimikrobinių savybių ir mažą imunogeniškumą, kuris yra naudingas gydant akį [31].

Prevenција

Pagrindinis prevencijos būdas yra endokrininę oftalmopatiją koreguojamų rizikos veiksnių šalinimas. Vienas iš pagrindinių yra rūkymo atsisakymas. Taip pat skydliaukės veiklos sutrikimų gydymas. Esant oftalmopatijai dažni yra ragenos pažeidimai, todėl saugant ją turėtų būti

taikomas gydymas atsižvelgiant į oftalmopatijos sunkumo laipsnį. Turi būti skiriami tepalai, antibiotikai, drėgmės kameros norint išvengti ragenos išopėjimo ir perforacijos. Jau esant dideliame akių vokų neužsidarymui turėtų būti taikomos chirurginės intervencijos.

Išvados

1. Greivso oftalmopatija yra dažniausia ir svarbiausia Greivso ligos ekstratiroidinė išraiška.
2. Dažniausiai Greivso oftalmopatija išsivysto vidutinio amžiaus hipertiroze sergančioms moterims, linkusioms patirti kasdienį stresą.
3. Rūkantiems ir paveldėjimo riziką turintiems pacientams yra statistiškai reikšmingesnė rizika oftalmopatijai bei sunkesnei ligos eigai.
4. Gydymas yra pagrįstas Greivso oftalmopatijos sunkumo ir aktyvumo laipsniu.
5. Turintiems regai grėsmingą oftalmopatiją, pirmosios eilės gydymas yra imunosupresinis ar priešuždegiminis, tačiau jei atsakas yra blogas arba liga neaktyvi, būtina nedelsiant atlikti chirurginę intervenciją.
6. Pagrindinis prevencijos būdas yra endokrininę oftalmopatiją koreguojamų rizikos veiksnių šalinimas. Vienas iš pagrindinių yra rūkymo atsisakymas.

Literatūra

- [1] Bartalena L., Graves' Disease: Complications. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2018 Feb 20.
- [2] Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A., et al. Consensus statement of the European Group on

Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(3):273–285. doi: 10.1530/eje-07-0666.

[3] Bahn R. S. Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(8):726–738. doi: 10.1056/nejmra0905750.

[4] Bartley G. B. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmstead County, Minnesota. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1994;92:477–588.

[5] Akių ligų vadovas. Sudarytojai prof. A. Blužienė ir prof. V. Jašinskas. Kaunas. 2005. 411-417 psl.

[6] Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine*. 2017 Jun;56(3):568-578. [PMC free article] [PubMed]

[7] Diana T, Olivo PD, Kahaly GJ. Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. *Horm Metab Res*. 2018 Dec;50(12):853-862. [PMC free article] [PubMed]

[8] Li Z, Cestari DM, Fortin E. Thyroid eye disease: what is new to know? *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Nov;29(6):528-534. [PubMed]

[9] Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993;14:747–793. [PubMed] [Google Scholar]

[10] Kandler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:197–201. [PubMed] [Google Scholar]

[11] Lim SL, Lim AK, Mumtaz M, Hussein E, Wan Bebakar WM, Khir AS. Prevalence, risk factors, and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in multiethnic Malaysian patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2008;18:1297–1301. [PubMed] [Google Scholar]

- [12] Tellez M. Cooper J. Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:291–294. [PubMed] [Google Scholar]
- [13] Wiersinga WM. Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:855–860. [PubMed] [Google Scholar]
- [14] Salvi M. Zhang ZG. Haegert D. Woo M. Liberman A. Cadarso L. Wall JR. Patients with endocrine ophthalmopathy not associated with overt thyroid disease have multiple thyroid immunological abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:89–94. [PubMed] [Google Scholar]
- [15] Wiersinga WM. Smit T. van der Gaag R. Koornneef L. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroïdal Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1988;11:615–619. [PubMed] [Google Scholar]
- [16] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726–738. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [17] Baujat B. Krastinova D. Bach CA. Coquille F. Chabolle F. 2006 Orbital morphology in exophthalmos, exorbitism. *Plast Reconstr Surg*. 117:542–550. discussion 551–542. [PubMed] [Google Scholar]
- [18] Wiersinga WM. Smit T. van der Gaag R. Mourits M. Koornneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res*. 1989;21:73–82. [PubMed] [Google Scholar]
- [19] Traisk F. Tallstedt L. Abraham-Nordling M. Andersson T. Berg G. Calissendorff J. Hallengren B. Hedner P. Lantz M. Nystrom E. Ponjavic V. Taube A. Topping O. Wallin G. Asman P. Lundell G. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3700–3707. [PubMed] [Google Scholar]
- [20] Bartalena L. Marcocci C. Bogazzi F. Manetti L. Tanda ML. Dell'Unto E. Bruno-Bossio G. Nardi M. Bartolomei MP. Lepri A. Rossi G. Martino E. Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:73–78. [see comment] [PubMed] [Google Scholar]
- [21] Krassas GE. Segni M. Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinology/Eur Fed Endocr Soc*. 2005;153:515–521. [PubMed] [Google Scholar]
- [22] DeGroot LJ. Mangklabruks A. McCormick M. Comparison of RA 131I treatment protocols for Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1990;13:111–118. [PubMed] [Google Scholar]
- [23] Davies TF. Teng CS. McLachlan SM. Smith BR. Hall R. Thyrotropin receptors in adipose tissue, retro-orbital tissue and lymphocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 1978;9:303–310. [PubMed] [Google Scholar]
- [24] Tallstedt L. Lundell G. Topping O. Wallin G. Ljunggren JG. Blomgren H. Taube A. Sjoberg HE. Saaf M. Thoren M. Alinder I. Farnebo LO. Hamberger B. Hall P. Tengroth B. Lowhagen T. Norberg R. Curstedt T. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 1992;326:1733–1738. [PubMed] [Google Scholar]
- [25] Yeung SJ, Habra MA, Chiu AC. Graves' disease. Medscape emedicine website. <http://emedicine.medscape.com/article/120619-overview#a6> External link. Updated March 2017. Accessed August 17, 2017
- [26] Micke O., Seegenschmiedt M.H. German working group on radiotherapy in germany. Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(2):496–513. [PubMed] [Google Scholar]
- [27] Marcocci C., Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves'

orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:325–337. [PubMed] [Google Scholar]

[28] Stiebel-kalish H., Robenshtok E., Hasanreisoglu M., Ezrachi D., Shimon I., Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2708–2716. [PubMed] [Google Scholar]

[29] Cardoso C.C., Giordani A.J., Wolosker A.M., Souhami L., Manso P.G., Dias R.S. Protracted hypofractionated radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a pilot study of clinical and radiologic response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1285–1291. [PubMed] [Google Scholar]

[30] Saul Rajak, Oculoplastic Fellow: South Australian Institute of Ophthalmology, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia. Honorary lecturer: International Centre for Eye Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.

[31] Kushner BJ. The benefits, risks, and efficacy of strabismus surgery in adults. *Optom Vis Sci* 2014;91(5):e102-109.