

САДАШЊОСТ И ПЕРСПЕКТИВЕ У ЛЕЧЕЊУ GRAVES-OVE ОРБИТОПАТИЈЕ

Милица Нешовић

Graves-ova орбитопатија (GO), иако најчешћа екстратиреоидна манифестација ове болести, још увек представља патогенетску енигму са многобројним терапијским дилемама.

Gravesova хипертиреоза, као и неки облици аутоимуног тироидитиса и хипотироидизма, увек је праћена променама на очима које се клинички не презентују али се могу открити на СТ и NMR и познати су као субклиничке форме GO. Дискретне манифестације GO се виђају у 30-45% оболелих од хипертиреозе, док се озбиљне форме региструју у око 5% ових болесника. Популациона студија у Olmstedu (Minnesota) показала је да се међу денама региструје 16 болесника а код мушкараца 2,9 случаја на 100 000 становника годишње (1). У овој студији је 74% болесника имало минималне промене које нису захтевале посебно лечење. Међутим, постоји занимљиво саопштење да је, поређењем броја болесника који су дијагностиковани и лечени седамдесетих година са болесницима деведесетих година, инциденца GO у опадању (2).

Данас модемо рећи да више него раније имамо различите проблеме у приступу лечења GO. Разлози су следећи:

1. мала инциденца GO која захтева лечење представља исувише мали узорак;
2. патогенеза GO је још увек непозната;
3. непозната дудина трајања GO пре започињања лечења;
4. недостатак конзистентне класификације симптома и знака очних манифестација;
5. утицај тироидне функције на ток лечења GO;
6. хетерогеност болесника у погледу пола, година, пушења, претходног лечења;
7. недоступност свих метода дијагностике и лечења у различитим центрима;
8. врло висока цена лечења неким методама.

Набројани проблеми посебно се односе на оцену терапијског успеха. Томе се прикључује и сама природа аутоимуног процеса која пролази кроз фазе спонтаних ремисија. Покушаји да се успостави јединствена класификација за дијагнозу и праћење GO још увек није успела. Данас постоје веома различите препоруке, описне и нумеричке, којима се различити центри слуде али у највећем броју случајева се своди на арбитарни избор. То је и главни разлог да се не могу заузети јасни ставови поређењем резултата који немају исте критеријуме.

Најчешће се користи CAS (Clinical Activity Score) класификација, предлодена од стране Mouritsa и сарадника 1989. године, која је показала да највиши CAS има најбољу предиктивну вредност за успех лечења и обухвата параметре које је могуће клинички пратити без употребе скупе и компликоване технологије.

CAS КЛАСИФИКАЦИЈА

градација	проптоза	диплопија	оптичка неуропатија
слабо израђена	19-20 мм	интермитентна	субклиничка
средње тешка	21-23 мм	повремена	пад визуса
тешки облици	више од 23 мм	стална	пад визуса

Ова класификација има многобројне недостатке. Пре свега, у дефинисању тешке GO подразумева да су код тих болесника присутни један параметар за тешке облике и два за средње тешке или један средње тешких облика и два за мање израђену GO. У клиничкој процени за болесника, налаз пада вида и то озбиљног (9/10) може бити једини параметар, али довољан за брзо укључивање терапије, док диплопија која изузетно много смета болеснику мо-

де да одлоди лечење и сачека даљу дијагностику(3,4). Поентирање параметара се креће од 0 до 10 и добра страна ове класификације је што укључује углавном инфламаторне промене што значи активну фазу GO. Савремена процена GO односи се на методе, којима се може издвојити група код које је болест у активној фази. Међу тим параметрима је и CAS класификација и то на првом месту, а затим следи ултра звук који посматра мишићну рефлексију у А моду (EMR), одређивање гликозаминогликана (GAG) у серуму и урину, T2 релаксационо време на MRI и ostreoscan (5,6,7). Коришћење свих ових метода је недоступно за све болеснике и све центре, због чега се већина ендокринолога и офталмолога опредељује само за клиничку класификацију па су и поређења резултата веома дисонантна.

Основно правило у приступу терапији јесте дудина трајања GO, која говори о активности процеса и ту постоји универзално правило, да GO која траје дуде од 2 године има слабе изгледе за успешно медикаментно лечење или лечење радиотерапијом. За такве болеснике индикован је хируршки третман (8).

Код нас се највише користи NO SPECS класификација са највишим индексом 15, која је у актуелној употреби међу европским ендокринолозима. Ова класификација има доста критичних питања, међу којима је основно што не може да раздвоји примарни узрок (пролиферацију ретробулбарног ткива) од секундарних промена (клиничких манифестација). Објективно испитивање подразумева описивање очних промена на репродуцибилан начин, прецизно и савремено. На IV састанку интернационалне тироидне асоцијације, препоручено је да се обрди специфично и издвојено мерење које се односи на:

- очне капке;
- проптозу;
- екстраокуларне мишиће;
- корнеу;
- функцију очног нерва.

За констатацију успеха терапије различити аутори дају врло дивергентне критеријуме. Неки узимају у обзир пад нумеричког индекса, други смањење екстраокуларних мишића, трећи само побољшање на меким ткивима и корнеи и наравно сви повлачење оптичке неуропатије. Рандомизирани контролисани студије су неопходне као Излатни стандард који ће дефинисати шта је Ималигнагорбитопатија и да ли је она добро лечена (9).

У процени терапијског приступа, поред придрдавања класификације за коју смо се определили, вадно је имати у виду врло велику хетерогеност болесника која их чини респондерима или нонреспондерима. Надалост, нема сигурних показатеља у том погледу. Показало се да болесници који не одговоре добро на један вид лечења, вероватно да неће одговорити ни на промену редима терапије. Клиничко искуство показало је да се старији мушкарци и озбиљни пушачи налазе међу нонреспондерима (10).

Паралелно са дефинисањем озбиљности GO потребно је оценити стање функције штитасте длезде. Саопштења ендокринолога показују да је неупоредиво чешће присутна GO у хипертиреоидних особа или субклинички хипотиреоидних него у еутиреоидних под терапијом. Питање који вид терапије за хипертиреозу носи у себи најмањи ризик од настанка или прогресије GO још увек је дискутабилно. Ретроспективне студије су показале да нема разлике у погледу медикаментне или аблативне (хируршке или радиојод) терапије. Те студије су биле нерандомизирани и имале су веома неуједначено праћење а већина није имала радиојод у терапији (11). Интервал између лечења и испитивања орбитопатије се кретао од 1-11 година. Време настанка GO у односу на хипертиреозидизам је дисперзно међу оболелима. Тако је GO нађена у 19,6% пре појаве клиничких знакова хипертиреозе, паралелно се испољавала у 39,4% док је чак у 41% откривена после и у току лечења. Појава GO у току лечења модда је последица терапије, али исто тако и могућ је природан ток ове аутоимуне манифестације Gravesove болести (12). Међу првим контролисаним студијама је студија из Шведске која је показала на 168 болесника да је GO по учесталости иста у медикаментној и хируршкој терапији, а већа међу онима који су лечени радиојодом(13). Међутим, она је највише критикована због тога што терапијска доза I131 није обухватила строгу контролу еутиреоидног стања увођењем тироксина или тионамида непосредно по апликацији радиоизотопа. Коригована студија је подразумевала увођење тироксина после радиојода по констатовању хипотиреоидизма и поређена са групом којој је рутински 2 недеље дат тироксин и у којој је нађена мања учесталост

GO (18% vs 11%). Развој или егзацербација GO су забеледени у једној контролисаној студији када су болесници лечени само тионамидима или само радиојодом без додавања тироксина и улазили у хипотиреоидизам са порастом TSH. Инциденца GO у погледу лечења само тионамидима или у комбинацији са тироксином је иста. Једна друга студија из Италије, која је обухватила 443 болесника са почетном хипертиреозом, одсутном или врло благом GO праћена је 18 месеци на терапији метимазолом или лечена 1131 уз тромесечну кортикостероидну терапију. Хипотиреоидизам или рецидив хипертиреозе промтно су кориговани, а офталмолошка евалуација раћена је 1-2 месеца у свих болесника током 12 месеци (10,14).

РЕЗУЛТАТИ РАНДОМИЗИРАНЕ СТУДИЈЕ GO И ЛЕЧЕЊА GRAVESOVE БОЛЕСТИ

(Maccocci L. и сар., N. Engl. J. Med. 338: 73-78, 1998)

врста лечења	бр. бол.	поправљање	стагнација	погоршање
МЕТНИМАЗОЛ	148	2%	95%	3%
131I	150	0%	85%	15%
131I + СТЕРОИДИ	145	35%	65%	0%

Прогресија GO, везана са лечењем радиојодом, има биолошко објашњење. Деструкција ткива доводи до дуготрајног ослобађања TSH рецепторских антитела услед ослобађања тироидног антигена и активације Т и В лимфоцита, што се не дешава у медикаментној и хируршкој терапији. Међутим, ово се може спречити ако се узму фактори ризика у обзир пре примене радиојода и ако се краткотрајно после терапије заштите кортикостероидима. Фактори ризика за одлуку лечењем радиојодом су: висок Т3 (већи од 5 nmol), већ постојећа GO, и пушење (прогресија код пушача је 23,2% у односу на непушаче где је 5,9%) концентрација TSH рецепторских антитела не представља ризик ако је висока (15).

Клиничка пракса је показала да се у Европи најчешће болесници са GO лече медикаментно, да се у случају рецидива ендокринолози пре одлучују за хирургију него за радиојод. У Америци и Канади се принцип лечења донекле разликује као и у Јапану, где се не беди од лечења радиојодом који је врло често прва терапијска линија.

Лечење лаких и средње тешких форми GO

Највећи број оболелих има субклиничку форму GO и не захтева посебно лечење осим локалних мера и редовних контрола.

Локалне мере:

- вештачке сузе;
- затварање ока ноћу;
- тамни наочари;
- Guanetidин или бета блокатори (капи);
- призме (ако постоји диплопија).

Претпоставка да би у овој фази GO кортикостероиди имали значајан успех није потврђена контролисаним студијама, јер највећи број ендокринолога прибегава праћењу и чекању.

Лечење средње тешке GO

Основна сметња у овој групи болесника су диплоије и то константне, због чега се код њих примењује имуносупресивна терапија. Отприлике 2/3 болесника добро одговара на ову терапију и то су случајеви са активном формом болести. GO код њих не траје дуде од 2 године. Остали болесници, нонреспондери, хируршки се лече орбиталном декомпресијом, корекцијом очних мишића или капака (16).

Лечење озбиљне GO

Како је већ речено, срећом, само око 5% GO су најозбиљније форме које захтевају специфично лечење једном или са више метода са варијабилним успехом. У овој форми постоји увек оптичка неуропатија, промене на меким ткивима, мишићима и проптоза (природна декомпресија). Надалост, не постоји универзална терапија а отворене су могућности за нове терапијске мере.

ЛЕЧЕЊЕ НАЈТЕЖИХ ОБЛИКА GO

ДОКТРИНАРНО ЛЕЧЕЊЕ

- КОРТИКОСТЕРОИДИ:

Ђ ОРАЛНО

Ђ ИНТРАВЕНСКИ

Ђ ЛОКАЛНО

- СУПЕРВОЛТАЖНА ОРБИТАЛНА РАДИОТЕРАПИЈА

- РЕХАБИЛИТАТИВНА ХИРУРГИЈА:

Ђ ОРБИТАЛНА ДЕКОМПРЕСИЈА

Ђ ЕКСТРАОКУЛАРНА МИШИЋНА КОРЕКЦИЈА

Ђ ХИРУРГИЈА КАПАКА

НОВИ НАЧИНИ ЛЕЧЕЊА Ђ ИСТРАЖИВАЊА У ТОКУ

СОМАТОСТАТИНСКИ АНАЛОГ

ОСТРЕОТИД

ЛАНРЕОТИД

ИНТРАВЕНСКИ ИМУНОГЛОБУЛИНИ

АНТИОКСИДАНСИ

НЕПОТВРЂЕНЕ МЕТОДЕ

СИКЛОСПОРИН

ПЛАЗМАФЕРЕЗА

АНЕГДОТАЛНА ТЕРАПИЈА

СИКЛОФНОСПАМИД

БРОМОКРИПТИН

МЕТРОНИДАЗОЛ

Многобројне студије, нерандомизирани, контролисане или неконтролисане саопштавају резултате лечења различитим методама, али ипак ми данас не располадемо консензусом за терапију GO. Када је упућен упитник са постављеним проблемом једне болеснице и траден предлог за лечење, 84 експертна стручњака из 19 земаља и референтних центара дало је најразличитије одговоре. Међу њима на првом месту су били кортикостероиди, па радиотерапија и комбиновано лечење.

КОРТИКОСТЕРОИДНА ТЕРАПИЈА

Кортикостероиди у лечењу ГО уведени су од стране Brains 1955. године и данас представљају основу имunosупресивног лечења ове болести. До данас још нису урађене рандомизирани и контролисани студије ове терапије, али постоје многе које се односе на компарације различитих имunosупресивних видова лечења. Успешност кортикостероида креће се око 65% и поправља код болесника вид, мишићну покретљивост и смањује проптозу. Основни механизам дејства је антиинфламаторни и имunosупресивни делујући на функцију Т и В лимфоцита, неутрофиле, моноците и макрофаге у ретроорбиталном ткиву. На овај начин долази до инхибиције ослобађања медијатора инфламације, цитокина и пада синтезе GAG у фибробластима орбите (15).

Локална примена (субкоњунктивална и ретробулбарна) скоро је напуштена, јер се није показала ефикасном.

Орална терапија кортикостероидима је најшире примењиван начин лечења, али су дозе и дужина лечења веома различите од аутора до аутора и од једног до другог центра. Ипак, најприхватљивији протокол који обухвата највећи број болесника је:

- Prednisone 60 mg дневно 2 недеље;
- затим, 30 mg дневно 4 недеље;
- редукција дозе до искључивања следећих 8 недеља.

Споредни и недељени ефекти лечења су чести, лакши се виђају код 13%, средње тешки у 61%, а озбиљни у 17% лечених, а само 9% болесника их нема (16).

Интравенски примењени кортикостероиди су показали већи успех (око 75%). Најбољи резултати са овим начином лечења приказани су у рандомизираној и контролисаној студији где је methylprednisolone примењен у 4 циклуса по 15 mg/kg ТТ (циклуси су подразумевали инфузије алтернативно 2 дана са размаком 2 недеље између циклуса) и упоређени са оралним prednisone (почетна доза 100 mg/дневно редуктована и прекинута после 5 месеци). Интравенски кортикостероиди били су ефикасни у 88%, а орална терапија у 63% болесника. Обе групе болесника су додатно лечене и зрачењем орбита. Споредни ефекти су били у обе групе слични (17, 18, 19).

Наша искуства су веома слична. У одсуству могућности других метода лечења, нарочито у немогућности примене радиотерапије, кортикостероиди су једина опција у озбиљним формама орбитопатије.

Рецидиви се виђају, али њихова инциденца није велика.

Ostreoscan може да укаже на болеснике који ће повољно одговорити на лечење стероида, што је посебно важно за ГО која дуго траје.

Кортикостероидна терапија је основни начин лечења, не само због ефикасности и везе са патогенозом болести, већ је то и најјефтинији вид терапије.

Орбитална радиотерапија

Овај начин лечења примењује се скоро 60 година у свету, али ми до сада немамо са њим никаквих искустава. Механизам дејства се односи на антиинфламаторно дејство и радиосензитивност лимфоцита који инфилтришу орбиту. Користи се линеарни акцелератор 4-6 MV, а примењује доза од 20 Gy (подељена у 10 дневних доза током 2 недеље). Споредни ефекти зрачења (нису велики) и бољи резултати у погледу ефикасности се постижу са истовременом применом кортикостероида (18). Радиотерапија се не спроводи код млађих особа (испод 30 година дивота).

Хируршко лечење

Хируршко лечење, кортикостероиди и радиотерапија најшире се користе за тешке облике ГО. У прошлости се декомпресија орбита користила само када остала два начина лечења не дају резултате и болеснику прети губитак вида због оптичке неуропатије. Данас се са искуствима која су све већа, она далеко више користи. Индикације за хирургију су, као што је речено, неуспех радиотерапије и кортикостероида и за ГО која дуго траје и налази се у не-

активној форми у којој нема инфламације већ, перзистира фиброза(20).

Хируршко лечење обухвата:

- декомпресију орбите;
- рехабилитациону хирургију;
- корекција капака;
- корекција екстраокуларних мишића.

Декомпресија орбита има различите техничке приступе (трансфронтална, трансантрална, латерална, комплетна) све се више усавршава и даје све боље резултате. Последњих година највише се користи предњи приступ преко коњунктиве и капка са уклањањем пода и медијалног зида орбите. Перспективе су везане за трансназалну ендоскопску декомпресију орбита.

Нови начини лечења Ђ испитивања у току.

СОМАТОСТАТИНСКИ АНАЛОГ

Обеледени соматостатински аналог Ђ Ocreotid се везује за орбитално ткиво када је у питању активна орбитопатија. Наиме, активисани Т лимфоцит експримира соматостатинске рецепторе што омогућава сцинтиграфију орбита. Ocreoscan, иначе врло скупа метода, може да предиктује који ће болесници повољно реаговати на лечење уопште, јер показује активност болести, па је зато једна од метода које се за то користе. Према томе, како може да укаже на повољно реаговање при примени кортикостероида, још више може да укаже на повољно реаговање при примени соматостатинског аналога. Резултати малих серија болесника показују да су резултати нешто лошији него са кортикостероидима. Примењиван је Ocreotid 100 mcg 3 x дневно током 12 недеља у 12 болесника и забележен је успех у 7 болесника (поправљање вида, смањење проптозе и поправљање функције мишића) (21) . На исти начин смо ми применили 1989. године лечење код 13 болесника и забеледили успех код 7 (непубликовани резултати).

Саопштени су и резултати са lanreotidom који је коришћен у дози од 40 mg сваке друге недеље током 3 месеца код 5 болесника и упоређени са контролном групом која је примала плацебо. У свих 5 болесника је нађено значајно побољшање са редукцијом мишића (мерено на NMR) који су примали lanreotid, док је само у једног болесника дошло до поправљања GO у групи на плацебу (22).

Механизам дејства је недовољно јасан. Могао би се објаснити смањењем ослобађања локалних фактора раста (IGF1) и цитокина, а саопштено је да мерењем интерцелуларних адхезионих молекула у серуму (ICAM-1) пада под терапијом Ocreotida као доказ да се смањује активност ендотелијума и фибробласта.

Недовољан је број лечених соматостатинским аналогом (јер се ради о врло скупом начину лечења), да би се овај нови вид лечења евалуисао и институисао.

Интравенски имуноглобулини

Показало се да у многим аутоимуним болестима велике дозе имуноглобулина доводе до побољшања, иако је механизам дејства потпуно необјашњен. Вероватно да имуноглобулини блокирају идиотипске епитопе преко антиидиотипских антитела и механизмом смањења рецепторске осетљивости на имунокомпонентним ћелијама чиме се смањује ослобађање цитокина и коначно солубилизацијом имуних комплекса.

Примењиван је у дози од 1 gr/kg TT два узастопна дана сваке 3 недеље током 20 недеља. Резултати који су упоређени са кортикостероидима показују исти успех (62% vs 63%) неупоредиво мање споредне ефекте и већу цену коштања лечења. Занимљиво је да је терапија високим дозама имуноглобулина показала значајан пад антитиреоидних антитела код лечених болесника (17).

Cyclosporin

Монотерапија са циклоспорином који је примењен у дози од 7,5 mg/kg ТТ током 12 недеља показала је да је мање ефикасан него кортикостероиди. Бољи резултати су добијени у комбинацији ciklosporina са propisonom. Број болесника је мали за неке закључке, али ова могућност остаје за резистентне случајеве (нореспондере) на друге модалитете лечења и то нарочито у оних код којих је радиотерапија контраиндикована и не препоручује се монотерапија, јер има многобројне недељене ефекте и није ефикасна (23).

Плазмафереза

Уклањањем имуноглобулина и имуних комплекса путем плазмаферезе може се постићи побољшање ГО, али између ових интервенција долази до рецидива што захтева додатно лечење и са кортикостероидима. Врло је мали број лечених, студије су нерандомизирание и не може се дати права оцена терапије. Још 1984. године ми смо лечили 2 изузетно тешка случаја ГО плазмаферезом (непубликовани резултати) и забеледили побољшање у оба. Наставак ове студије није био могућ јер се ради о врло скупој методи која захтева тим и опрему (24).

Други начини лечења ГО

Azotioiprin, siamehon и акупунктура у испитивањима су се показали као неефикасни.

Pentoxiphyllin, саопштено је, код неких болесника био је успешан, али то треба да буде доказано будућим испитивањима.

Bromocriptin је коришћен уз радиотерапију, кортикостероиде и хирургију са објашњењем да има антипролиферативно дејство на имунокомпетентном Т лимфоциту.

Саопштено је да су забеледени добри резултати применом metronidazole али само у неколико болесника.

Занимљива је студија са применом антиоксиданса (alopurinol и nicotinamid) код болесника озбиљних пушача са ГО где је дала добре резултате. Објашњење успеха је везано за присуство врло високих концентрација слободних радикала и оксидативни стрес код оваквих болесника, чиме примена антиоксидативне терапије има смисла (25).

Сумирајући досадашње резултате лечења ГО, може се рећи да приближно једна трећина ових болесника нема успех од било ког вида лечења. То су болесници који имају неактивне форме орбитопатије и кандидати су само за хируршко лечење. Како је данас медикаментна терапија која се примењује код ГО врло скупа и носи у себи многобројне споредне ефекте, клиничар мора да процени који је то болесник кога треба лечити, а кога треба упутити на операцију. Надалост, данас не постоје сигурне методе које нам то могу показати и због тога се активност орбитопатије процењује помоћу више метода са варијабилном сигурношћу процене. Највећу вредност, око 80% поузданости, даје CAS који има негативну предиктивну вредност 64%. Налаз најниде рефлективности очних мишића на ултра звуку у А modu има позитивну предиктивност 85% а негативну 60%. Магнетна резонанца са најдудим T2 релаксационим временом очних мишића има позитивну предиктивност 64%, а негативну 92% и коначно, osteoscan позитивну предиктивност 92%, а негативну 70% (10, 11).

Будућност са применом комбинованих метода треба да оцени који параметри могу најсигурније да предвиде успех изабраног вида лечења и истовремено буду сигурни за оцену ефикасности терапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartlez G. B., Fatourechi V., Kadrmas, et. al.: The incidence of Graves' ophthalmopathy, Ann. Intern. Med. 129:632-635, 1998.
2. Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F., et. al.: Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves disease, Acta Endocrinol. 120:473-478, 1989.
3. Gorman C. A.: The measurement of change in Graves' ophthalmopathy, Thyroid 9:539-543, 1998.
4. Prummel M. F., Suttorp-Schulten M., Wiersinga W. M. et. al.: A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves' ophthalmopathy,

- Ophthalmology 100:556-561,1993.
5. Maurits M. P., Prummel M. F., Wiersinga W. M. et. al.: Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy, *Clin. Endocrinol.* 47:9-14,1997.
 6. Kahaley G., Forster G., Hansen C.: Glycosaminoglycans in thyroid eye disease, *Thyroid* 8:4429-432,1998.
 7. Tallstedt L.: Surgical treatment of thyroid eye disease, *Thyroid* 8:447-452,1998.
 8. Perros P., Crombie A. L., Kendall-Taylor P.: Natural history of thyroid-associated ophthalmopathy, *Clin. Endocrinol.* 42:45-50,1995.
 9. Wilmar M., Wiersinga M. D., Prummel M. F.: Autoimmune thyroid disease: an evidence-based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy, *Endocrinology and metabolism Clinics* 29:1-21,2000.
 10. Pinchera A., Wiersinga W. M., Glinoe D. et. al.: Classification of eye changes of Graves' disease, *Thyroid* 2:235-236,1992.
 11. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci C.: Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives, *Endoc. Rew.* 21:169-199, 2000.
 12. Prummel M. F., Wiersinga W. M., Mourits M. P. et. al.: Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism, *Acta endocrinol.* 2:185-189,1989.
 13. Bartley G. B., Fatourehchi V., Kadrmas E. F., et. al.: The treatment of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort, *Am. J. Ophthalmol.* 121:200-206, 1996.
 14. Escobar-Jimenez F., Fernandez-Soto M. L., Luna-Lopez V. et. al.: Trends in diagnostic and therapeutic criteria in Graves' disease in the last 10 years, *Postgrad Med. J.* 76:340-344, 2000.
 15. Orgiazzi J.: Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice, *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 29:21-32, 2000.
 16. Marcocci C., Tanda M. L., Manetti L. et. al.: Intravenous and oral glucocorticoid therapy in patients with severe Graves' ophthalmopathy: results of a randomized, single-blind, prospective study, *J. Endocrinol. Invest.* 22:104, 1999.
 17. Baschieri L., Antonelli A., Nardi S., et. al.: Intravenous immunoglobulin versus corticosteroid in treatment of Graves' ophthalmopathy, *Thyroid.* 7:579-585,1997.
 18. Prummel M. F., Mourits M. B., Blank L. et. al.: Randomised double-blind trial of prednisolone vs. radiotherapy in Graves' ophthalmopathy, *Lancet* 342:949-954,1993.
 19. Kendall-Taylor P.: Current management of thyroid-associated ophthalmopathy, *Clin. Endocrinol.* 49:21-28, 1998.
 20. Tallstedt L.: Surgical treatment of thyroid eye disease, *Thyroid.* 8:447-452,1998.
 21. Krassas G. E.: Somatostatin analogues in the treatment of thyroid eye disease, *Thyroid.* 8:443-445, 1998.
 22. Krassas G. E., Dumas A., Pontikides N., et. al.: Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease, *Eur. J. Endocrinol.* 136:416-422,1997.
 23. Prummel M. F., Mourits M. P., Berghout A., et. al.: Prednisolone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy, *N. Engl. J. Med.* 321:1353-1359, 1989.
 24. Prummel M. F., Wiersinga W. M.: Immunomodulatory Treatment of Graves' ophthalmopathy, *Thyroid.* 8:543-546,1998.
 25. Bouzas E. A., Karadimas P., Mastorakos G., Koutras D. A.: Antioxidant agents in the treatment of Graves' ophthalmopathy, *Am. J. Ophthalmol.* 129:618-622, 2000.