



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθύντρια: Αν. Καθηγήτρια Ευαγγελή Ε. Τσιρώνη-Μαλιζου

Διδακτορική Διατριβή

«ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ
ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΑ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ»

Υπό

ΘΕΟΔΩΡΑΣ ΤΣΙΡΟΥΚΗ

Οφθαλμιάτρου

Λάρισα, 2016



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ
ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθύντρια: Αν. Καθηγήτρια Ευαγγελή Ε. Τσιρώνη-Μαλιζου

Διδακτορική Διατριβή

«ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ
ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΑ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ»

Υπό

ΘΕΟΔΩΡΑΣ ΤΣΙΡΟΥΚΗ

Οφθαλμιάτρου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2016

© 2016 ΘΕΟΔΩΡΑ ΤΣΙΡΟΥΚΗ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/1932 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (15^ο/31.08.2016 ΓΣΕΣ):

- 1^ο Εξεταστής**
(Επιβλέπουσα) **Ευαγγελή Ε. Τσιρώνη-Μαλίζου**
Αν. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας – Νευρο-οφθαλμολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2^ο Εξεταστής** **Αλεξάνδρα Μπαργιώτα**
Επ. Καθηγήτρια Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3^ο Εξεταστής** **Ευτυχία Καψαλάκη**
Αν. Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^ο Εξεταστής** **Ιωάννης Μπιζιάκης**
Καθηγητής Ωτορινολαρυγγολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^ο Εξεταστής** **Γεώργιος Χατζηγεωργίου**
Καθηγητής Νευρολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^ο Εξεταστής** **Μαριάννα Βλυχού**
Αν. Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^ο Εξεταστής** **Σοφία Ανδρούδη**
Επ. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου, η οποία μου εμπιστεύτηκε την ανάθεση αυτής της εργασίας. Την ευχαριστώ θερμά για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον αντικείμενο που ανταποκρίνεται απολύτως στα επιστημονικά μου ενδιαφέροντα, καθώς και για την καθοδήγηση και αμέριστη συμπαράστασή της καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής. Την ευχαριστώ επίσης γιατί διέθεσε χρόνο και πόρους ώστε το ερευνητικό αυτό πρωτόκολλο να γίνει πράξη. Χωρίς την πολύτιμη υποστήριξή της η ολοκλήρωση της διατριβής θα ήταν αδύνατη.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κυρία Αλεξάνδρα Μπαργιώτα. Είχα την τιμή να είναι η καθοδηγήτριά μου στη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής. Την ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη της, τις συμβουλές της και την πολύτιμη βοήθειά της. Την ευχαριστώ επίσης για το χρόνο που αφιέρωσε σε αυτή την προσπάθεια και την αμέριστη συμπαράστασή της.

Επίσης ευχαριστώ την κυρία Ευτυχία Καψαλάκη για την αποτελεσματική συνεργασία, τη μεγάλη βοήθεια στο πειραματικό κομμάτι και τη συμβολή της στην ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Θα ήθελα ακόμη να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κύριο Γεώργιο Κουκούλη, για τη βοήθειά του όχι μόνο στο ερευνητικό κομμάτι, αλλά και για τις συμβουλές του στο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου, καθώς και στη συγγραφή του κειμένου.

Ακομή, ευχαριστώ τον κύριο Στυλιανό Τίγκα, τον κύριο Αγαθοκλή Τσατσούλη και την κυρία Ζωή Γιωτάκη, μέλη της Ενδοκρινολογικής κλινικής των Ιωαννίνων, οι οποίοι συνετέλεσαν ουσιαστικά στην ολοκλήρωση της μελέτης μας, όχι μόνο με την εργασία τους, αλλά και με τις ιδέες και συμβουλές τους.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συναδέλφους Αγάθη Βασιλείου, Ανδρέα Ριζούλη, Νικόλαο Βάλβη και Γιώργο Φιλιππακόπουλο για την πολύτιμη βοήθειά

τους στην ολοκλήρωση της εργασίας, και το χρόνο που αφιέρωσαν κατά την εκπόνησή της.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά τον κάθε ασθενή ξεχωριστά που συμμετείχε στη μελέτη μας. Η πάθησή τους ήταν η αφορμή για να χτιστεί η πολυετής σχέση μας. Τους ευχαριστώ για τη ζεστασιά με την οποία με περιέβαλαν. Η σχέση αυτή μου δίδαξε να αντιμετωπίζω τους ασθενείς σαν σύνολο όχι μόνο συμπτωμάτων αλλά και συναισθημάτων.

Θεοδώρα Τσιρούκη

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Προσωπικά Στοιχεία:

Θεοδώρα Τσιρούκη, MD, MSc, FEBO

Ημερομηνία Γέννησης: 4 Απριλίου 1980

E-mail: theod.tsi@gmail.com

Διεύθυνση: Ηλιοδώρου 6, Λάρισα, 41222

Τηλ: (0030) 6944429964

Εκπαίδευση και επαγγελματική εργασία:

1999-2005	Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων (Βαθμός 7.34)
1/2006-2/2007	Παρακολούθηση στην Οφθαλμολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
2/2007-9/2008	Υπηρεσία Υπαίθρου
10/2008-5/2011	Παρακολούθηση στην Οφθαλμολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας
5/2011-5/2012	Ειδικότητα Οφθαλμολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Βόλου
5/2012-3/2015	Ειδικότητα Οφθαλμολογίας στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
7/2014	Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής με θέμα «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» (Βαθμός 9.34)
4/2015	Επιτυχούσα στις Ελληνικές εξετάσεις ειδικότητας Οφθαλμολογίας, στη Θεσσαλονίκη
5/2015	Επιτυχούσα στις εξετάσεις EBO (European Board of Ophthalmology) στο Παρίσι
9/2015-12/2015	Εργασία σε ιδιωτικό Ιατρείο Οφθαλμικής Πλαστικής Χειρουργικής στην Αθήνα
1/2016-4/2016	Παρακολούθηση στο τμήμα Οφθαλμικής Πλαστικής Χειρουργικής της κλινικής ICR, στη Βαρκελώνη
5/2016-Σήμερα	Εργασία σε ιδιωτικό Ιατρείο Οφθαλμικής Πλαστικής Χειρουργικής στην Αθήνα

Γλώσσες:

Αγγλικά (Cambridge Certificate of Proficiency in English, Michigan Certificate of Proficiency in English)

Γαλλικά (Diplome Approfondi de Langue Francaise)

Ισπανικά

Ιταλικά

Δημοσιεύσεις σε διεθνή Περιοδικά:

1. A Katsanos, G Labiris, M Fanariotis, T Tsirouki, D Chatzoulis. "The relationship between Rarebit perimetry and OCT- derived retinal nerve fibre layer thickness in glaucoma" *Acta Ophthalmol* 2008: 86: 871-876
2. Georgios Labiris, Andreas Katsanos, Michael Fanariotis, Theodora Tsirouki, Maria Pefkianaki, Dimitrios Chatzoulis, Evangelia Tsironi. "Psychometric properties of the Greek version of the NEI- VFQ 25" *BMC Ophthalmology* 2008, 8:4
3. Giotaki Z, Fountas A, Tsirouki T, Bargiota A, Tigas S, Tsatsoulis A. "Adrenal Reserve Following Treatment of Graves' Orbitopathy with Intravenous Glucocorticoids." *Thyroid*. 2015 Feb 12
4. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, Androudi S. "A Focus on the Epidemiology of Uveitis." *Ocul Immunol Inflamm*. 2016 Jul 28:1-15.
5. Σε αποδοχή για Έκδοση από το περιοδικό *Clinical Ophthalmology*:
T Tsirouki, A Bargiota, S Tigas, A Vasileiou, E Kapsalaki, Z Giotaki, I Asproudis, A Tsatsoulis, G Koukoulis, EE Tsironi "Clinical And Imaging Evaluation Of The Response To Intravenous Steroids Of Patients With Graves' Orbitopathy. Who Needs Additional Therapy?"

Συγγραφή κεφαλαίων σε διεθνή Βιβλία:

“MRSA (Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus) and eye infection”. Theodora Tsirouki, Sofia Androudi, Evangelia Tsironi. Edited book on Advances in Eye Research, Nova Publishers, NY

Παρουσιάσεις εργασιών σε Ελληνικά και διεθνή συνέδρια: 34 ανακοινώσεις

Συμμετοχή σε κλινικές μελέτες:

- CRYSTAL (Novartis)
- BRIGHTER
- VISUAL I, II, III (Abbvie Laboratories)
- EYEGUARD A, B, C (Servier)
- NVG09B113 Trial (Novagali)

Διεθνείς πιστοποιήσεις:

1. Πιστοποίηση στην οφθαλμική ογκολογία (13/4/2013)
Από τον Λεωνίδα Ζωγράφο (Hopital Ophthalmique Jules -Gonin Lausanne, Ελβετία) και την Α' και Β' Οφθαλμολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Ελλάδα
2. Πιστοποιητικό επιμόρφωσης στην αμετρωπία & αμβλυωπία στα παιδιά – διάγνωση και αντιμετώπιση (18/3/2015)
Από τη Δομή Διά Βίου Μάθησης, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ελλάδα
3. Από την EMMMES CORPORATION (25/1/2013), στα εξής:
ETDRS REFRACTION και ETDRS VISUAL ACUITY
4. Από την PPD Electronic Data Capture (12/2/2014)
Investigator Site training Completion Form for OC RDC (SITE) Training (4.6.2)
5. Από την CHILTERN eClinical Solutions (25/4/2014) στα εξής:
DataLabs v.5.0 EDC Data Entry Training

Υποτροφίες-Επιβραβεύσεις:

1. Από την Ελληνική εταιρία Αμφιβληστροειδούς και Υαλοειδούς
Σαν ένας από τους 10 υψηλότερους βαθμούς των Ελλήνων συμμετεχόντων
στο Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Οφθαλμολογίας (EBO - European Board of
Ophthalmology)
2. Στο 46^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οφθαλμολογίας, στα πλαίσια του διαγωνισμού
των Νέων Οφθαλμιάτρων (SOE), σαν 3^η καλύτερη παρουσίαση
3. Στο 46^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Οφθαλμολογίας βραβείο 3^{ου} καλύτερου poster

**«ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ
ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΑ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ
ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ»**

ΘΕΟΔΩΡΑ ΤΣΙΡΟΥΚΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ευαγγελή Ε. Τσιρώνη-Μαλίζου	Αν. Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας – Νευρο-οφθαλμολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Αλεξάνδρα Μπαργιώτα	Επ. Καθηγήτρια Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Ευτυχία Καψαλάκη	Αν. Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....Σελ. 13

Περίληψη στην αγγλική γλώσσα.....Σελ. 15

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ο ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ.....Σελ. 16

1.1 Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ.....Σελ. 16

1.2 Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ.....Σελ. 16

1.3 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ.....Σελ. 17

1.4 Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ GRAVES.....Σελ. 19

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΣ ΚΟΓΧΟΣ.....Σελ. 21

2.1 Η ΟΣΤΕΙΝΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΚΟΓΧΟΥ.....Σελ. 22

2.2 ΟΦΘΑΛΜΟΚΙΝΗΤΙΚΟΙ ΜΥΣ ΚΑΙ ΚΟΓΧΙΚΟ ΛΙΠΟΣ.....Σελ. 23

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Η ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ.....Σελ. 26

3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....Σελ. 26

3.2 Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ.....Σελ. 28

3.2.1 Συσχέτιση της Θυρεοειδικής Οφθαλμοπάθειας με τη
Νόσο του Graves.....Σελ. 29

3.2.2 Ο κόγχος ως ειδικός στόχος της αυτοανοσίας του
θυρεοειδή.....Σελ. 30

3.2.3 Το αυτο-αντιγόνο στη Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια.....Σελ. 31

3.2.4 Κύτταρα – στόχοι της αυτοανοσίας στη Θυρεοειδική
Οφθαλμοπάθεια.....Σελ. 32

3.2.5 Οι Οφθαλμοκινητικοί μύς στη Θυρεοειδική
Οφθαλμοπάθεια.....Σελ. 34

3.2.6 Μηχανισμοί της φλεγμονώδους διεργασίας της
Θυρεοειδικής Οφθαλμοπάθειας σε μοριακό επίπεδο.....Σελ. 35

3.3 Η ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ.....Σελ. 36

3.4 ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ
ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ.....Σελ. 38

3.4.1	Κλινική εξέταση ασθενή με Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια.....	Σελ. 41
3.5	ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ.....	Σελ. 46
3.6	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	Σελ. 50
3.6.1	Ανάγκη συνδυασμού της χρήσης της κλινικής εξέτασης και της MRI για την ακριβή διαπίστωση της ενεργότητας της Θυρεοειδικής Οφθαλμοπάθειας.....	Σελ. 52
3.6.2	Ανάγκη της χρήσης της MRI για την ακριβή μέτρηση των Διαστάσεων των οφθαλμοκινητικών μυών στη Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια.....	Σελ. 53
3.6.3	Ανάγκη δημιουργίας μιας βάσης διαστάσεων των οφθαλμοκινητικών μυών σε υγιή άτομα.....	Σελ. 53
3.7	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ.....	Σελ. 54
3.8	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ.....	Σελ. 55
3.8.1	Θεραπευτική αντιμετώπιση ανάλογα με την ταξινόμηση της Θυρεοειδικής Οφθαλμοπάθειας.....	Σελ. 59

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ.....	Σελ. 63	
4.1	ΣΚΟΠΟΣ.....	Σελ. 63
4.2	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ....	Σελ. 64
4.2.1	Ασθενείς.....	Σελ. 65
4.2.2	Μεθοδολογία.....	Σελ. 65
4.2.3	Σχεδιασμός της οφθαλμολογικής κλινικής εξέτασης ασθενή με Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια.....	Σελ. 67
4.2.4	Απεικονιστικός έλεγχος με MRI.....	Σελ. 69
4.2.5	Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής.....	Σελ. 69
4.2.6	Στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.....	Σελ. 70
4.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	Σελ. 70

4.3.1	Ευρήματα στο σύνολο των ασθενών.....	Σελ. 71
4.3.2	Ασθενείς με ενεργή, μέτρια-προς-σοβαρή Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια, που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια Γλυκοκορτικοειδή.....	Σελ. 78
4.3.3	Έλεγχος των κλινικών σημείων κατά τη λήψη θεραπείας.....	Σελ. 106
4.3.4	Απάντηση στη θεραπεία.....	Σελ. 111
4.3.5	Συγκριτικά αποτελέσματα μεταβλητών σε κάθε χρονική περίοδο.....	Σελ. 112
4.3.6	Σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ της ομάδας που Έλαβε επιπλέον κορτικοστεροειδή από του στόματος και της ομάδας που δεν έλαβε.....	Σελ. 113
4.3.7	Μειωμένη απάντηση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, υποτροπές, παρενέργειες, χειρουργική αντιμετώπιση.....	Σελ. 116
4.4	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	Σελ. 117
4.5	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	Σελ. 122
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ MRI ΣΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ		
ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ.....		
		Σελ. 124
5.1.	ΣΚΟΠΟΣ.....	Σελ. 124
5.2	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	Σελ. 124
5.2.1	Συμμετέχοντες στην έρευνα.....	Σελ. 125
5.2.2	Μεθοδολογία της έρευνας.....	Σελ. 125
5.2.3	Απεικονιστικός έλεγχος με MRI.....	Σελ. 126
5.2.4	Στατιστική επεξεργασία.....	Σελ. 126
5.3	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	Σελ. 126
5.4	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	Σελ. 130
5.5	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	Σελ. 131
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....		
		Σελ. 132
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....		
		Σελ. 134
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....		
		Σελ. 135

Περίληψη

Στόχος: Στόχος της μελέτης μας είναι να καθιερωθεί ένα θεραπευτικό σχήμα όσο το δυνατό πιο αποτελεσματικό και ασφαλές για τους ασθενείς με ενεργό, μέτρια-προς-σοβαρή θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια (ΘΟ). Επίσης στόχος μας είναι να αξιολογηθεί ο συνδυασμός των κλινικών και απεικονιστικών παραμέτρων στον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αντιμετώπισης με Γλυκοκορτικοειδή (GC) και στη πρόβλεψη της πορείας της ΘΟ.

Μεθοδολογία: 39 ασθενείς με ενεργή, μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ συμμετέχουν στη μελέτη μας. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με πρότυπα της Ευρωπαϊκής Εταιρίας της ΘΟ (EUGOGO), δηλαδή ενδοφλέβια (iv) Μεθυλπρεδνιζολόνη συνολικής δόσης 4.5 γραμμαρίων - διαιρεμένη σε 12 εβδομαδιαίες δόσεις. Στο τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση και Μαγνητική Τομογραφία κόγχων (MRI), με τη χρήση της ακολουθίας STIR (short T1 inversion recovery). Με βάση αυτό τον έλεγχο, οι ασθενείς που εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν ενεργό νόσο στο σημείο αυτό, έλαβαν επιπλέον θεραπεία με από του στόματος (per os) Πρεδνιζολόνη, για άλλες 12 εβδομάδες (ομάδα 1). Οι ασθενείς που στο τέλος της iv θεραπείας είχαν ανενεργή νόσο, δεν έλαβαν επιπλέον θεραπεία (ομάδα 2).

Όσον αφορά το δεύτερο σκέλος της μελέτης μας, ερευνήθηκε η μεταβολή του πάχους των 4 ορθών Οφθαλμοκινητικών μυών (ΟΚΜ) σε ασθενείς με ΘΟ, όπως μετράται με τη χρήση της MRI. Η σύγκριση έγινε μεταξύ 3 ομάδων, δηλαδή σε 31 ασθενείς (62 οφθαλμοί) που πάσχουν από μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ, σε 24 ασθενείς (48 οφθαλμοί) που πάσχουν από νόσο του Graves, χωρίς κανένα κλινικό σημείο ΘΟ, και σε μία ομάδα ελέγχου (72 ασθενείς, 144 οφθαλμοί), που δεν εμφάνιζε καθόλου θυρεοειδική και οφθαλμική νόσο.

Αποτελέσματα: Στο σύνολο των 39 ασθενών που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι 21 ανήκουν στην ομάδα 1 και οι 18 στην ομάδα 2. Στις 12 εβδομάδες, η συνολική κλινική απάντηση στη θεραπεία ήταν 76.9% (30 από τους 39 ασθενείς) και η βελτίωση του Clinical Activity Score (CAS) 84.6% (33/39 ασθενείς). Στις 24

εβδομάδες, η συνολική κλινική απάντηση στη θεραπεία ήταν 92.3% (36 από τους 39 ασθενείς) και η βελτίωση του Clinical Activity Score (CAS) 94.9% (37/39 ασθενείς), χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά της ενεργότητας και της βαρύτητας της ΘΟ μεταξύ των 2 ομάδων. Υποτροπή της νόσου παρατηρήθηκε στο 7.7% και σημαντικές επιπλοκές στο 4.9%.

Όσον αφορά το δεύτερο σκέλος της μελέτης μας, αποδείχτηκε ότι η διάμετρος και το εμβαδό των ορθών ΟΚΜ έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ και των 3 ομάδων.

Συμπεράσματα: Σε ασθενείς με μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ, η θεραπεία με iv GC, ακολουθούμενη από per os αγωγή όπου χρειάζεται, είναι ένα αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα, με χαμηλά ποσοστά υποτροπών και παρενεργειών. Η STIR MRI αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στην αναγνώριση των ασθενών που χρήζουν επιπρόσθετη per os θεραπεία, και μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό προγνωστικό στοιχείο για την πρόβλεψη της πορείας της ΘΟ.

Abstract

Objective: To evaluate the safety and efficacy of an individualized steroid regimen in patients with moderate-to-severe Graves' Orbitopathy (GO) by monitoring clinical and imaging parameters. Secondly, to assess the combination of clinical and imaging methods for the prediction of the course of GO.

Methods: Thirty-nine patients with active, moderate-to-severe GO were enrolled in this study. Patients received the proposed treatment regimen by EUGOGO of 4.5 g intravenous (iv) Methylprednisolone over 12 weeks. At the end of the iv treatment, subjects with persistent active GO (group 1) as assessed by clinical examination and orbital Magnetic Resonance Imaging (MRI) – STIR sequence (short T1 inversion recovery), received additional treatment with oral Prednisolone. Those with inactive GO (group 2) received no further treatment.

The second section of our study compares the diameter and cross-section area of the 4 recti Extraocular muscles (EOM), as measured by the MRI. The comparison is among 3 groups, 31 patients with moderate-to-severe GO (62 eyes), 24 patients (48 eyes) with Graves Disease (GD) without clinical GO, and a control group of 72 patients (144 eyes) without ophthalmic and thyroid disease.

Results: Of the total of 39 patients that completed the study, 21 entered group 1 and 18 group 2. At 12th week, the overall response to iv treatment was 76.9% and Clinical Activity Score (CAS) improvement 84.6%. At 24th week the overall response was 92.3% and CAS improvement 94.9%, without statistically significant difference in CAS and TES (total eye score) scores between the two groups. Recurrence of disease activity occurred in 7.7% and major adverse events in 4.9% of patients.

The second section of our study shows that there is a statistically significant difference of the diameter and area of recti EOMs among the three groups.

Conclusion: In patients with moderate-to-severe GO, iv steroid treatment, followed by oral, where needed, is an effective regimen with low rates of adverse events and recurrences. STIR MRI is a significant tool in recognizing patients that need additional steroid treatment, and in predicting the course of GO.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

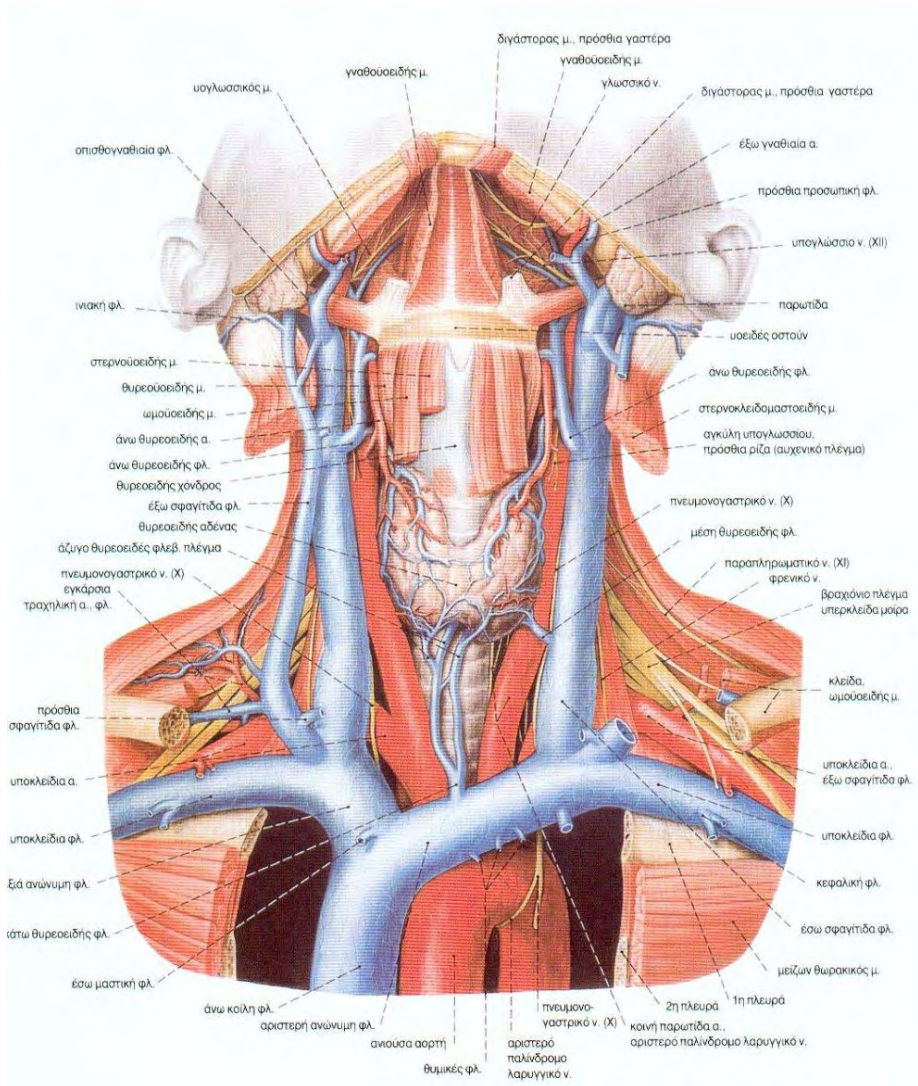
Ο ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ

1.1 Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ

Ο θυρεοειδής αδένας εντοπίζεται κάτω από το λάρυγγα και εμπρός από την πρόσθια επιφάνεια της τραχείας. Πρόκειται για έναν συμπαγή αδέν που αποτελείται από δύο πλάγιους λοβούς και ένα κεντρικό ισθμό. Από τον ισθμό σε κάποιες περιπτώσεις προεξέχει μια μικρή προσεκβολή, ο πυραμοειδής λοβός. Ο αδένας περιβάλλεται από ινώδη κάψα. Στο εσωτερικό του διαχωρίζεται σε πολλά μικρά λοβία από ινώδη διαφραγμάτια. Έχει πλούσια αγγείωση και υψηλό ρυθμό αιματικής ροής. Φυσιολογικά το βάρος του είναι 30-40 γρ [1].

1.2 Η ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ ΑΔΕΝΑ

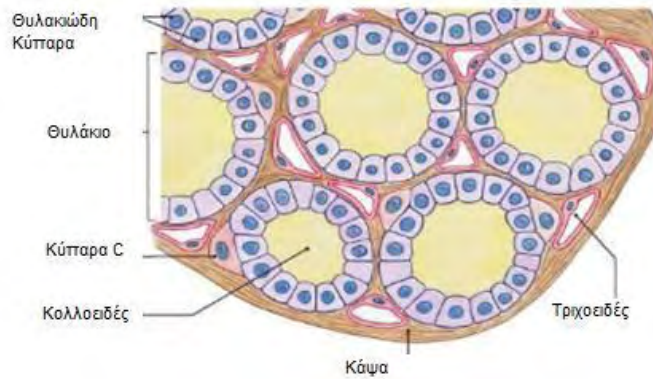
Ο θυρεοειδής αδένας αποτελείται από πολλαπλές αδενοκυψέλες, τα θυλάκια. Κάθε θυλάκιο έχει σχήμα σφαιρικό, με διάμετρο 100-300 μm. Περιβάλλεται από συνδετικό ιστό και άφθονα τριχοειδή. Μια μονήρης στιβάδα κυβοειδών επιθηλιακών κυττάρων επενδύει το τοίχωμα των θυλακίων. Πρόκειται για τα θυλακιώδη κύτταρα. Το εσωτερικό των θυλακίων είναι γεμάτο από ένα πρωτεϊνικό υλικό, το κολλοειδές, το οποίο κυρίως περιέχει θυρεοσφαιρίνη και θυρεοειδικές ορμόνες. Μεταξύ των θυλακίων βρίσκονται διασκορπισμένα τα παραθυλακιώδη κύτταρα (κύτταρα C) τα οποία είναι υπεύθυνα για την έκκριση της Καλσιτονίνης [3].



Εικόνα 1. Η Ανατομία του Θυρεοειδή Αδένα [2]

1.3 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Η έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών διεγείρεται από μια ορμόνη της υπόφυσης, τη Θυρεοειδοτρόπο ορμόνη ή Θυρεοτροπίνη (Thyroid stimulating hormone, TSH). Πρόκειται για μια γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους περίπου 28.000. Η έκκριση της TSH πραγματοποιείται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Διεγείρεται μέσω της



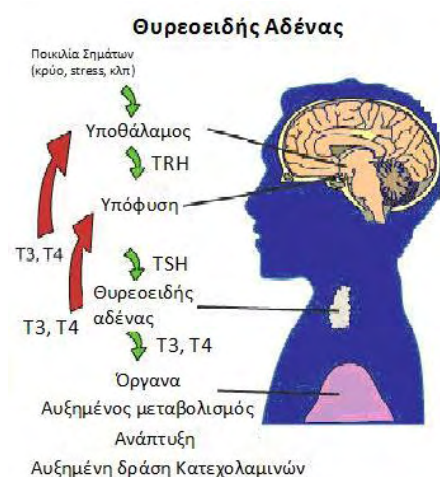
Εικόνα 2. Η Ιστολογία του Θυρεοειδή Αδένα [4]

έκκρισης της TRH (Thyrotropin-releasing hormone), η οποία εκκρίνεται από νευρικές απολήξεις του υποθαλάμου. Μεταφέρεται στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης μέσω του υποθαλαμο-υποφυσιακού πυλαίου συστήματος. Η TSH αυξάνει όλες τις γνωστές δραστηριότητες των αδενικών κυττάρων του θυρεοειδή, με αποτέλεσμα την έκκριση των Ιωδοτυροσινών, της Θυροξίνης (T4) και της Τρι-ιωδοθυρονίνης (T3). Οι ελεύθερες T3 και T4 στο αίμα αναστέλλουν την έκκριση της TSH από την πρόσθια υπόφυση.

Τόσο η εκκρινόμενη, όσο και η εξωγενώς χορηγούμενη TSH συνδέεται με έναν ειδικό υποδοχέα της TSH (TSH receptor, TSH-R), ο οποίος εντοπίζεται στη μεμβράνη των θυλακιδίων κυττάρων. Ο υποδοχέας της TSH είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μονής αλυσού, η οποία αποτελείται από 744 αμινοξέα. Δύο συγκεκριμένες αλληλουχίες αμινοξέων της γλυκοπρωτεΐνης αυτής φαίνεται ότι αποτελούν θέσεις σύνδεσης τόσο για την TSH όσο και για το αντίσωμα που ενεργοποιεί τον υποδοχέα της TSH (TSH-R stimulating antibodies, TRAb), γεγονός που φαίνεται να είναι η αιτία της νόσου του Graves (Graves Disease, GD).

Η σύνδεση της TSH στον υποδοχέα οδηγεί στην ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης της μεμβράνης των θυλακιδίων κυττάρων, με αποτέλεσμα το σχηματισμό κυκλικού AMP (c AMP) στο εσωτερικό των κυττάρων. Η αύξηση του ενδοκυττάρου cAMP διεγείρει την άμεση αύξηση πρόσληψης και μεταφοράς ιωδίου, την ιωδίωση της Θυρεοσφαιρίνης, και τη σύνθεση και έκκριση των T3 και T4.

Απαραίτητο για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών είναι το ιώδιο της τροφής, με συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη 150 μg. Ο φυσιολογικός θυρεοειδής αδένας εκκρίνει καθημερινά περίπου 100 nmol T4, 5nmol T3 και λιγότερο από 5 nmol αντίστροφης (reverse) T3 [5].



Εικόνα 3. Η ρύθμιση της έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών [6]

1.4 Η ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ GRAVES (GD)

Πρόκειται για τη συχνότερη αιτία υπερθυρεοειδισμού. Παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας 20-40 ετών. Η νόσος περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω σημεία:

- Βρογχοκήλη
- Θυρεοτοξίκωση
- Οφθαλμοπάθεια
- Προκνημιαίο Μυξοίδημα (πάχυνση του δέρματος στην πρόσθια επιφάνεια της κνήμης)

Κατά τη GD ο θυρεοειδής αδένας είναι συμμετρικά διογκωμένος με αυξημένη αγγειοβρίθεια. Το βάρος του αυξάνεται στο διπλάσιο ή τριπλάσιο του φυσιολογικού. Οι κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται στις άμεσες επιδράσεις των ορμονών του θυρεοειδή αλλά και στην υπερβολική ευαισθησία στις κατεχολαμίνες. Σημεία και συμπτώματα της GD παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα [5].

Πίνακας 1. Συμπτώματα και σημεία της νόσου Graves [7].

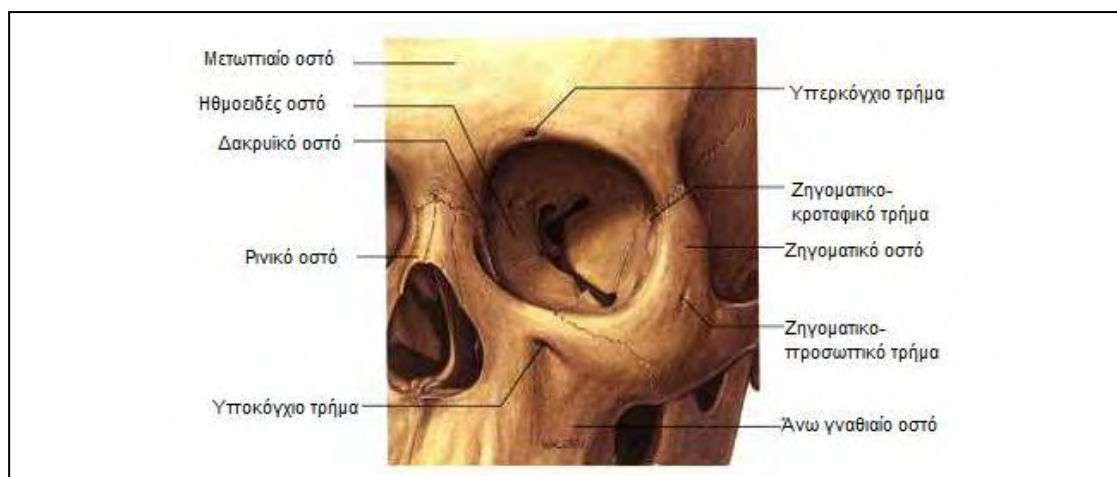
Συμπτώματα	Σημεία
Νευρικήτητα	Ταχυκαρδία
Εφιδρώσεις	Βρογχοκήλη
Υπερευαισθησία στη θερμότητα	Δερματικές αλλοιώσεις
Αίσθημα παλμών	Τρόμος
Κόπωση	Οφθαλμικά Σημεία
Απώλεια βάρους	Κολπική Μαρμαρυγή
Ταχυκαρδία	Σπληνομεγαλία
Δύσπνοια	Γυναικομαστία
Αδυναμία	Ηπατικές παλάμες
Αύξηση της όρεξης	
Οφθαλμικά ενοχλήματα	
Εξοίδηση των κνημών	
Διάρροια	
Ανορεξία	

Η παθογένεια της νόσου είναι αυτοάνοση. Θυρεοειδικά αυτό-αντιδραστικά Τ-κύτταρα διηθούν το θυρεοειδή και προάγουν την ενεργοποίηση αυτό-αντιδραστικών Β-κυττάρων. Τα τελευταία εκκρίνουν τα TRAb, που δεσμεύονται στον υποδοχέα της TSH (TSH-R), τον οποίο ενεργοποιούν προκαλώντας την υπερβολική έκκριση θυρεοειδικών ορμονών. Το υψηλό αυτό επίπεδο έκκρισης των θυρεοειδικών ορμονών δεν επηρεάζεται από το σύστημα Υποθάλαμος- Υπόφυση-Θυρεοειδής. Η συγκέντρωση της TSH στο αίμα των ασθενών με νόσο Graves είναι μειωμένη έως μηδενική [8, 9].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Ο ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΣ ΚΟΓΧΟΣ

Οι 2 οφθαλμικοί κόγχοι είναι οστέινες κοιλότητες μέσα στις οποίες προστατεύονται οι βολβοί του οφθαλμού. Διαχωρίζονται μεταξύ τους από τη ρινική κοιλότητα, τις ηθμοειδείς κυψέλες και το σφηνοειδή κόλπο. Εκτός από τον οφθαλμικό βολβό περιέχουν τους οφθαλμοκινητικούς μύς (ΟΚΜ), νεύρα, λίπος και αιμοφόρα αγγεία. Κάθε κόγχος έχει σχήμα τετράπλευρης πυραμίδας με τη βάση προς τα εμπρός, στο κογχικό χείλος, και την κορυφή προς τα πίσω, στο οπτικό κανάλι. Το πιο πλατύ τμήμα του είναι 1,5 εκ. πίσω από το κογχικό χείλος. Τα τοιχώματά του είναι το ρινικό, το κροταφικό, η οροφή και το έδαφος του κόγχου. Τα δύο ρινικά τοιχώματα βρίσκονται σχεδόν παράλληλα με το μέσο οβελιαίο επίπεδο, ενώ τα δύο κροταφικά τοιχώματα σχηματίζουν γωνία σχεδόν 45 μοίρες με αυτό το επίπεδο. Τα κογχικά χείλος έχει κατεύθυνση προς τα εμπρός, εξωτερικά και ελαφρά προς τα κάτω. Οι διαστάσεις του είναι σχεδόν 40 χιλ. σε ύψος, 40 χιλ. σε πλάτος, και 40 χιλ. σε βάθος. Ο όγκος του είναι περίπου 30 ml. Το ένα πέμπτο του όγκου του καταλαμβάνεται από τον οφθαλμικό βολβό [10].



Εικόνα 4. Η Οστέινη Ανατομία του Οφθαλμικού Κόγχου [11].

2.1 Η ΟΣΤΕΙΝΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΙΚΟΥ ΚΟΓΧΟΥ

Η Οροφή του κόγχου

Σχηματίζεται από το Μετωπιαίο οστό και την Ελάσσονα πτέρυγα του Σφηνοειδούς οστού. Περιλαμβάνει τα παρακάτω στοιχεία:

- Αύλακα του δακρυϊκού αδένα, στην οποία κείται ο κογχικός λοβός του δακρυϊκού αδένα.
- Εντύπωμα της τροχαλίας, από όπου διέρχεται ο τένοντας του άνω λοξού μυός. Εντοπίζεται 5 χιλ. πίσω από το άνω ρινικό κογχικό χείλος.
- Υπερκόγχιο τρήμα, από το οποίο διέρχονται τα υπερκόγχια αγγεία και κλάδος του μετωπιαίου νεύρου.

Το Έξω τοίχωμα του κόγχου

Σχηματίζεται με τη συμμετοχή του Ζυγωματικού οστού και της Μείζονος πτέρυγας του Σφηνοειδούς οστού. Πρόκειται για το ισχυρότερο και παχύτερο από τα τοιχώματα του κόγχου. Εκτείνεται προς τα εμπρός ως τον ισημερινό του οφθαλμικού βολβού, προσφέροντας προστασία, αλλά και επιτρέποντας την περιφερική όραση. Περιλαμβάνει τα εξής:

- Ζυγωματικό τρήμα, από το οποίο διέρχεται το ζυγωματικό νεύρο, και αγγεία και νεύρα προς τη ζυγωματική περιοχή.
- Έξω κογχικό φυμάτιο, από το οποίο ξεκινάει ο σύνδεσμος του έξω ορθού μυ, ο αναρτητικός σύνδεσμος του βολβού (Whitnall's ligament), και η απονεύρωση του ανελκτήρα του βολβού.
- Μικρά τρήματα από τα οποία διέρχονται αγγεία και νεύρα.

Το Έσω τοίχωμα του κόγχου

Σχηματίζεται από το κογχικό πέταλο του Ηθμοειδούς οστού, το Δακρυϊκό οστό, την μετωπιαία απόφυση της Άνω γνάθου και την Ελάσσονα πτέρυγα του Σφηνοειδούς οστού. Περιλαμβάνει την μετωπο-ηθμοειδική ραφή, στην πορεία της οποίας

βρίσκονται τα ηθμοειδικά τρήματα μέσω των οποίων εισέρχονται στον κόγχου η πρόσθια και η οπίσθια ηθμοειδική αρτηρία. Το έσω τοίχωμα αποτελεί το λεπτότερο τμήμα του τοιχώματος του κόγχου, στα εξής σημεία:

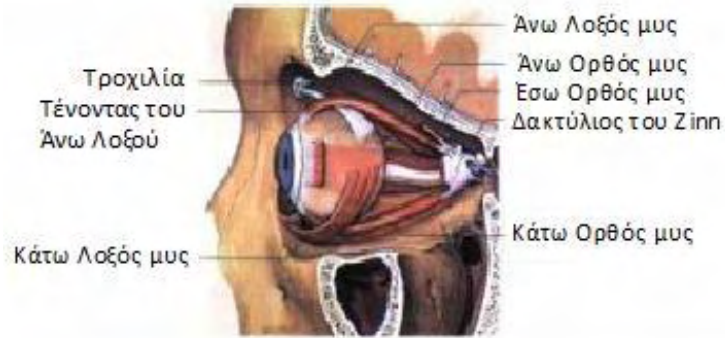
- Παπυρώδες πέταλο, το οποίο καλύπτει τις ηθμοειδείς κυψέλες στο έσω τοίχωμα του κόγχου
- Τμήμα της άνω γνάθου, και συγκεκριμένα το οπίσθιο και έσω τμήμα της

Η Βάση του κόγχου

Σχηματίζεται από την άνω γνάθο, το υπερώιο οστό και η μετωπιαία απόφυση του ζυγωματικού οστού. Σχηματίζει την οροφή του γναθιαίου κόλπου. Περιλαμβάνει σημαντικά στοιχεία όπως την υποκόγχια αύλακα και το ομόνυμο τρήμα, από τα οποία διέρχονται η υποκόγχια αρτηρία και ο άνω γναθιαίος κλάδος του τρίδμου νεύρου [10, 11, 12].

2.2 ΟΦΘΑΛΜΟΚΙΝΗΤΙΚΟΙ ΜΥΣ ΚΑΙ ΚΟΓΧΙΚΟ ΛΙΠΟΣ

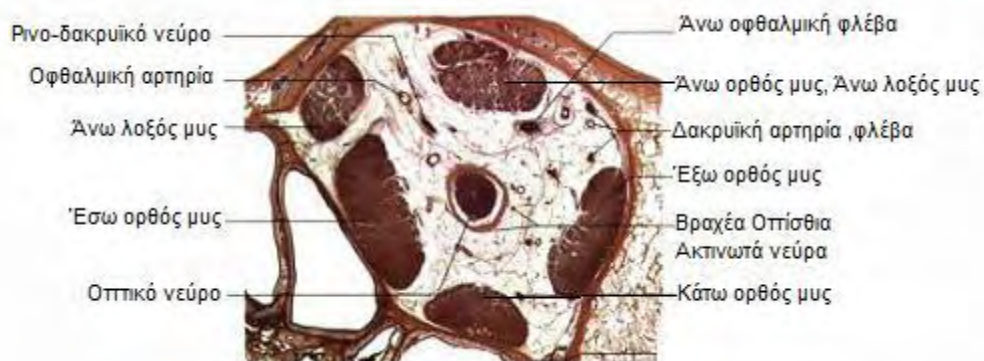
Οι οφθαλμοκινητικοί μυσ (ΟΚΜ) είναι υπεύθυνοι για την κίνηση του βολβού και την συγχρονισμένη κίνηση των βλεφάρων. Πρόκειται για τους τέσσερις Ορθούς ΟΚΜ (Άνω, Κάτω, Έσω και Έξω) και τους δύο Λοξούς (Άνω και Κάτω). Όλοι οι ΟΚΜ, εκτός από τον Κάτω Λοξό, εκφύονται από την κορυφή του κόγχου και προχωρούν προς τα εμπρός, όπου καταφύονται στον βολβό. Οι τέσσερις ορθοί ΟΚΜ, εκφύονται από τον δακτύλιο του Zinn. Ο Άνω Λοξός μυσ εκφύεται ελαφρώς έσω του Ανεκκτήρα του άνω βλεφάρου, προχωράει προς τα εμπρός, και ο τένοντάς του διέρχεται μέσω της τροχαλίας και επιστρέφει πίσω καταφυόμενος στο έξω και πίσω τεταρτημόριο του βολβού του οφθαλμού. Ο Κάτω Λοξός εκφύεται στο πρόσθιο έδαφος του κόγχου, εξωτερικά του δακρυϊκού σάκου, και προχωράει οπίσθια και εξωτερικά. Ο Ανεκκτήρας του άνω βλεφάρου ξεκινάει πάνω από τον δακτύλιο του Zinn, στην ελάσσονα πτέρυγα του σφηνοειδούς οστού και καταφύεται στο άνω βλέφαρο [13].



Εικόνα 8. Οι Οφθαλμοκινητικοί μυς [14]

Στο πρόσθιο τμήμα του κόγχου, οι ορθοί ΟΚΜ συνδέονται με μία μεμβράνη, γνωστή ως μεσομυϊκό διάφραγμα. Όταν παρατηρούνται σε στεφανιαίο επίπεδο, αυτή η μεμβράνη σχηματίζει έναν δακτύλιο, ο οποίος διαχωρίζει το κογχικό λίπος σε Ενδο-κωνικό λίπος (κεντρικός χειρουργικός χώρος), και Εξω-κωνικό λίπος (περιφερικός χειρουργικός χώρος) [10].

Ο κόγχος διαχωρίζεται περαιτέρω από πολλά λεπτά ινώδη διαφραγμάτια, τα οποία συνδέουν και υποστηρίζουν το βολβό, το οπτικό νεύρο και τους ΟΚΜ. Σε περιπτώσεις τραυμάτων αυτών των συνδέσμων, μπορεί να προκληθεί παρεκτόπιση του βολβού και περιορισμός της κινητικότητάς του. Μετά από κατάγματα των οστών του κόγχου, η διπλωπία συνήθως προκαλείται από παγίδευση των στοιχείων αυτών, και όχι λόγω βλάβης των ΟΚΜ [10].



Εικόνα 9. Στεφανιαία τομή των Οφθαλμοκινητικών μυών [11]

Η κινητική νεύρωση των ΟΚΜ προέρχεται από τις εγκεφαλικές συζυγίες III (κοινό κινητικό νεύρο), IV (τροχιλιακό νεύρο) και VI (απαγωγό νεύρο). Ο Άνω Ορθός και ο Ανελκτήρας του άνω βλεφάρου νευρώνονται από τον άνω κλάδο του Κοινού Κινητικού νεύρου (III). Ο Κάτω Ορθός, ο Έσω Ορθός και ο Κάτω Λοξός νευρώνονται από τον κάτω κλάδο του Κοινού Κινητικού (III). Ο Έξω Ορθός τροφοδοτείται από το Απαγωγό νεύρο (VI). Τα νεύρα των Ορθών ΟΚΜ εισέρχονται στον κόγχο μέσω του Υπερκόγχιου σχίσματος. Προχωρούν προς τα εμπρός μέσα στο κογχικό λίπος και εισέρχονται στους μύς από την έσω επιφάνεια, στο σημείο μεταξύ του οπίσθιου και μέσου τριτημορίου. Το Τροχιλιακό νεύρο (IV) τροφοδοτεί των Άνω Λοξό μυ στην άνω επιφάνειά του στο οπίσθιο τριτημόριο [13].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Η ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ

Η Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια (ΘΟ) αποτελεί μια από τις συχνότερες παθήσεις του οφθαλμικού κόγχου. Πρόκειται για μια πάθηση που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μεταβολή της εμφάνισης του προσώπου των πασχόντων. Επίσης ένα μικρό αλλά σημαντικό ποσοστό ασθενών δυνητικά μπορεί να παρουσιάσει μόνιμη βλάβη του οπτικού νεύρου με απώλεια της όρασής του [15].

3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια και παθήσεις του θυρεοειδή

Η ΘΟ σχετίζεται με τη θυρεοειδική GD. Παρατηρείται στο 25-50% των ασθενών με GD ενώ, αντίστροφα, το 77-90% των ασθενών με ΘΟ θα εμφανίσει στη ζωή του GD [15, 16]. Η έναρξη της ΘΟ συμπίπτει με την κλινική εκδήλωση του υπερθυρεοειδισμού σε ποσοστό πάνω από 50%. Είναι όμως δυνατό η νόσος του κόγχου να εμφανιστεί είτε πριν την εμφάνιση του υπερθυρεοειδισμού (σε ένα ποσοστό 15%), είτε σε ασθενείς που έχουν ήδη εκδηλώσει GD, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία και οι θυρεοειδικές ορμόνες τους είναι φυσιολογικές (σε σημαντικό ποσοστό, το 35% των ασθενών) [17]. Ακόμη, η ΘΟ μπορεί να παρουσιαστεί σε άτομα με άλλες παθήσεις του θυρεοειδή. Ο Bartley, το 1996 επιχείρησε να υπολογίσει το ποσοστό ασθενών με ΘΟ που δεν πάσχουν από GD, και συμπέρανε ότι σε 120 ασθενείς με ΘΟ, το 0.8% έπασχαν από υποθυρεοειδισμό, το 3.3% από θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ενώ το 5.8% ήταν ευθυρεοειδικοί [16].

Επιδημιολογία

Το 5-10% των ασθενών με ΘΟ είναι πιθανό να εμφανίσει σοβαρής μορφής ΘΟ, η οποία είναι απειλητική για την όραση [18]. Η μέση ηλικία εμφάνισης της ΘΟ είναι τα 49 έτη και είναι πιο συχνή στις γυναίκες (16 γυναίκες : 3 άντρες ανά 100.000 πληθυσμού το χρόνο) [19]. Στους άντρες όμως η νόσος μπορεί να είναι πιο σοβαρή και πιο συχνά καταλήγει να απειλεί την όραση. Ακόμη, όσο αυξάνεται η ηλικία, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα η ΘΟ να είναι σοβαρότερης μορφής. Οι Καυκάσιοι παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα (42%) σε σχέση με τους Ασιάτες (7,7%), πιθανώς λόγω περιβαλλοντικών ή ανατομικών διαφορών [20]. Οι περισσότεροι ασθενείς, τέλος, εμφανίζουν αμφοτερόπλευρη νόσο (90-95%), χωρίς να αποκλείεται όμως η ετερόπλευρη εμφάνισή της [18].

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της Θυρεοειδικής Οφθαλμοπάθειας

Ένας παράγοντας που παίζει ρόλο στην εμφάνιση της ΘΟ είναι η επιλογή της θεραπείας για τον υπερθυρεοειδισμό. Η θυρεοειδεκτομή ή τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα δε δείχνουν να έχουν συσχέτιση με την εμφάνιση της οφθαλμικής νόσου, σε αντίθεση με τη θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο. Η επιδείνωση της ΘΟ μετά από θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο παρατηρείται στο 15-37% των ασθενών και οφείλεται πιθανώς στην απελευθέρωση αντιγόνων από τον θυρεοειδή μετά τον τραυματισμό που προκαλεί η ακτινοβολήσή του [21]. Το κάπνισμα έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζει με ποικίλους τρόπους την εξέλιξη της ΘΟ. Αυξάνει την πιθανότητα ένας ασθενής με GD να εμφανίσει ΘΟ, επιδεινώνει σημαντικά τα σημεία της ΘΟ και μειώνει τη δραστηριότητα της θεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή [22, 23]. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για τη ΘΟ η λήψη φαρμάκων (όπως το Λίθιο ή η Ιντερφερόνη-α) [24-26], ο ιατρογενής υποθυρεοειδισμός [27], καταστάσεις που προκαλούν στρες, όπως ένας τραυματισμός ή μια λοίμωξη [28], η παρουσία αυτοαντισωμάτων TSH-R (αντισώματα που δρουν διεγερτικά στον υποδοχέα της TSH) [29] και η κληρονομικότητα. Τέλος, ο ΣΔ σχετίζεται με την εμφάνιση οπτικής νευροπάθειας στην ΘΟ [30], ενώ η Μυασθένεια Gravis, μια αυτοάνοση πάθηση που συνυπάρχει συχνά με τη ΘΟ, περιπλέκει τη διάγνωση και την πορεία της ΘΟ [31].

3.2 Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η ΘΟ χαρακτηρίζεται από μία έντονη φλεγμονώδη διεργασία των ιστών μέσα και γύρω από τον οφθαλμικό κόγχου και από εκσεσημασμένη διόγκωση των ενδοκογχικών ιστών, δηλαδή του μυϊκού, λιπώδους και συνδετικού ιστού. Συγκεκριμένα παρατηρούνται οι παρακάτω καταστάσεις [32]:

- Φλεγμονώδης διεργασία εντός των ιστών του οφθαλμικού κόγχου.
- Πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών του κόγχου. Οι τελευταίοι παράγουν μεγάλες ποσότητες υδρόφιλων πολυσακχαριτών, τις γλυκοζαμινογλυκάνες (GAGs), με συνέπεια την κατακράτηση ύδατος εντός των ιστών του κόγχου, και την επακόλουθη διόγκωσή τους.
- Πολλαπλασιασμός των λιπωδών κυττάρων και εναπόθεσή τους τόσο γύρω από τον οφθαλμικό βολβό, όσο και στο εσωτερικό των ΟΚΜ και του συνδετικού ιστού του κόγχου.

1. Φλεγμονώδεις Διεργασίες

Στο εσωτερικό του λιπώδους ιστού, του συνδετικού ιστού και του μυϊκού ιστού του κόγχου παρατηρείται συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων. Συγκεκριμένα, οι ινοβλάστες του κόγχου διεγείρονται από αυτό-αντισώματα ώστε να εκκρίνουν φλεγμονώδεις ουσίες που έλκουν τα Τ-λεμφοκύτταρα. Μακροφάγα και Β-λεμφοκύτταρα δρουν σαν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα οποία ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα. Τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα απελευθερώνουν μια ποικιλία κυτοκινών, χημειοκινών και προσταγλανδινών, προκαλώντας φλεγμονώδες οίδημα [17, 32].

2. Μεταβολές στη σύσταση των οφθαλμοκινητικών μυών

Καθώς η φλεγμονή εξελίσσεται, οι μύες διογκώνονται και γίνονται σκληροί και άκαμπτοι. Μικροσκοπικά φαίνονται οιδηματώδεις, με αυξημένη παρουσία λίπους, γλυκοζαμινογλυκανών και ύδατος στο εσωτερικό τους, μεταξύ των μυϊκών ινών. Οι μυϊκές ίνες καθ' εαυτές δεν πάσχουν στα αρχικά στάδια της ΘΟ. Ο πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών στο εσωτερικό τους καθώς η φλεγμονή υφίσταται και εξαφανίζεται, οδηγεί σε ουλοποίηση των μυών, ίνωση και μόνιμη ακαμψία [33].

3. Λιπογένεση de novo

Οι ινοβλάστες του κόγχου περιλαμβάνουν υπο-πληθυσμούς κυττάρων, οι οποίοι, υπό την επίδραση κυτοκινών, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε λιποκύτταρα (προ-λιποκύτταρα). Αυτή η διαδικασία σε όψιμα στάδια της ΘΟ συμβάλλει στην περαιτέρω διόγκωση του κογχικού λίπους και στην επιδείνωση του εξόφθαλμου [35].

4. Αυξημένη παραγωγή γλυκοζαμινογλυκανών (GAGs)

Υπό την επίδραση των φλεγμονωδών ουσιών που συγκεντρώνονται στους ενδοκογχικούς ιστούς, μία υπο-ομάδα ινοβλαστών παράγει μεγάλες ποσότητες GAG. Στο εσωτερικό, λοιπόν, των ΟΚΜ, του λιπώδους ιστού και του συνδετικού ιστού ανευρίσκονται μεγάλες ποσότητες GAG, έως και 70% περισσότερο σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου [36]. Πρόκειται για ιδιαίτερα υδρόφιλους πολυσακχαρίτες, οι οποίοι κατακρατούν στο εσωτερικό των ιστών αυτών μεγάλες ποσότητες ύδατος. Συγκεκριμένα έχουν βρεθεί κυρίως υαλουρονάνη και θειϊκή χονδροϊτίνη. Οι τελευταίες έχουν ανευρεθεί αυξημένες και στα ούρα εικοσιτετραώρου ασθενών με ΘΟ [37].

3.2.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ GRAVES

Η παθοφυσιολογία της ΘΟ έχει επίσης αυτοάνοση βάση και σχετίζεται με αυτή της GD. Είναι αποδεδειγμένο ότι ο υπερθυρεοειδισμός στη GD οφείλεται στη διέγερση του υποδοχέα της TSH (TSH-R), στην κυτταρική μεμβράνη των θυρεοειδικών κυττάρων, από αυτό-αντισώματα έναντι του υποδοχέα της TSH (TRAbs). Όμως, παρά τις εκτεταμένες έρευνες, η πλήρης πορεία της παθοφυσιολογίας της ΘΟ δεν έχει διευκρινιστεί [38].

Μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ότι η ΘΟ εκδηλώνεται ταυτόχρονα ή αφού έχει παρουσιαστεί η GD. Η ΘΟ όμως, όπως αναφέρθηκε, μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και ανεξάρτητα από τη GD, γεγονός που αποδεικνύει ότι η παθογένεια της νόσου είναι πολύ πιο πολύπλοκη [39]. Η ΘΟ μπορεί να παρουσιαστεί πολύ πριν την έναρξη

της GD, ή ακόμη παρατηρείται και ένα ποσοστό 5% ασθενών που δε θα παρουσιάσει ποτέ νόσο του θυρεοειδή [40].

Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι TRAb κυκλοφορούν στο αίμα των ασθενών με ΘΟ, ακόμη κι αν δεν έχουν εκδηλώσει GD. Ο Khoο, σε μια μελέτη του 2000, ερευνά την παρουσία TRAb στο αίμα ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών. Για τη διερεύνηση αυτή χρησιμοποιήθηκαν ποικίλης ευαισθησίας δοκιμασίες, καθεμία από τις οποίες είχε διαφορετικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν για την ανεύρεση των TRAb ήταν οι εξής: Polyethylene glycol extracted thyroid stimulating immunoglobulin (PEG-TSI), unfractionated thyroid stimulating immunoglobulin (uTSI), first generation porcine TSH-binding inhibitory immunoglobulin (pTBII), και second generation human TSH binding inhibitory immunoglobulin (hTBII). Αυτές ήταν θετικές, σε ποσοστό 93.8%, 50%, 18.8%, και 81.3% των ασθενών αντίστοιχα. Στην περίπτωση, λοιπόν χρήσης των πιο ευαίσθητων δοκιμασιών, τα TRAb ανευρέθηκαν θετικά σε σχεδόν όλους τους ασθενείς με ΘΟ, γεγονός που οδηγεί τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι τα TRAb παίζουν ρόλο στην παθογένεση όχι μόνο της θυρεοειδικής αλλά και της οφθαλμικής νόσου [41].

3.2.2 Ο ΚΟΓΧΟΣ ΩΣ ΕΙΔΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΗ

Με την αναγνώριση του γεγονότος ότι η παθοφυσιολογία της ΘΟ σχετίζεται με την αυτοάνοση GD, διερευνάται η ιδιαιτερότητα του κόγχου, σαν τόπος δράσης της αυτοανοσίας του θυρεοειδή. Οι παρακάτω υποθέσεις έχουν διερευνηθεί και θεωρούνται πιθανές απαντήσεις.

1. Στον κόγχο ανευρίσκονται αντιγονικές δομές οι οποίες αναγνωρίζονται από τα αυτο-αντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα της GD.
2. Η παρουσία της υποκατηγορίας των ινοβλαστών – προλιποκυττάρων στον κόγχο.
3. Ο κόγχος και ο θυρεοειδής αδένας μοιράζονται κοινό λεμφικό σύστημα. Έτσι, θεωρητικά, η ευαισθητοποίηση σε θυρεοειδικά αντιγόνα, θα μπορούσε

να μεταδοθεί στον κόγχο μέσω κυκλοφορούντων δενδριτικών κυττάρων [42].

3.2.3 ΤΟ ΑΥΤΟ-ΑΝΤΙΓΟΝΟ ΣΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ

Παρά την αποδοχή του TSH-R σαν αυτό-αντιγόνο στη GD, δεν έχει αναγνωρισθεί με βεβαιότητα το αντιγόνο-στόχος στη ΘΟ. Πολυάριθμες μελέτες έχουν καταλήξει σε δύο πιθανότερα μόρια σαν τα πιθανότερα αυτό-αντιγόνα της νόσου, τον TSH-R στην επιφάνεια των ινοβλαστών [43-48] και τον IGF-1R (τύπου I Insulin-like growth factor receptor) [39].

Ο TSH-R

Όπως αναφέρθηκε, τα TRAb παρατηρούνται στον ορό της συντριπτικής πλειοψηφίας των ευθυρεοειδικών ασθενών με ΘΟ [41]. Η παρουσία TRAb σχετίζονται άμεσα με τη σοβαρότητα και την ενεργότητα της ΘΟ [47-50], ενώ και η έκφραση του TSHR στο λιπώδη ιστό του κόγχου είναι υψηλότερη κατά την ενεργή ΘΟ σε σύγκριση με την ανενεργή [51].

Η παρουσία TRAb έχει πια προγνωστική αξία για την πορεία της ΘΟ, αφού θεωρείται ότι υψηλότερα επίπεδά τους στο αίμα σχετίζονται με βαρύτερη νόσο [52]. Επίσης, όπως αναφέρθηκε, ενώ κάποιοι ασθενείς με ΘΟ δεν έχουν ποτέ εμφανίσει υπερθυρεοειδισμό, ακόμη και σ' αυτούς ευαίσθητες μετρήσεις αποδεικνύουν ότι και σε αυτούς μετρώνται θετικά TRAb [41].

Μέσω ειδικών μέσων για καλλιέργεια, η υπο-ομάδα των ινοβλαστών που ονομάζονται προ-λιποκύτταρα, επάγονται ώστε να διαφοροποιηθούν σε ώριμα λιποκύτταρα. Αυτή η διαδικασία διεγείρεται υπό την επίδραση των IL-1β και IL-6, και συσχετίζεται με αυξημένη έκφραση των TSH-R, σε ασθενείς με ΘΟ. Αντιθέτως, η έκφραση των TSH-R δεν παρατηρείται σε λίπος που λαμβάνεται από ασθενείς που δεν πάσχουν από ΘΟ [53-56]. Νεότερες και πιο ευαίσθητες μέθοδοι αποδεικνύουν τη δράση του TSH-R σαν αυτοαντίσωμα στη ΘΟ τα τελευταία έτη [50, 57].

Η πορεία από την ενεργοποίηση του TSH-R είναι άγνωστη. Πιθανώς χρησιμοποιούνται πολλαπλές οδοί, ενώ πιθανολογείται ότι υπάρχουν διαφορετικά TRAb: Κάποια που συνδέονται με τους υποδοχείς της TSH και κάποια ουδέτερα [58, 59]. Αυτό που έχει αποδειχτεί είναι ότι οι κυτοκίνες όπως η IL-1β δρουν κατά τα αρχικά στάδια της ΘΟ, όταν η έκφραση των TSH-R είναι μειωμένη. Από την άλλη, κατά τα όψιμα στάδια, φαίνεται ότι η ενεργοποίηση του TSH-R δε σχετίζεται με την οδό του cAMP - μέσω της οποίας φυσιολογικά παράγονται οι θυρεοειδικές ορμόνες [60].

Ο Insulin-like growth factor receptor type I (IGF-1R)

Ο IGF-1R είναι πιθανό να αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό αυτό-αντιγόνο στην παθογένεια της ΘΟ. Έχει σημειωθεί ότι σε ασθενείς με ΘΟ οι ινοβλάστες του κόγχου εκφράζουν μεγαλύτερα επίπεδα IGF-1R έως και 3 φορές σε σύγκριση με φυσιολογικούς ινοβλάστες [61, 62]. Διάφορες μελέτες έχουν επιχειρήσει να διαλευκάνουν τον τρόπο δράσης του αλλά ακόμη δεν πλήρως διευκρινισθεί ο ρόλος του στη ΘΟ [38]. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα των ινοβλαστών IGF-1R (που δεν έχει ξεκαθαριστεί με ποιο τρόπο πραγματοποιείται), οδηγεί στην έκκριση των RANTES και IL-16 (Ιντερλεύκίνη 16), οι οποίες με τη σειρά τους συμμετέχουν στην ενεργοποίηση Τ-κυττάρων και άλλων μονοπύρηνων κυττάρων [63]. Γενικά θεωρείται ότι ο IGF-1R ρυθμίζει την κυκλοφορία των λεμφοκυττάρων στον κόγχο, τη σύνθεση των GAG και τη λιπογένεση [64].

3.2.4 ΚΥΤΤΑΡΑ – ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ ΣΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ

Οι πρόσφατες μελέτες αναγνωρίζουν τους ινοβλάστες του κόγχου σαν τα κύτταρα-στόχους της αυτοανοσίας στη ΘΟ [33, 34, 65]. Η αναγνώριση αυτή έχει σημασία αφού κατευθύνει τις μελέτες για την αποσαφήνιση της παθογένειας της ΘΟ. Όπως αναφέρθηκε, θεωρείται ότι η διέγερση ειδικής υπο-ομάδας ινοβλαστών οδηγεί σε παραγωγή λιπώδους ιστού και εναπόθεσή του εντός των ιστών του κόγχου, συμβάλλοντας στην διόγκωσή τους και την περαιτέρω έκφραση των συμπτωμάτων της νόσου.

Από το 1994 έχουν παρουσιαστεί έρευνες που υποστηρίζουν τη θεωρία των ινοβλαστών. Ο Grubeck-Loebenstein, από το 1994 υποστήριζε αυτή τη θεωρία, αφού είχε λάβει οπισθοβολικό ιστό από ασθενείς με θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε αποσυμπίεση του κόγχου. Απομόνωσε έξι σειρές T-κυττάρων, και συγκεκριμένα CD8+. Όλες οι σειρές ενεργοποιήθηκαν και πολλαπλασιάστηκαν, μέσω του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας τάξης I (Major Histocompatibility complex class I, MHC I), με την παρουσία αυτόλογων οπισθοβολικών ινοβλαστών, ενώ δεν αντέδρασαν καθόλου στην παρουσία άλλων [66]. Το 1996, οι Otto et al απέδειξαν ότι οπισθοβολικά T-λεμφοκύτταρα, που λήφθηκαν από ασθενείς με ΘΟ, πολλαπλασιάζονται με την επίδραση αυτόλογων πρωτεϊνών από ινοβλάστες του κόγχου, αλλά όχι από μυοβλάστες από τον κόγχο [67].

Ένα στοιχείο που επίσης συνηγορεί προς αυτήν την κατεύθυνση είναι ότι στην επιφάνεια των ινοβλαστών του κόγχου ανακαλύφθηκε η παρουσία του υποδοχέα της TSH (TSH-R), και μάλιστα σε λειτουργική κατάσταση [53, 68, 69].

Διαφορετικοί υπό-τύποι έχουν παρατηρηθεί μέσα στον πληθυσμό των ινοβλαστών του κόγχου. Έχουν απομονωθεί ινοβλάστες με διαφορετικό φαινότυπο και λειτουργική ετερογένεια, ανάλογα με τον ιστό που εντοπίζονται, στο περιμύιο, στον λιπώδη ιστό, στον συνδετικό ιστό του κόγχου. Οι ινοβλάστες αυτοί διαφέρουν ως προς πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης τους, και ως προς κυτοκίνες που εκκρίνουν [33].

Έτσι, υπάρχουν ινοβλάστες οι οποίοι εντοπίζονται στους μύς και στην επιφάνειά τους εκφράζουν τον υποδοχέα Thy-1 (CD90). Αυτός ο τύπος (Thy-1+) συμμετέχει στις φλεγμονώδεις διεργασίες εντός του κόγχου, παράγοντας IL-8, PGN-E2 (πεπτιδογλυκάνη E2) και υαλουρονικό, έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε μυο-ινοβλάστες, ενώ συμμετέχουν στα όψιμα στάδια της νόσου στην ίνωση των οφθαλμοκινητικών μυών. Η ομάδα αυτή ευθύνεται για την υπερέκκριση των GAGs. Μια ομάδα κυτοκινών, συγκεκριμένα οι IL1-β, PGE2 (Προσταγλανδίνη E2), IL6, και INFγ (Ιντερφερόνη γ) ενεργοποιούν την υπερέκφραση του ενζύμου συνθετάση του υαλουρονικού από τους ινοβλάστες, το οποίο με τη σειρά του οδηγεί στην υπερπαραγωγή και συσσώρευση των GAGs εντός των ιστών του κόγχου [33, 39].

Οι ινοβλάστες του λιπώδους ιστού δεν εκφράζουν τον υποδοχέα Thy-1 (Thy-1-) και αποτελούν την ομάδα των προ-λιποκυττάρων που διαφοροποιείται σε λιποκύτταρα. Σημαντική έρευνα έχει γίνει για την αποσαφήνιση της πορείας που ακολουθούν οι ινοβλάστες ώστε να υποστούν αυτή τη διαφοροποίηση. Υποστηρίζεται ότι σε αυτή τη διαδικασία εμπλέκεται ο υποδοχέας του ενεργοποιητή πολλαπλασιασμού των υπεροξειδιοσωμάτων - γ (PPAR-γ), ο οποίος εντοπίζεται στην επιφάνεια των ινοβλαστών. Ο PPAR-γ ανευρίσκεται αυξημένος στο κογχικό λίπος ασθενών με ΘΟ, σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου [70]. Επίσης, έχει αποδειχτεί *in vitro* ότι η έκθεση στην ροζιλιταζόνη και την πιογλιταζόνη (φάρμακα που λαμβάνονται στο σακχαρώδη διαβήτη και είναι PPAR-γ αγωνιστές), διεγείρει τους ινοβλάστες του κόγχου στο να εκφράσουν τον TSH-R και να διαφοροποιηθούν σε λιποκύτταρα [71, 72]. Τέλος, σε *in vivo* μελέτες έχει αναδειχτεί η πιθανότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν τους παραπάνω αγωνιστές PPAR-γ, να επιδεινωθεί η ήδη υπάρχουσα ΘΟ [73], ή να παρατηρηθεί ένας ήπιος εξόφθαλμος [71]. Η νέο-λιπογένεση εκλύεται από τη δράση των T-κυττάρων τα οποία ενεργοποιούν την κυκλο-οξυγενάση-2 και αυτή δρά στους PPAR-γ [74].

3.2.5 ΟΙ ΟΦΘΑΛΜΟΚΙΝΗΤΙΚΟΙ ΜΥΣ ΣΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ

Στα πρώιμα στάδια της νόσου και ενώ η φλεγμονή εξελίσσεται, οι μυς διογκώνονται και εξοιδαίνονται, καθώς στο εσωτερικό τους εναποτίθενται λίπος, κολλαγόνο, GAGs (ιδιαίτερα υαλουρονικό) και ύδωρ. Η φόρτιση του υαλουρονικού (ως ανιόν) και η σημαντική οσμωτική πίεση που παράγει το καθιστά σημαντικά υδρόφιλο και ικανό να δεσμεύει πολλαπλάσιο ύδωρ σε σύγκριση με το βάρος του. Έτσι οι ΟΚΜ διογκώνονται πολλαπλάσια του φυσιολογικού τους όγκου, με αποτέλεσμα να γίνονται σκληροί και άκαμπτοι [75].

Η φλεγμονώδης διήθηση περιλαμβάνει κυρίως την παρουσία μονοπύρηνων κυττάρων εντός των ορθών ΟΚΜ, του ανελκτήρα του άνω βλεφάρου αλλά και του δακρυϊκού αδένα. Πρόκειται κυρίως για CD4+ T-κύτταρα αλλά και CD8+, B-κύτταρα, πλασματοκύτταρα και μακροφάγα [76]. Κατά τα πρώτα στάδια υπερτερούν τα

τύπου 1 βοηθητικά T-κύτταρα (Th-1). Αυτά παράγουν κυρίως τις κυτοκίνες IL-2, INF- γ , και TNF, οδηγώντας σε κυτταρικού τύπου ανοσία. Μετά από το πέρας της οξείας φάσης, αυξάνονται ιδιαιτέρως τα τύπου 2 βοηθητικά T-κύτταρα (Th-2). Αυτά συμβάλλουν στην έκκριση IL-4, IL-5, και IL-10, οι οποίες οδηγούν στην παραγωγή αντισωμάτων [77, 78]. Κατά την ανενεργό ΘΟ η πάροδος της φλεγμονής οδηγεί σε ουλοποίηση και ίνωση. Σημαντικά στοιχεία διαφορικής διάγνωσης της ΘΟ και άλλων μυϊκών παθήσεων του κόγχου είναι τα εξής:

- Όλα τα παραπάνω αφορούν μόνο τη γαστέρα των οφθαλμοκινητικών μυών, και όχι τους τένοντές τους.
- Οι μυϊκές ίνες φαίνεται να μην συμμετέχουν στις ιστοπαθολογικές μεταβολές, ούτε ως προς τον αριθμό τους, ούτε ως προς τη δομή τους. Οι μεταβολές αφορούν τον συνδετικό ιστό μεταξύ των μυϊκών ινών [79, 80].

3.2.6 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ ΣΕ ΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Όπως αναφέρθηκε, στόχος της αυτοάνοσης διαδικασίας είναι ο υποδοχέας της θυρεοτροπίνης (TSH-R). Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα διασπούν τον υποδοχέα και παρουσιάζουν τα πεπτίδια που τον αποτελούν στα βοηθητικά T-κύτταρα – κυρίως πρόκειται για CD4+. Τα βοηθητικά T-κύτταρα τύπου 1 (Th1) ανευρίσκονται κυρίως στους ΟΚΜ κατά τα στάδια της φλεγμονώδους διεργασίας, ενώ τα βοηθητικά T-κύτταρα 2 (Th2) στο κογχικό λίπος [81]. Η ενεργοποίηση των T-κυττάρων πραγματοποιείται μέσω της επαφής των υποδοχέων τους με το MHC II και τη σύνδεση του CD40 με τον CD40 σύνδεσμο (CD154). Τα βοηθητικά T-κύτταρα ενεργοποιούνται και αλληλεπιδρούν με αυτό-δραστικά B-κύτταρα και εκκρίνουν Ιντερλευκίνες IL-1, IL-6, IL-8, INF- γ και tumor necrosis factor- α (TNF- α). Αυτές οι κυτοκίνες προάγουν τη διαφοροποίηση των B-κυττάρων σε πλασματοκύτταρα τα οποία με τη σειρά τους εκκρίνουν TRAb. Αυτά τα αντισώματα ενεργοποιούν τον TSH-R στη μεμβράνη των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδή, με αποτέλεσμα την υπερπλασία τους και την αυξημένη παραγωγή των ορμονών του θυρεοειδή T3 και

T4. Τα TRAb επίσης αναγνωρίζουν και ενεργοποιούν τον TSH-R στην επιφάνεια των ινοβλαστών του κόγχου [33].

Η σύνδεση του CD40 με το CD154, όπως αναφέρθηκε, συμβάλλει επίσης στην εξέλιξη της αλυσίδας της φλεγμονής, οδηγώντας σε αύξηση των ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1), nuclear factor-κβ (NF-κβ), IL-6, και IL-8 στους ινοβλάστες του κόγχου [82].

Οι ινοβλάστες που περιλαμβάνουν το Thy-1 (Thy-1+), μέσω της δράσης των βοηθητικών T-κυττάρων ενεργοποιούνται από τις κυτοκίνες INF-γ και TNF-α, πολλαπλασιάζονται και ξεκινούν την έκκριση υαλουρονικού και άλλων GAG. Χαρακτηριστικό είναι ότι μελέτες αναφέρουν ότι η διακοπή της επαφής των βοηθητικών T-κυττάρων και του MHC II, οδηγεί σε διακοπή του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών [83].

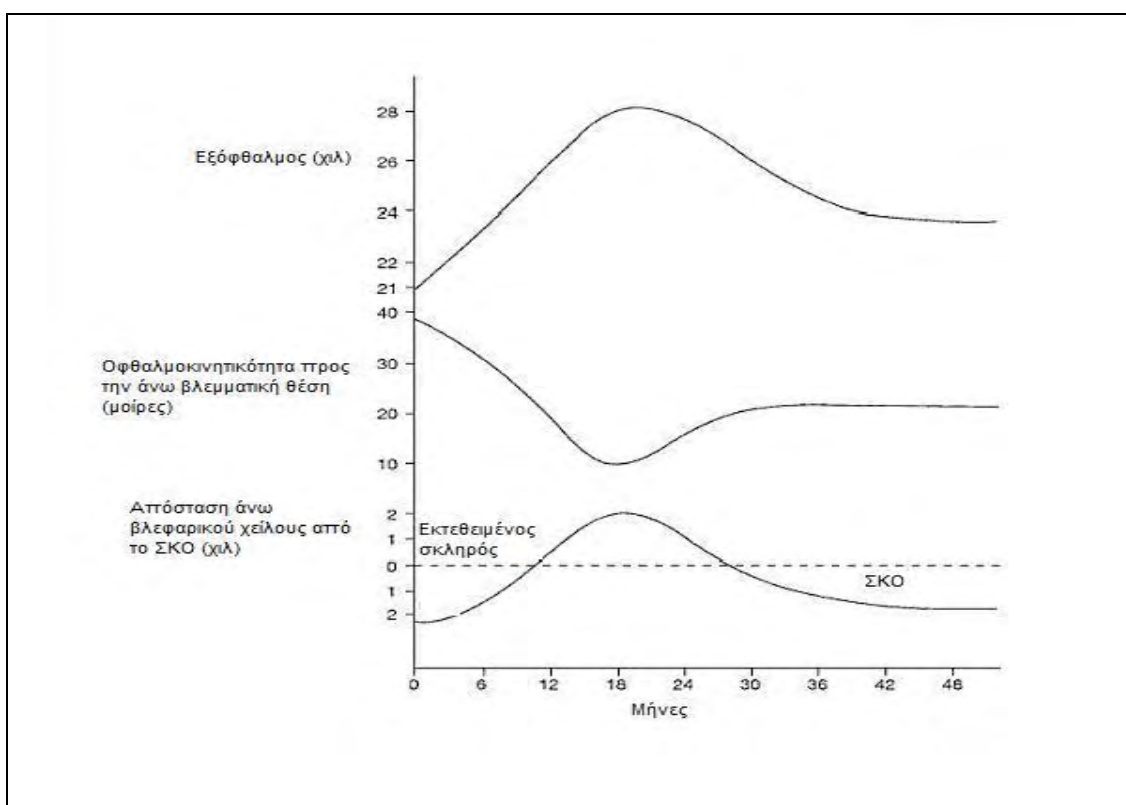
Οι ινοβλάστες που δεν περιλαμβάνουν το αντιγόνο Thy-1 (προλιποκύτταρα) διαφοροποιούνται σε λιποκύτταρα. Λιποκύτταρα και ινοβλάστες επίσης παράγουν IL-6, η οποία οδηγεί στην ωρίμανση των B-κυττάρων και την επιπλέον έκκριση TRAb από τα πλασματοκύτταρα. Οι ινοβλάστες επίσης παράγουν Transforming growth factor beta (TGF-β) ο οποίος οδηγεί στη διαφοροποίηση της Thy-1+ υπο-ομάδας των ινοβλαστών σε μυο-ινοβλάστες, συμμετέχοντας στην εξέλιξη της ίνωσης των μυών στα όψιμα στάδια της νόσου [84-86].

3.3 Η ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η πορεία της ΘΟ έχει περιγραφεί από τον Rundle, το 1957, και από τότε η θεωρία του έχει παραμείνει αναλλοίωτη.

Η έναρξη της νόσου είναι οξεία. Αρχικά παρατηρείται προοδευτική επιδείνωση που μπορεί να διαρκέσει μήνες και αντανακλά την εξέλιξη της αυτοάνοσης διαδικασίας. Αυτή είναι η ενεργός φάση κατά την οποία παρατηρείται η φλεγμονή των οπισθοβολβικών ιστών, δηλαδή η διήθηση από λεμφοκύτταρα, η παραγωγή των

GAG και το οίδημα των ΟΚΜ (η διάρκεια αυτής της φάσης είναι 12-18 μήνες). Καθώς η φλεγμονή σταθεροποιείται, παρατηρείται ένα πλατό. Αυτό ακολουθείται από μια αργή βελτίωση (που μπορεί να διαρκέσει μέχρι και ένα έτος) και μετά από αυτό, η κατάσταση γίνεται στάσιμη. Όμως, με την αποδρομή της φλεγμονής, μπορεί να δημιουργηθεί ίνωση των προσβεβλημένων ιστών, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η επαναφορά στην πρότερη υγιή κατάσταση [87, 88].



Εικόνα 10. Η Καμπύλη του Rundle [89]

Κατά την τυπική πορεία της ΘΟ ο ασθενής οδηγείται σε μεγάλο ποσοστό σε αυτόματη βελτίωση μόνο με τη λήψη θεραπείας για τον υπερθυρεοειδισμό. Όμως, όπως αναφέρθηκε, σε ένα 22% των ασθενών δεν παρατηρείται βελτίωση. Σε ένα 13,5% παρατηρείται επιδείνωση, ενώ στο 3-5% η νόσος είναι σοβαρής μορφής, δηλαδή εξελίσσεται ταχύτατα και είναι απειλητική για την όραση [90-92].

3.4 ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ

1. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Το 40% των ασθενών με ΘΟ εμφανίζει συμπτώματα όπως αίσθηση ξένου σώματος, φωτοφοβία και έντονη δακρύρροια [93]. Επίσης συχνή είναι η παρουσία οπισθοβολβικού πόνου ή πόνου κατά την κίνηση του βολβού. Σε πιο προχωρημένα στάδια της ΘΟ παρατηρείται διπλωπία (17%), αρχικά όταν ο ασθενής είναι κουρασμένος, όταν κοιτάζει σε ακραία βλεμματική θέση, και αργότερα και στην πρωτεύουσα βλεμματική θέση [94]. Λιγότεροι από 5% των ασθενών αναφέρουν διαταραχές της όρασης όπως θολή όραση, σκοτώματα, διαταραχή της έγχρωμης όρασης. Εξαιρετικά σπάνιο (λιγότερο από 0.1%) είναι να προκληθεί ημι-εξάρθρωση του βολβού (όπου ο ισημερινός του βολβού προβάλλει μπροστά από τα χείλη των βλεφάρων) [95].

2. ΣΗΜΕΙΑ

Κατά την κλινική εξέταση του ασθενή με ΘΟ, το συχνότερο σημείο το οποίο παρατηρείται είναι η σύσπαση του άνω βλεφάρου (90-98%) με αποτέλεσμα να μην καλύπτεται το άνω τμήμα του κερατοειδή απ' το βλέφαρο (όπως συμβαίνει φυσιολογικά) και να αποκαλύπτεται τμήμα του σκληρού πάνω απ' το σκληροκερατοειδές όριο (ΣΚΟ). Η αιτιολογία της σύσπασης του άνω βλεφάρου έχει διάφορες ερμηνείες. Η περισσότερη αποδεκτή είναι ότι οφείλεται σε υπερβολική δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος, λόγω του υπερθυρεοειδισμού, με αποτέλεσμα τον σπασμό του μυ του Muller. Ο μυς του Muller προκαλεί ανάσπαση του άνω βλεφάρου και έχει καθαρά αυτόνομη νεύρωση, σε αντίθεση με τον ανελκτήρα του άνω βλεφάρου, ο οποίος δέχεται νεύρωση από το σωματικό νευρικό σύστημα. Η ανάσπαση του άνω βλεφάρου μπορεί να συνοδεύεται από «γούρλωμα» (σημείο Dalrymple) ή φοβισμένη εμφάνιση των ματιών κυρίως κατά την προσήλωση (σημείο Kocher). Επίσης συνήθως συνοδεύεται από λαγόφθαλμο, δηλαδή την αδυναμία για πλήρη σύγκλειση των βλεφάρων. Ένα παθογνωμονικό σημείο της ΘΟ είναι η καμπύλη του άνω βλεφάρου κροταφικά (lateral flare). Κατά

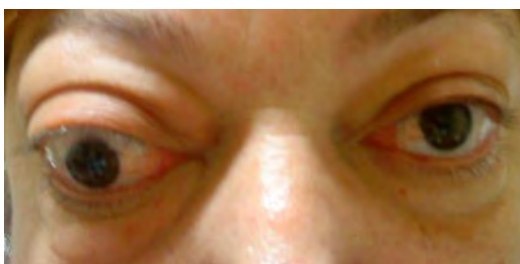
τη στροφή του βλέμματος προς τα κάτω το άνω βλέφαρο μπορεί να ακολουθεί το βολβό με καθυστέρηση ή να μην τον ακολουθεί καθόλου (lid lag) [93].



Εικόνα 11. Ασθενής με Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια. Παρατηρούνται σαφώς η σύσπαση του Άνω βλεφάρου του Αριστερού οφθαλμού, και το φλεγμονώδες οίδημα των βλεφάρων
Πηγή: Οφθαλμολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

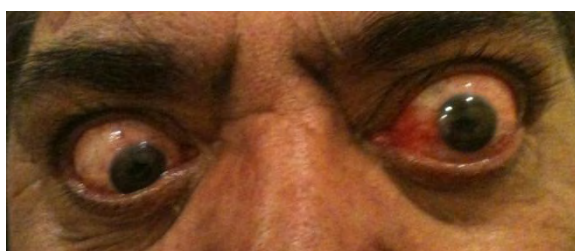
Επίσης χαρακτηριστικό σημείο της νόσου είναι ο εξόφθαλμος (40-70 %) [94]. Είναι αποτέλεσμα της διόγκωσης των οπισθοβολβικών ιστών και της μηχανικής πίεσης του βολβού προς τη βλεφαρική σχισμή. Συχνότερα σε αυτούς τους ασθενείς συνυπάρχει η ατελής σύγκλειση των βλεφάρων (λαγόφθαλμος) [95]. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η συνεχής έκθεση του κερατοειδή, που χωρίς την προστασία που προσφέρει το κλείσιμο των βλεφάρων θα εμφανίσει στικτή απόπτωση του επιθηλίου (10%). Σε προχωρημένες καταστάσεις αυτό μπορεί να οδηγήσει σε έλκος κερατοειδή ακόμα και σε διάτρηση [94].

Σημεία ΘΟ που αφορούν τα μαλακά μόρια του οφθαλμού (34-72% των ασθενών) εμφανίζονται νωρίς και μπορεί να προκαλέσουν μεγάλου βαθμού παραμόρφωση. Παρατηρούνται ερυθρότητα και οίδημα των βλεφάρων, ερυθρότητα του



Εικόνα 12. Ασθενής με Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια. Παρατηρείται ο σημαντικός εξόφθαλμος του Δεξιού Οφθαλμού. Επίσης παρατηρείται οίδημα των μαλακών μορίων περιοφθαλμικά.
Πηγή: Οφθαλμολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

επιπεφυκότα, χύμωση, ή φλεγμονή της εγκανθίδας και της μηνοειδούς πτυχής. Αυτά οφείλονται κυρίως στη φλεβική στάση που παρατηρείται στην περιοχή, λόγω της φλεγμονής. Η εκτίμηση αυτών των σημείων είναι απαραίτητη για να υπολογιστεί το κατά πόσο η φλεγμονή είναι ενεργή. Δευτερευόντως κατά την κλινική εξέταση διερευνάται η παρουσία αγγειοδιαστολής στο σημείο κατάφυσης του έσω ορθού μυός και η κερατοεπιπεφυκίτιδα στο άνω ΣΚΟ [95].



Εικόνα 13. Ασθενής με Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια. Παρατηρείται ο σημαντικός εξόφθαλμος των δύο οφθαλμών και η καθήλωση του Δεξιού βολβού λόγω της ίνωσης κυρίως των Έσω και Κάτω οφθαλμοκινητικών μυών.

Πηγή: Οφθαλμολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Επίσης κοινό σημείο της ΘΟ είναι ο περιορισμός της κίνησης του βολβού, λόγω της προσβολής των ορθών ΟΚΜ. Στα αρχικά στάδια της ΘΟ, ο περιορισμός της οφθαλμοκινητικότητας οφείλεται στο εκσεσημασμένο οίδημα τους, ενώ στα τελικά στάδια στην ίνωσή τους. Ο πρώτος μυς που προσβάλλεται είναι ο Κάτω Ορθός, στη συνέχεια ο Έσω, ο Άνω, ενώ ποτέ σχεδόν δεν συμμετέχει ο Έξω ορθός. Αποτέλεσμα είναι η διπλωπία που παρουσιάζουν ασθενείς με ΘΟ, αρχικά μόνο στην κόπωση ή κατά το περπάτημα και μόνο σε ακραία θέση εστίασης. Σε προχωρημένα στάδια η διπλωπία παρατηρείται και στην πρωτεύουσα βλεμματική θέση και δεν διορθώνεται με τη χρήση πρισμάτων. Μια άλλη σημαντική κατάσταση είναι η απουσία του φαινομένου Bell. Φυσιολογικά κατά τη σύγκλειση των βλεφάρων υπάρχει αντανακλαστική κίνηση του βολβού προς τα επάνω, έτσι ώστε ο κερατοειδής προστατεύεται από το άνω βλέφαρο (φαινόμενο Bell). Στους ασθενείς με ΘΟ αυτή η κίνηση καταστέλλεται, πιθανώς λόγω της προσβολής του Κάτω Ορθού μυός. Έτσι ο κερατοειδής δεν καλύπτεται από το άνω βλέφαρο, και σε συνδυασμό με το λαγόφθαλμο μένει εκτεθειμένος.

Η αύξηση του όγκου του περιεχομένου του κόγχου σε συνδυασμό με τα άκαμπτα τοιχώματά του οδηγεί σε σημαντική φλεβική στάση και σε αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ). Χαρακτηριστικό εύρημα όμως της ΘΟ είναι η αύξηση της ΕΟΠ κατά τη μέτρησή της στην άνω βλεμματική θέση σε σχέση με την ΕΟΠ στην πρωτεύουσα βλεμματική θέση. Διαφορά μεγαλύτερη των 6mmHg θεωρείται ότι οφείλεται σε ρίκνωση του ανταγωνιστή μυ για τη συγκεκριμένη κίνηση (Κάτω Ορθός) [95].

Ένα μικρό ποσοστό ασθενών (5%) θα εμφανίσει σημεία που σχετίζονται με την συμπίεση του Οπτικού νεύρου (Δυσθυροειδική Οπτική Νευροπάθεια, DON) και οφείλεται στην αυξημένη μηχανική πίεση από τους οιδηματώδεις ιστούς, μέσα σε ένα μικρό άκαμπτο χώρο, όπως είναι η κορυφή του κόγχου. Τα σημεία αυτά είναι η μείωση της οπτικής οξύτητας, η διαταραχή της αντίληψης των χρωμάτων, η εμφάνιση σκοτωμάτων στο οπτικό πεδίο (συνηθέστερα κεντρικά, παρακεντρικά ή κατώτερα). Σε περίπτωση μη συμμετρικής DON (30%) παρατηρείται διαταραχή των κορικών αντανάκλαστικών. Κατά τη βυθοσκόπηση είναι πιθανό να παρατηρείται οίδημα της οπτικής θηλής (στο 20-50% των ασθενών με DON) ή ατροφία του, και τέλος πτυχές στο χοριοειδή. Λόγω της συμφόρησης στον κόγχο μπορεί κλάδοι της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδή να εμφανίζονται διογκωμένοι. Παρά τα παραπάνω, η προσβολή του Οπτικού νεύρου είναι η σπανιότερη αιτία μείωσης της οπτικής οξύτητας. Η φωτοφοβία, η υπερβολική δακρύρροια, η διπλωπία και η προσβολή του κερατοειδή αποτελούν συχνότερες αιτίες [93].

3.4.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ

Η Ευρωπαϊκή Ομάδα για την ΘΟ (EUGOGO, European Group on Graves Orbitopathy) προτείνει ένα σχήμα – οδηγό για την κλινική εξέταση ασθενούς με ΘΟ [94, 96, 97]

Σημεία σύσπασης του άνω βλεφάρου:

Εύρος βλεφαρικής σχισμής: Αρχικά σταθεροποιούμε την κεφαλή του ασθενή σε ευθεία θέση και φροντίζουμε η προσήλωση του ασθενή να είναι ευθέως μπροστά

(πρωτεύουσα βλεμματική θέση). Μετράμε την κατακόρυφη απόσταση του ΣΚΟ από το άνω και κάτω βλεφαρικό χείλος αντίστοιχα, στην ευθεία που περνάει απ' το κέντρο της κόρης. Σε περίπτωση κάθετου στραβισμού κλείνουμε το άλλο μάτι.

Σημείο Kocher και σημείο Dalrymple: Παρουσία ή απουσία

Το lid lag: Παρουσία ή απουσία

Ο λαγόφθαλμος: Παρουσία ή απουσία

Το lateral flare: Παρουσία ή απουσία

Εκτίμηση των μαλακών μορίων: Η εκτίμηση των παρακάτω σημείων γίνεται με την επισκόπηση σε απόσταση 1 μέτρο από τον ασθενή και την ένταξη σε βαθμίδες.

Ερύθημα βλεφάρων: Μπορεί να εντοπίζεται προταρσιαία ή προδιαφραγματικά. Με τη χρήση συγκριτικών φωτογραφιών εντάσσουμε τον ασθενή σε μία απ' τις παρακάτω βαθμίδες:

0: Απόν.

1: Ήπιο: Ήπια διάχυτη ερυθρότητα.

2: Μέσο: Διάχυτη μέσης έντασης ερυθρότητα.

3: Σοβαρό: Έντονη διάχυτη ερυθρότητα.

Επίσης συγκρίνουμε με το υπόλοιπο δέρμα του προσώπου.

Ερυθρότητα επιπεφυκότα: Η εκτίμησή του γίνεται επίσης με τη χρήση συγκριτικών φωτογραφιών. Η βαθμολόγηση εκτιμά την ένταση της ερυθρότητας και την έκτασή της. 4 βαθμίδες εκτιμώνται:

0: Απούσα.

1: Ήπια : Ήπια διάχυτη ερυθρότητα ή προσβολή σε λιγότερο απ' το 50% της ζώνης.

2: Μέση: Διάχυτη μέσης έντασης ερυθρότητα ή σχεδόν το 50% της ζώνης.

3: Σοβαρή: Έντονη διάχυτη ερυθρότητα.

Χύμωση (οίδημα επιπεφυκότα): Απαιτείται εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία. Μια λεπτή δέσμη φωτός πέφτει κατακόρυφα και υπό γωνία 60 μοιρών στο μέσο μεταξύ του έξω κανθού και του έξω ΣΚΟ. Παρατηρούμε το σημείο του διαχωρισμού της αντανάκλασης μεταξύ του επιπεφυκότα και του σκληρού και μετράμε την απόστασή του από το χείλος του κάτω βλεφάρου. Κι εδώ έχουν χρήση οι

συγκριτικές φωτογραφίες. Σε σοβαρή χύμωση, τοποθετούμε το δάχτυλό μας στο κάτω βλέφαρο κροταφικά και πιέζουμε προς τα πάνω , πάνω στην επιφάνεια του βολβού. Αυτό προκαλεί μετατόπιση του οιδηματώδους ιστού. 4 βαθμίδες εκτιμώνται:

0: Απούσα: Διαχωρισμός της δέσμης <30% του ολικού ύψους του βλεφαρικού ανοίγματος.

1: Ήπια: Διαχωρισμός της δέσμης >30% και <50%.

2: Μέση: Διαχωρισμός της δέσμης >50%.

3: Σοβαρή: Διαχωρισμός της δέσμης 100% ή μετατόπιση του οιδηματώδους ιστού με την πίεση του βλεφάρου.

Οίδημα βλεφάρων: Για τη διαπίστωση αυτού του σημείου αρχικά ρωτάμε τον ασθενή αν παρατηρεί αλλαγή στην εμφάνιση των βλεφάρων του και για πόσο χρονικό διάστημα. Δύο είναι τα χαρακτηριστικά στοιχεία: α) εμφανής συλλογή υγρού υποδόρια, που παίρνει γαλάζια χροιά. β) Πάχυνση του υποδόριου ιστού. Για να διακρίνουμε μέσου βαθμού οίδημα από σοβαρό, για το άνω βλέφαρο ζητάμε από τον ασθενή να κοιτάξει κάτω: Στο σοβαρό οίδημα το κεντρικό τμήμα της αναδίπλωσης του δέρματος παραμένει διογκωμένο ενώ στο μέτριο οίδημα μένει μόνο η αναδίπλωση του δέρματος. Όσον αφορά το κάτω βλέφαρο, στο μέτριο οίδημα το υγρό δεν αναδιπλώνει το δέρμα σε αντίθεση με το σοβαρό οίδημα. 4 είναι κι εδώ οι βαθμίδες:

0: Απόν.

1: Ήπιο: Ο ασθενής παρατηρεί μια ήπια αλλαγή στην εμφάνιση των βλεφάρων του.

2: Μέτριο: Δεν παρατηρείται τάση του δέρματος, δεν υπάρχει αναδίπλωση του δέρματος του κάτω βλεφάρου.

3: Σοβαρό: Παρατηρείται τάση του δέρματος, υπάρχει αναδίπλωση του δέρματος του κάτω βλεφάρου. Επίσης, η αναδίπλωση του δέρματος του άνω βλεφάρου είναι διογκωμένη σαν μπαλόνι και γεμάτη με υγρό, ενώ παραμένει έτσι και όταν ο ασθενής κοιτάζει κάτω

Φλεγμονή της μηννοειδούς πτυχής και της εγκανθίδας: Θετικό σημείο φλεγμονής της μηννοειδούς πτυχής είναι η ερυθρότητα και διόγκωσή της. Όσον αφορά την

εγκανθίδα, θετικό σημείο φλεγμονής θεωρούμε την έντονη ερυθρότητά της [88, 89].

Εξόφθαλμος: Η μέτρησή του γίνεται με το εξοφθαλμόμετρο του Hertel. Σαν εξόφθαλμο ορίζουμε ευρήματα πάνω από 2 mm συγκριτικά με το ανώτατο όριο ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και την φυλή ή διαφορά μεταξύ των δύο οφθαλμών μεγαλύτερη των 2 mm.

Διπλωπία - Δυσλειτουργία των οφθαλμοκινητικών μυών: Μια εύκολη μέθοδος υποκειμενικού υπολογισμού της διπλωπίας είναι με τη χρήση του πίνακα κατά Bahh και Gorman [94]:

0: Απούσα

1: Διαλείπουσα διπλωπία μόνο κατά την κόπωση

2: Μη συνεχής διπλωπία μόνο στην έξω ή άνω βλεμματική θέση

3: Συνεχής διπλωπία στην πρωτεύουσα βλεμματική θέση

Σπάνια χρησιμοποιούνται μέθοδοι για την αντικειμενική και ακριβή μέτρηση της λειτουργίας των ΟΚΜ του κάθε οφθαλμού, γεγονός που μπορεί να πραγματοποιηθεί με τον υπολογισμό των Ετερόφθαλμων Πεδίων Προσήλωσης (Unicocular Fields of Fixation, UFOF). Μία εύχρηστη τεχνική είναι με το περίμετρο του Goldmann. Στο διάγραμμα του περιμέτρου του Goldmann διαγράφονται 6 άξονες, ο καθένας των οποίων αντιστοιχεί στην πρωτεύουσα ενέργεια του κάθε ΟΚΜ. Για το δεξιό οφθαλμό ο Έξω ορθός αντιστοιχεί στις 0 μοίρες, ο Άνω ορθός στις 67, ο Κάτω λοξός στις 141, ο Έσω ορθός στις 180, ο Άνω λοξός στις 216, ο Κάτω ορθός στις 293 μοίρες. Για να γίνει το διάγραμμα των UFOF ο εξεταζόμενος ακολουθεί ένα φωτεινό στόχο. Η ένταση του φωτεινού στόχου είναι η χαμηλότερη που να γίνεται αντιληπτή από την ωχρά κηλίδα (δηλαδή με την κεντρική όραση), ώστε να είναι βέβαιο ότι δεν γίνεται αντιληπτός με την περιφερική όραση. Ο στόχος κινείται πάνω σε κάθε άξονα και ο ασθενής υποδεικνύει τότε δεν τον βλέπει πια με την κεντρική όραση. Κάθε φορά η εξέταση των μυών γίνεται με την ίδια σειρά και κάθε οριζόντιος ορθός εξετάζεται 2 φορές ώστε να ελέγχεται η συνέπεια της εξέτασης [98].

Ακόμη, η μέτρηση του στραβισμού μπορεί να γίνει με τη μέθοδο Krimsky. Σε αυτή χρησιμοποιούμε πρίσματα και την φωτεινή αντανάκλαση από τον κερατοειδή. Αυξάνουμε σταδιακά την ένταση των πρισμάτων μέχρι η φωτεινή αντανάκλαση να προέρχεται από το κέντρο του κερατοειδή.

Τέλος, για τη μέτρηση του στραβισμού σε ασθενείς με ΘΟ μπορεί να χρησιμοποιηθεί το Hirschberg test, δηλαδή η απόσταση της φωτεινής αντανάκλασης από το κέντρο του κερατοειδή. Αδρά, ορίζεται ότι κάθε χιλιοστό απόκλισης ισοδυναμεί σε 7 μοίρες, και κάθε μοίρα ισοδυναμεί με απόκλιση 2 πρισματικών διοπτριών.

Σημειολογία απ' τον κερατοειδή: Η εκτίμηση των σημείων απ' τον κερατοειδή γίνεται στη σχισμοειδή λυχνία σύμφωνα με τα παρακάτω στάδια:

- 0) Απουσία σημείων
- 1) Στικτή απόπτωση επιθηλίου
- 2) Ελκος κερατοειδή
- 3) Θόλωση, νέκρωση, διάτρηση κερατοειδή

Διαταραχές όρασης: Διαταραχές της όρασης μπορεί να οφείλονται σε ποικιλία παραγόντων, με συχνότερους τα έντονα συμπτώματα φωτοφοβίας και δακρύρροιας, την απόπτωση του επιθηλίου του κερατοειδή ή τη διπλωπία. Είναι όμως περισσότερο ανησυχητική στην περίπτωση που οφείλεται στην οπτική νευροπάθεια, και αυτήν την πιθανότητα διερευνούμε με τις παρακάτω εξετάσεις. Επίσης πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη συνυπάρχουσες οφθαλμικές παθήσεις που μπορεί να επηρεάσουν.

1. Η μείωση της οπτικής οξύτητας εκτιμάται με το οπτότυπο Snellen.
2. Η διαταραχή στην αντίληψη των χρωμάτων εκτιμάται με τον πίνακα Ishihara.
3. Το άμεσο αντανάκλαστικό της κορης εκτιμάται με τη δοκιμασία με το κινούμενο φωτεινό ερέθισμα. Ο ασθενής εστιάζει σε ένα μακρινό στόχο και προσέχουμε να είναι ίσος ο ερεθισμός των δυο οφθαλμών με την ίδια ευθυγράμμιση στον οπτικό άξονα.

4. Με τη βυθοσκόπηση θα ανιχνεύσουμε οίδημα ή ατροφία της οπτικής θηλής και την παρουσία χοριοειδικών πτυχών.

5. Η χρήση της περιμετρίας (με το περίμετρο Humphrey 30-2) για την εκτίμηση του οπτικού πεδίου. Το σκότωμα εμφανίζεται συνήθως κεντρικά, παρακεντρικά ή κατώτερα.

Μέτρηση της ΕΟΠ: Συνήθως ανευρίσκεται αυξημένη σε ασθενείς με ΘΟ. Επίσης είναι χαρακτηριστική η αύξησή της στην άνω βλεμματική θέση, η ανίχνευση όμως αυτού του ευρήματος δεν παρουσιάζει μεγάλη προγνωστική αξία. Αξιολογείται διαφορά της ΕΟΠ μεταξύ της άνω και της πρωτεύουσας βλεμματικής θέσης μεγαλύτερη των 6 mmHg [95].

3.5 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ

Υπάρχουν διάφορες μελέτες που αφορούν τα συστήματα που χρησιμοποιούνται για την σταδιοποίηση της ΘΟ. Αυτά που θεωρούνται εγκυρότερα και χρησιμοποιούνται σήμερα από την EUGOGO είναι:

- Το NO SPECS. Προτάθηκε από τον Werner το 1977. Περιλαμβάνει τη βαθμολόγηση (από 0 μέχρι 3) σημείων και συμπτωμάτων της ΘΟ. Εκτιμά τη βαρύτητα της νόσου. Η αριθμητική εκδήλωση του NOSPECS είναι το TES (Total eye score). Υπολογίζεται με το άθροισμα των γινομένων της κάθε τάξης με το επίπεδο της νόσου.
- Το CAS. Προτάθηκε από τον Mourits το 1989. Εκτιμά το κατά πόσο η φλεγμονή είναι ενεργή. Περιλαμβάνει ένα σύστημα βαθμολόγησης με 7 πόντους, 2 για συμπτώματα και 5 για σημεία απ' τα μαλακά μόρια των κόγχων. Το κάθε σημείο και σύμπτωμα έχει την ίδια αξία (έναν πόντο). CAS \geq 3 είναι ενδεικτικά ενεργού νόσου [97, 99, 100].

Ακόμη, από την EUGOGO έχει προταθεί μία ταξινόμηση της σοβαρότητας της ΘΟ [22].

1. Ήπια Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν ασθενείς που τα συμπτώματά τους έχουν μικρό αντίκτυπο στην καθημερινότητά τους. Σε αυτούς δε χορηγείται θεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς έχουν ένα από τα παρακάτω:

- Ελάχιστη σύσπαση του άνω βλεφάρου (<2 χιλ)
- Ήπια συμμετοχή των μαλακών μορίων
- Εξόφθαλμος < 3 χιλ (ανάλογα με την φυλή και το φύλο του ασθενή)
- Παροδική ή καθόλου διπλωπία
- Κερατοπάθεια που ανταποκρίνεται στη χορήγηση τεχνητών δακρύων

2. Μέτρια προς Σοβαρή Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν πάθηση επικίνδυνη για την όρασή τους, αλλά η νόσος τους επηρεάζει την καθημερινότητά τους ώστε να δικαιολογείται η χορήγηση θεραπείας (φαρμακευτικής ή χειρουργικής).

Χαρακτηριστικά των ασθενών είναι τα παρακάτω:

- Σύσπαση του άνω βλεφάρου ≥ 2 χιλ
- Μέτρια ή σοβαρή προσβολή των μαλακών μορίων
- Εξόφθαλμος ≥ 3 χιλ
- Μη συνεχής ή συνεχής διπλωπία

3. Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια απειλητική για την όραση

Ασθενείς με DON και / ή σοβαρή βλάβη του κερατοειδή. Αυτή η κατηγορία απαιτεί άμεση επέμβαση.

Πίνακας 2. CAS score - Αξιολόγηση της ενεργότητας της Θυρεοειδικής Οφθαλμοπάθειας [95]

Οι ασθενείς που εξετάζονται για πρώτη φορά βαθμολογούνται με 7 πόντους, (2 συμπτώματα και 5 σημεία μαλακών μορίων)

≥3/7 θεωρείται παθολογικό

- | | |
|----------|--|
| 1 | Πόνος ή αίσθημα πίεσης πάνω ή πίσω απ' το βολβό |
| 2 | Πόνος κατά την κίνηση του βολβού |
| 3 | Ερυθρότητα των βλεφάρων |
| 4 | Ερυθρότητα του επιπεφυκότα |
| 5 | Χύμωση |
| 6 | Φλεγμονώδες οίδημα βλεφάρων |
| 7 | Φλεγμονή της εγκανθίδας ή της μηννοειδούς πτυχής |
-

Ασθενείς που αξιολογούνται μετά από 1-3 μήνες βαθμολογούνται συμπεριλαμβανομένων των 8-10

- | | |
|-----------|---|
| 8 | Αύξηση του εξόφθαλμου πάνω από 2mm |
| 9 | Μείωση της οπτικής οξύτητας |
| 10 | Μείωση της κίνησης του οφθαλμού πάνω από 8 μοίρες |
-

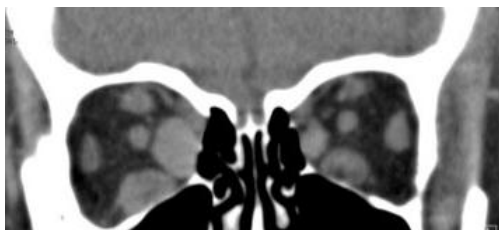
Πίνακας 3. NOSPECS - Αξιολόγηση της βαρύτητας της Θυρεοειδικής Οφθαλμοπάθειας [95]

Τάξη	Βαθμός	Σημεία
0		Χωρίς σημείο ή σύμπτωμα
I		Μόνο σημεία
II		Προσβολή μαλακών μορίων
	0	Απουσία
	a	Ελάχιστη
	b	Μέτρια
	c	Σημαντική
III		Εξόφθαλμος
	0	Απουσία
	a	3-4 χιλ περισσότερο από το ανώτερο φυσιολογικό
	b	5-7 χιλ περισσότερο από το ανώτερο φυσιολογικό
	c	8 χιλ περισσότερο από το ανώτερο φυσιολογικό
IV		Προσβολή των οφθαλμοκινητικών μυών
	0	Απουσία
	a	Περιορισμός της κινητικότητας στις ακραίες βλεμματικές κινήσεις
	b	Εμφανής περιορισμός της κινητικότητας
	c	Ακίνητοποίηση του βολβού
V		Προσβολή του κερατοειδή
	0	Απουσία
	a	Στικτή κερατοπάθεια
	b	Έλκος κερατοειδή
	c	Θόλωση, νέκρωση, διάτρηση του κερατοειδή
VI		Απώλεια όρασης
	0	Απουσία
	a	Ωχρότητα ή οίδημα οπτικής θηλής, απώλεια οπτικού πεδίου, οπτική οξύτητα: 10/10-4/10
	b	Ομοίως, με ΟΟ: 3/10-1/10
	c	ΟΟ: <1/10

3.6 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

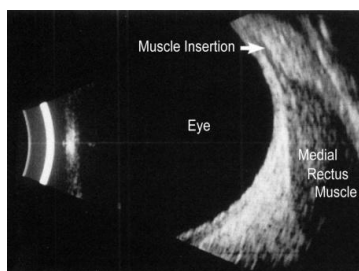
Για τη διάγνωση και παρακολούθηση της πορείας της ΘΟ οι απεικονιστικές μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η αξονική τομογραφία (CT), ο υπέρηχος (U/S), η μαγνητική τομογραφία (MRI), και το Octreoscan.

Η CT απεικονίζει καλά τόσο τις οστέινες δομές, όσο και τα μαλακά μέρη του κόγχου. Έχει όμως υψηλό φορτίο ακτινοβολίας επομένως δε χρησιμοποιείται με ευκολία για επαναληπτικές εξετάσεις [101]. Επίσης, η απεικόνιση των μαλακών μορίων δεν παρουσιάζει την ίδια ακρίβεια όπως με την MRI.



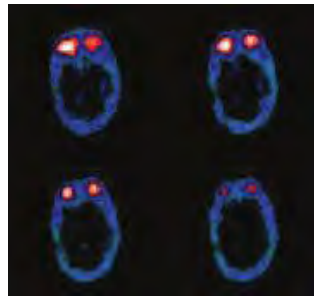
Εικόνα 14. Αξονική Τομογραφία Οφθαλμικών κόγχων, στεφανιαία τομή
Πηγή: Ακτινολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Ο U/S μας επιτρέπει να έχουμε μια αδρή εικόνα του πάχους των ΟΚΜ και της παρουσίας φλεγμονής. Απεικονίζει όμως μόνο τα πρόσθια 2/3 του κόγχου και όχι την κορυφή του. Επειδή η εικόνα που λαμβάνουμε απ' τον U/S εξαρτάται κάθε φορά από την ικανότητα και την τεχνική του εξεταστή, δεν θεωρείται αξιόπιστη μέθοδος για επανεξετάσεις [102].



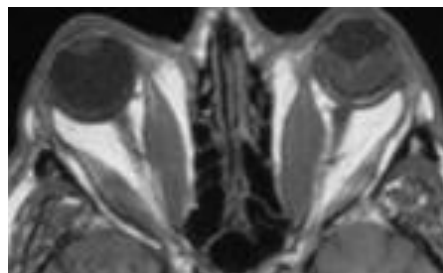
Εικόνα 15. B-scan οφθαλμού. Απεικόνιση του Έσω ΟΚΜ [103]

Το Octreoscan μπορεί να δώσει πληροφορίες για την παρουσία ενεργού ΘΟ, καθώς η πρόσληψη octreotide είναι υψηλότερη σε συνθήκες φλεγμονής. Υπάρχουν όμως περιορισμοί καθώς είναι ακριβή μέθοδος, δεν είναι ειδική και υπάρχει σημαντική πρόσληψη ακτινοβολίας [102].



Εικόνα 16. Octreoscan κόγχων [104]

Η MRI είναι πια η μέθοδος εκλογής για την απεικόνιση του οφθαλμικού κόγχου σε ασθενείς με ΘΟ [41]. Δίνει λεπτομερή απεικόνιση των ιστών του κόγχου. Μπορούμε να εκτιμήσουμε το κατά πόσο συμπιέζεται το οπτικό νεύρο. Η μέτρηση του εξόφθαλμου με την MRI είναι σίγουρη και ακριβής. Τέλος, καθώς δε χρησιμοποιεί ακτινοβολία, είναι η κατάλληλη εξέταση για επανέλεγχο [105].



Εικόνα 17. Μαγνητική τομογραφία κόγχων, ακολουθία SE T1, οβελιαία τομή. Ασθενής με ΘΟ. Οι διαστάσεις των έσω ορθών ΟΚΜ είναι αυξημένες.

Πηγή: Ακτινολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Η MRI προσφέρει τη δυνατότητα να ληφθούν διατομές σε κάθε επίπεδο. Η άριστη αντίθεση που δημιουργείται κατά την απεικόνιση των μαλακών μορίων, προσφέρει τη δυνατότητα μετρηθεί με ακρίβεια η διάμετρος, η επιφάνεια και ο όγκος των

ΟΚΜ [106, 107]. Συγκεκριμένα, η απεικόνιση στα 3 Tesla παρέχει ακόμη μεγαλύτερη ευκρίνεια στην απεικόνιση των ΟΚΜ [108].

Τέλος, η MRI είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την αξιολόγηση της ενεργότητας της ΘΟ, αφού μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία φλεγμονής στον κόγχο, με τη χρήση της Short T1 inversion recovery (STIR) ακολουθίας. Η STIR έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύει το υψηλό σήμα από τους ιστούς με αυξημένη περιεκτικότητα σε ύδωρ, επομένως διαχωρίζει τους οιδηματώδεις-φλεγμίνοντες ιστούς από τους ινώδεις-στεγνούς ιστούς. Έτσι αποτελεί πια απαραίτητο εργαλείο για την αξιολόγηση της έκτασης και της έντασης της φλεγμονής στη ΘΟ [109].



Εικόνα 18. Μαγνητική τομογραφία κόγχων, ακολουθία STIR, στεφανιαία τομή. Ασθενής με ΘΟ. Οι ορθοί ΟΚΜ απεικονίζονται με υψηλό σήμα. Ο κάτω ορθός ΟΚΜ του δεξιού οφθαλμού είναι διογκωμένος.

Πηγή: Ακτινολογική κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

3.6.1 ΑΝΑΓΚΗ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ MRI ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΗ ΔΙΑΠΙΣΤΩΣΗ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η σημασία της χρήσης του κλινικού score CAS για την αξιολόγηση της ενεργότητας της ΘΟ είναι αδιαμφισβήτητη εδώ και δεκαετίες. Με την εξέλιξη όμως της τεχνολογίας είναι δυνατή η χρήση μέσω ακριβέστερων και αντικειμενικότερων από την κλινική εξέταση. Υπογραμμίζεται από πολλούς η υποκειμενικότητα του κλινικού υπολογισμού της ενεργότητας της ΘΟ, μέσω του CAS score, γεγονός που δημιουργεί την ανάγκη χρήσης μιας ακριβούς και αντικειμενικής μεθόδου της έντασης της φλεγμονής. Διάφοροι ερευνητές επιχείρησαν να συσχετίσουν παραμέτρους της MRI

με το CAS score. Έτσι, συγκρίνεται η ένταση του σήματος, όπως λαμβάνεται με τη STIR, και το CAS score, σε ασθενείς με κλινικά ενεργή ΘΟ. Το συμπέρασμα είναι ότι η MRI των οφθαλμικών κόγχων σε συνδυασμό με τον υπολογισμό του CAS προσφέρει μεγαλύτερη ευαισθησία στην διαπίστωση της ενεργότητας της ΘΟ, σε σύγκριση με τη χρήση μόνο του κλινικού CAS [106-112].

3.6.2 ΑΝΑΓΚΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΗΣ MRI ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΣΤΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΟΦΘΑΛΜΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΣΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ

Σε πρώιμα στάδια βρίσκεται η διερεύνηση της πιθανότητας διόγκωσης των ΟΚΜ σε ασθενείς με GD χωρίς κλινικά εμφανή ΘΟ [113-115]. Διάφοροι ερευνητές τονίζουν τη σημασία της αξιολόγησης των διαστάσεων των ΟΚΜ για την σταδιοποίηση της ΘΟ, με τη χρήση MRI [116], ενώ η διόγκωση των μυών έχει συσχετιστεί με υψηλά επίπεδα ελεύθερης T4 στο αίμα και αυξημένης συγκέντρωσης ραδιοφαρμάκου στο σπινθηρογράφημα του θυρεοειδή [117].

Συγκεκριμένα, οι ερευνητές συμφωνούν ότι η μέτρηση του όγκου των μυών και της μέγιστης επιφάνειάς τους παρέχουν την ίδια ευαισθησία. Η μέτρηση της ακτίνας ή της επιφάνειας του ΟΚΜ στην μεγαλύτερή τους διάμετρο είναι ευκολότερη, άρα ακριβέστερη όταν πρόκειται να γίνει επανάληψη της μέτρησης στα follow-up. Επιπλέον, η μέτρηση του όγκου μπορεί να διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την τομή που θα επιλεγεί [107, 116]. Έτσι, κατά τη σταδιοποίηση της ΘΟ, προτείνεται από τους ερευνητές η μέτρηση της επιφάνειας των ΟΚΜ στη μέγιστη διατομή τους.

3.6.3 ΑΝΑΓΚΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΜΙΑΣ ΒΑΣΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΙΑΣΤΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΟΦΘΑΛΜΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ

Σύμφωνα, λοιπόν, με τα παραπάνω, η MRI έχει καθιερωθεί σαν τη μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση του κόγχου στη ΘΟ, και συγκεκριμένα υπογραμμίζεται η λεπτομερής καταγραφή των διαστάσεων των ΟΚΜ. Η εκτίμηση της σοβαρότητας μιας πάθησης βασίζεται στη σύγκριση με τα φυσιολογικά δεδομένα. Και ενώ η

ανατομία του οφθαλμικού κόγχου έχει λεπτομερώς περιγραφεί [118, 119], ελάχιστες απόπειρες έχουν πραγματοποιηθεί για τη δημιουργία μιας βάσης φυσιολογικών δεδομένων όσον αφορά τις διαστάσεις των ΟΚΜ [120, 121].

3.7 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ

Οι δυσκολίες που καταγράφονται στην καθημερινή ζωή των ασθενών με ΘΟ είναι σημαντικές όσον αφορά τις συνέπειες από τα συμπτώματα της νόσου, αλλά και από την έλλειψη αυτοπεποίθησης που επιφέρει η νόσος.

Ένα συνηθισμένο σύμπτωμα των ασθενών είναι ο έντονος περιοφθαλμικός πόνος, λόγω της συμπίεσης των ιστών στη στενή κορυφή του κόγχου, καθώς και καύσος και πόνος λόγω της κερατοπάθειας εξ εκθέσεως. Επίσης μπορεί να έχουν σημαντική έκπτωση στην όρασή τους, λόγω της φωτοφοβίας, της διπλωπίας, της δακρύρροιας και της κερατοπάθειας, που εμποδίζουν τους ασθενείς να πραγματοποιήσουν καθημερινές εργασίες τους. Ακόμη, ζουν με την πιθανότητα να έχουν μια σημαντική και μόνιμη διαταραχή της όρασής τους, είτε λόγω συμπίεσης του οπτικού νεύρου, είτε λόγω αλλοιώσεων στον κερατοειδή. Τέλος, αυτοί οι ασθενείς εκτός από τα πρακτικά προβλήματα, έχουν να αντιμετωπίσουν μία σημαντική μεταβολή στην εμφάνισή τους. Ο εξόφθαλμος, το οίδημα των βλεφάρων, η έντονη υπεραιμία του επιπεφυκότα, η σύσπαση των βλεφάρων, ο στραβισμός, αποτελούν αιτίες παραμόρφωσης του προσώπου τους. Οι παραπάνω αιτίες προφανώς επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα της ζωής αυτών των ασθενών [122].

Από το 1999 έως σήμερα πολυάριθμες μελέτες διερευνούν την επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής (QoL, Quality of Life) και κυρίως τη θεραπευτική αντιμετώπιση που έχει τα βέλτιστα αποτελέσματα, όχι μόνο από ιατρική σκοπιά, αλλά και από την πλευρά των συναισθημάτων του ασθενή [123, 124]. Έχουν χρησιμοποιηθεί γι' αυτό το λόγο διάφορα ερωτηματολόγια, όπως τα MOS SF-24 και το SF-36. Το πιο ειδικό για τη νόσο να έχει αναγνωριστεί από τη EUGOGO το GO-QoL με τις 16 ερωτήσεις. Τα ερωτηματολόγια αυτά περιλαμβάνουν κατηγορίες ερωτήσεων που αφορούν τις

επιπτώσεις της οφθαλμικής δυσλειτουργίας αλλά και της μεταβολής της εξωτερικής εμφάνισης [125].

Κάποια σημαντικά συμπεράσματα στα οποία καταλήγουν οι μελετητές είναι ότι το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών καθυστερεί στη διάγνωση και έναρξη της αντιμετώπισης της νόσου ακόμη και 16 μήνες [97]. Συχνά οι ασθενείς αισθάνονται ότι δεν εμπιστεύονται τους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση της ΘΟ, ενώ σε μία μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, μόνο οι μισοί ήταν ικανοποιημένοι με την αντιμετώπισή τους. Τα παραπάνω οφείλονται εν μέρει στο αίσθημα των ασθενών ότι οι θεράποντες υποτιμούν την επίπτωση στην καθημερινότητα ενός συμπτώματος ή της μεταβολής της εμφάνισής τους [126].

Αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ότι η αντιμετώπιση της ΘΟ πρέπει να περιλαμβάνει όχι μόνο έναν συνδυασμό ειδικοτήτων, όπως οφθαλμίατρο, ενδοκρινολόγο, ακτινολόγο, χειρουργό, εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό, οπτικούς, αλλά και ψυχολόγους [127]. Όλοι οι ερευνητές καταλήγουν στο ότι το ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην εξέταση ρουτίνας των ασθενών με ΘΟ. Έτσι θα βελτιωθεί η ποιότητα της παροχής φροντίδας και θα αναγνωρίζονται οι ασθενείς που χρειάζονται επιπλέον ψυχολογική υποστήριξη [128].

3.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ

Το μοντέλο θεραπείας της ΘΟ επιλέγεται από μια δεξαμενή φαρμάκων και χειρουργικών τεχνικών, ενώ υπάρχει και η επιλογή της ακτινοθεραπείας του κόγχου. Τα γλυκοκορτικοειδή (GC) από του στόματος (per os) ή ενδοφλέβια (iv) είναι η πιο αποδεκτή επιλογή τα τελευταία 50 έτη [129].

Ακτινοθεραπεία

Η δράση της βασίζεται στη μη ειδική αντιφλεγμονώδη δράση και την ευαισθησία στην ακτινοβολία των λεμφοκυττάρων που διηθούν τον οφθαλμικό κόγχο. Συνήθως

χρησιμοποιείται I^{131} (Ιώδιο¹³¹), σε δόση 20 Gy, σε 10 ημερήσιες δόσεις, σε περίοδο 15 ημερών. Η ακτινοθεραπεία του κόγχου επιλέγεται σαν θεραπεία της ΘΟ σε ήπιες μορφές της νόσου ή σε ασθενείς που δεν έχουν τη δυνατότητα να λάβουν θεραπεία με GC [130]. Έχει βρεθεί το ίδιο αποτελεσματική με GC χορηγούμενα από του στόματος, ενώ καλύτερα αποτελέσματα έχει η ταυτόχρονη χρήση τους. Δεν έχει διερευνηθεί η σύγκριση με τα ενδοφλέβια GC. Χαρακτηρίζεται από καλή ανοχή από τους ασθενείς και σχεδόν δεν έχει άμεσες παρενέργειες. Η μόνη οξεία παρενέργεια που μπορεί να παρουσιαστεί είναι η προσωρινή επιδείνωση της φλεγμονής των μαλακών μορίων, η οποία αντιμετωπίζεται με ταυτόχρονη χορήγηση GC. Υπάρχουν όμως σοβαρές μακροπρόθεσμες παρενέργειες, όπως καταρράκτης, αμφιβληστροειδοπάθεια, δευτεροπαθής καρκινογένεση. Αντενδείκνυται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 35 λόγω του κινδύνου καρκινογένεσης, και ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερτασική ή διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια [131-133].

Γλυκοκορτικοειδή (GC)

Η επιτυχία της θεραπείας με συστηματικά GC κυμαίνεται μεταξύ 50-80% και εξαρτάται από την παρουσία ενεργού φλεγμονής και από τη δοσολογία. Πολυάριθμες έρευνες έχουν αποδείξει το όφελος των GC στην ενεργό και μέτρια έως σοβαρή ΘΟ, λόγω της αντιφλεγμονώδους και ανοσοκατασταλατικής δράσης τους [134-139]. Γι' αυτό και παγκόσμια θεωρείται η πρώτη επιλογή στην θεραπεία της ΘΟ. Η χορήγηση GC έχει δοκιμαστεί από διάφορες οδούς: από του στόματος, τοπικά (υπό του επιπεφυκότος ή παραβολβικά) και ενδοφλέβια. Τα GC οδηγούν σε σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων μέσα σε λίγες μέρες. Αποδεδειγμένα βελτιώνουν τα σημεία των μαλακών μορίων, το οίδημα των ΟΚΜ, επομένως και την κινητικότητα των βολβών και τον εξόφθαλμο. Η ενδοφλέβια χορήγηση θεωρείται ότι δίνει καλύτερα αποτελέσματα [135, 139, 140].

Τα GC ελέγχουν τη φλεγμονώδη διεργασία στον οφθαλμικό κόγχο μέσω ποικίλων μηχανισμών. Καταστέλλουν τη δράση των T και B λεμφοκυττάρων, περιορίζουν τη δράση των μονοκυττάρων και των μακροφάγων, εμποδίζουν την έκκριση

φλεγμονωδών μεσολαβητών (κυτοκίνες, προσταγλανδίνες) και μειώνουν την παραγωγή γλυκοζαμινογλυκανών από τους ινοβλάστες [141].

Τα GC έχουν σημαντικές παρενέργειες πολλές από τις οποίες είναι σοβαρές, γι' αυτό και η χρήση τους είναι σκόπιμο να μη γίνεται αλόγιστα. Τα GC λαμβανόμενα από του στόματος σχετίζονται με σοβαρότερου βαθμού δυσανεξία από ότι τα ενδοφλέβια και με συχνότερες υποτροπές [142, 143].

Οι πιο κοινές αναφερθείσες επιπλοκές των από του στόματος GC είναι η ανεπάρκεια των επινεφριδίων, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η αύξηση βάρους, η οστεοπόρωση, η ακμή, η κεφαλαλγία, η μυαλγία και η κατάθλιψη. Απαραίτητη είναι η σταδιακή μείωση της δοσολογίας των GC, για τον κίνδυνο ανεπάρκειας των επινεφριδίων, καθώς και λήψη θεραπείας για την οστεοπόρωση προφυλακτικά. Τέλος, σε περιπτώσεις σοβαρού τραυματισμού, χειρουργικής επέμβασης ή λοίμωξης, απαιτείται η συμπληρωματική χορήγηση GC [142, 143].

Η ενδοφλέβια χορήγηση GC επίσης δυνητικά κρύβει σημαντικούς κινδύνους. Έχουν αναφερθεί θάνατοι οφειλόμενοι στην ενδοφλέβια χρήση GC, λόγω οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή καρδιαγγειακού επεισοδίου. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών ενζύμων έως και αυτοάνοση ηπατίτιδα [144-150].

Επομένως, όλοι οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν ενδοφλέβια GC πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο της ηπατικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας. Τέλος, τα ενδοφλέβια GC αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ενεργό ηπατική νόσο, αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη ή σοβαρή υπέρταση.

Άλλες φαρμακευτικές θεραπείες

Το Σελήνιο χορηγείται εδώ και περίπου μία δεκαετία σε περιπτώσεις ήπιας ΘΟ [151]. Πρόκειται για ένα ιχνοστοιχείο που δρα ευνοϊκά στη ΘΟ ως αντιοξειδωτικό. Είναι απαραίτητο στη διατροφή καθώς αποτελεί τη βάση για τη σύνθεση του αμινοξέος σεληνοκυστεΐνη. Το αμινοξύ αυτό αποτελεί συστατικό των ενζύμων glutathione peroxidase και thioredoxin reductase, τα οποία δρουν προστατεύοντας από τις ελεύθερες ρίζες που οδηγούν στο οξειδωτικό στρες [152]. Επίσης το Σελήνιο

δρα ανοσοτροποποιητικά καθώς περιορίζει την αυτοάνοση φλεγμονώδη διεργασία τόσο στη ΘΟ όσο και στη νόσο του Graves [153, 154].

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί θεραπείες με βάση την ανοσοτροποποιητική ή ανοσοκατασταλτική δράση τους. Η χρήση της **κυκλοσπορίνης** έχει παρουσιάσει θετικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με τα GC, σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία με στεροειδή. Η δραστηριότητά της έχει εκτιμηθεί σε δύο κλινικές μελέτες, οι οποίες αποδεικνύουν ότι πρώτον η κυκλοσπορίνη σε συνδυασμό με την κορτιζόνη είναι πιο αποτελεσματική, και δεύτερον ότι η κυκλοσπορίνη χορηγούμενη μόνη είναι λιγότερο αποτελεσματική από την κορτιζόνη. Έχει όμως σημαντικές παρενέργειες όπως υπέρταση, ηπατοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα [155, 156].

Η **Αζαθειοπρίνη** και η **Μεθοτρεξάτη** έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς ιδιαίτερα αποτελέσματα όσον αφορά στη βελτίωση της κλινικής εικόνας της ΘΟ [157, 158]. Η **Οκτρεοΐδη** και άλλα **ανάλογα σωματοστατίνης** έχουν χρησιμοποιηθεί με θετικά αποτελέσματα, έχουν όμως μικρή θεραπευτική αξία σε σχέση με τα GC και σημαντικά αυξημένο κόστος [159, 160]. **Αναστολείς TNF (Etanercept)**, έχουν μεν θετικά αποτελέσματα in vitro, αλλά δεν έχουν μελετηθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών [161]. Το **Rituximab (RTX)** είναι ένας CD20+ παράγοντας ο οποίος αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των λεμφωμάτων, αλλά και για αυτοάνοσες παθήσεις. Σε μια μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών, ανθεκτικών στα GC, η χορήγηση RTX είχε πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα [162], αντιθέτως, σε μία πιο πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι η θεραπεία με RTX δεν προσφέρει αποτελέσματα σε σύγκριση με την ομάδα placebo [163]. Σαν πιθανές παρενέργειες αναφέρονται μυαλγίες, λοιμώξεις, οπτική νευροπάθεια, αγγειΐτιδα, δερματικές και γαστρεντερικές διαταραχές [164]. Ούτε η θεραπεία με RTX όμως έχει μελετηθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών. Νεότερες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες βρίσκονται υπό μελέτη και περιλαμβάνουν φάρμακα όπως **Abatacept, Tocilizumab, και Rapamycin** [157].

Χειρουργική θεραπεία

Η χειρουργική αντιμετώπιση σε μη επείγουσες περιπτώσεις, πρέπει να γίνεται με την ακόλουθη σειρά: Αποσυμπίεση κόγχου, διόρθωση στραβισμού, επιμήκυνση βλεφάρου ακολουθούμενη από βλεφαροπλαστική όπου χρειάζεται. Χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης πραγματοποιούνται μόνο σε ασθενείς με ΘΟ ανενεργούς τουλάχιστον για 6 μήνες [165]. Αντίθετα, όπως έχει αναφερθεί, σε περίπτωση συμπίεσης του οπτικού νεύρου (DON), απαιτείται άμεση χειρουργική αντιμετώπιση με αποσυμπίεση του κόγχου.

3.8.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η επιλογή της θεραπείας στη ΘΟ δεν είναι εύκολη. Πρέπει να γίνει με ακρίβεια η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου και η σταδιοποίηση της σοβαρότητας της νόσου. Διάφοροι λόγοι αιτιολογούν την ανάγκη της σωστής κατηγοριοποίησης της νόσου:

- Κατά την ενεργή ΘΟ μπορεί να παρατηρηθούν καταστάσεις επικίνδυνες για την όραση, όπως η DON ή ο κίνδυνος διάτρησης του κερατοειδή.
- Η ανοσοτροποποιητική θεραπεία είναι αποτελεσματική μόνο κατά την ενεργό φλεγμονή.
- Μη επείγουσες χειρουργικές θεραπείες πρέπει να πραγματοποιούνται κατά την ανενεργή φάση, όταν δε θα υπάρχει πιθανότητα μετέπειτα μεταβολών.
- Θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ήπια ΘΟ όχι μόνο δεν είναι χρήσιμες αλλά είναι και βλαπτικές λόγω των πιθανών σοβαρών επιπλοκών [93].

Τέλος είναι απαραίτητη η εξατομίκευση κάθε ασθενή, ανάλογα με το πόσο αισθάνεται ότι επηρεάζεται η ποιότητα της ζωής του.

Ήπια Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια

Θεραπεία για την ήπια ΘΟ δεν απαιτείται. Σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών η νόσος είναι ήπια. Σε αυτήν την περίπτωση καμία θεραπεία δεν είναι απαραίτητη για την οφθαλμική νόσο, και το μέλημα του θεράποντα είναι ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας [22]. Επίσης, πρέπει να γίνει κατανοητή η σημασία της διακοπής του καπνίσματος, το οποίο, όπως αναφέρθηκε συμβάλλει στην επιδείνωση της νόσου [166, 167].

Βοηθητικά μέσα μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όπως τα τεχνητά δάκρυα σε περιπτώσεις έντονης δακρύρροιας ή κερατοπάθειας εξ εκθέσεως. Γλυκοκορτικοειδή και ακτινοθεραπεία του κόγχου δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις ήπιας νόσου, καθώς οι επιπλοκές υπερνικούν τα οφέλη [168].

Σε ορισμένες περιπτώσεις ήπιας διπλωπίας έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί πρίσματα, ενώ η σύσπαση του άνω βλεφάρου έχει αντιμετωπισθεί και με τη χρήση ενέσεων Botox. Σε περιπτώσεις ανενεργού νόσου έχει νόημα η χειρουργική παρέμβαση, ακόμη και σε περιπτώσεις ήπιου εξόφθαλμου ή ήπιας σύσπασης του άνω βλεφάρου [169], όταν το επιθυμεί ο ασθενής.

Τελευταία έχει μελετηθεί η χορήγηση Σεληνίου. Σε μία μελέτη του 2011, που διεξήχθη από τη EUGOGO, διερευνήθηκε η δραστηριότητα του Σεληνίου σε ασθενείς με ήπια ενεργό ΘΟ. Σε αυτούς χορηγήθηκε Σελήνιο για 6 μήνες (Νατριούχο Σελήνιο) σε δόσεις 100 μg, ανά 12 ώρες. Συγκρινόμενοι με την ομάδα placebo, οι ασθενείς έδειξαν σημαντική βελτίωση των οφθαλμικών σημείων και της ποιότητας ζωής τους, τα οποία διατηρήθηκαν τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ακόμη, το Σελήνιο δεν προκάλεσε καμία παρενέργεια [152, 154].

Στους περισσότερους ασθενείς ασκείται πολιτική παρακολούθησης, και σε περίπτωση επιδείνωσης γίνεται θεραπευτική παρέμβαση. Τέλος, πάντα πρέπει να συνυπολογίζεται η επιρροή της ποιότητας ζωής του ασθενή. Ασθενείς με ίδια βαρύτητα της νόσου μπορεί να απαιτούν διαφορετική θεραπεία [170].

Μέτρια προς σοβαρή Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια

Σε περίπτωση ενεργού νόσου η οποία είναι μέσης ή μεγάλης βαρύτητας επιλέγεται αντιφλεγμονώδης, ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Ακόμη, η χρήση των παραπάνω δεν αποκλείει την ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης [171].

Η θεραπεία εκλογής της ΘΟ είναι τα iv GC. Είναι βέβαια σημαντικό σε κάθε ασθενή να ζυγίζονται τα πιθανά οφέλη με τους πιθανούς κινδύνους από τη χορήγηση των GC. Ακόμη, η δοσολογία της ενδοφλέβιας χορήγησης GC σε ασθενείς με ΘΟ δεν έχει ακόμη καθορισθεί [96]. Σε μια μελέτη της EUGOGO συγκρίθηκαν τρεις διαφορετικές δοσολογίες χορήγησης ενδοφλέβιας Μεθυλπρεδνιζολόνης. Συγκεκριμένα, συγκρίθηκαν 3 συνολικές δόσεις 2.25, 4.98, και 7.47 γραμμαρίων, οι οποίες χορηγήθηκαν σε 12 εβδομαδιαίες δόσεις. Το συμπέρασμα της μελέτης είναι ότι η χορήγηση 7.47 γραμμαρίων έχει προσωρινά καλύτερα αποτελέσματα από τις δύο χαμηλότερες δοσολογίες, αλλά συνοδεύεται από μεγαλύτερη τοξικότητα. Έτσι η χορήγηση της μεγαλύτερης δόσης προτείνεται μόνο σε σοβαρότερες περιπτώσεις. Η δόση που οι συγγραφείς προτείνουν σαν καθιερωμένο θεραπευτικό σχήμα σε ασθενείς με μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ, είναι η δόση των 4.98 γραμμαρίων, διαιρεμένα σε 12 εβδομαδιαίες δόσεις [135]. Στην περίπτωση σοβαρής ΘΟ χωρίς υπόνοια ενεργού νόσου, επιλέγεται χειρουργική θεραπεία [120].

Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια απειλητική για την όραση

Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν ασθενείς με Δυσθυρεοειδική οπτική νευροπάθεια (DON). Είναι σημαντική η αναγνώριση αυτών των ασθενών γιατί η χειρουργική επέμβαση πρέπει να είναι άμεση. Σε επιδείνωση της οπτικής οξύτητας, διαταραχή της χρωματικής αντίληψης, και επιδείνωση των οπτικών πεδίων πιθανολογείται η συμπίεση του οπτικού νεύρου. Σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να χρησιμοποιηθούν GC σε υψηλές δόσεις (1 γραμμάριο ενδοφλέβιας Μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως για τρεις ημέρες) [96]. Αν υπάρχει φτωχή ανταπόκριση στις επόμενες 1-2 εβδομάδες, πρέπει να πραγματοποιείται άμεσα χειρουργείο αποσυμπίεσης του κόγχου, λόγω του φόβου μόνιμης βλάβης του οπτικού νεύρου [158].

Ασθενείς με κίνδυνο διάτρησης του κερατοειδή επίσης συμμετέχουν σε αυτήν την κατηγορία, καθώς δεν επαρκεί η χορήγηση τεχνητών δακρύων σε έναν κερατοειδή που δεν προστατεύεται από κλειστό βλέφαρο. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να γίνει βλεφαρορραφή ή ταρσορραφή σε συνδυασμό, πιθανώς, με αποσυμπίεση του κόγχου [95, 172].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ

4.1. ΣΚΟΠΟΣ

Η κλινική εξέταση και η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΘΟ αποτελούν ακόμη και στις μέρες μας ένα γρίφο για τους ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων [96, 97]. Κατά την εκτίμηση των σημείων της ΘΟ είναι απαραίτητη η χρήση μιας μεθοδολογίας η οποία είναι ακριβής, σταθερή και συνεπής (τόσο μεταξύ των ασθενών που βρίσκονται υπό εξέταση όσο και σε σχέση με τα διεθνή αναγνωρισμένα πρότυπα). Υπάρχει ακόμη όμως δυσκολία στην επιλογή των σημείων της νόσου ως προς τη διαγνωστική τους αξία και ως προς την αξιοπιστία της κλινικής εξέτασης. Πολλοί μελετητές τα τελευταία 60 έτη έχουν αποπειραθεί να αναγνωρίσουν συγκεκριμένες κλινικές και απεικονιστικές παραμέτρους, ευαίσθητες στο να προβλέπουν την πρόοδο της ΘΟ. Δεν έχει όμως ακόμη βρεθεί ένα συγκεκριμένο κλινικό και απεικονιστικό Πρωτόκολλο για την εκτίμηση της ΘΟ [22, 135, 173].

Όπως αναφέρθηκε, διάφορα κλινικά score έχουν δοκιμαστεί για τον έλεγχο της ενεργότητας και της βαρύτητας της ΘΟ. Το CAS χρησιμοποιείται από το 1989 για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου [22, 100] και τα NOSPECS και TES για την εκτίμηση της βαρύτητας [95, 97, 99]. Παρά την αδιαμφισβήτητη χρησιμότητά τους, ένας περιορισμός αυτών των βαθμονομήσεων είναι ότι, καθώς βασίζονται στην κλινική εξέταση, είναι υποκειμενικά και μη ειδικά. Στην κλινική πράξη, όταν

απαιτούνται πιο αντικειμενικές μετρήσεις, αυτές παρέχονται από την απεικόνιση με MRI και συγκεκριμένα την ακολουθία STIR [174].

Η θεραπεία της ΘΟ επίσης αποτελεί μία πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς [96, 131]. Τα GC είναι η καθιερωμένη επιλογή στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ενεργού, μέτριας-προς-σοβαρή ΘΟ, όπως προκύπτει από έρευνες δεκαετιών. Η ενδοφλέβια χορήγηση θεωρείται μακράν πιο αποτελεσματική από την από του στόματος και με λιγότερες παρενέργειες [139, 141, 175]. Το πιο αποδεκτό θεραπευτικό σχήμα είναι συνολική δόση 4.5 γραμμαρίων Μεθυλπρεδνιζολόνης, χορηγούμενα σε 12 εβδομαδιαίες δόσεις [135]. Παρ όλα αυτά, διεθνώς δεν έχει ακόμη καθιερωθεί ένα συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα, το οποίο να παρέχει υψηλή αποτελεσματικότητα, με χαμηλές υποτροπές και παρενέργειες [176, 177].

Στόχος της μελέτης μας είναι να καθιερωθεί ένα θεραπευτικό σχήμα όσο το δυνατό πιο αποτελεσματικό και ασφαλές για τους ασθενείς με ενεργό, μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ, και να αξιολογηθεί ο συνδιασμός των κλινικών και απεικονιστικών παραμέτρων που ελέγχουν την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αντιμετώπισης με GC.

4.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη με τη συνεργασία τριών ομάδων της Οφθαλμολογικής, Ενδοκρινολογικής και Ακτινολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας. Πραγματοποιήθηκε την χρονική περίοδο: Φεβρουάριος του 2009 – Σεπτέμβριος του 2015. Ο πληθυσμός-στόχος της έρευνας ήταν άτομα τα οποία έπασχαν από ΘΟ και επισκέφτηκαν την Ενδοκρινολογική και Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας με σκοπό να υποστηριχθούν από ενδοκρινολόγο ή οφθαλμίατρο, κατά την παραπάνω χρονική περίοδο

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι, και κατόπιν έγκρισης του πρωτοκόλλου από το επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Προηγήθηκε αναλυτική ατομική

ενημέρωση για τους στόχους της έρευνας, τον τρόπο και τα αποτελέσματα της θεραπείας και τις μεθόδους εξέτασης. Η οφθαλμολογική εξέταση πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο οφθαλμίατρο, και η ακτινολογική μελέτη από τον ίδιο ακτινοδιαγνώστη.

4.2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στη μελέτη μας συμμετέχουν 134 ασθενείς με ΘΟ. Από αυτούς οι 41 έπασχαν από ενεργό, μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ και κρίθηκαν ικανοί να λάβουν θεραπεία με iv GC. Οι 2 ασθενείς παρουσίασαν από τις πρώτες δόσεις σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων, με αποτέλεσμα να διακοπεί η χορήγηση της iv θεραπείας, και να αποκλειστούν από τη μελέτη. Έτσι, 39 ασθενείς ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο της μελέτης μας.

Κριτήρια Αποκλεισμού: Αποκλείστηκαν από τη μελέτη μας ασθενείς με

- Ενεργό Ηπατίτιδα Β.
- Καταστάσεις όπου αντενδείκνυται η χορήγηση στεροειδών.
- Καταστάσεις στις οποίες η λήψη στεροειδών δημιούργησε σοβαρές επιπλοκές.
- Διαγνωσμένες οφθαλμολογικές παθήσεις που προκαλούν μόνιμη βλάβη στην όραση: Προχωρημένος καταρράκτης όπου δεν είναι ορατά τα οπίσθια ημιμόρια, ωχροπάθεια, προχωρημένο γλαύκωμα.
- Παθήσεις του κόγχου του οφθαλμού εκτός της ΘΟ.
- Στραβισμός: Συνεκτικός, Παραλυτικός, εκ μηχανικών αιτιών (εκτός της ΘΟ).

4.2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Κατά την πρώτη επίσκεψη, οι ασθενείς με μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ υπεβλήθησαν σε πλήρη οφθαλμολογική εξέταση, σε λήψη φωτογραφιών, υπολογίστηκαν τα score

NO SPECS (TES) και CAS, πραγματοποιήθηκε STIR MRI (σύμφωνα με το πρωτόκολλο εξέτασης), και αξιολογήθηκε η ποιότητα ζωής (GO-QoL).

Χορηγήθηκε ενδοφλέβια Μεθυλπρεδνιζολόνη, 0,5 γραμμάρια / εβδομάδα για 6 εβδομάδες και στη συνέχεια 0,25 γραμμάρια / εβδομάδα για 6 εβδομάδες (συνολική δόση 4,5 γραμμάρια).

Στις 6 εβδομάδες επαναλήφθηκε ο οφθαλμολογικός έλεγχος, η λήψη φωτογραφιών, καθώς και ο υπολογισμός των score NO SPECS (TES) και CAS.

Στις 12 εβδομάδες η ενδοφλέβια θεραπεία έλαβε τέλος. Στο σημείο αυτό επαναλήφθηκαν ο οφθαλμολογικός έλεγχος, η λήψη φωτογραφιών, ο υπολογισμός των score NO SPECS (TES) και CAS, και επιπλέον έγινε STIR MRI και συμπληρώθηκε το ερωτηματολόγιο GO-QoL. Με βάση τον έλεγχο αυτό οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες:

- Η ομάδα 1 περιελάμβανε αυτούς που στις 12 εβδομάδες εξακολουθούσαν να έχουν ενεργή ΘΟ, γεγονός που διαπιστώθηκε κλινικά (με το score CAS), ή απεικονιστικά (με τη STIR MRI).
- Στην ομάδα 2 εισήχθησαν οι ασθενείς που στις 12 εβδομάδες είχαν ανενεργή νόσο, διαπιστωμένη κλινικά και απεικονιστικά.

Στις περιπτώσεις που η ΘΟ στις 12 εβδομάδες εξακολουθούσε να είναι ενεργή (ομάδα 1) συνεχίστηκε θεραπεία με Πρεδνιζολόνη (30mg/ημέρα) per os, η οποία μειώθηκε σταδιακά σε διάρκεια επιπλέον 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς της ομάδας 2 δεν έλαβαν επιπλέον θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς -είτε έλαβαν per os θεραπεία είτε όχι- συνέχισαν να παρακολουθούνται ανά 2 εβδομάδες.

Στις 24 εβδομάδες ολοκληρώθηκε η από του στόματος θεραπεία για την ομάδα 1. Τόσο οι ασθενείς της ομάδας 1 όσο και της ομάδας 2 σε αυτό το σημείο υπεβλήθησαν σε πλήρη οφθαλμολογικό έλεγχο, STIR-MRI κόγχων, και σε εκτίμηση της ποιότητας ζωής.

Οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν απάντηση στη θεραπεία στις 24 εβδομάδες υποβλήθηκαν σε επιπλέον ενδοφλέβια θεραπεία, 0,5 γραμμάρια Μεθυλπρεδνιζολόνης για 6 εβδομάδες.

Οι ασθενείς που εμφάνισαν υποτροπή της νόσου σε διάστημα μικρότερο των 24 εβδομάδων από τη λήξη της θεραπείας υπεβλήθησαν σε per os θεραπεία με στεροειδή (Πρεδνιζολόνη, 20mg/ημέρα από του στόματος, η οποία μειώθηκε σταδιακά). Όσοι εμφάνισαν υποτροπή της νόσου σε διάστημα μεγαλύτερο των 24 εβδομάδων από τη λήξη της θεραπείας, υπεβλήθησαν σε ενδοφλέβια θεραπεία με στεροειδή, το κλασικό σχήμα των 12 εβδομάδων.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με GC, έγινε έλεγχος ώστε να αποκλειστεί ενεργός ηπατίτιδα και φυματίωση. Οι ασθενείς με ενεργό GD έλαβαν θεραπεία ώστε να διατηρούν ομαλά επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών. Επίσης, υπεβλήθησαν σε εξετάσεις αίματος για τις ορμόνες του θυρεοειδή (TSH, T3, T4) και τα αντιθυρεοειδικά αντισώματα (TRAb, anti-TG, anti-TPO) σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της μελέτης. Έλεγχος των ηπατικών ενζύμων, της γλυκόζης αίματος και της νεφρικής λειτουργίας πραγματοποιούνταν κάθε 4 εβδομάδες κατά το διάστημα της θεραπείας.

4.2.3 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΘΘ

Όπως αναφέρθηκε, ο οφθαλμολογικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς από τον ίδιο οφθαλμίατρο. Περιελάμβανε τα εξής:

Σημεία σύσπασης του άνω βλεφάρου: Εκτιμήθηκε η παρουσία ή απουσία των παρακάτω σημείων: Σημείο Kocher, lid lag, λαγόφθαλμος, lateral flare. Επίσης, μετρήθηκε το εύρος της βλεφαρικής σχισμής.

Μαλακά μόρια: Εκτιμήθηκε η παρουσία των παρακάτω σημείων, και έγινε διαβάθμιση σε τέσσερα επίπεδα: 0: Απόν, 1: Ήπιο, 2: Μέτριο, 3: Σοβαρό. Αφορά το ερύθημα βλεφάρων, ερυθρότητα επιπεφυκότα, χύμωση, οίδημα βλεφάρων, φλεγμονή της μηννοειδούς πτυχής και της εγκανθίδας.

Εξόφθαλμος: Μετρήθηκε με τη χρήση του εξοφθαλμόμετρου Hertel.

Διπλωπία - Δυσλειτουργία των οφθαλμοκινητικών μυών: Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος υποκειμενικού υπολογισμού της διπλωπίας με τη χρήση του πίνακα κατά

Bahn και Gorman. Επίσης πραγματοποιήθηκε ο υπολογισμός των Ετερόφθαλμων Πεδίων Προσήλωσης (Unicocular Fields of Fixation, UFOF), με το περίμετρο του Goldmann. Τέλος, μετρήθηκε ο στραβισμός των ασθενών με τη μέθοδο Krinsky, και με την φωτεινή αντανάκλαση του κερατοειδή.

Σημειολογία απ' τον κερατοειδή: Η εκτίμηση των σημείων απ' τον κερατοειδή έγινε στη σχισμοειδή λυχνία σε 4 επίπεδα. 0: Απουσία σημείων, 1: Στικτή απόπτωση επιθηλίου, 2: Ελκος κερατοειδή, 3: Θόλωση, νέκρωση, διάτρηση κερατοειδή

Διαταραχές όρασης: Εκτιμήθηκαν η οπτική οξύτητα, η αντίληψη των χρωμάτων, το άμεσο αντανάκλαστικό της κόρης, τα οπτικά πεδία και πραγματοποιήθηκε βυθοσκόπηση.

Ενδοφθάλμια Πίεση: Αξιολογήθηκε διαφορά της ΕΟΠ μεταξύ της άνω και της πρωτεύουσας βλεμματικής θέσης μεγαλύτερη των 6 mmHg.

Συμπτωματολογία: Τα συμπτώματα που ενδιέφεραν τον εξεταστή είναι η δακρύρροια, η αίσθηση ξένου σώματος, η φωτοφοβία, η παρουσία οπισθοβολβικού πόνου ή πόνου κατά την κίνηση του βολβού, τα οποία είναι ενδείξεις παρουσίας φλεγμονής. Επίσης σημειώθηκαν διαταραχές της όρασης όπως διπλωπία, θολή όραση, σκοτώματα, διαταραχή της έγχρωμης όρασης, τα οποία δείχνουν δυνητικά συμπίεση του οπτικού νεύρου.

Ιστορικό ασθενούς: Έγινε λεπτομερής λήψη του ατομικού αναμνηστικού

Κατηγοριοποίηση των ασθενών με ΘΟ: Τα συστήματα που χρησιμοποιήσαμε για την σταδιοποίηση της ΘΟ είναι:

- Τα **NO SPECS** και **TES** για τη βαρύτητα της νόσου.
- Το **CAS** για την ενεργότητα της νόσου.

Για να γίνει εφικτή η σύγκριση με παλαιότερες μελέτες, χρησιμοποιήσαμε κάποιους δείκτες βελτίωσης της κλινικής εικόνας. Σαν βελτίωση της ενεργότητας της ΘΟ, ορίστηκε η μείωση του CAS ≥ 2 μονάδες. Σαν βελτίωση της βαρύτητας του NOSPECS ορίστηκε η βελτίωση τουλάχιστο κατά 1 βαθμίδα, σε οποιαδήποτε ομάδα κλινικών σημείων, δηλαδή μείωση του TES τουλάχιστο κατά 4 μονάδες. Συνολική βελτίωση της κλινικής εικόνας ορίστηκε η ταυτόχρονη βελτίωση του CAS και του NOSPECS στον ίδιο ασθενή.

4.2.4 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕ MRI

Όπως αναφέρθηκε, η STIR MRI πραγματοποιήθηκε πριν την έναρξη της θεραπείας, στις 12 εβδομάδες (τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας) και στις 24 εβδομάδες. Αποτέλεσε σημαντικό δείκτη για την επιλογή της συνέχισης ή όχι της θεραπείας με από του στόματος στεροειδή.

MRI κόγχων πραγματοποιήθηκε σε μαγνητικό τομογράφο 3 Tesla (GE Medical systems, Milwaukee, USA). T1 και T2 ακολουθίες λήφθηκαν στο στεφανιαίο και το εγκάρσιο επίπεδο. Οι τομές ήταν υψηλής ανάλυσης, πάχους 3 χιλιοστών, με κενό 0,3 χιλ. Επιπλέον, καταστολή λίπους πραγματοποιήθηκε σε στεφανιαίες T2 ακολουθίες, και χορηγήθηκε σκιαγραφική ουσία.

Η MRI χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των διαστάσεων των ορθών ΟΚΜ. Μετρήθηκαν η εγκάρσια και η επιμήκης διάμετρος και υπολογίστηκε το εμβαδόν στη μέγιστη διατομή των μυών. Όσον αφορά τον Άνω και Κάτω ορθό ΟΚΜ τόσο η εγκάρσια όσο και η επιμήκης διάμετρος μετρήθηκαν στο στεφανιαίο επίπεδο. Για τον Έσω και Έξω ορθό ΟΚΜ η εγκάρσια διάμετρος μετρήθηκε στο εγκάρσιο επίπεδο και η επιμήκης στο στεφανιαίο επίπεδο. Για τον υπολογισμό του εμβαδού οι διαστάσεις των ΟΚΜ μετρήθηκαν στο στεφανιαίο επίπεδο.

4.2.5 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

Για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής χρησιμοποιήθηκε είναι ένα ειδικό, σταθμισμένο ερωτηματολόγιο, το οποίο προτάθηκε από τη EUGOGO. Το ερωτηματολόγιο είναι μεταφρασμένο στα ελληνικά και περιλαμβάνει 16 ερωτήσεις (περιλαμβάνεται στο παράρτημα [178]). Οι μισές ερωτήσεις αφορούν τη δυνατότητα της επιτέλεσης καθημερινών λειτουργιών και οι υπόλοιπες τον περιορισμό της κοινωνικής ζωής λόγω της μεταβολής στην εμφάνιση των ασθενών με ΘΟ. Όπως αναφέρθηκε, το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε πριν την έναρξη της θεραπείας, στη λήξη της θεραπείας, και στις 24 εβδομάδες.

Η βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο QoL γίνεται με μέγιστο το 10 (κακή QoL στο 0, τέλεια στο 10). Θεωρείται σημαντική η αύξηση στη βαθμολογία >2 βαθμούς. Επίσης, για τη σύγκριση με την ενεργότητα της ΘΟ, η βαθμολογία >7 βαθμούς θεωρήθηκε υψηλή.

4.2.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με το SPSS, version 17; SPSS, Chicago, IL. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών εκφράστηκαν σαν μέσες τιμές (mean) ± τυπική απόκλιση (Standard Deviation, SD) ή σαν ποσοστά. Η σύγκριση μεταξύ ποιοτικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το Fisher's exact test για τις ανεξάρτητες μεταβλητές και με το McNemar test για τις εξαρτημένες μεταβλητές. Η σύγκριση μεταξύ ποσοτικών δεδομένων έγινε με τη χρήση του Mann-Whitney u test για τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Η σύγκριση μεταξύ πολλαπλών εξαρτημένων μεταβλητών στην πορεία του χρόνου, έγινε με το One-way ANOVA για εξαρτημένες μεταβλητές, και την χρήση της διόρθωσης Bonferroni. Το όριο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο $p < 0,05$.

4.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας για λόγους ευκολίας παρουσιάζονται σε 3 στάδια.

A. Αρχικά γίνεται στατιστική επεξεργασία των δημογραφικών και κλινικών αποτελεσμάτων στο σύνολο των ασθενών με ΘΟ.

B. Γίνεται επεξεργασία των αποτελεσμάτων τη ομάδας με ενεργή, μέτρια-προσοβαρή ΘΟ, πριν, στο μέσο και μετά από τη λήψη ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών. Αρχικά γίνεται η παρουσίαση της περιγραφικής στατιστικής δηλαδή

παρουσιάζονται οι κατανομές των συχνοτήτων και ποσοστών των μεταβλητών του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Κατόπιν γίνεται έλεγχος εξάρτησης των μεταβλητών με τη λήψη θεραπείας στο πέρασμα του χρόνου.

Γ. Πραγματοποιείται σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ της ομάδας που έλαβε επιπλέον GC από του στόματος (Ομάδα 1) και της ομάδας που δεν έλαβε (Ομάδα 2).

4.3.1 ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Δημογραφικά ευρήματα στο σύνολο των ασθενών

Το σύνολο των ασθενών με ΘΟ που εξετάστηκε στο διάστημα της μελέτης ήταν 134 άτομα. Η μέση ηλικία ήταν 50,98 έτη. Η κατανομή ως προς το φύλο ήταν υπέρ των γυναικών (76,9%). Αναφορικά με τη διάρκεια της νόσου Graves, μετρημένη σε μήνες, ήταν κατά μέσο όρο 69,98, με μέγιστη διάρκεια τα 38 έτη και ελάχιστη τον ένα μήνα. Οι ασθενείς ήδη έπασχαν από ΘΟ κατά την πρώτη οφθαλμολογική τους εξέταση, κατά μέσο όρο, 38,12 μήνες, με μέγιστη διάρκεια επίσης τα 38 έτη και ελάχιστη τον ένα μήνα. Εξετάζοντας τη θεραπεία που έλαβαν για τη νόσο Graves, αυτή ήταν κατά κύριο λόγο από του στόματος θεραπεία (85,2%). Ακολουθεί ένα μικρό ποσοστό θυρεοειδεκτομής (4,5%) και ένα ακόμη μικρότερο το οποίο έλαβε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (1,5%). Ως προς το κάπνισμα, το 51,5% δεν ήταν ποτέ καπνιστές. Όσον αφορά την αναφορά συνθηκών stress πριν την εκδήλωση της ΘΟ, αυτή υπάρχει στο 63,4% των ασθενών. Το 23,9% των ασθενών έπασχε από κάποιο επιπλέον αυτοάνοσο νόσημα. Ακόμη, το 56% των ασθενών είχε συγγενείς με νόσο Graves, και το 25,3% συγγενείς με ΘΟ (πίνακας 4).

Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία

	N	MO	TA
Ηλικία (έτη)	134	50,98	12,193
Διάρκεια Νόσου Graves (μήνες)		69,98	100,778
Διάρκεια ΘΟ (μήνες)		38,12	81,150

	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Φύλο	Άνδρας	31	23,1
	Γυναίκα	103	76,9
Τύπος θεραπείας για τη Νόσο Graves	Θυρεοειδεκτομή	6	4,5
	Ραδιενεργό Ιώδιο	2	1,5
	Θεραπεία per os	115	85,2
Κάπνισμα	ΟΧΙ	69	51,5
	ΝΑΙ	65	48,5
Κατάσταση stress πριν την εκδήλωση ΘΟ	ΟΧΙ	49	36,6
	ΝΑΙ	85	63,4
Συνύπαρξη Αυτοάνοσου Νοσήματος	ΟΧΙ	102	76,1
	ΝΑΙ	32	23,9
Οικογενειακό Ιστορικό Νόσου Graves	ΟΧΙ	59	44,0
	ΝΑΙ	75	56,0
Οικογενειακό Ιστορικό ΘΟ	ΟΧΙ	100	74,7
	ΝΑΙ	34	25,3

Οφθαλμικά ευρήματα στο σύνολο των ασθενών

Εξετάζοντας τα οφθαλμικά ευρήματα στο σύνολο των ασθενών, ξεκινάμε με τη συμπτωματολογία. Το 52,99% αναφέρει φωτοφοβία, το 53,74% δακρύρροια, το 41,05% περιβολβικό άλγος, το 50% άλγος κατά τις κινήσεις του βολβού και το 55,22% αίσθημα ξένου σώματος (πίνακας 5).

Πίνακας 5. Συμπτώματα στο σύνολο των ασθενών

	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Φωτοφοβία	ΟΧΙ	63	47,01
	ΝΑΙ	71	52,99
Δακρύρροια	ΟΧΙ	62	46,26
	ΝΑΙ	72	53,74
Περιβολβικό άλγος	ΟΧΙ	79	58,95
	ΝΑΙ	55	41,05

Άλγος κατά την κίνηση του βολβού	OXI	67	50,0
	NAI	67	50,0
Αίσθημα ξένου σώματος	OXI	60	44,78
	NAI	74	55,22

Όσον αφορά τα ευρήματα από την οφθαλμολογική εκτίμηση, παρατίθενται στον πίνακα 6. Το εύρος της βλεφαρικής σχισμής υπολογίστηκε κατά μέσο όρο στα 11,58 χιλιοστά. Η ελάχιστη τιμή της μεταβλητής είναι 7 χιλ. και η μέγιστη 17 χιλ. Ο μέσος όρος της αποκάλυψης του σκληρού χιτώνα στο άνω σκληροκερατοειδές όριο είναι 1,07 χιλ, με μέγιστη τιμή τα 4 χιλ. και η ελάχιστη το μηδέν. Εξετάζοντας κάποια χαρακτηριστικά στοιχεία της ΘΟ κατά την πρώτη εξέταση των ασθενών, το 86,57% παρουσίαζε θετικό σημείο Kocher, το 79,85% παρουσίαζε το σημείο lateral flare, το 62% παρουσίαζε lid lag, το 50,7% σημείο Bell's, το 59,7% παρουσίαζε λαγόφθαλμο. Μόνο 3 ασθενείς από τους 123 (2,44%) παρουσίασαν διαταραχή στην αντίληψη χρωμάτων. Οι ασθενείς αυτοί είχαν προσβολή του οπτικού νεύρου λόγω σοβαρής ΘΟ, η οποία κατά την εξέτάσή μας ήταν πια ανενεργή. Οι υπόλοιποι 11 από τους 134 έπασχαν από γνωστή δυσχρωματοψία. Οι 5 (3,73%) από τους 134 ασθενείς είχαν επηρεασμένη οπτική οξύτητα λόγω της ΘΟ, οι 3 (2,24%) λόγω προσβολής του οπτικού νεύρου και οι 2 (1,49%) λόγω σημαντικής απόπτωσης του επιθηλίου του κερατοειδή. Παράλληλα, οι 3 ασθενείς που παρουσίασαν προσβολή του οπτικού νεύρου, όπως είναι αναμενόμενο παρουσίασαν επηρεασμένα κορικά αντανακλαστικά (2,24%). Τέλος, η επιτέλεση του Shcirmmer test, το παρουσίασε θετικό στο 22,39% των ασθενών.

Πίνακας 6. Κλινικά Σημεία στο σύνολο των ασθενών

	N	MO	TA
Εύρος βλεφαρικής σχισμής (χιλ)	134	11,58	1,838
Αποκάλυψη σκληρού (χιλ)		1,07	1,084
	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Σημείο Kocher	OXI	18	13,43

	ΝΑΙ	116	86,57
Lateral flare	ΟΧΙ	27	20,15
	ΝΑΙ	107	79,85
Λαγόφθαλμος	ΟΧΙ	54	40,3
	ΝΑΙ	80	59,7
Σημείο Bell's	ΟΧΙ	66	49,3
	ΝΑΙ	68	50,7
Σημείο lid lag	ΟΧΙ	51	38,0
	ΝΑΙ	83	62,0
Χρωματική αντίληψη	ΟΧΙ	120	97,57
	ΝΑΙ	3	2,43
Οπτική οξύτητα	ΟΧΙ	129	96,27
	ΝΑΙ	5	3,73
Κορικά αντανακλαστικά	ΟΧΙ	131	97,76
	ΝΑΙ	3	2,24
Schirmer test	ΟΧΙ	104	77,61
	ΝΑΙ	30	22,39

Σαν ξεχωριστή κατηγορία μελετούμε τα στοιχεία που εξετάζονται για τον υπολογισμό του CAS. Όπως αναφέρθηκε, το score CAS κατά την πρώτη επίσκεψη υπολογίζεται με βάση 7 χαρακτηριστικά, από τα οποία τα 2 είναι συμπτώματα και τα 5 κλινικά σημεία. Ο μέσος όρος του score CAS κατά την πρώτη επίσκεψη του συνόλου των ασθενών ήταν 4,02, με μέγιστο το 7 και ελάχιστο το 0. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν ερυθρότητα βλεφάρων (53,7%), ένα σημαντικό ποσοστό παρουσίασε οίδημα βλεφάρων (82,1%), με το 14,2 % να εκδηλώνει σημαντικό οίδημα. Όσον αφορά τις εκδηλώσεις του επιπεφυκότα, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών εκδήλωσε ήπια ερυθρότητα (39,6%) και ήπια χύμωση (38,1%). Περίπου οι μισοί ασθενείς παρουσίασαν φλεγμονή της μηννοειδούς πτυχής και της εγκανθίδας (48,5%) (πίνακας 7). Όσον αφορά τα συμπτώματα που ολοκληρώνουν τον υπολογισμό του CAS, όπως ήδη αναφέρθηκε, το 41,05% ανέφερε άλγος περιβολβικό, ενώ οι μισοί ακριβώς ασθενείς ανέφεραν άλγος συγκεκριμένα κατά τις κινήσεις του βολβού.

Πίνακας 7. Στοιχεία του CAS στο σύνολο των ασθενών

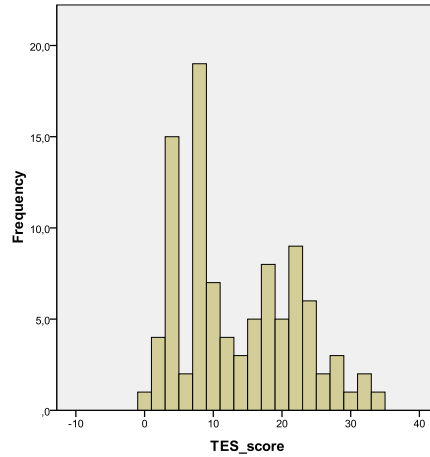
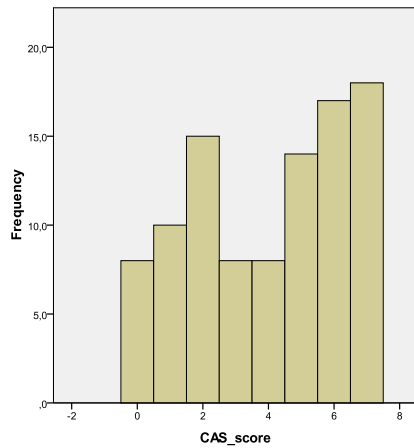
	N	ΜΟ	ΤΑ
CAS	134	4,02	2,337
	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Ερυθρότητα βλεφάρων	0	62	46,3
	1	54	40,3
	2	18	13,4
Οίδημα βλεφάρων	0	24	17,9
	1	55	41,0
	2	36	26,9
	3	19	14,2
Ερυθρότητα επιπεφυκότα	0	37	27,6
	1	53	39,6
	2	37	27,6
	3	7	5,2
Χύμωση	0	36	26,9
	1	51	38,1
	2	36	26,9
	3	11	8,2
Φλεγμονή μηννοειδούς πτυχής και εγκανθίδας	0	69	51,5
	1	65	48,5

Όσον αφορά τα υπόλοιπα κλινικά ευρήματα, αυτά περιλαμβάνονται στα στοιχεία του NO SPECS (πίνακας 8). Η μέση τιμή του TES είναι 13,08, με μέγιστη τιμή το 34 και ελάχιστη το μηδέν. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν τιμή TES μεταξύ 10 και 12. Η μέση τιμή της μέτρησης του εξόφθαλμου εντοπίζεται στα φυσιολογικά όρια, στο 19,83 (σε χιλ.). Η ελάχιστη τιμή της μέτρησης ήταν τα 12 χιλ. και η μέγιστη τα 28 χιλ. Επίσης, οι μετρήσεις των οπτικών πεδίων, δηλαδή η MD και η PSD κυμαίνονταν στα φυσιολογικά όρια, με μέσες τιμές το -1,67 και 2,75 αντίστοιχα. Αναφορικά με την προσβολή του κερατοειδή, το 50,7% δεν παρουσίαζε διαταραχές της επιφανείας, ενώ μόνο 1 ασθενής από τους 134 παρουσίασε σημαντική έκταση στην απόπτωση του επιθηλίου λόγω της έκθεσης του κερατοειδή, και μόνο ένας κατέληξε να παρουσιάζει έλκη με φόβο να καταλήξουν σε διάτρηση του

κερατοειδή. Εξετάζοντας τη διαφορά της ενδοφθάλμιας πίεσης μεταξύ της πρόσθιας και της άνω βλεμματικής θέσης, το 26,9% παρουσιάζει διαφορά κλινικά σημαντική, δηλαδή περισσότερο από 6 mmHg. Μεγαλύτερο είναι το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζει κλινικά σημαντικό εξόφθαλμο, και αυτό αποτελεί το 45,5% των ασθενών που εξετάστηκαν.

Πίνακας 8. Στοιχεία του NO SPECS στο σύνολο των ασθενών

	N	ΜΟ	ΤΑ
ΤΕΣ	134	13,08	8,527
Εξόφθαλμος		19,83	3,064
Οπτικό Πεδίο (MD)		-1,6675	2,67233
Οπτικό Πεδίο (PSD)		2,7536	1,87740
	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Κερατοπάθεια εξ εκθέσεως	0	68	50,7
	1	64	47,7
	2	1	0,8
	3	1	0,8
Διαφορά Ενδοφθάλμιας πίεσης μεταξύ πρόσθιας και Άνω θέσης	ΌΧΙ	98	73,1
	ΝΑΙ	36	26,9
Κλινικά Σημαντικός Εξόφθαλμος	ΌΧΙ	73	54,5
	ΝΑΙ	61	45,5
Δυσλειτουργία Οφθαλμοκινητικών μυών	0	55	41,0
	1	47	35,1
	2	22	16,4
	3	10	7,5
Διπλωπία	0	58	43,3
	1	43	32,1
	2	14	10,4
	3	19	14,2
Προσβολή του Οπτικού Νεύρου	ΌΧΙ	131	97,8
	ΝΑΙ	3	2,2



Γράφημα 1. Τα score CAS και TES στο σύνολο των ασθενών.

Εξετάζοντας τους ασθενείς με δυσλειτουργία των ΟΚΜ, το 41,0% δεν παρουσίασε καθόλου διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας, το 35,1% μια ήπια δυσχέρεια στην κίνηση του βολβού στις ακραίες βλεμματικές θέσεις, το 16,4% σοβαρή δυσκολία στην κίνηση του βολβού, και το 7,5% καθήλωση του βολβού και αδυναμία μετακίνησής του στην πρόσθια βλεμματική θέση (πίνακας 8).

Όσον αφορά τη διπλωπία που προκαλείται από την κατάσταση αυτή, όπως είναι φυσικό, το 43,3% δε βλέπει διπλά σε καμία βλεμματική θέση. Το 32% εμφανίζει διαλείπουσα διπλωπία, το 10,4% έχει διπλωπία στις ακραίες βλεμματικές θέσεις, και το 14,2% συνεχή διπλωπία και στην πρόσθια βλεμματική θέση. Τέλος, 3 ασθενείς (δηλαδή το 2,2%) παρουσίασαν προσβολή του οπτικού νεύρου κάποια στιγμή λόγω DON.

4.3.2 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΗ, ΜΕΤΡΙΑ-ΠΡΟΣ-ΣΟΒΑΡΗ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑ, ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ

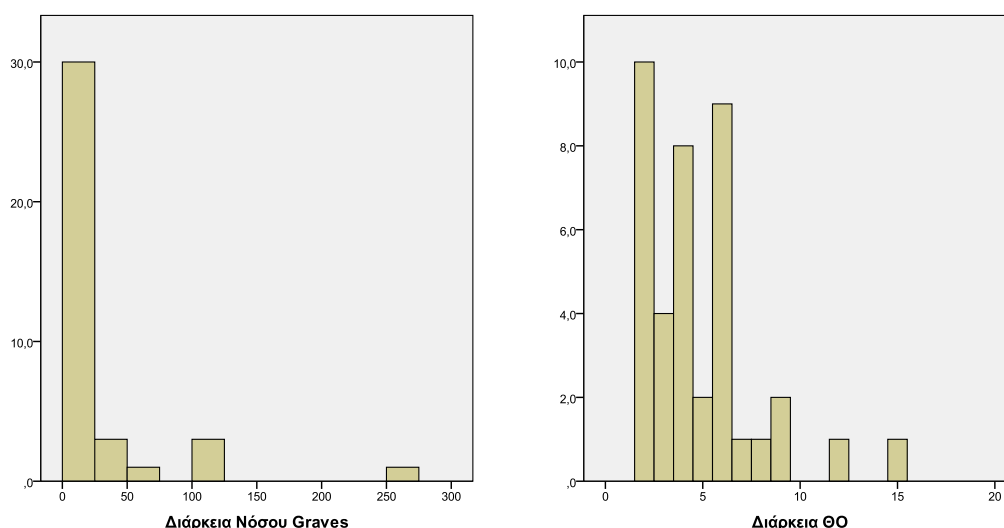
ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Όπως αναφέρθηκε, οι 41 από τους 134 (30,6%) ασθενείς έπασχαν από ενεργή, μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ, και έχρηζαν θεραπειάς με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή. Από αυτούς οι 39 έλαβαν πλήρη θεραπεία με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή, καθώς δεν εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας 9. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών με Ενεργή, Μέτρια-προς-Σοβαρή ΘΟ

	N	ΜΟ	ΤΑ
Ηλικία (έτη)	39	51,87	12,8
Διάρκεια Νόσου Graves (μήνες)		27,03	49,025
Διάρκεια ΘΟ (μήνες)		4,82	2,883
	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Φύλο	Άνδρας	12	30,8
	Γυναίκα	27	69,2
Τύπος θεραπείας για τη Νόσο Graves	Θυρεοειδεκτομή	4	10,3
	Ραδιενεργό Ιώδιο	0	0
	Θεραπεία per os	35	89,7
Κάπνισμα	ΟΧΙ	17	43,6
	ΝΑΙ	22	56,4
Κατάσταση stress πριν την εκδήλωση ΘΟ	ΟΧΙ	10	25,6
	ΝΑΙ	29	74,4
Συνύπαρξη Αυτοάνοσου Νοσήματος	ΟΧΙ	32	82,1
	ΝΑΙ	7	17,9
Οικογενειακό Ιστορικό Νόσου Graves	ΟΧΙ	21	53,8
	ΝΑΙ	18	46,2
Οικογενειακό Ιστορικό ΘΟ	ΟΧΙ	32	82,1
	ΝΑΙ	7	17,9

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με GC έπασχαν από νόσο του Graves κατά μέσο όρο 27 μήνες (πίνακας 9). Υπήρχαν ασθενείς που μόλις είχαν εμφανίσει τη νόσο και άλλοι που έπασχαν εδώ και 20 έτη. Η διάρκεια όμως της ΘΟ στην κατηγορία αυτή των ασθενών είναι πολύ μικρότερη, με μέση τιμή τους 4,82 μήνες, και μέγιστο διάστημα νόσου τους 15 μήνες. Η λήψη θεραπείας με GC για τη ΘΟ άλλωστε δεν έχει νόημα μετά τη λήξη του σταδίου της ενεργού νόσου, το οποίο συνήθως είναι μετά τους 18 μήνες. Οι περισσότεροι ασθενείς (περίπου το 80%) έλαβαν θεραπεία ενώ έπασχαν από ΘΟ για 2-6 μήνες. Εξετάζοντας το είδος της θεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς για τη νόσο του Graves, κανένας δεν είχε υποβληθεί σε ραδιενεργό ιώδιο. Τέσσερις ασθενείς είχαν υποβληθεί σε θυρεοειδεκτομή και οι 35 (89,7%) λάμβαναν από του στόματος θεραπεία. Οι εκλυτικοί παράγοντες στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία παρουσιάζονται σε ποσοστά που πλησιάζουν αυτά της ομάδας του συνόλου των ασθενών. Οι μισοί περίπου ασθενείς ήταν καπνιστές (56,4%), όπως και στην ομάδα του συνόλου των ασθενών. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών ανέφερε μία κατάσταση που του προκάλεσε έντονο άγχος λίγους μήνες πριν την εκδήλωση της ΘΟ (74,4%), ενώ μικρό ποσοστό έπασχε από κάποιο συνυπάρχον αυτοάνοσο νόσημα (17,9%). Οι μισοί περίπου είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό για νόσο Graves (46,2%), ενώ ένα μικρότερο ποσοστό για ΘΟ (17,9%).



Γράφημα 2. Η διάρκεια της νόσου Graves και της ΘΟ στους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για να λάβουν θεραπεία με iv GC.

Εξετάζοντας τη συμπτωματολογία των ασθενών πριν τη λήψη της θεραπείας (πίνακας 10), παρατηρούμε το αναμενόμενο συμπέρασμα, ότι η πλειονότητα των ασθενών παρουσίαζε φωτοφοβία (71,8%), δακρύρροια (76,9%), περιβολβικό άλγος (71,8%), άλγος κατά τις κινήσεις του οφθαλμού (92,3%), αλλά και αίσθημα ξένου σώματος, που αποτελεί ένδειξη ξηροφθαλμίας (74,4%).

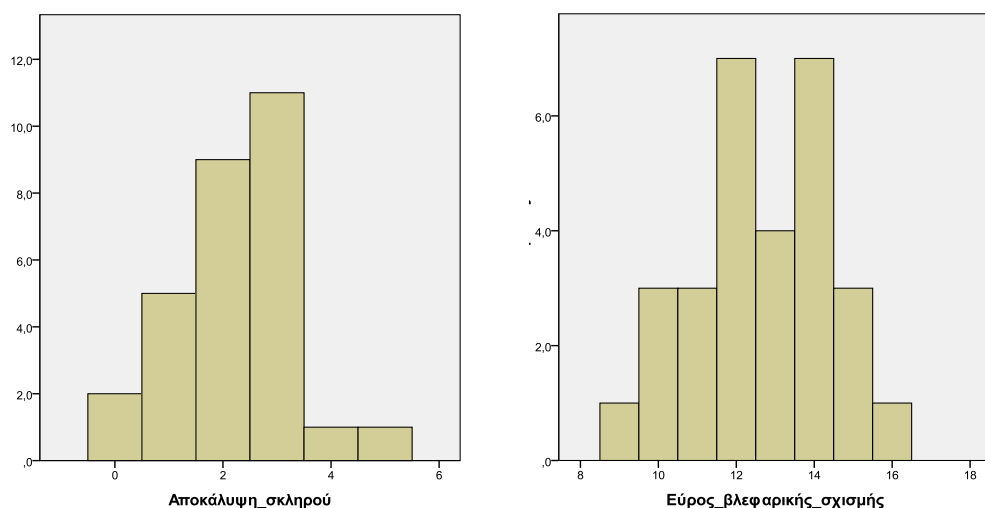
Πίνακας 10. Συμπτώματα πριν την έναρξη της θεραπείας

	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Φωτοφοβία	ΟΧΙ	11	28,2
	ΝΑΙ	28	71,8
Δακρύρροια	ΟΧΙ	9	23,1
	ΝΑΙ	30	76,9
Περιβολβικό άλγος	ΟΧΙ	11	28,2
	ΝΑΙ	28	71,8
Άλγος κατά την κίνηση του βολβού	ΟΧΙ	3	7,7
	ΝΑΙ	36	92,3
Αίσθημα ξένου σώματος	ΟΧΙ	10	25,6
	ΝΑΙ	29	74,4

Το εύρος της βλεφαρικής σχισμής είναι επηρεασμένο σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ενεργό, μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ, οι οποίοι θα λάβουν θεραπεία με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή. Παρουσιάζει μέσο όρο 12,59 χιλ, με μέγιστο τα 16 χιλ. Η αποκάλυψη του σκληρού στο άνω σκληροκερατοειδές όριο είναι κατά μέσο όρο 2,13 χιλ, με μέγιστο τα 5 χιλ. Όλοι εμφάνιζαν θετικό σημείο Kocher, lateral flare, lid lag, Bell's και λαγόφθαλμο. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε επηρεασμένα κορικά αντανακλαστικά ή στοιχεία συμπίεσης του οπτικού νεύρου, όπως φάνηκε και από τη βυθοσκόπηση και από την εκτέλεση των οπτικών πεδίων (πίνακας 11).

Πίνακας 11. Κλινικά Σημεία πριν την έναρξη της θεραπείας

	N	ΜΟ	ΤΑ
Εύρος βλεφαρικής σχισμής (χιλ)	39	12,59	1,446
Αποκάλυψη σκληρού (χιλ)		2,13	1,005
	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Σημείο Kocher	ΟΧΙ	0	0
	ΝΑΙ	39	100
Lateral flare	ΟΧΙ	0	0
	ΝΑΙ	39	100
Λαγόφθαλμος	ΟΧΙ	0	0
	ΝΑΙ	39	100
Σημείο Bell's	ΟΧΙ	0	0
	ΝΑΙ	39	100
Σημείο lid lag	ΟΧΙ	0	0
	ΝΑΙ	39	100
Κορικά αντανακλαστικά	ΟΧΙ	39	100
	ΝΑΙ	0	0
Πίεση του οπτικού νεύρου	ΟΧΙ	39	100
	ΝΑΙ	0	0

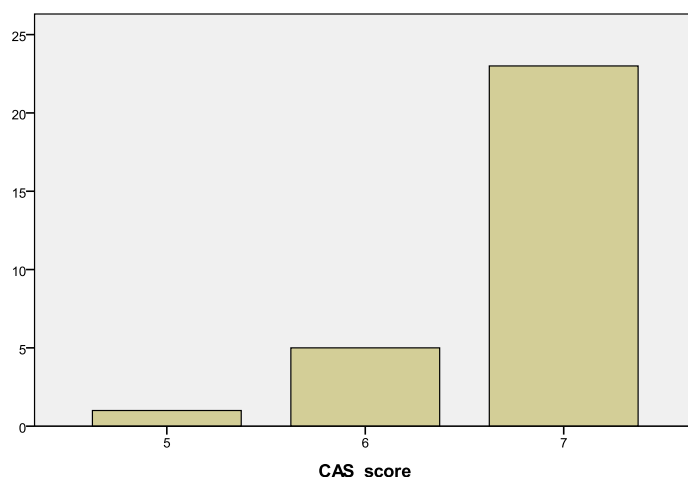


Γράφημα 3. Η συχνότητα της αποκάλυψης του σκληρού χιτώνα και του εύρους της βλεφαρικής σχισμής στην ομάδα των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια για να λάβουν θεραπεία με iv GC.

Όπως είναι αναμενόμενο, το score CAS πριν τη λήψη θεραπείας είναι υψηλό, καθώς εκδηλώνει την ενεργότητα της νόσου. Η μέση τιμή του είναι 6,64, με ελάχιστη το 5 και μέγιστη το 7. Οι 27 από τους 39 ασθενείς (69,2%) είχαν score 7, με την παρουσία, δηλαδή, όλων των συμπτωμάτων και των κλινικών στοιχείων που το απαρτίζουν.

Πίνακας 12. Στοιχεία του CAS πριν την έναρξη της θεραπείας

	N	min	max	MO	TA
CAS	39	5	7	6,64	,584
	Κατηγορίες	Πλήθος	%		
CAS	5	2	5,1		
	6	10	25,6		
	7	27	69,2		
Ερυθρότητα βλεφάρων	0	4	10,3		
	1	22	56,4		
	2	13	33,3		
Οίδημα βλεφάρων	0	0	0		
	1	11	28,2		
	2	19	48,7		
	3	9	23,1		
Ερυθρότητα επιπεφυκότα	0	0	0		
	1	16	41,0		
	2	22	56,4		
	3	1	2,6		
Χύμωση	0	0	0		
	1	18	46,2		
	2	20	51,3		
	3	1	2,6		
Φλεγμονή μηννοειδούς πτυχής και εγκανθίδας	0	2	5,1		
	1	37	94,9		



Γράφημα 4. Οι τιμές του score CAS στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με GC.

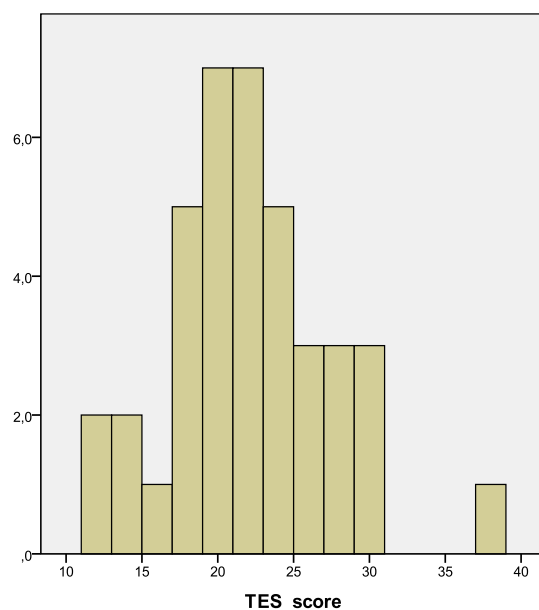
Μόνο 4 ασθενείς (10,3%) δεν εμφανίζουν ερυθρότητα βλεφάρων, και μόνο 2 (5,1%) δεν παρουσιάζουν φλεγμονή της μηννοειδούς πτυχής και της εγκανθίδας. Οι περισσότεροι ασθενείς πριν τη λήψη θεραπείας παρουσιάζουν ήπια ερυθρότητα βλεφάρων (56,4%), μέτριο οίδημα βλεφάρων (48,7%), μέτρια υπεραιμία του επιπεφυκότα (56,4%), και μέτρια χύμωση (51,3%) (πίνακας 12).

Ο μέσος όρος του score TES, το οποίο δηλώνει τη βαρύτητα της ΘΟ, είναι 21,56 (πίνακας 13). Το ελάχιστο TES score που παρουσιάστηκε είναι 12 και το μέγιστο 38. Ο μέσος όρος του εξόφθαλμου στον οφθαλμό με το μεγαλύτερο εξόφθαλμο που μετρήθηκε ήταν 21,08 χιλ. Η μέγιστη τιμή εξοφθαλμομέτρησης ήταν 27 χιλ. και η ελάχιστη 13 χιλ. Κλινικά σημαντικός εξόφθαλμος παρατηρήθηκε στους 36 από τους 39 ασθενείς (92,3%). Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίαζαν στικτή απόπτωση του επιθηλίου του κερατοειδή λόγω έκθεσης και επακόλουθης ξηροφθαλμίας (82,1%). Τέσσερις όμως ασθενείς παρουσίασαν σημαντική απόπτωση επιθηλίου (10,3%). Το 71,8% παρουσίασε διαφορά της ενδοφθάλμιας πίεσης μεταξύ της πρόσθιας και άνω βλεμματικής θέσης μεγαλύτερη των 6 mmHg, γεγονός που δηλώνει τη δυσχέρεια στην οφθαλμοκινητικότητα προς την άνω βλεμματική θέση. Δυσλειτουργία στην οφθαλμοκινητικότητα παρουσιάστηκε σε όλους τους ασθενείς με ενεργό μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ, από τους οποίους οι περισσότεροι παρουσίαζαν μέτριου βαθμού (59%). Επακόλουθα, διπλωπία παρουσίασαν όλοι οι ασθενείς, με την πλειονότητα να παρουσιάζει μόνιμη διπλωπία στις πλάγιες

βλεμματικές θέσεις (43,6%) και σημαντικό ποσοστό να παρουσιάζει μόνιμη διπλωπία στην πρόσθια βλεμματική θέση (36,4%).

Πίνακας 13. Στοιχεία του NO SPECS πριν την έναρξη της θεραπείας

	N	MO	min	max	TA
TES	39	21,56	12	38	5,442
Εξόφθαλμος	39	21,08	13	27	2,785
Οπτικό Πεδίο MD		-2,5614			2,95441
Οπτικό Πεδίο PSD		3,4055			2,30419
	Κατηγορίες	Πλήθος			%
Κερατοπάθεια εξ εκθέσεως	0	3			7,7
	1	32			82,1
	2	4			10,3
Διαφορά ΕΟΠ μεταξύ πρόσθιας και Άνω θέσης	ΌΧΙ	11			28,2
	ΝΑΙ	28			71,8
Κλινικά Σημαντικός Εξόφθαλμος	0	7			17,9
	1	25			64,1
	2	4			10,3
	3	3			7,7
Δυσλειτουργία ΕΟΜ	0	0			0
	1	9			23,1
	2	23			59,0
	3	7			17,9
Διπλωπία	0	0			0
	1	9			23,1
	2	17			43,6
	3	13			36,4
Προσβολή του Οπτικού Νεύρου	ΌΧΙ	39			100
	ΝΑΙ	0			0



Γράφημα 5. Το score TES στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν θεραπεία με iv GC.

Η μέτρηση Krimsky και η μέτρηση της φωτεινής αντανάκλασης μας δίνουν την αριθμητική διατύπωση της διαταραχής της οφθαλμοκινητικότητας. Η μέση μέτρηση του στραβισμού με πρίσματα στο οριζόντιο επίπεδο ήταν 5,79 και στο κάθετο 5,49. Η φωτεινή αντανάκλαση ήταν παρεκτοπισμένη στο οριζόντιο επίπεδο κατά 1,51 χιλ και στο κάθετο κατά 1,46 κατά μέσο όρο (πίνακας 14).

Οι μετρήσεις της οφθαλμοκινητικότητας στο περίμετρο του Goldmann παρουσιάζονται σε μοίρες. Ο μέσος όρος παρουσιάζεται επηρεασμένος σε όλους τους άξονες του περιμέτρου (πίνακας 15).

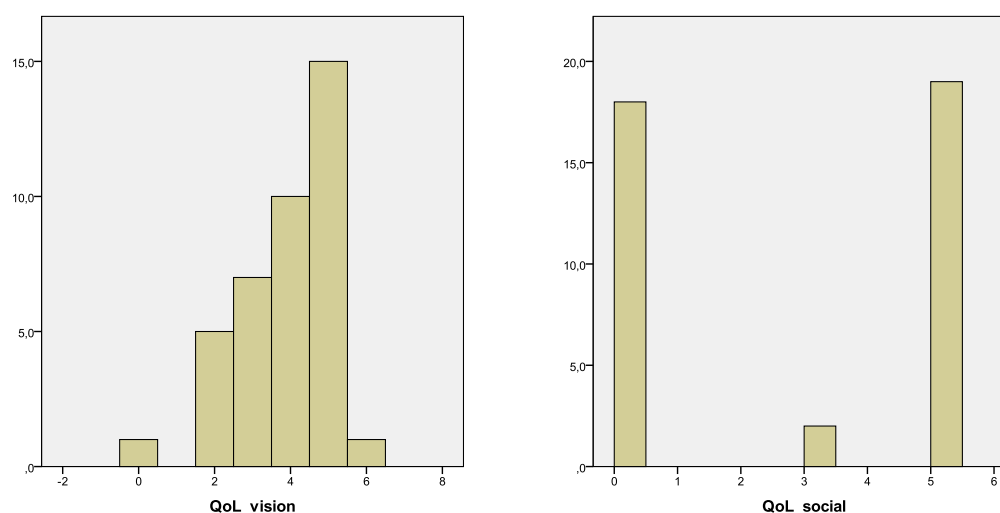
Πίνακας 14

	Έναρξη (n=39)			
	Mean	SD	Min	Max
Krimsky Op	5,79	3,088	2	20
Krimsky Καθ	5,49	3,170	0	14
Φωτ Αντ Op	1,51	,601	1	4
Φωτ Αντ Καθ	1,46	,790	0	3

Πίνακας 15

	Έναρξη (n=39)			
	Mean	SD	Min	Max
Οφθ/τα 180	42,07	10,641	20	50
Οφθ/τα 141	41,90	10,309	20	50
Οφθ/τα 67	39,52	9,485	25	45
Οφθ/τα 0	41,03	11,444	20	55
Οφθ/τα 293	47,92	8,672	25	65
Οφθ/τα 216	44,14	8,353	20	50

Η ποιότητα ζωής, όπως αναφέρθηκε, διακρίνεται σε δύο κατηγορίες, αυτήν που περιγράφει την επιτέλεση των απλών καθημερινών εργασιών, και αυτήν που περιγράφει την κοινωνική ζωή. Η βαθμολογία ήταν κατά μέσο όρο 3,74 στην πρώτη κατηγορία και 2,59 στη δεύτερη (γράφημα 6).



Γράφημα 6. Η απεικόνιση της ποιότητας ζωής, στον τομέα της ποιότητας της όρασης και της κοινωνικής ζωής.

Τέλος, η πραγματοποίηση MRI κόγχων στους ασθενείς που επρόκειτο να λάβουν θεραπεία με GC έδωσε τα παρακάτω αποτελέσματα: Οι ΟΚΜ έχουν διάμετρο 3.91, 4.99, 4.28 και 4.87 (ο άνω, κάτω έξω και έσω αντίστοιχα). Όλοι οι ασθενείς στην έναρξη της θεραπείας έχουν θετικό σήμα στη STIR ακολουθία για την παρουσία φλεγμονώδους οιδήματος (πίνακας 16).

Πίνακας 16.

Πριν την έναρξη	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ΑΝΩ ΟΡΘΟΣ	2,10	5,80	4,1308	1,07323
ΚΑΤΩ ΟΡΘΟΣ	2,30	8,10	5,3308	1,40592
ΕΞΩ ΟΡΘΟΣ	2,30	5,90	4,3885	0,90921
ΕΣΩ ΟΡΘΟΣ	2,40	7,00	5,0846	1,97517

6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΣΟΝ ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ)

Σημαντικό ποσοστό των ασθενών παρουσίασε βελτίωση σε όλα τα συμπτώματα που αφορούν τη ΘΟ στο μέσον της iv θεραπείας (πίνακας 17). Το 46,2% παρουσίαζε φωτοφοβία, το 56,4% δακρύρροια, το 48,7% περιβολβικό άλγος, το 56,4% άλγος κατά την κίνηση του βολβού και το 53,8% αίσθημα ξένου σώματος.

Πίνακας 17. Συμπτώματα στις 6 εβδομάδες

	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Σύνολο		39	100
Φωτοφοβία	ΟΧΙ	21	53,8
	ΝΑΙ	18	46,2
Δακρύρροια	ΟΧΙ	17	43,6
	ΝΑΙ	22	56,4

Περιβολβικό άλγος	OXI	20	51,3
	NAI	19	48,7
Άλγος κατά την κίνηση του βολβού	OXI	17	43,6
	NAI	22	56,4
Αίσθημα ξένου σώματος	OXI	18	46,2
	NAI	21	53,8

Εξετάζοντας τα κλινικά σημεία στην 6^η εβδομάδα της λήψης θεραπείας, αυτά παρουσιάστηκαν περισσότερο επίμονα από ό,τι τα συμπτώματα (πίνακας 18). Το εύρος της βλεφαρικής σχισμής ήταν 12,05 χιλ, με μέγιστο τα 15 χιλ, ενώ η αποκάλυψη του σκληρού χιτώνα ήταν 1,95 χιλ με μέγιστο τα 5 χιλ. Θετικό σημείο Kocher παρουσίαζαν 34 από τους 39 ασθενείς (87,2%), lateral flare οι 34 από τους 39 ασθενείς (87,2%), λαγόφθαλμο το 76,9%, σημείο Bell's το 71,8%, και lid lag το 100%. Η οπτική οξύτητα δεν παρουσιάστηκε επηρεασμένη σε κανέναν ασθενή.

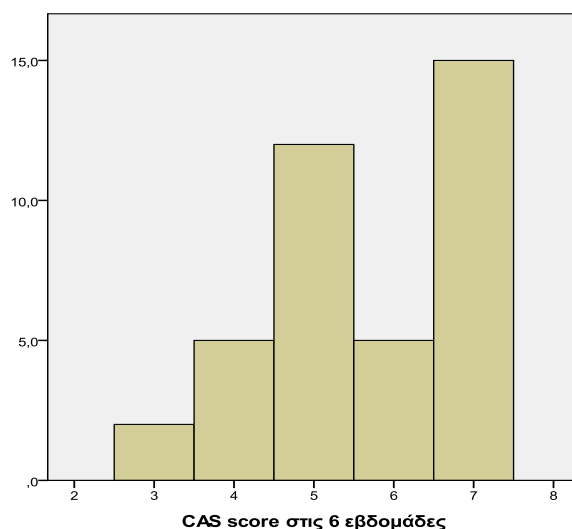
Πίνακας 18 Κλινικά Σημεία στις 6 εβδομάδες

	N	min	max	MO	TA
Εύρος βλεφαρικής σχισμής (χιλ)	39	8	15	12,05	1,621
Αποκάλυψη σκληρού (χιλ)		0	5	1,95	1,075
	Κατηγορίες		Πλήθος		%
Σημείο Kocher	OXI		5		12,8
	NAI		34		87,2
Lateral flare	OXI		5		12,8
	NAI		34		87,2
Λαγόφθαλμος	OXI		9		23,1
	NAI		30		76,9
Σημείο Bell's	OXI		11		28,2
	NAI		28		71,8
Σημείο lid lag	OXI		0		0
	NAI		39		100
Οπτική οξύτητα	OXI		39		100
	NAI		0		0

Το CAS score παρουσίασε σαφή βελτίωση στο μέσον της iv θεραπείας. Ο μέσος όρος ήταν 5,67 από 6,64 πριν τη λήψη θεραπείας. Όμως όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν ακόμη θετικό score CAS. Οι 15 ασθενείς (38,5%) παρουσίασαν σταθερό score CAS και οι 2 ασθενείς (5,1%) επιδείνωση του score CAS. Οι υπόλοιποι 22 (56,4%) ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση (πίνακας 19). Συγκεκριμένα, οι 32 από τους 39 (82,1%) παρουσίαζαν ερυθρότητα βλεφάρων, το 100% οίδημα βλεφάρων, το 97,4% ερυθρότητα επιπεφυκότα, το 92,3% χύμωση και το 79,5% φλεγμονή μηννοειδούς πτυχής και εγκανθίδας.

Πίνακας 19 Στοιχεία του CAS στις 6 εβδομάδες

	N	min	max	MO	TA
CAS	39	3	7	5,67	1,264
		Κατηγορίες		Πλήθος	%
CAS		3		2	5,1
		4		5	12,8
		5		12	30,8
		6		5	12,8
		7		15	38,5
Ερυθρότητα βλεφάρων		0		7	17,9
		1		21	53,8
		2		11	28,2
Οίδημα βλεφάρων		0		0	0
		1		16	41,0
		2		18	46,2
		3		5	12,8
Ερυθρότητα επιπεφυκότα		0		1	2,6
		1		29	74,4
		2		9	23,1
		3		0	0
Χύμωση		0		3	7,7
		1		30	76,9
		2		6	15,4
		3		0	0
Φλεγμονή μηννοειδούς πτυχής και εγκανθίδας		0		8	20,5
		1		31	79,5



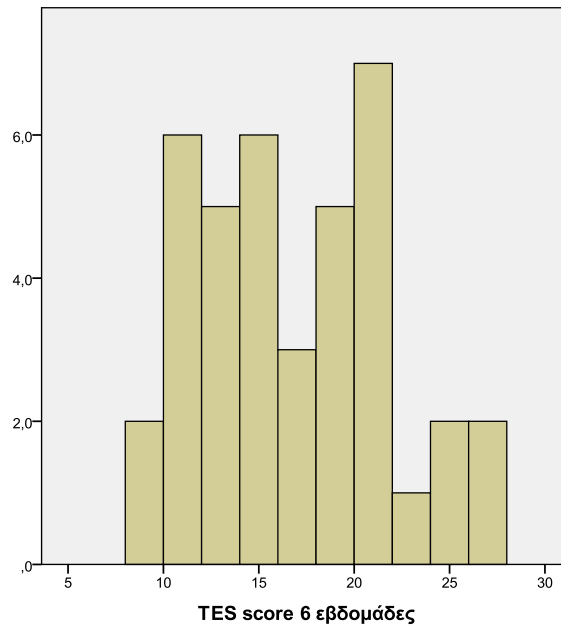
Γράφημα 7. Το score CAS στους ασθενείς που βρίσκονται στο μέσον της iv θεραπείας.

Ο μέσος όρος του TES score μειώνεται στην 6 εβδομάδα της θεραπείας, από 22,56 πριν την έναρξη της θεραπείας, σε 16,93. Το μέγιστο TES στην 6^η εβδομάδα ήταν 26. Οι 15 ασθενείς (55,6%) παρουσίασαν σταθερό TES ενώ κανένας δεν έδειξε επιδείνωση (πίνακας 20).

Ο μέσος όρος της εξοφθαλμομέτρησης στον οφθαλμό με το μεγαλύτερο εξόφθαλμο ήταν 20,48 χιλ. με 8 από τους 27 ασθενείς (29,6%) να μην παρουσιάζουν κλινικά σημαντικό εξόφθαλμο. Οι 11 ασθενείς δεν παρουσιάζουν καμία αλλοίωση του κερατοειδή, οι 16 μόνο στικτή απόπτωση και κανένας δεν παρουσιάζει πιο εκτεταμένη βλάβη του κερατοειδή. Όλοι παρουσίασαν διαταραχή στην οφθαλμοκινητικότητα και την 6^η εβδομάδα της θεραπείας. Από τους 9 πριν τη θεραπεία μόνο 1 στο μέσο της θεραπείας παρουσίασε καθήλωση του βολβού, ενώ περισσότεροι (από 6 οι 11) εμφάνισαν περιορισμό της οφθαλμοκινητικότητας στις ακραίες μόνο θέσεις. Όσον αφορά τη διπλωπία, κανένας δεν παρουσίασε μόνιμη διπλωπία στην πρόσθια βλεμματική θέση, και οι 7 από τους 27 ασθενείς εμφάνισαν διπλωπία στην πρόσθια βλεμματική θέση. Κανένας δεν εμφάνισε προσβολή του οπτικού νεύρου.

Πίνακας 20. NO SPECS στις 6 εβδομάδες

	N	min	max	MO	TA
TES	39	9	26	16,54	4,968
Εξόφθαλμος		13	25	20,62	2,530
	Κατηγορίες		Πλήθος		%
Κερατοπάθεια εξ εκθέσεως	0		16		41,0
	1		23		59,0
	2		0		0
Διαφορά Ενδοφθάλμιας πίεσης μεταξύ πρόσθιας και Άνω θέσης	ΌΧΙ		18		46,2
	ΝΑΙ		21		53,8
Κλινικά Σημαντικός Εξόφθαλμος	0		11		28,2
	1		21		53,8
	2		7		17,9
	3		0		0
Δυσλειτουργία Οφθαλμοκινητικών μυών	0		0		0
	1		18		46,2
	2		20		51,3
	3		1		2,6
Διπλωπία	0		0		0
	1		15		38,5
	2		15		38,5
	3		9		23,1
Προσβολή του Οπτικού Νεύρου	ΌΧΙ		39		100
	ΝΑΙ		0		0



Γράφημα 8. Το score TES στους ασθενείς κατά το μέσον της λήψης θεραπείας.

Η μέτρηση Krimsky και η μέτρηση της φωτεινής αντανάκλασης μετρήθηκαν στις 6 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Η μέση μέτρηση του στραβισμού με πρίσματα στο οριζόντιο επίπεδο (Krimsky) ήταν 4,69 και στο κάθετο 3,74. Η φωτεινή αντανάκλαση ήταν παρεκτοπισμένη στο οριζόντιο επίπεδο κατά 1,05 χιλ και στο κάθετο κατά 0,87 κατά μέσο όρο (πίνακας 21).

Πίνακας 21. Μέτρηση Krimsky και φωτεινή αντανάκλαση στις 6 εβδομάδες

	6 εβδομάδες (n=39)			
	Mean	SD	Min	Max
Krimsky Ορ	4,69	3,743	0	16
Krimsky Καθ	3,74	3,290	0	14
Φωτ Αντ Ορ	1,05	0,724	0	4
Φωτ Αντ Καθ	0,87	0,951	0	3

12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ (ΤΕΛΟΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ)

Οι 39 ασθενείς που ολοκλήρωσαν την iv θεραπεία με GC, στις 12 εβδομάδες έδειξαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων τους, με μόνο 5 (12,8%) να εξακολουθούν να έχουν φωτοφοβία, 3 (7,7%) να εμφανίζουν δακρύρροια, 2 (5,1%) περιβολβικό άλγος, 4 (10,3%) άλγος κατά την κίνηση του βολβού και 3 (7,7%) αίσθημα ξένου σώματος (πίνακας 22).

Πίνακας 22 Συμπτώματα στις 12 εβδομάδες

	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Σύνολο		39	
Φωτοφοβία	OXI	34	87,2
	NAI	5	12,8
Δακρύρροια	OXI	36	92,3
	NAI	3	7,7
Περιβολβικό άλγος	OXI	37	94,9
	NAI	2	5,1
Άλγος κατά την κίνηση του βολβού	OXI	35	89,7
	NAI	4	10,3
Αίσθημα ξένου σώματος	OXI	36	92,3
	NAI	3	7,7

Εξετάζοντας τα κλινικά σημεία στο τέλος της θεραπείας, επίσης η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει σημαντική βελτίωση (πίνακας 23). Οι 8 από τους 39 ασθενείς (20,5%) παρουσιάζουν σημείο Kocher οι 10 (25,6%) lateral flare, οι 15 (38,5%) λαγόφθαλμο, οι 8 (20,5%) σημείο Bell's, οι 8 (20,5%) lid lag. Κανένας δεν εμφάνισε διαταραχή της οπτικής οξύτητας. Ο μέσος όρος της βλεφαρικής σχισμής ήταν 11,62 χιλ. με μέγιστο τα 15 χιλ, όπως και κατά το μέσον της θεραπείας. Η αποκάλυψη του σκληρού χιτώνα στο άνω σκληροκερατοειδές όριο ήταν κατά μέσο όρο 1,49 χιλ, με μέγιστο τα 5 χιλ.

Πίνακας 23 Κλινικά Σημεία στις 12 εβδομάδες

	N	min	Max	MO	TA
Εύρος βλεφαρικής σχισμής (χιλ)	39	8	15	11,62	1,549
Αποκάλυψη σκληρού (χιλ)		0	5	1,49	1,097
	Κατηγορίες	Πλήθος		%	
Σημείο Kocher	OXI	8		20,5	
	NAI	31		79,5	
Lateral flare	OXI	10		25,6	
	NAI	29		74,4	
Λαγόφθαλμος	OXI	15		38,5	
	NAI	24		61,5	
Σημείο Bell's	OXI	8		20,5	
	NAI	31		79,5	
Σημείο lid lag	OXI	8		20,5	
	NAI	31		79,5	

Ο μέσος όρος του score CAS παρουσίασε επιπλέον μείωση στο 2,05, δηλώνοντας τη βελτίωση της ενεργότητας των φλεγμονωδών στοιχείων της ΘΟ (πίνακας 24). Οι 13 από τους 39 ασθενείς (33,3%) εξακολουθούσαν να έχουν ενεργό νόσο με score CAS μεγαλύτερο ή ίσο του 3, αλλά μόνο δύο εξακολουθούσαν να έχουν CAS 7 στα 7. Συγκεκριμένα, βελτίωση του CAS \geq 2 βαθμούς παρουσίασαν 33 ασθενείς (84,6%). Εξετάζοντας κάθε στοιχείο του CAS ξεχωριστά, 16 από τους 39 ασθενείς (41%) εξακολουθούσαν στο τέλος της θεραπείας να έχουν φλεγμονώδη ερυθρότητα των βλεφάρων, 30 (76,9%) οίδημα των βλεφάρων, με την πλειονότητα να παρουσιάζει ήπιο οίδημα (66,7%), 15 ασθενείς ερυθρότητα του επιπεφυκότα, με κανέναν να μην έχει σοβαρή ερυθρότητα (38,5%), 17 παρουσίαζαν (43,6%) χύμωση, και 7 (17,9%) φλεγμονή της μηννοειδούς πτυχής και της εγκανθίδας.

Πίνακας 24. Στοιχεία του CAS στις 12 εβδομάδες

	N	Min	max	MO	TA
CAS	39	0	7	2,05	1,835
	Κατηγορίες		Πλήθος		%
CAS	0		8		20,5
	1		10		25,7
	2		8		20,5
	3		6		15,4
	4		3		7,7
	5		2		5,1
	7		2		5,1
Ερυθρότητα βλεφάρων	0		23		59,0
	1		16		41,0
	2		0		0
Οίδημα βλεφάρων	0		9		23,1
	1		24		61,5
	2		5		12,8
	3		1		2,6
Ερυθρότητα επιπεφυκότα	0		24		61,5
	1		9		23,1
	2		6		15,4
	3		0		0
Χύμωση	0		22		56,4
	1		14		35,9
	2		3		7,7
	3		0		0
Φλεγμονή μηννοειδούς πτυχής και εγκανθίδας	0		32		82,1
	1		7		17,9

Όσον αφορά το score TES, ο μέσος όρος επίσης παρουσιάζει σημαντική μείωση, από 16,54 στο 10,28 (πίνακας 25). Από την έναρξη της θεραπείας, οι 30 από τους 39 ασθενείς (76,9%) έχουν παρουσιάσει βελτίωση του TES μεγαλύτερη των 4 μονάδων.

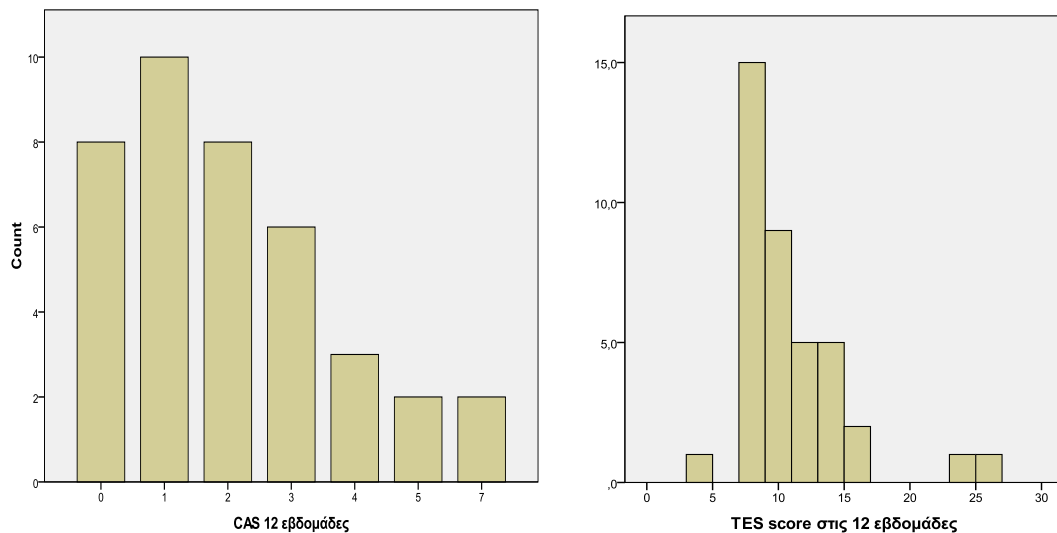
34 από τους 39 ασθενείς (87,2%) δεν παρουσιάζουν βλάβη του επιθηλίου του κερατοειδή, και οι 5 υπόλοιποι έχουν απλά σικτική απόπτωση του επιθηλίου. 26 από

τους 39 (66,7%) δεν παρουσιάζουν κλινικά σημαντικό εξόφθαλμο, αλλά οι 4 (10,3%) εξακολουθούν να έχουν μέτριου βαθμού εξόφθαλμο. Ο μέσος όρος της εξοφθαλμομέτρησης είναι 19,92 χιλ, με μέγιστο τα 24 χιλ. Η δυσλειτουργία των ΕΟΜ επίσης παρουσιάζει βελτίωση, αλλά ακόμη στις 12 εβδομάδες όλοι οι ασθενείς παρουσιάζουν κάποιου βαθμού διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας. Οι 31 από τους 39 ασθενείς (79,5%), παρουσιάζουν ήπια διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας, ενώ 1 (2,6%) εξακολουθεί να έχει καθήλωση του βολβού. Όλοι οι ασθενείς επίσης εμφανίζουν διπλωπία, με τους 24 (61,5%) να έχουν διπλωπία μόνο τις ακραίες βλεμματικές θέσεις. Οι 3 ασθενείς (7,7%) εξακολουθούν να έχουν διπλωπία στην πρόσθια βλεμματική θέση. Κανένας δεν παρουσίασε προσβολή του οπτικού νεύρου.

Πίνακας 25. NO SPECS στις 12 εβδομάδες

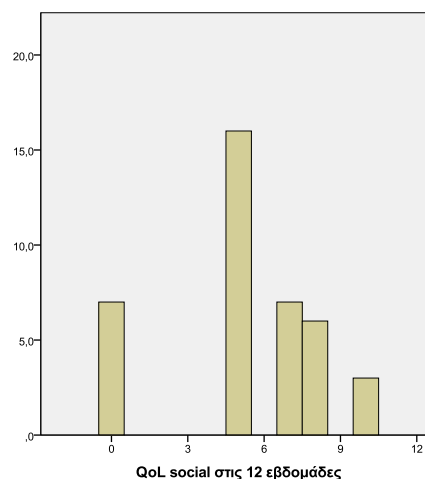
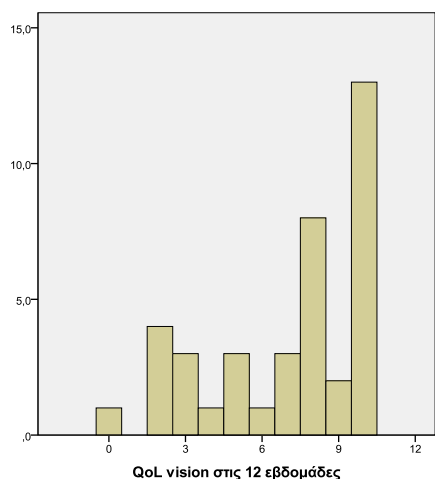
	N	min	max	MO	TA
TES	39	4	25	10,28	4,371
Εξόφθαλμος	39	13	24	19,92	2,193
	Κατηγορίες		Πλήθος	%	
Κερατοπάθεια εξ εκθέσεως	0		34	87,2	
	1		5	12,8	
	2		0	0	
Διαφορά ΕΟΠ μεταξύ πρόσθιας και Άνω θέσης	ΌΧΙ		31	79,5	
	ΝΑΙ		8	20,5	
Κλινικά Σημαντικός Εξόφθαλμος	0		26	66,7	
	1		9	23,1	
	2		4	10,3	
	3		0	0	
Δυσλειτουργία ΕΟΜ	0		0	0	
	1		31	79,5	
	2		7	17,9	
	3		1	2,6	
Διπλωπία	0		0	0	
	1		24	61,5	
	2		12	30,8	

	3	3	7,7
	4	0	0
Προσβολή του Οπτικού Νεύρου	ΌΧΙ	26	100
	ΝΑΙ	0	0



Γράφημα 9. Τα score CAS και TES κατά τον τερματισμό της ενδοφλέβιας θεραπείας (12 εβδομάδες)

Μελετώντας την ποιότητα ζωής, στο τέλος των 12 εβδομάδων της θεραπείας, η κατηγορία της όρασης δείχνει σημαντική βελτίωση, με μέσο όρο 7,05. Δύο από τους 39 (5,1%) ασθενείς δήλωσαν επιδείνωση της όρασής τους, και 8 (20,5%) σταθερή όραση. Η κοινωνική ζωή έδειξε επίσης βελτίωση, με μέση τιμή 5,31. Εδώ 3 ασθενείς (7,7%) δήλωσαν επιδείνωση και 11 ασθενείς είχαν σταθερή τιμή (28,2%).



Γράφημα 10. Ποιότητα ζωής στο τέλος της θεραπείας (12 εβδομάδες)

Οι ΟΚΜ έχουν διάμετρο 3.37, 4.08, 4.16 και 4.53 (ο άνω, κάτω, έξω και έσω αντίστοιχα). Το 46,2% έχει θετικό σήμα στη STIR ακολουθία για την παρουσία φλεγμονώδους οιδήματος (οι 18 από τους 39 ασθενείς). 26 ασθενείς (66,7%) παρουσιάζουν βελτίωση όσον αφορά τις διαστάσεις των ΟΚΜ, όπως μετρήθηκε από τη STRI MRI.

Πίνακας 26

12 εβδομάδες	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ΑΝΩ ΟΡΘΟΣ	2,00	5,80	3,3731	1,40187
ΚΑΤΩ ΟΡΘΟΣ	2,10	7,10	4,0846	1,89688
ΕΞΩ ΟΡΘΟΣ	2,10	5,90	4,1577	1,26528
ΕΣΩ ΟΡΘΟΣ	2,20	7,00	4,5269	1,44570

24 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΜΕΤΑ (ΤΕΛΟΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ)

Μετά τη λήξη της θεραπείας οι 21 από τους 39 ασθενείς (53,8%) συνέχισαν τη λήψη κορτιζόνης από του στόματος. Όπως αναφέρθηκε, η συνέχιση της θεραπείας έγινε σε αυτούς που εξακολουθούσαν στη λήξη της θεραπείας να έχουν ενεργή

νόσο, γεγονός που διαπιστώθηκε είτε από την κλινική εξέταση, είτε από τη STIR MRI. 12 εβδομάδες μετά, από το σύνολο των ασθενών μόνο δύο ασθενείς εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν συμπτώματα σχετικά με τη ΘΟ.

Πίνακας 27. Συμπτώματα στις 24 εβδομάδες

	Κατηγορίες	Πλήθος	%
Σύνολο	26		
Φωτοφοβία	ΟΧΙ	39	100
	ΝΑΙ	0	0
Δακρύρροια	ΟΧΙ	39	100
	ΝΑΙ	0	0
Περιβολβικό άλγος	ΟΧΙ	39	100
	ΝΑΙ	0	0
Άλγος κατά την κίνηση του βολβού	ΟΧΙ	37	94,9
	ΝΑΙ	2	5,1
Αίσθημα ξένου σώματος	ΟΧΙ	37	94,9
	ΝΑΙ	2	5,1

Στις 24 εβδομάδες τα κλινικά σημεία έδειξαν περαιτέρω βελτίωση. Η μέση τιμή του εύρους της βλεφαρικής σχισμής ήταν 10,82 με μέγιστη τιμή τα 15 χιλ. Η μέση τιμή της αποκάλυψης σκληρού ήταν 0,85 χιλ, με μέγιστη τιμή τα 5 χιλ. Θετικό σημείο Kocher παρουσίαζαν το 53,8%, lateral flare, λαγόφθαλμο, σημείο Bell's και σημείο lid lag οι 26 από τους 39 ασθενείς (66,7%).

Πίνακας 28. Κλινικά Σημεία στις 24 εβδομάδες

	N	min	max	MO	TA
Εύρος βλεφαρικής σχισμής (χιλ)	39	8	15	10,82	1,335
Αποκάλυψη σκληρού (χιλ)	39	0	5	0,85	1,065
	Κατηγορίες	Πλήθος		%	
Σημείο Kocher	ΟΧΙ	21		53,8	
	ΝΑΙ	18		46,7	
Lateral flare	ΟΧΙ	26		66,7	

	ΝΑΙ	13	33,3
Λαγόφθαλμος	ΟΧΙ	26	66,7
	ΝΑΙ	13	33,3
Σημείο Bell's	ΟΧΙ	26	66,7
	ΝΑΙ	13	33,3
Σημείο lid lag	ΟΧΙ	26	66,7
	ΝΑΙ	13	33,3
Οπτική οξύτητα	ΟΧΙ	39	100
	ΝΑΙ	0	0

Το CAS score στις 24 εβδομάδες είχε μέσο όρο 0,62, με μέγιστη τιμή το 4 στα 7. Δύο ασθενείς εξακολουθούν να παρουσιάζουν ενεργή νόσο, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς είχαν CAS 0 (64,1%). Σε αυτό το σημείο, μόνο 2 ασθενείς δεν παρουσιάζουν βελτίωση ≥ 2 βαθμών, δηλαδή το 94,9% παρουσιάζει σημαντική βελτίωση του CAS.

Ήπιο οίδημα βλεφάρων είχαν οι 14 από τους 39 ασθενείς (35,9%). Ακόμη, 2 ασθενείς (5,1%) εξακολουθούν να έχουν ήπια ερυθρότητα βλεφάρων, 7 ασθενείς (17,9%) ήπια ερυθρότητα επιπεφυκότα, 1 ασθενής (2,6%) ήπια χύμωση και 1 (2,6%) φλεγμονή μηνοειδούς πτυχής και εγκανθίδας (πίνακας 29).

Πίνακας 29. Στοιχεία του CAS στις 24 εβδομάδες

	N	min	max	MO	TA
CAS	39	0	3	0,62	0,990
	Κατηγορίες		Πλήθος	%	
CAS	0		25	64,2	
	1		7	17,9	
	2		5	12,8	
	3		2	5,1	
Ερυθρότητα βλεφάρων	0		37	94,9	
	1		2	5,1	
	2		0	0	
Οίδημα βλεφάρων	0		25	64,1	

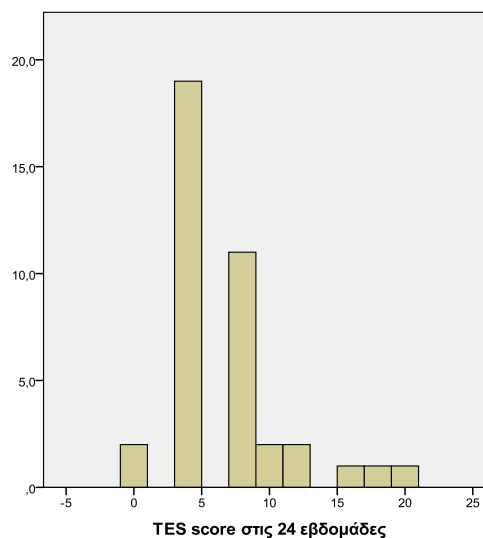
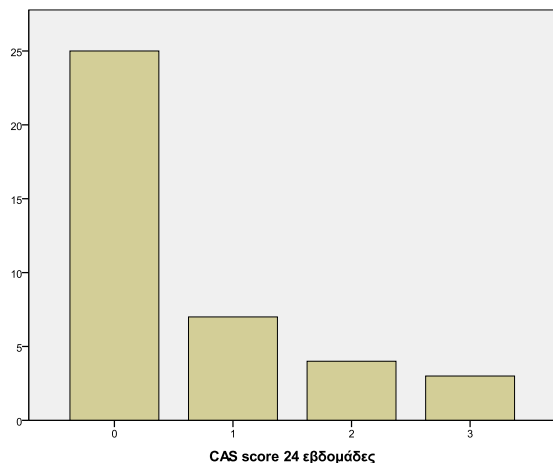
	1	14	35,9
	2	0	0
	3	0	0
Ερυθρότητα επιπεφυκότα	0	32	82,1
	1	7	17,9
	2	0	0
	3	0	0
Χύμωση	0	38	97,4
	1	1	2,6
	2	0	0
	3	0	0
Φλεγμονή μηννοειδούς πτυχής και εγκανθίδας	0	38	97,4
	1	1	2,6

Μελετώντας τη βαρύτητα της ΘΟ 24 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, η μέση τιμή του TES είναι 6,44, με μέγιστη τιμή το 19 και ελάχιστη το 0 (πίνακας 30). Μόνο 3 ασθενείς δεν έχουν παρουσιάσει βελτίωση του TES μεγαλύτερη των 4 μονάδων, δηλαδή το 92,3% παρουσιάζει σημαντική κλινική βελτίωση.

Όσον αφορά τα στοιχεία που απαρτίζουν το NO SPECS, οι 4 από τους 39 (10,3%) ασθενείς εξακολουθούσαν να έχουν κερατοπάθεια εξ εκθέσεως. Κλινικά σημαντικό εξόφθαλμο παρουσίαζαν οι 10 ασθενείς (25,6%), ήπιου βαθμού, με μέση τιμή του χειρότερου από τους δύο οφθαλμούς 19,54 χιλ. Η μέγιστη τιμή εξοφθαλμομέτρησης 24 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας ήταν 23 χιλ. Δυσλειτουργία των ΟΚΜ είχαν οι 36 από τους 39 ασθενείς (94,9%), με τον 1 (2,6%) να εξακολουθεί να παρουσιάζει καθήλωση του βολβού και τους 3 (7,7%) να έχουν σημαντική δυσχέρεια στην οφθαλμοκινητικότητα. Όσον αφορά τη διπλωπία, οι 7 από τους 39 (17,9%) δεν παρουσίαζαν διπλωπία ούτε στις ακραίες βλεμματικές θέσεις. Υπήρχαν 3 ασθενείς (7,7%) που εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν διπλωπία, αλλά διαλείπουσα, στην πρόσθια βλεμματική θέση, και 4 (10,3%) που είχαν διπλωπία στις ακραίες βλεμματικές θέσεις. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε επηρεασμένο το οπτικό νεύρο του.

Πίνακας 30. Στοιχεία του NO SPECS στις 24 εβδομάδες

	N	min	max	MO	TA
TES	39	0	19	6,44	4,204
Εξόφθαλμος	39	13	23	19,54	2,063
	Κατηγορίες	Πλήθος	%		
Κερατοπάθεια εξ εκθέσεως	0	35	89,7		
	1	4	10,3		
	2	0	0		
Διαφορά Ενδοφθάλμιας πίεσης μεταξύ πρόσθιας και Άνω θέσης	ΌΧΙ	35	89,7		
	ΝΑΙ	4	10,3		
Κλινικά Σημαντικός Εξόφθαλμος	0	29	74,4		
	1	10	25,6		
	2	0	0		
	3	0	0		
Δυσλειτουργία Οφθαλμοκινητικών μυών	0	2	5,1		
	1	33	84,6		
	2	3	7,7		
	3	1	2,6		
Διπλωπία	0	7	17,9		
	1	25	64,1		
	2	4	10,3		
	3	3	7,7		
	4	0	0		
Προσβολή του Οπτικού Νεύρου	ΌΧΙ	39	100		
	ΝΑΙ	0	0		



Γράφημα 11. Τα score CAS και TES στις 24 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας

Η μέτρηση Krimsky στις 24 εβδομάδες παρουσίασε μέση τιμή 2,23 στο οριζόντιο επίπεδο και 2,15 στο κάθετο. Η φωτεινή αντανάκλαση παρουσίασε μετατόπιση κατά 0,62 χιλ στο οριζόντιο και 0,54 χιλ στο κάθετο επίπεδο (Πίνακας 31).

Πίνακας 31.

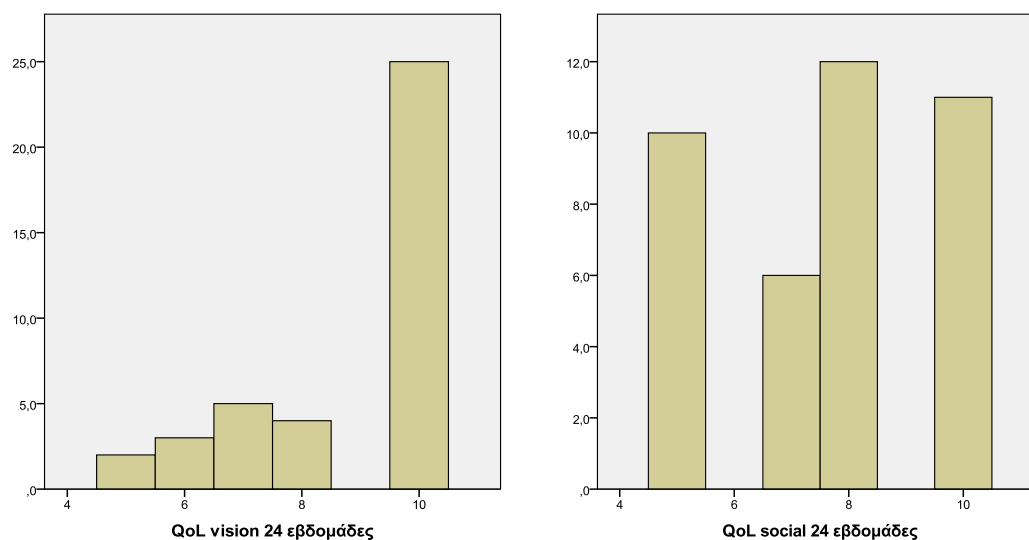
	24 Εβδομάδες (n=39)			
	Mean	SD	Min	Max
Krimsky Ορ	2,23	3,641	0	16
Krimsky Καθ	2,15	3,178	0	14
Φωτ Αντ Ορ	0,62	0,801	0	4
Φωτ Αντ Καθ	0,54	1,003	0	3

Πίνακας 32.

	24 Εβδομάδες (n=39)			
	Mean	SD	Min	Max
Οφθ/τα 180	49,31	8,858	25	50
Οφθ/τα 141	45,31	8,269	20	50
Οφθ/τα 67	44,50	8,155	20	45
Οφθ/τα 0	51,35	10,056	30	55
Οφθ/τα 293	58,46	5,821	35	65
Οφθ/τα 216	51,27	6,728	35	50

Η μέτρηση της οφθαλμοκινητικότητας στο περίμετρο του Goldmann δείχνει βελτίωση σε όλες τις βλεμματικές θέσεις (πίνακας 32).

Η ποιότητα ζωής επίσης δείχνει βελτίωση και στις δύο κατηγορίες. Όσον αφορά την όραση, 37 από τους 39 ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση σε σύγκριση με την έναρξη της θεραπείας (94,9%). Η μέση τιμή της ήταν 8,85. Η κοινωνική ζωή επίσης παρουσίασε βελτίωση, με μέση τιμή 7,64 στις 24 εβδομάδες. Οι 33 από τους 39 (84,6%) ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση και οι 5 (12,8%) σταθερή βαθμολογία.



Γράφημα 12. Η ποιότητα ζωής στις 24 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας

Σύμφωνα με τις μετρήσεις της MRI, οι ΟΚΜ έχουν διάμετρο 3,12, 3,77, 3,91 και 3,82 (ο άνω, κάτω έξω και έσω αντίστοιχα) (πίνακας 33). Το 84,61% έχει αρνητικό σήμα στη STIR ακολουθία για την παρουσία φλεγμονώδους οιδήματος (οι 33 από τους 39 ασθενείς). 32 ασθενείς (82%) παρουσιάζουν βελτίωση όσον αφορά τις διαστάσεις των ΟΚΜ, όπως μετρήθηκε από τη STRI MRI.

Πίνακας 33. Μέση διάμετρος των ΟΚΜ

24 εβδομάδες	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
ΑΝΩ ΟΡΘΟΣ	2,00	5,60	3,1231	1,32100
ΚΑΤΩ ΟΡΘΟΣ	2,10	6,60	3,7692	1,85403
ΕΞΩ ΟΡΘΟΣ	2,10	5,90	3,9115	1,35391
ΕΣΩ ΟΡΘΟΣ	2,00	7,00	3,8154	1,71574

4.3.3 ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗ ΛΗΨΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Σε αυτό το κεφάλαιο εξετάζουμε κάθε κλινικό σημείο ξεχωριστά. Μελετούμε το πόσο σημαντική στατιστικά είναι η μεταβολή του στην πορεία της χορήγησης της θεραπείας.

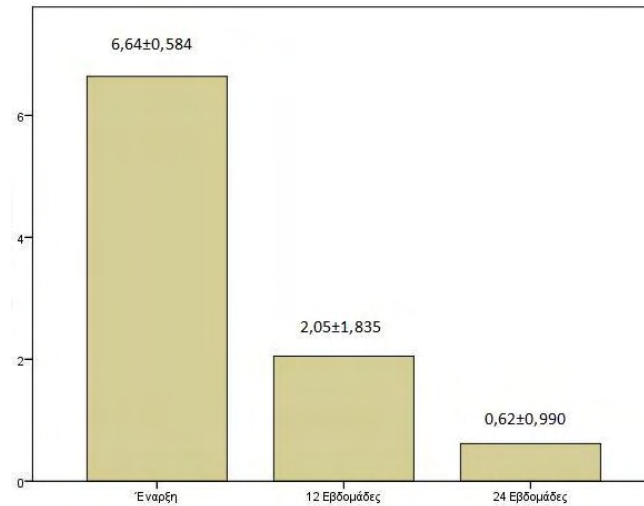
Το score CAS δείχνει πτωτική πορεία με στατιστικά σημαντική μείωση μεταξύ των χρονικών περιόδων: Έναρξη της θεραπείας- 6^η εβδομάδα: $p=0,002$, 6^η εβδομάδα-12^η εβδομάδα: $p<0,001$, 12^η εβδομάδα-24^η εβδομάδα: $p<0,001$ (Πίνακας 34). Επομένως, η βελτίωση όσον αφορά την ενεργότητα της ΘΟ είναι σημαντική.

Το score TES δείχνει επίσης στατιστικά σημαντική μείωση με την πορεία της θεραπείας. Έτσι, η βαρύτητα της νόσου δείχνει στατιστικά σημαντική βελτίωση. Έναρξη της θεραπείας- 6^η εβδομάδα: $p<0,001$, 6^η εβδομάδα-12^η εβδομάδα: $p<0,001$, 12^η εβδομάδα-24^η εβδομάδα: $p=0,003$ (Πίνακας 34).

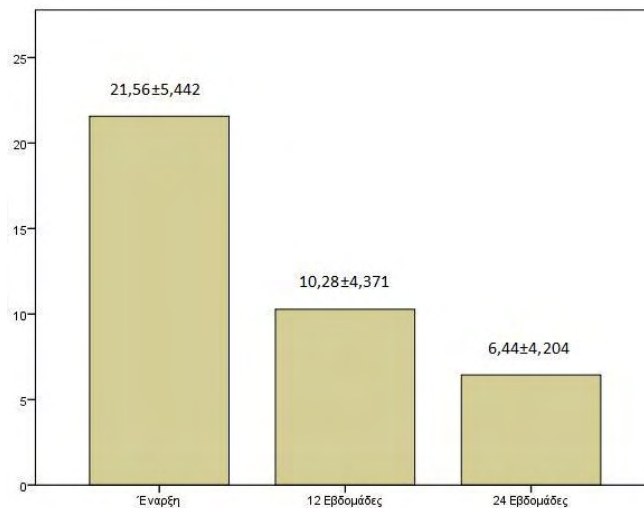
Πίνακας 34. CAS και TES στη διάρκεια του χρόνου λήψης θεραπείας

	Έναρξη (n=39)				12 εβδομάδες (n=39)				24 Εβδομάδες (n=39)				P
	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	
CAS	5	7	6,64	,584	0	7	2,05	1,835	0	4	0,62	0,990	<0,001
TES	12	38	21,56	5,442	4	25	10,28	4,371	0	19	6,44	4,204	<0,001

Η ποιότητα ζωής επίσης παρουσιάζει σαφή βελτίωση, όπως εκφράζεται από τα ερωτηματολόγια των ασθενών. Η κατηγορία της ποιότητας ζωής που εκφράζει τη λειτουργικότητα των ασθενών δείχνει σημαντική βελτίωση με την πορεία της θεραπείας (έναρξη της θεραπείας- 12η εβδομάδα: $p<0,001$, 12^η εβδομάδα-24^η εβδομάδα: $p=0,001$). Η κατηγορία της ποιότητας ζωής που εκφράζει την κοινωνική ζωή δείχνει επίσης σημαντική βελτίωση με την πορεία της θεραπείας (έναρξη της θεραπείας- 12η εβδομάδα: $p<0,001$, 12^η εβδομάδα-24^η εβδομάδα: $p<0,001$) (Πίνακας 35).



Γράφημα 13. Το CAS στη διάρκεια του χρόνου λήψης θεραπείας



Γράφημα 14. Το TES στη διάρκεια του χρόνου λήψης θεραπείας

Πίνακας 35. Ποιότητα Ζωής στη διάρκεια του χρόνου λήψης θεραπείας

	Έναρξη (n=39)		12 εβδομάδες (n=39)		24 εβδομάδες (n=39)		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
QoL vision	3,74	1,312	7,05	3,043	8,85	1,679	<0,001
QoL social	2,59	2,468	5,31	2,939	7,64	1,885	<0,001

Το εύρος της βλεφαρικής σχισμής μειώνεται στην πορεία της θεραπείας αλλά δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μείωση ανά εξέταση. Σημαντική είναι η μείωση από την έναρξη της θεραπείας σε σύγκριση με την 24^η εβδομάδα ($p<0,001$). Έναρξη της θεραπείας- 6^η εβδομάδα: $p=0,678$, 6^η εβδομάδα-12^η εβδομάδα: $p>0,999$, 12^η εβδομάδα-24^η εβδομάδα: $p=0,199$.

Η μέτρηση του εξόφθαλμου παρουσιάζει σταθερή βελτίωση με την πορεία της θεραπείας. Η βελτίωση αυτή δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική βελτίωση ανά μέτρηση, αλλά από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την 24^η εβδομάδα ($p=0,033$). Έναρξη της θεραπείας- 6^η εβδομάδα: $p>0,999$, 6^η εβδομάδα-12^η εβδομάδα: $p>0,999$, 12^η εβδομάδα-24^η εβδομάδα: $p>0,999$.

Η μέτρηση του στραβισμού με τη μέθοδο Krimsky στο οριζόντιο επίπεδο δείχνει σημαντική βελτίωση με την πορεία της θεραπείας (έναρξη της θεραπείας- 24^η εβδομάδα: $p<0,001$). Το ίδιο παρατηρείται και στο κάθετο επίπεδο (έναρξη της θεραπείας- 24^η εβδομάδα: $p<0,001$) (Πίνακας 36).

Πίνακας 36. Μέτρηση Krimsky στη διάρκεια του χρόνου λήψης θεραπείας

	Έναρξη (n=39)				12 εβδομάδες (n=39)				24 Εβδομάδες (n=39)				P
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	
Krimsky Op	5,79	3,088	2	20	3,03	3,842	0	16	2,23	3,641	0	16	<0,001
Krimsky Καθ	5,49	3,170	0	14	2,51	3,456	0	14	2,15	3,178	0	14	<0,001

Τέλος, η μέτρηση της οφθαλμοκινητικότητας με το περίμετρο του Goldmann παρουσιάζει σημαντική βελτίωση με τη χορήγηση της θεραπείας σε όλες τις βλεμματικές θέσεις (Πίνακας 37).

Πίνακας 37. Μέτρηση Οφθ/τας στη διάρκεια του χρόνου λήψης θεραπείας

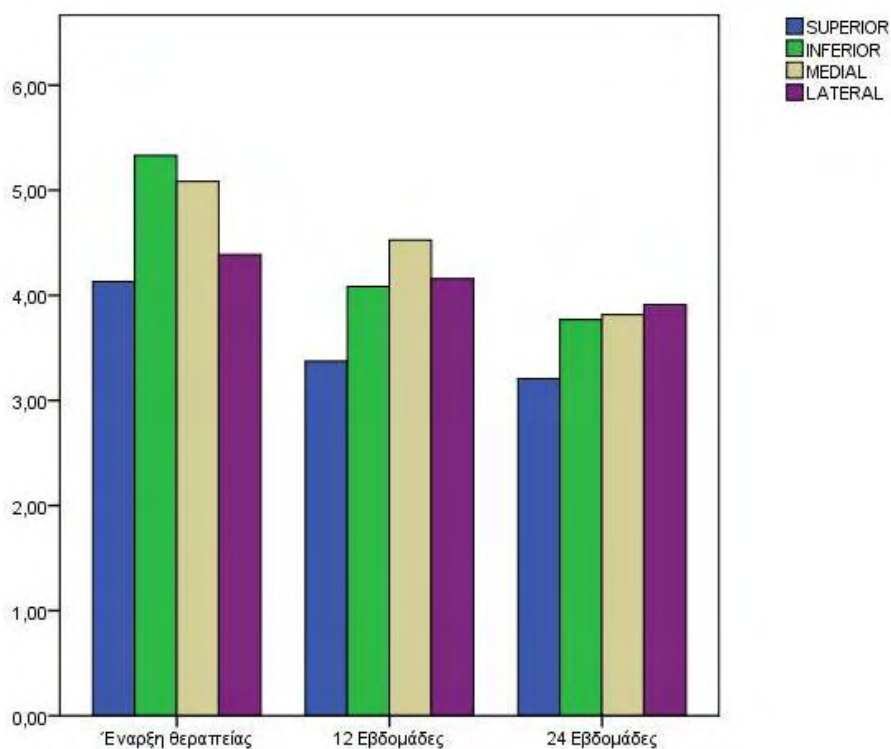
	Έναρξη (n=39)				12 Εβδομάδες (n=39)				24 Εβδομάδες (n=39)				P
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	
Οφθ/τα 180	42,07	10,641	20	50	46,59	7,689	20	50	49,31	8,858	25	50	<0,001
Οφθ/τα 141	41,90	10,309	20	50	44,35	7,128	20	50	45,31	8,269	20	50	<0,001
Οφθ/τα 67	39,52	9,485	25	45	42,54	6,895	20	45	44,50	8,155	20	45	<0,001
Οφθ/τα 0	41,03	11,444	20	55	48,08	11,668	30	55	51,35	10,056	30	55	<0,001
Οφθ/τα 293	47,92	8,672	25	65	54,16	5,491	35	65	58,46	5,821	35	65	<0,001
Οφθ/τα 216	44,14	8,353	20	50	49,92	5,851	30	50	51,27	6,728	35	50	<0,001

Η MRI που πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο STIR δείχνει την παρουσία ή όχι ενεργού φλεγμονής των οφθαλμοκινητικών μυών. Στην έναρξη της θεραπείας όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν θετικό σήμα στη STIR ακολουθία. Από τις 12 έως τις 24 εβδομάδες είναι σημαντική η αύξηση των ατόμων που έχουν αρνητικό σήμα στη STIR (από 21 άτομα στις 12 εβδομάδες, 33 άτομα στις 24, $p<0,001$).

Η διενέργεια της MRI απέδειξε ότι και οι τέσσερις ΟΚΜ έχουν τάση να παρουσιάζουν μείωση των διαστάσεών τους μετά τη λήψη θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή. Από την έναρξη της θεραπείας μέχρι τη 12^η εβδομάδα κανένας ΟΚΜ δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση της διαμέτρου του, εκτός από τον Κάτω Ορθό ($p=0,025$). Από την έναρξη της θεραπείας μέχρι την 24^η εβδομάδα σημαντική μείωση παρουσίασε ο Έσω ($p=0,011$), ο Άνω ($p=0,028$) και ο Κάτω ($p=0,014$) ορθός ΟΚΜ, ενώ και ο Έξω Ορθός παρουσίασε μείωση της διαμέτρου αλλά όχι στατιστικά σημαντική ($p=0,172$) (Πίνακας 38).

Πίνακας 38. Διάμετρος ΟΚΜ στη διάρκεια του χρόνου λήψης θεραπείας

	Πριν την έναρξη		12 εβδομάδες		24 εβδομάδες		P
	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	
ΑΝΩ ΟΡΘΟΣ	4,1308	1,07323	3,3731	1,40187	3,1231	1,32100	0,028
ΚΑΤΩ ΟΡΘΟΣ	5,3308	1,40592	4,0846	1,89688	3,7692	1,85403	0,014
ΕΞΩ ΟΡΘΟΣ	4,3885	0,90921	4,1577	1,26528	3,9115	1,35391	0,172
ΕΣΩ ΟΡΘΟΣ	5,0846	1,97517	4,5269	1,44570	3,8154	1,71574	0,011



Γράφημα 15. Διάμετρος ΟΚΜ στη διάρκεια του χρόνου λήψης θεραπείας

4.3.4 ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Διαπιστώνουμε ότι στη 12^η εβδομάδα οι 33 από τους 39 ασθενείς δείχνουν σημαντική βελτίωση του CAS (84,6%), και στην 24^η εβδομάδα, οι 37 από τους 39 (94,9%).

Στη 12^η εβδομάδα οι 30 από τους 39 ασθενείς παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας, όπως μετράται με το TES (76,9%), και στις 24 εβδομάδες οι 36 από τους 39 (92,3%).

Η συνολική κλινική βελτίωση (δηλαδή η ταυτόχρονη βελτίωση των CAS και TES) ήταν στο 76,9% των ασθενών στις 12 εβδομάδες και στο 92,3% στις 24 εβδομάδες. Οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν βελτίωση ως προς τη βαρύτητα της νόσου, παράλληλα δεν είχαν και βελτίωση ως προς την ενεργότητα.

Όπως αναφέρθηκε, και τα δύο στοιχεία της ποιότητας ζωής βελτιώθηκαν σημαντικά. Η QoL-όραση βελτιώθηκε σημαντικά σε 29 από τους 39 ασθενείς (74,4%) στις 12 εβδομάδες, και σε 37 από τους 39 (94,9%) στις 24 εβδομάδες. Αντίστοιχα, η QoL-κοινωνική ζωή, βελτιώθηκε σημαντικά σε 25 από τους 39 ασθενείς (64,1%) στις 12 εβδομάδες, και σε 33 από τους 39 (84,6%) στις 24 εβδομάδες.

Τέλος, ως προς τα απεικονιστικά αποτελέσματα, η MRI έδειξε βελτίωση της ενεργότητας της νόσου και του πάχους των ΟΚΜ. Στην έναρξη της θεραπείας όλοι οι ασθενείς έχουν θετικό σήμα στη STIR ακολουθία. Στις 12 εβδομάδες, οι 21 από τους 39 ασθενείς (46,2%) έχουν αρνητικό σήμα στη STIR ακολουθία για την παρουσία ενεργού φλεγμονής. Οι 26 ασθενείς (66,7%) παρουσιάζουν βελτίωση όσον αφορά τις διαστάσεις των ΟΚΜ. Στις 24 εβδομάδες οι 33 από τους 39 ασθενείς (84,61%) έχουν αρνητικό σήμα στη STIR ακολουθία για την παρουσία φλεγμονώδους οιδήματος. 32 ασθενείς (82%) παρουσιάζουν βελτίωση όσον αφορά τις διαστάσεις των ΟΚΜ.

4.3.5 ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ ΣΕ ΚΑΘΕ ΧΡΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

Έγινε συσχέτιση της βελτίωσης της κλινικής εικόνας με τα αποτελέσματα της απεικόνισης με MRI και με τη βελτίωση στην ποιότητα ζωής.

Αρχικά έγινε συσχέτιση του score CAS με τη STIR ακολουθία στην MRI. Και οι δύο μέθοδοι διερευνούν την ενεργότητα της ΘΟ, η πρώτη κλινικά και η δεύτερη απεικονιστικά. Δεν συνέπεσε όμως σε όλους τους ασθενείς η ενεργότητα κλινικά και απεικονιστικά. Κατά την έναρξη της θεραπείας όλοι οι ασθενείς είχαν υψηλό score CAS που υποδήλωνε ενεργή ΘΟ και επίσης όλοι είχαν ενεργή ΘΟ σύμφωνα με τη STIR MRI. Στις 12 εβδομάδες οι 13 ασθενείς εξακολουθούσαν να έχουν ενεργή νόσο σύμφωνα με το CAS, και οι 18 σύμφωνα με την MRI. Από αυτούς οι 10 ασθενείς παρουσίαζαν ενεργό νόσο κλινικά και απεικονιστικά. Οι δύο ομάδες δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,227$). Στις 24 εβδομάδες 2 ασθενείς παρουσιάζουν ενεργή νόσο σύμφωνα με το CAS και 6 εμφανίζουν ενεργή νόσο σύμφωνα με τη STIR. Επίσης σε αυτό το σημείο οι δύο ομάδες δε διαφέρουν στατιστικά ($p=0,125$).

Επιπλέον, έγινε έλεγχος όσον αφορά τη συσχέτιση της βελτίωσης των διαστάσεων των ΟΚΜ και του επιπέδου του TES. Σαν σημείο αναφοράς για το score TES πήραμε την τιμή 15, κάτω από το οποίο η ΘΟ είναι μέτρια ή ήπια. Στις 12 εβδομάδες 6 ασθενείς έχουν TES πάνω από 15 και 13 ασθενείς δεν παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση στις διαστάσεις των ΟΚΜ. Οι δύο ομάδες δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,039$). Στις 24 εβδομάδες 3 ασθενείς έχουν TES πάνω από 15 και 7 ασθενείς δεν παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση στις διαστάσεις των ΟΚΜ όπως φαίνεται από την MRI. Στατιστικά οι δύο ομάδες δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφορά ($p=0,125$).

Τέλος, έγινε συσχέτιση της ενεργότητας της ΘΟ και της ποιότητας ζωής. Κατά την έναρξη της θεραπείας όλοι οι ασθενείς είχαν ενεργό ΘΟ και ποιότητα ζωής κάτω από 7 τόσο στο κομμάτι της λειτουργικότητας της όρασης όσο και της κοινωνικής ζωής. Στις 12 εβδομάδες 13 ασθενείς εξακολουθούσαν να έχουν κλινικά ενεργή νόσο και 15 ασθενείς παρουσίαζαν score QoL-όραση κάτω του 7. Οι δύο ομάδες

δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,500$). Επίσης 23 από τους 39 ασθενείς παρουσίασαν score QoL-στον κοινωνικό τομέα- μικρότερο του 7, με τις δύο ομάδες να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,002$). Στις 24 εβδομάδες 37 από τους 39 ασθενείς παρουσίασαν κλινικά ανενεργή ΘΟ, 34 από τους 39 ασθενείς παρουσίασαν score QoL-όραση άνω του 7 (χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, $p=0,250$) και 30 από τους 39 score QoL-κοινωνικότητα άνω του 7 (στατιστικά σημαντική διαφορά με το CAS, $p=0,016$).

4.3.6 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΟΥ ΕΛΑΒΕ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΛΑΒΕ

Στο κεφάλαιο αυτό συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της θεραπείας στις δύο ομάδες, αυτούς που έλαβαν επιπλέον κορτικοστεροειδή από του στόματος μετά από την ενδοφλέβια θεραπεία (ομάδα 1), και αυτούς που δεν έλαβαν (ομάδα 2). Όπως αναφέρθηκε, οι 21 από τους 39 ασθενείς ανήκουν στην ομάδα 1 και οι 18 στην ομάδα 2.

Κατά την επίσκεψη πριν τη λήψη της θεραπείας, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα score CAS και TES ($p=0,337$ και $0,110$ αντίστοιχα) (Πίνακας 39). Στις 12 εβδομάδες το score CAS και η QoL που αφορούσε την όραση παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ($p=0,002$ και $0,032$ αντίστοιχα), γεγονός αναμενόμενο, αφού όσοι παρουσίαζαν ενεργό νόσο θα συνέχιζαν τη θεραπεία. Το TES και η QoL που αφορά την ψυχολογική-κοινωνική κατάσταση δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στο σημείο αυτό. Τέλος, κατά τις 24 εβδομάδες, καμία κλινική παράμετρος δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Οι δυο ομάδες επίσης συγκρίνονται ως προς κάποια δημογραφικά χαρακτηριστικά, το κάπνισμα και τη διάρκεια της ΘΟ, για να διαπιστωθεί αν κάποιο από τα στοιχεία αυτά επηρεάζει στην απάντηση της θεραπείας. Κανένα από αυτά δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (Πίνακας 40).

Πίνακας 39. Σύγκριση του CAS, TES, QoL μεταξύ των 2 ομάδων στην πορεία της θεραπείας

CAS	Ομάδα 1 (n=21)		Ομάδα 2 (n=18)		<i>p</i>
	Mean	St. Dev.	Mean	St. Dev.	
στην έναρξη	6,71	0,561	6,56	0,616	0,337
12 εβδομάδες	2,90	2,022	1,05	0,873	0,002
24 εβδομάδες	0,71	1,146	0,50	0,786	0,692

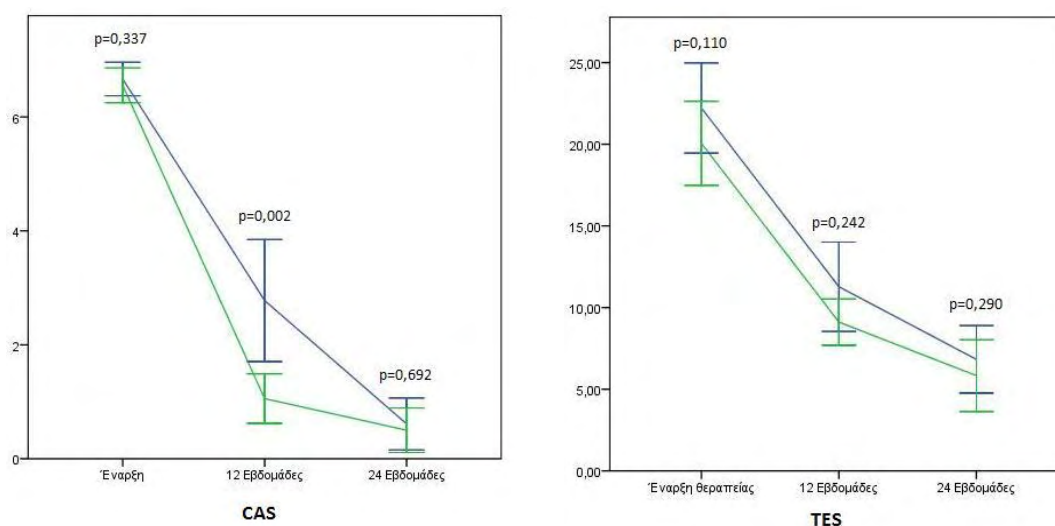
TES	Ομάδα 1 (n=21)		Ομάδα 2 (n=18)		<i>p</i>
	Mean	St. Dev.	Mean	St. Dev.	
στην έναρξη	22,86	5,452	20,06	5,173	0,110
12 εβδομάδες	11,29	5,207	9,11	2,847	0,242
24 εβδομάδες	6,95	4,043	5,83	4,423	0,290

QoL όραση	Ομάδα 1 (n=21)		Ομάδα 2 (n=18)		<i>p</i>
	Mean	St. Dev.	Mean	St. Dev.	
στην έναρξη	3,95	1,117	3,83	1,465	0,775
12 εβδομάδες	6,10	3,360	8,17	2,229	0,032
24 εβδομάδες	8,52	1,834	9,22	1,437	0,199

QoL κοινωνική	Ομάδα 1 (n=21)		Ομάδα 2 (n=18)		<i>p</i>
	Mean	St. Dev.	Mean	St. Dev.	
στην έναρξη	2,38	2,559	2,83	2,407	0,575
12 εβδομάδες	4,76	3,448	5,94	2,127	0,215
24 εβδομάδες	7,48	2,182	7,83	1,505	0,562

Πίνακας 40. Σύγκριση δημογραφικών στοιχείων μεταξύ των 2 ομάδων πριν τη λήψη θεραπείας

	Ομάδα 1 (n=21)	Ομάδα 2 (n=18)	<i>p</i>
Κάπνισμα	12	10	0,588
Ηλικία	53,71 ± 13,443	49,61 ± 12,300	0,278
Άνδρες	7	5	0,491
Διάρκεια ΘΟ	4,71 ± 3,117	4,94 ± 2,667	0,575
Διάρκεια GD	25,15 ± 41,719	29,11 ± 57,247	0,527



Γράφημα 16. CAS και TES των δύο ομάδων στην πορεία της θεραπείας. Η μπλε γραμμή αντιστοιχεί στην ομάδα 1 και η πράσινη στην ομάδα 2.

4.3.7 ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ, ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ, ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ, ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Όπως αναφέρθηκε, οι 21 από τους 39 ασθενείς (53,8%), σύμφωνα με κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα, εξακολουθούσαν να έχουν ενεργή ΘΟ, μετά το πέρας της ενδοφλέβιας θεραπείας, στις 12 εβδομάδες. Από αυτούς μόνο οι 13 (33,3%) εμφάνιζαν κλινικά ενεργή νόσο. Επίσης 9 από τους 39 (23,1%) παρουσιάζουν βελτίωση του TES μικρότερη των 4 μονάδων. Στις 24 εβδομάδες μόνο 2 ασθενείς εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν ενεργή νόσο σύμφωνα με κλινικά ευρήματα (5,1%). Οι ίδιοι παρουσιάζουν περιορισμένη βελτίωση του TES (μικρότερη των 4 μονάδων).

Οι ασθενείς αυτοί που εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν ενεργό νόσο στις 24 εβδομάδες, υπεβλήθησαν σε δεύτερο κύκλο ενδοφλέβιας θεραπείας με κορτικοστεροειδή (0,5 γραμμάρια Μεθυλπρεδνιζολόνης ανά εβδομάδα για 6 εβδομάδες). Στο τέλος του δεύτερου κύκλου παρουσίασαν ύφεση της νόσου, με μείωση του CAS κάτω από 3 και μείωση του TES μεγαλύτερη των 4 μονάδων.

ΥΠΟΤΡΟΠΕΣ

Από τους 39 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη μας οι 3 παρουσίασαν υποτροπή (7,7%). Ο ένας ασθενής παρουσίασε την υποτροπή 24 εβδομάδες μετά τη λήξη της θεραπείας, και ανήκε στην ομάδα 2 (δεν είχε λάβει θεραπεία με per os στεροειδή). Αντιμετωπίστηκε με λήψη από του στόματος στεροειδών. Οι άλλοι δύο ασθενείς εμφάνισαν την υποτροπή σε χρόνο μεγαλύτερο από ένα έτος. Ανήκαν στην ομάδα 1 και αντιμετωπίστηκαν με τη λήψη ολόκληρου του σχήματος της ενδοφλέβιας θεραπείας.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Δύο ασθενείς από τους 41 εξαιρέθηκαν από τη μελέτη, λόγω του γεγονότος ότι παρουσίασαν παρενέργεια σε κάποιο σημείο της iv θεραπείας. Και οι δύο εμφάνισαν αύξηση των ηπατικών ενζύμων, μετά την πρώτη και δεύτερη δόση της θεραπείας αντίστοιχα.

Ήπιες παρενέργειες οι οποίες δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν κατά την θεραπεία με στεροειδή per os. Αυτές ήταν η εμφάνιση χαρακτηριστικών προσωπίου Cushing, σε 4 ασθενείς (10,3%) και ήπια αύξηση του σωματικού βάρους επίσης σε 4 ασθενείς (10,3%).

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ένας ασθενής υπεβλήθη σε επείγουσα χειρουργική αποσυμπίεση των κόγχων, για την αποφυγή Δυσθυρεοειδικής νευροπάθειας (2,4%). Πρόκειται για τον ασθενή που εμφάνισε παρενέργεια κατά τη λήψη iv GC και δεν ήταν σε θέση να ολοκληρώσει τη θεραπεία του. Από τους υπόλοιπους, δύο ασθενείς (5,1%) υπεβλήθησαν σε χειρουργική αντιμετώπιση του στραβισμού τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας. Ένας ασθενής (2,6%) υπεβλήθη σε χειρουργική αντιμετώπιση της σύσπασης του βλεφάρου με την ένθεση βάρους χρυσού στο άνω βλέφαρο, επίσης μετά από 6 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας.

4.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η θεραπεία της ΘΟ αποτελεί μία πρόκληση για τον ιατρικό κλάδο εδώ και δεκαετίες. Όπως αναφέρθηκε, τα GC αποτελούν την πιο αναγνωρισμένη θεραπεία για την ενεργή μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ εδώ και τουλάχιστον έξι δεκαετίες [135, 141, 175]. Τα ενδοφλέβια GC θεωρούνται πολύ αποτελεσματικότερα από τα από του στόματος και προκαλούν λιγότερες παρενέργειες [131, 139]. Συγκεκριμένα, τα iv GC οδηγούν σε γρήγορη και σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας, με

αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών [138, 143]. Η σύγκριση των GC με άλλες θεραπείες, όπως η ακτινοθεραπεία του κόγχου ή άλλες ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες, δείχνει σαφή υπεροχή των πρώτων, με λιγότερες παρενέργειες [179-181].

Όμως, όπως είναι γνωστό, τα GC, παρά την αναμφισβήτητη αποτελεσματικότητά τους, προκαλούν πολλές και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες [182]. Επίσης, πολλοί ασθενείς δεν απαντούν στη θεραπεία, ή παρουσιάζουν υποτροπή της νόσου, παρά την αρχική θετική απάντηση. Πολλοί ερευνητές επιχείρησαν να παρέχουν μια λύση όσον αφορά τη δοσολογία της θεραπείας με GC για τη ΘΟ [134-139]. Οι μελέτες αυτές κατέληξαν στην ανάγκη ανεύρεσης ενός εξατομικευμένου δοσολογικού σχήματος το οποίο θα εξαρτάται από τη βαρύτητα της νόσου, την απάντηση στη θεραπεία και την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών. Η ανάγκη εξατομίκευσης της θεραπείας με GC στους ασθενείς με ΘΟ τονίζεται και στην τελευταία μελέτη της EUGOGO του 2016, όπου επιδιώκεται μία συνολική ματιά της θεραπείας της νόσου με τα έως τώρα δεδομένα [96, 135]. Όμως ακόμη δεν έχει προταθεί ένα συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα χορήγησης των GC, το οποίο να ισορροπεί ανάμεσα στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια.

Στη μελέτη μας, οι ασθενείς με ενεργή μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ έλαβαν το ευρέως αποδεκτό σχήμα που προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη ΘΟ (EUGOGO) [141]. Αυτό περιλαμβάνει *iv* Μεθυλπρεδνιζολόνη, 0,5 γραμμάρια εφ' άπαξ εβδομαδιαία για 6 εβδομάδες και στη συνέχεια 0,25 γραμμάρια εφ' άπαξ εβδομαδιαία για άλλες 6 εβδομάδες (συνολική δόση 4,5 γραμμάρια). Διαφοροποιηθήκαμε όμως από τις υπόλοιπες προοπτικές μελέτες που αφορούν τη θεραπεία της ΘΟ ως προς το εξής: μετά το πέρας της *iv* θεραπείας (στις 12 εβδομάδες) όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογική εκτίμηση και STIR MRI. Αυτοί που παρουσίασαν κλινικά ή απεικονιστικά σημεία ενεργού φλεγμονής έλαβαν περαιτέρω θεραπεία με *per os* GC. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η χορήγηση της επιπλέον θεραπείας από του στόματος βελτιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα στους ασθενείς αυτούς.

Στη μελέτη μας, στο τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας η συνολική βελτίωση παρατηρήθηκε στο 76.9% των ασθενών και η βελτίωση του CAS στο 84.6%, ποσοστά

που είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν το ίδιο ενδοφλέβιο θεραπευτικό σχήμα των 12 εβδομάδων. Οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν απάντηση στη θεραπεία 35-80% και βελτίωση του CAS 64.1-83% [134-139]. Όμως, στη μελέτη μας, στο τέλος των 24 εβδομάδων, μετά από τη χορήγηση της από του στόματος θεραπείας στους ασθενείς όπου κρίθηκε απαραίτητο, συνολική βελτίωση της κλινικής εικόνας παρατηρήθηκε στο 92.3% του συνόλου των ασθενών, και βελτίωση του CAS στο 94.9%, ποσοστά πολύ υψηλότερα συγκρινόμενα με τις μελέτες όπου χορηγήθηκε μόνο iv θεραπεία.

Η εκτίμηση της ενεργότητας της ΘΟ στη μελέτη μας πραγματοποιείται με το συνδυασμό της κλινικής εικόνας με τη STIR MRI. Η κλινική εκτίμηση της ενεργότητας της ΘΟ με τη χρήση του CAS είναι χρήσιμη αλλά όχι απόλυτα ακριβής και αντικειμενική [111, 183, 184]. Οι Mourits et al πρώτοι όρισαν το CAS για τη διερεύνηση της ενεργότητας της ΘΟ. Οι ίδιοι υπολόγισαν ότι η ειδικότητα και η ευαισθησία αυτής της μεθόδου είναι 86% και 55% αντίστοιχα, δείχνοντας ότι το μόνο το CAS δεν επαρκεί για την ακριβή εκτίμηση της ενεργότητας [111]. Έτσι, μια τεχνική απεικόνισης θα έπρεπε να συμπληρώνει τα κλινικά δεδομένα ώστε να επιτυγχάνεται όσο το δυνατό ακριβής εκτίμηση της ενεργότητας της ΘΟ. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η MRI είναι η μέθοδος εκλογής για την απεικόνιση των ιστών του κόγχου. Επιπλέον, η MRI προσφέρει τη δυνατότητα λήψης τομών σε κάθε επίπεδο με τέλεια αντίθεση μεταξύ των ιστών και προσφέρει τη δυνατότητα να ανιχνεύεται η παρουσία οιδήματος ή ίνωσης των ενδοκογχικών ιστών [185-187]. Η απεικόνιση με STIR MRI αποτελεί τη μέθοδο εκλογής, καθώς είναι αξιόπιστη στην ανεύρεση ενεργού ΘΟ [110, 112, 174, 187-190]. Συγκεκριμένα, μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με χαμηλό CAS μπορεί να παρουσιάζουν σημαντική ενεργό φλεγμονή των ΟΚΜ στη STIR MRI. Έτσι, συνδυάζοντας τη MRI με το κλινικό σκορ CAS, έχουμε συνολικά καλύτερα αποτελέσματα [174, 189, 190], γεγονός που αποδείχτηκε και στη δική μας μελέτη. Στη μελέτη μας η STIR MRI αποτέλεσε ένα απαραίτητο μέσο για να αποφασιστεί ποιος ασθενής εξακολουθεί μετά το πέρας της iv θεραπείας να έχει ενεργή ΘΟ, οπότε θα λάβει επιπλέον θεραπεία. Οι 13 από τους 39 ασθενείς εμφάνισαν κλινικά ενεργή νόσο στις 12 εβδομάδες, ενώ ο συνδυασμός κλινικής και απεικονιστικής εξέτασης έδειξε 21 ασθενείς με ενεργό νόσο.

Η υποτροπή της ΘΟ είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της θεραπείας με GC. Όπως όλοι οι ερευνητές συμφωνούν, ο κίνδυνος υποτροπών είναι ανεξάρτητος από την αρχική θετική απάντηση, και δε μηδενίζεται ακόμη και με τη χορήγηση υψηλών δόσεων GC. Οι Bartalena et al αναφέρονται σε ασθενείς που δε διατήρησαν το θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα των GC, αποδίδοντας το γεγονός στην ελλιπή σταδιακή μείωση της κορτιζόνης. Οι ίδιοι ερευνητές, για τη μείωση των υποτροπών προτείνουν τη διενέργεια μελέτης με σταδιακή μείωση των στεροειδών, ή άλλες μεθόδους, όπως συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα [135]. Στη δική μας μελέτη χορηγήθηκαν επιπρόσθετα per os GC στις ανθεκτικές περιπτώσεις στο τέρμα της iv θεραπείας. Με τον τρόπο αυτό σταθεροποιήθηκε το θετικό αποτέλεσμα της iv θεραπείας. Έτσι, συγκρινόμενα με άλλες μελέτες, τα ποσοστά υποτροπής της δικής μας μελέτης είναι αισθητά χαμηλότερα, 7.7% σε σύγκριση με το 21% - 43% που παρατηρείται σε προηγούμενες μελέτες [135, 137].

Η μη απάντηση στη θεραπεία αποτελεί ένα επίσης μείζον ζήτημα στη χορήγηση GC στη ΘΟ. Στις μελέτες που αφορούν μόνο τη λήψη του ενδοφλέβιου σχήματος-ίδιου με το δικό μας- η μη απάντηση στη θεραπεία ποικίλει από 8% έως 65% [134, 135, 137-139]. Αυτή η μεγάλη απόκλιση οφείλεται πιθανώς στο γεγονός ότι τα κριτήρια για την απάντηση στη θεραπεία είναι πολύ διαφορετικά. Στη μελέτη του Bartalena και του Zhu χρησιμοποιήθηκαν κλινικές παράμετροι παρόμοιες με τις δικές μας (τα score CAS και NOSPECS). Όμως εμείς, αντίθετα από τις άλλες μελέτες, δε χρησιμοποιήσαμε μόνο την κλινική εξέταση για την εκτίμηση της απάντησης στη θεραπεία, αλλά υποβάλαμε τους ασθενείς σε MRI κόγχων, για πιο αντικειμενική εκτίμηση. Εμείς αναφέρουμε ένα ποσοστό 5,1% που δεν απάντησε στη θεραπεία και έλαβε επιπλέον θεραπεία με GC [134, 135].

Στη μελέτη μας το ποσοστό σοβαρών επιπλοκών είναι χαμηλό σε σύγκριση με μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε το ίδιο iv σχήμα [135, 138, 139]. Εμείς αναφέρουμε 2 από τους 41 ασθενείς (4.9%) οι οποίοι διέκοψαν την iv θεραπεία λόγω σοβαρών παρενεργειών και συγκεκριμένα λόγω σοβαρής αύξησης των ηπατικών ενζύμων, χαμηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με προηγούμενες μελέτες [175-177] και στα ίδια επίπεδα με τη μελέτη των Bartalena et al [135]. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς

που έλαβαν συμπληρωματικά θεραπεία με per os GC δείχνουν λιγότερο σοβαρές παρενέργειες. Κατά κύριο λόγο παρατηρούνται αύξηση του σωματικού βάρους και εμφάνιση χαρακτηριστικών προσώπιδου Cushing.

Η QoL αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας στη ΘΟ [125]. Στη μελέτη μας συσχέτισαμε τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων με τις κλινικές βαθμολογίες CAS και TES, και βρήκαμε σημαντική συσχέτιση και στα δύο. Οι ασθενείς μας παρουσίασαν σημαντική βελτίωση και στους δύο τομείς της QoL (94,9% και 84,6%), σημαντικότερη σε σύγκριση με παλαιότερες μελέτες (48-81%). Το γεγονός αυτό μπορεί να ερμηνευτεί καθώς στη μελέτη μας επίσης η συνολική βελτίωση της κλινικής εικόνας αλλά και του CAS ήταν υψηλότερες, με λιγότερες παρενέργειες και επιπλοκές [135, 138, 139].

Οι δύο ομάδες της μελέτης μας (οι ασθενείς που χρειάστηκε να λάβουν επιπλέον θεραπεία με per os GC και αυτοί που δεν έλαβαν) συγκρίθηκαν μεταξύ τους όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (CAS και TES στις 24 εβδομάδες) και δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Επίσης, η QoL στο τέλος της θεραπείας δεν παρουσίασε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Το αποτέλεσμα αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι και οι δύο ομάδες είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής κλινικής εικόνας και του CAS, συμβάλλει στο συμπέρασμα ότι η επιλογή των ομάδων έγινε σωστά.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι κάποιοι παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την απάντηση στη θεραπεία. Ως τέτοιοι έχουν αναδειχθεί το κάπνισμα, η ηλικία, το φύλο και η διάρκεια της ΘΟ πριν τη λήψη θεραπείας [96, 190, 191]. Συγκεκριμένα, οι Kahaly et al αναφέρουν ότι ασθενείς νεότεροι των 50 ετών και γυναίκες απαντούν θετικότερα στη θεραπεία με κορτικοειδή [139]. Παρ' όλα αυτά, δε συγκρίνουν την επιρροή των παραγόντων αυτών μεταξύ των ομάδων της μελέτης τους. Στη δική μας έρευνα δε βρέθηκε κάποιος από τους παράγοντες αυτούς να επηρεάζει την απάντηση στη θεραπεία, καθώς δεν υπάρχει στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

Ένας περιορισμός της μελέτης μας είναι ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών. Όμως τα αυστηρά κριτήρια για την είσοδο στη μελέτη, καθώς και η χαμηλή επίπτωση της

νόσου, έκαναν αδύνατη τη συμμετοχή περισσότερων ασθενών σε αυτή τη χρονική διάρκεια. Ένας επίσης περιορισμός είναι ο εξής: η ομάδα 2, που δε συνέχισε τη θεραπεία με από του στόματος GC, εξακολουθούσε να παρουσιάζει βελτίωση της κλινικής εικόνας της κατά το διάστημα 12-24 εβδομάδες, κατά το οποίο δε λάμβανε καμία θεραπεία. Έτσι δημιουργείται το ερώτημα αν χρειάζονται πράγματι τα επιπλέον από του στόματος στεροειδή. Είναι γνωστό ότι στη θεραπεία της ΘΟ, τα στεροειδή εξακολουθούν να έχουν θετικά αποτελέσματα για κάποιο χρονικό διάστημα μετά τη λήξη της χορήγησής τους [192]. Το γεγονός αυτό συνδυάζεται με τη φυσική πορεία της νόσου, η οποία φυσιολογικά φθίνει μετά από κάποιους μήνες [88]. Όμως δεν υπάρχει τρόπος να προβλεφθεί ποιοι ασθενείς θα δείξουν βελτίωση της κλινικής εικόνας και ποιοι θα εμφανίσουν υποτροπή [192]. Επομένως, η επιλογή μας να χρησιμοποιήσουμε σαν επιπλέον όπλο τη MRI, και να χορηγήσουμε την επιπλέον θεραπεία στη συγκεκριμένη στιγμή, μπορεί να κριθεί με βάση τα αποτελέσματα. Η υψηλή αποτελεσματικότητα του δοσολογικού μας σχήματος, συγκρινόμενη με τα διεθνή δεδομένα, σε συνδυασμό με τις χαμηλές επιπλοκές και υποτροπές, δείχνουν ένα πολλά υποσχόμενο σχήμα. Φυσικά περαιτέρω έρευνα πρέπει να πραγματοποιηθεί για την καθιέρωση του σχήματός μας.

4.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση ενδοφλέβιων γλυκοκορτικοειδών αποτελεί τη θεραπεία εκλογής στην ενεργή, μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ. Προτείνουμε ότι ο συνδυασμός της συνολικής δόσης των 4,5 γραμμάρια ενδοφλέβιας Μεθυλπρεδνιζολόνης σε διάρκεια 12 εβδομάδων, με από του στόματος σταδιακή μείωση των στεροειδών σε διάρκεια άλλων 12 εβδομάδων, στους ασθενείς όπου χρειάζεται, προσφέρει επιπλέον επιθυμητά αποτελέσματα, σε σύγκριση με μόνη την ενδοφλέβια θεραπεία, αλλά επιπλέον προκαλούνται σπανιότερα υποτροπές και ανεπιθύμητες ενέργειες. Η STIR MRI αποτελεί απαραίτητο εργαλείο για την αναγνώριση των ασθενών που χρειάζονται την πρόσθετη από του στόματος θεραπεία, αφού προσφέρει

αντικειμενική απεικόνιση των φλεγμαινόντων ιστών. Τα παραπάνω αποδεικνύουν ότι η θεραπεία της ΘΟ πρέπει να χορηγείται σε κέντρα με κατάλληλη κατάρτιση, και τη συνεργασία ιατρών από όλες τις απαραίτητες ειδικότητες, ενδοκρινολόγους, οφθαλμιάτρους, ακτινολόγους, ψυχολόγους. Η διερεύνηση και η θεραπεία της ΘΟ με αυτόν τον τρόπο θα γίνεται με την προσοχή που απαιτεί μια νόσος που έχει τόσο σημαντικές επιπτώσεις στη ζωή των ασθενών, και η οποία επί του παρόντος δεν της έχει αποδοθεί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ MRI ΣΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΤΗΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΗΣ ΟΦΘΑΛΜΟΠΑΘΕΙΑΣ

5.1. ΣΚΟΠΟΣ

Όπως αναφέρθηκε, πολλοί μελετητές τα τελευταία 60 έτη έχουν αποπειραθεί να αναγνωρίσουν συγκεκριμένες κλινικές και απεικονιστικές παραμέτρους, ευαίσθητες στο να προβλέπουν την πρόοδο της ΘΟ. Δεν έχει όμως ακόμη βρεθεί ένα συγκεκριμένο κλινικό και απεικονιστικό πρωτόκολλο για την εκτίμηση της ΘΟ.

Η πορεία της ΘΟ δεν μπορεί να προβλεφθεί. Είναι αδύνατο να γνωρίζουμε με κάποια εξέταση αν σε κάποιο ασθενή με ΘΟ η νόσος θα εξελιχθεί σε ήπια ή σοβαρή [93]. Στη μελέτη μας χρησιμοποιούμε την απεικόνιση με MRI για να διερευνήσουμε αν σε ασθενείς με νόσο Graves μπορεί να προβλεφθεί η εμφάνιση της ΘΟ.

5.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη με τη συνεργασία τριών ομάδων της Οφθαλμολογικής, Ενδοκρινολογικής και Ακτινολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας. Το τμήμα αυτό της μελέτης μας πραγματοποιήθηκε την χρονική περίοδο: Οκτώβριος του 2009 – Ιούνιος του 2011.

Ο πληθυσμός-στόχος της έρευνας ήταν άτομα τα οποία επισκέφτηκαν την Ενδοκρινολογική και Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας με σκοπό να υποστηριχθούν από ενδοκρινολόγο ή οφθαλμίατρο, κατά την παραπάνω χρονική περίοδο.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι, και κατόπιν έγκρισης του πρωτοκόλλου από το επιστημονικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Προηγήθηκε αναλυτική ατομική ενημέρωση για τους στόχους της έρευνας, τον τρόπο και τα αποτελέσματα της θεραπείας και τις μεθόδους εξέτασης. Η οφθαλμολογική εξέταση πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο οφθαλμίατρο, και η ακτινολογική μελέτη από τον ίδιο ακτινοδιαγνώστη.

5.2.1 ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ

Στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε:

- Ομάδα ασθενών με μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ
- Ασθενείς που πάσχουν από Νόσο του Graves, χωρίς κανένα κλινικό σημείο ΘΟ
- Ομάδα ελέγχου, που δεν εμφάνιζε καθόλου θυρεοειδική και οφθαλμική νόσο

Κριτήρια Αποκλεισμού: Αποκλείστηκαν από τη μελέτη μας ασθενείς με

- Καταστάσεις όπου αντενδείκνυται η πραγματοποίηση MRI
- Παθήσεις του κόγχου του οφθαλμού εκτός της ΘΟ

5.2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η μελέτη μας σε αυτό το στάδιο περιλαμβάνει τη σύγκριση του πάχους των ορθών ΟΚΜ, όπως πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της MRI. Η σύγκριση έγινε μεταξύ των 3 ομάδων που προαναφέρθηκαν, δηλαδή το πάχος των μυών μετρήθηκε σε 31 ασθενείς (62 οφθαλμοί) που πάσχουν από μέτρια-προς-σοβαρή ΘΟ, σε 24 ασθενείς (48 οφθαλμοί) που πάσχουν από Νόσο του Graves, χωρίς κανένα κλινικό σημείο ΘΟ, και σε μία ομάδα ελέγχου (72 ασθενείς, 144 οφθαλμοί), που δεν εμφάνιζε καθόλου θυρεοειδική και οφθαλμική νόσο.

5.2.3 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕ MRI

MRI κόγχων πραγματοποιήθηκε σε μαγνητικό τομογράφο 3 Tesla (GE Medical systems, Milwaukee, USA). T1 και T2 ακολουθίες λήφθηκαν στο στεφανιαίο και το εγκάρσιο επίπεδο. Οι τομές ήταν υψηλής ανάλυσης, πάχους 3 χιλιοστών, με κενό 0,3 χιλ. Επιπλέον, καταστολή λίπους πραγματοποιήθηκε σε στεφανιαίες T2 ακολουθίες, και χορηγήθηκε σκιαγραφική ουσία.

Η MRI χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των διαστάσεων των ορθών ΟΚΜ. Μετρήθηκαν η εγκάρσια και η επιμήκης διάμετρος και υπολογίστηκε το εμβαδόν στη μέγιστη διατομή των μυών. Όσον αφορά τον Άνω και Κάτω ορθό ΟΚΜ τόσο η εγκάρσια όσο και η επιμήκης διάμετρος μετρήθηκαν στο στεφανιαίο επίπεδο. Για τον Έσω και Έξω ορθό ΟΚΜ η εγκάρσια διάμετρος μετρήθηκε σε στο εγκάρσιο επίπεδο και η επιμήκης στο στεφανιαίο επίπεδο. Για τον υπολογισμό του εμβαδού οι διαστάσεις των ΟΚΜ μετρήθηκαν στο στεφανιαίο επίπεδο.

5.2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Η στατιστική επεξεργασία πραγματοποιήθηκε με το SPSS, version 17; SPSS, Chicago, IL. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών εκφράστηκαν σαν μέσες τιμές (mean) ± τυπική απόκλιση (Standard Deviation, SD) ή σαν ποσοστά. Η σύγκριση μεταξύ πολλαπλών μεταβλητών έγινε με το One-way ANOVA και την χρήση της διόρθωσης Bonferroni. Το όριο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο $p < 0,05$.

5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζουμε τη σύγκριση του πάχους των ορθών ΟΚΜ μίας ομάδας ασθενών με ΘΟ, μίας ομάδας ελέγχου (υγιείς) και μίας ομάδας που πάσχει

από νόσο του Graves αλλά χωρίς ΘΟ. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και της ομάδας ελέγχου παρουσιάζονται στον πίνακα 41. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία ($p=0,652$), και το φύλο ($p=0,239$) μεταξύ των τριών ομάδων, δηλαδή της ομάδας ελέγχου, της ομάδας με νόσο Graves χωρίς ΘΟ και της ομάδας με ΘΟ.

Στον πίνακα 42 παρουσιάζονται οι διάμετροι των 4 ορθών ΟΚΜ στις 3 ομάδες. Η ομάδα με τη ΘΟ έχει στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη διάμετρο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, και στους 4 ορθούς ΟΚΜ. Επίσης η ομάδα ΘΟ έχει διάμετρο στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με την ομάδα GD, σε ό,τι αφορά τον έσω, άνω και κάτω ορθό ΟΚΜ αλλά όχι τον έξω ορθό. Το σημαντικό αποτέλεσμα της μελέτης είναι ότι η ομάδα GD έχει στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη διάμετρο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, στον έσω, έξω και κάτω ορθό ΟΚΜ αλλά όχι στον άνω ορθό.

Στον πίνακα 43 παρουσιάζονται τα εμβαδά των 4 ορθών ΟΚΜ στις 3 ομάδες. Η ομάδα με τη ΘΟ έχει εμβαδό στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, και στους 4 ΟΚΜ. Επίσης η ομάδα ΘΟ έχει εμβαδό στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σε σύγκριση με την ομάδα GD, σε ό,τι αφορά τον έσω, άνω και κάτω ορθό ΟΚΜ αλλά όχι τον έξω ορθό. Όπως και στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων των εμβαδών των ορθών ΟΚΜ, η ομάδα GD έχει στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο εμβαδό σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, στον έσω, έξω και κάτω ορθό ΟΚΜ αλλά όχι στον άνω ορθό.

Πίνακας 41. Δημογραφικά στοιχεία μεταξύ των τριών ομάδων

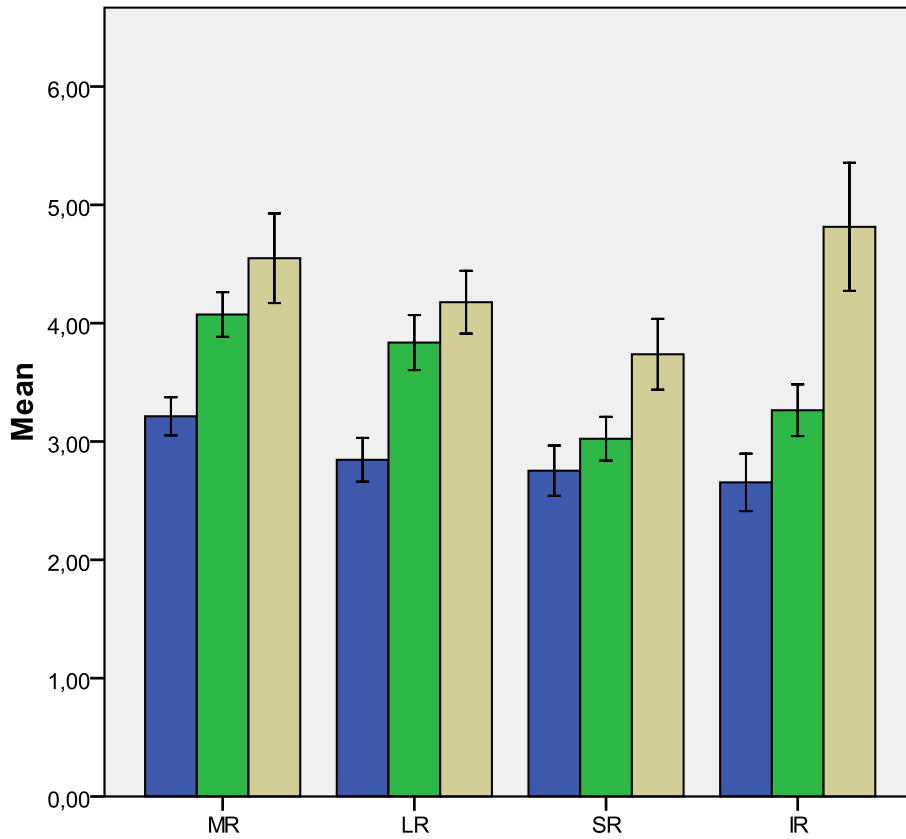
	Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα GD	Ομάδα ΘΟ
Ηλικία	52,67±19,19	48,6±11,2	50,9±13,7
Άνδρες	38,9%	24%	25%
Γυναίκες	61,1%	76%	75%

Πίνακας 42. Διάμετρος οφθαλμοκινητικών μυών στις τρεις ομάδες

ΟΚΜ	Μέση διάμετρος (χιλ)			P values		
	Ομάδα ελέγχου (n=144)	Ομάδα GD (n=48)	Ομάδα ΘΟ (n=62)	Ομάδα ελέγχου vs GD	Ομάδα ελέγχου vs ΘΟ	GD vs ΘΟ
ΕΣΩ ΟΡΘΟΣ	3,47±0,57	4,08±0,62	4,59±1,34	<0,001	<0,001	0,006
ΕΞΩ ΟΡΘΟΣ	3,05±0,63	3,89±0,79	4,21±0,9	<0,001	<0,001	0,084
ΑΝΩ ΟΡΘΟΣ	2,87±0,71	3±0,59	3,73±0,94	>0,999	<0,001	<0,001
ΚΑΤΩ ΟΡΘΟΣ	2,68±0,73	3,29±0,69	4,85±1,7	0,002	<0,001	<0,001

Πίνακας 43. Εμβαδό ΟΚΜ στις τρεις ομάδες

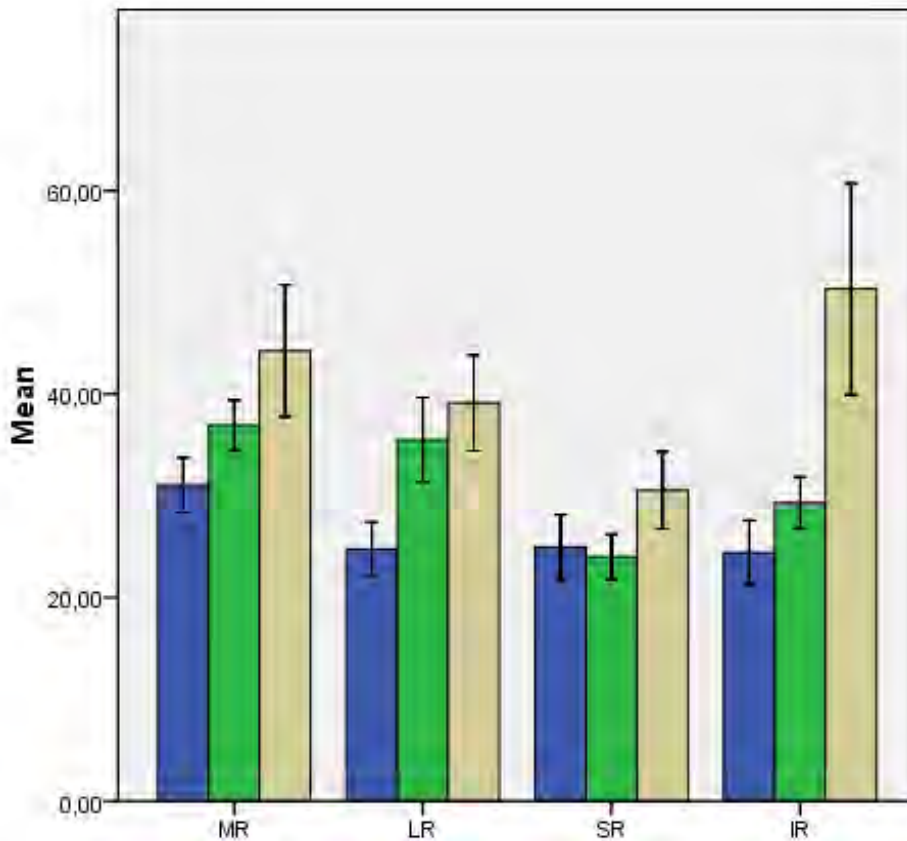
ΟΚΜ	Μέσο εμβαδό (χιλ ²)			P values		
	Ομάδα ελέγχου (n=78)	Ομάδα GD (n=44)	Ομάδα ΘΟ (n=24)	Ομάδα ελέγχου vs GD	Ομάδα ελέγχου vs ΘΟ	GD vs ΘΟ
ΕΣΩ ΟΡΘΟΣ	32,83±6,11	38,61±7,3	44,26±15,35	0,001	<0,001	0,032
ΕΞΩ ΟΡΘΟΣ	27,73±7,79	35,93±9,9	39,12±11,14	<0,001	<0,001	0,505
ΑΝΩ ΟΡΘΟΣ	26,16±7,06	25,49±7	31,11±9	>0,999	0,015	0,011
ΚΑΤΩ ΟΡΘΟΣ	23,05±6,21	28,52±6,5	50,32±24,6	0,042	<0,001	<0,001



Κατηγορίες_Ασθενών

- Controls
- Graves Disease
- Graves Orbitopathy

Γράφημα 17. Σύγκριση της διαμέτρου των ΟΚΜ στις τρεις ομάδες



Κατηγορίες_Ασθενών

- Controls
- Graves Disease
- Graves Orbitopathy

Γράφημα 18. Σύγκριση του εμβαδού των ΟΚΜ στις τρεις ομάδες

5.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μέτρηση των διαστάσεων των ΟΚΜ είναι ένα σημαντικό στοιχείο για την εκτίμηση της πορείας της ΘΟ.

Δεν έχουν γίνει πολλές απόπειρες υπολογισμού της διαμέτρου των ΟΚΜ με MRI σε ασθενείς με ΘΟ [101, 105, 106, 110, 193, 194]. Επίσης λίγες απόπειρες έχουν πραγματοποιηθεί για τη σύγκριση του όγκου ή της διαμέτρου των ΟΚΜ μεταξύ ασθενών με ΘΟ και υγιών ατόμων [110, 111].

Για πρώτη φορά στη μελέτη μας υπάρχει σύγκριση όχι μόνο μεταξύ ασθενών με ΘΟ και ομάδας ελέγχου, αλλά επιπλέον εισάγεται μία ομάδα ασθενών με υπερθυρεοειδισμό αλλά όχι κλινικά σημεία ΘΟ, και ανευρίσκεται μία σημαντική διαφορά της διαμέτρου και του εμβαδού μεταξύ των τριών ομάδων.

Δύο ενδιαφέρουσες μελέτες που μελετούν το θέμα μας από διαφορετική σκοπιά είναι οι παρακάτω. Οι Lennerstand et al συγκρίνουν το εμβαδό και τον όγκο των ΟΚΜ, μετρημένων με MRI και με υπέρηχο σε 3 στάδια ΘΟ, σε ήπια ενεργό, σε μέτρια-προς-σοβαρή ενεργό και σε ανενεργό ΘΟ. Θεωρούν ότι η MRI θα μπορούσε να εκτιμήσει τη διόγκωση των ΟΚΜ σε κάποιο ασθενή που ακόμη δεν έχει εμφανίσει κλινικά ΘΟ, και εισάγουν την ιδέα μιας τέτοιας διερεύνησης [110]. Ένα επίσης ενδιαφέρον αποτέλεσμα είναι η συσχέτιση από τους El-Kaissi et al της διόγκωσης των ΟΚΜ, μετρημένη με MRI, και της TSH του ορού, σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα GD. Επίσης αναφέρουν συσχέτιση της βαρύτητας του υπερθυρεοειδισμού και του όγκου των ΟΚΜ [111].

5.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για πρώτη φορά εξάγεται το συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό έχουν κάποιου βαθμού αύξηση των διαστάσεων των ΟΚΜ, ακόμη και αν δεν έχουν κανένα κλινικό σημείο ΘΟ. Το συμπέρασμα αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον σαν προγνωστικό στοιχείο ώστε να προβλέπεται σε ποιους ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό θα εκδηλωθεί ΘΟ, ή σε ποιους η ΘΟ θα είναι κλινικά σοβαρή. Η μελέτη αυτή αποτελεί σημαντικό έναυσμα για περαιτέρω έρευνα.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

TSH	Thyroid stimulating hormone, Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη ή Θυρεοτροπίνη
TRH	Thyrotropin-releasing hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης TSH
T4	Θυροξίνη
T3	Τρι-ιωδοθυρονίνη
TSH-R	TSH receptor, υποδοχέας της TSH
TRAb	TSH-R stimulating antibodies, αντισώματα που ενεργοποιούν τον υποδοχέα της TSH
GD	Graves Disease, Νόσος Graves
ΟΚΜ	Οφθαλμοκινητικοί Μυς
ΘΟ	Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια
GAG	Γλυκοζαμινογλυκάνες
PEG-TSI	Polyethylene glycol extracted thyroid stimulating immunoglobulin
uTSI	Unfractionated thyroid stimulating immunoglobulin
pTBII	First generation porcine TSH-binding inhibitory immunoglobulin
hTBII	Second generation human TSH binding inhibitory immunoglobulin
IGF-1R	Τύπου I Insulin-like growth factor receptor
IL	Ιντερλευκίνη
MHC	Major Histocompatibility complex, Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας
PGN	Πεπτιδογλυκάνη
PGE2	Προσταγλανδίνη E2
INFγ	Ιντερφερόνη γ
PPAR-γ	Υπεροξειδισώματα- γ
TNF-α	Tumor necrosis factor- α
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
NF-$\kappa\beta$	Nuclear factor- $\kappa\beta$
TGF-β	Transforming growth factor beta
ΕΟΠ	Ενδοφθάλμια Πίεση
DON	Dysthyroid Optic Neuropathy, Δυσθυρεοειδική Οπτική Νευροπάθεια
EUGOGO	European Group on Graves Orbitopathy
UFOF	Unocular Fields of Fixation, Ετερόφθαλμα Πεδία Προσήλωσης

NOSPECS	Μνημονικός Κανόνας για: No clinical signs or symptoms, Only signs, Soft tissue involvement, Proptosis, Extraocular muscle involvement, Corneal involvement, Sight loss
TES	Total Eye Score
CAS	Clinical Activity Score
CT	Computed Tomography, Αξονική Τομογραφία
U/S	Ultrasound, Υπέρηχος
MRI	Magnetic Resonance Imaging, Μαγνητική Τομογραφία
QoL	Quality of Life, Ποιότητα ζωής
MOS-SF-36	Medical Outcome Study Short-Form Health Survey
GC	Γλυκοκορτικοειδή
Per os	Από του στόματος
Iv	Ενδοφλέβια
Gy	Gray
RTX	Rituximab
STIR	Short T1 inversion recovery
SD	Standard Deviation, τυπική απόκλιση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

GO-QOL QUESTIONNAIRE – Ελληνική Μετάφραση [178]

Οι ερωτήσεις που ακολουθούν αφορούν την πάθηση των ματιών σας (Θυρεοειδική Οφθαλμοπάθεια).

Οι απαντήσεις σας θα πρέπει να έχουν σχέση με τα συμπτώματα της πάθησης κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας.

Στη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας, πόσο περιορίστηκαν οι δραστηριότητές σας λόγω της Θυρεοειδικής Οφθαλμοπάθειας?

Απαντήσεις: Ναι, πολύ περιορισμένες / Ναι, λίγο περιορισμένες / Όχι, καθόλου

1. Ποδήλατο [δεν είμαι ποδηλάτης]
2. Οδήγηση [δεν οδηγώ]
3. Περπάτημα μέσα στο σπίτι
4. Περπάτημα σε εξωτερικούς χώρους
5. Διάβασμα
6. Παρακολούθηση τηλεόρασης
7. Χόμπυ / διασκέδαση

Απαντήσεις: Ναι, πολύ / Ναι, λίγο / Όχι

8. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας αισθανθήκατε δυσκολίες στο να εκπληρώσετε κάποια επιθυμία σας λόγω της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας;
9. Αισθάνεσθε ότι η εμφάνισή σας έχει αλλάξει λόγω της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας;
10. Αισθάνεσθε ότι το κοινό στους δρόμους σας κοιτάει επίμονα λόγω της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας;
11. Αισθάνεσθε ότι το κοινό έχει αρνητικά συναισθήματα απέναντί σας λόγω της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας;
12. Πιστεύετε ότι η θυρεοειδική οφθαλμοπάθεια επηρεάζει την αυτοπεποίθησή σας?
13. Αισθάνεσθε κοινωνικά απομονωμένος λόγω της θυρεοειδικής οφθαλμοπάθειας;
14. Πιστεύετε ότι η θυρεοειδική οφθαλμοπαθεια επηρεάζει την ικανότητά σας να δημιουργήσετε καινούργιες φιλίες;
15. Αποφεύγετε να φωτογραφίζεστε?
16. Προσπαθείτε να “καμουφλάρετε” την εμφάνισή σας λόγω της θυρεοειδικής οφθαλμοπαθειας;

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Howell WH. Textbook of medical physiology, Arthur C. Guyton, John E. Hall. 9th ed, Philadelphia W.B. Saunders 1996. Pp 893-896
2. Sobotta, Atlas of Human Anatomy, Eleventh English Edition, Volume 1, Edited by Jochen Staubesand, Urban & Schwarzenberg, Baltimore- Munich, 1990
3. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 5th ed, W.B. Philadelphia Saunders, 1991, pp 1119-1120.
4. <https://www.studyblue.com/notes/note/n/ph2-05-06-thyroid-gland/deck/1033580>
5. LiVolsi AV. Pathology of the Thyroid. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989. Pp112-114
6. http://healyourselfathome.com/SUPPORTING_INFORMATION/CELL_MESSENGERS/HORMONES/AMINES/TH/t3_and_t4.aspx
7. Williams RH. Thiouracil treatment of thyrotoxicosis. J Clin Endocrinol Metabol 1946; 6: 1-22
8. Pinchera A. Thyroid Autoimmunity. New York, Plenum Publishing Corp, 1987. Pp 97-99
9. Dalan R, Leow MK. Immune manipulation for Graves' disease: re-exploring an unfulfilled promise with modern translational research. Eur J Intern Med. 2012; 23(8):682-91
10. Holds JB. Orbit Eyelids and Lacrimal System. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 2013, pp 5-8, 10-17.
11. Dutton JJ. Atlas of Clinical and Surgical Orbital Anatomy. Philadelphia, Saunders, 1994.
12. Zide BM, Jelks GW, eds. Surgical Anatomy of the Orbit. New York: Raven; 1985. Pp76-79.
13. Levine LM. Orbit and Ocular Adnexa. In: Fundamentals and principles of Ophthalmology, section 2. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 2013, pp 5-12, 15-21.
14. Liesegang TJ. Orbit and Ocular Adnexa. In: Fundamentals and principles of Ophthalmology, section 2. San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 2007, pp 15.
15. Wiersinga WM Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. J Endoc Invest. 1988;11:615-619
16. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. Ophthalmology. 1996;103(6):958-62.
17. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A. Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease. Acta Endocrinol (Copenh). 1989;120(4):473-8.
18. Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. Am J Ophthalmol 2006; 142:147- 153.
19. Bartley GB. Evolution of classification systems for Graves' ophthalmopathy. Ophthal Plast Reconstr Surg 1995; 11(4):229-237

20. Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(3):291-4.
21. Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326(26):1733-8.
22. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(3):273-85.
23. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Saeed P, Mourits MP. Densities of orbital fat and extraocular muscles in graves orbitopathy patients and controls. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011;27(4):236-40.
24. Byrne AP, Delaney WJ. Regression of thyrotoxic ophthalmopathy following lithium withdrawal. *Can J Psychiatry*. 1993;38(10):635-7.
25. Villanueva RB, Brau N. Graves' ophthalmopathy associated with interferon-alpha treatment for hepatitis C. *Thyroid*. 2002;12(8):737-8.
26. Yin X, Latif R, Bahn R, Davies TF. Genetic profiling in Graves' disease: further evidence for lack of a distinct genetic contribution to Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2012 Jul;22(7):730-6.
27. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur J Endocrinol*. 1994 May;130(5):494-7.
28. 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(1):89-94.
29. Bahn RS. TSH receptor expression in orbital tissue and its role in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(3):216-20
30. Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(4):463-5.
31. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1797-810.
32. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):726-38.
33. Bahn RS. Autoimmunity and Graves' disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Apr;91(4):577-9
34. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid* 2007;17:1013–18.
35. Zhang L, Grennan-Jones F, Lane C, et al. Adipose tissue depot-specific differences in the regulation of hyaluronan production of relevance to Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:653–62.
36. Hansen C, Rouhi R, Forster G, Kahaly GJ. Increased sulfation of orbital glycosaminoglycans in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1409–1413
37. Kahaly G, Förster G, Hansen C. Glycosaminoglycans in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998;8:429–32

38. Bahn RS. News and views: at long last, an animal model of Graves' orbitopathy. *Endocrinology*. 2013;154(9):2989-91.
39. Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(5):385-90.
40. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*. 1993 Dec;14(6):747-93.
41. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid*. 2000;10:1093-1100.
42. Orgiazzi J. Pathogenesis. In Wiersinga WM & Kahaly GJ (eds.). *Graves' orbitopathy, A multidisciplinary approach*. Basel: Karger, 2007, pp. 47
43. Iyer S, Bahn R. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):281-9.
44. Barbesino G, Tomer Y. Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2247-55.
45. Wiersinga WM. Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2386-94.
46. McLachlan SM, Rapoport B. Breaking tolerance to thyroid antigens: changing concepts in thyroid autoimmunity. *Endocr Rev* 2014;35:59-105.
47. Takakura A, Kirkeby K, Earle K, Silkiss RZ. Predicting the Development of Orbitopathy in Graves Thyroidopathy Patients: The Potential Role of TSI Testing. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2015 Sep-Oct;31(5):369-72.
48. Gerding MN, van der Meer, Broenink M, et al. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000; 52:267-271.
49. Eckstein AK, Quadbeck B, Tews S, et al. Thyroid associated ophthalmopathy: evidence for CD4(+) $\gamma\delta$ T cells, de novo differentiation of RFD7(+) macrophages, but not of RFD1(+) dendritic cells, and loss of $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cell receptor expression. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:803-8.
50. Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, Matheis N, Kohn LD, Kahaly GJ. A novel thyroid stimulating bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95:2123-2131.
51. Wakelkamp IMMJ, Bakker O, Baldeschi L, Wiersinga WM, Prummel MF. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003; 58:280-287
52. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91:3464-3470
53. Feliciello A, Porcellini A, Ciullo C, et al. Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' retro-orbital tissue. *Lancet* 1993; 342:337-338.
54. Heufelder AE, Dutton CM, Sarkar G, et al. Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermopathy. *Thyroid* 1993;3:297-300.

55. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, et al. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/ connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:998–1002
56. Starkey KJ, Janezic A, Jones G, et al. Adipose thyrotrophin receptor expression is elevated in Graves' and thyroid eye disease *ex vivo* and indicates adipogenesis in progress *in vivo*. *J Mol Endocrinol*. 2003; 30:369–380
57. Diana T, Brown RS, Bossowski A, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric graves' disease—a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1648–55.
58. Gilbert JA, Gianoukakis AG, Salehi S, et al. Monoclonal pathogenic antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor in Graves' disease with potent thyroid-stimulating activity but differential blocking activity activate multiple signaling pathways. *J Immunol* 2006; 176:5084–5092.
59. Morshed SA, Latif R, Davies TF. Characterization of thyrotropin receptor antibody-induced signaling cascades. *Endocrinology* 2009; 150:519–529.
60. Latif R, Morshed SA, Zaidi M, et al. The thyroid-stimulating- hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on multimerization, cleavage, and signaling. *Endocrinol Metab Clin NorthAm* 2009; 38:319–341, viii
61. Tsui S, Naik V, Hoa N, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol* 2008;181:4397-405.
62. Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-1 receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 89:5076–5080.
63. Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway. *J Immunol* 2003;170:6348-54.
64. Ezra DG, Krell J, Rose GE, et al. Transcriptome-level microarray expression profiling implicates IGF-1 and Wnt signalling dysregulation in the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy. *J Clin Pathol* 2012;65:608–13.
65. Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1735–48.
66. Grubeck-Loebenstein B, Trieb K, Sztankay A, Holter W, Anderl H, Wick G. Retrobulbar T cells from patients with Graves' ophthalmopathy are CD8+ and specifically recognize autologous fibroblasts. *J Clin Invest*. 1994;93(6):2738-43.
67. Otto EA, Ochs K, Hansen C, Wall JR, Kahaly GJ. Orbital tissue-derived T lymphocytes from patients with Graves' ophthalmopathy recognize autologous orbital antigens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3045-50.
68. Stadlmyr W, Spitzweg C, Bichlmair AM, et al. TSH receptor transcripts and TSH receptor-like immunoreactivity in orbital and pretibial fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. *Thyroid* 1997; 7:3–12.

69. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, et al. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:998–1002.
70. Kumar S, Nadeem S, Stan MN, et al. A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol*. 2011;46:155–163.
71. Dorkhan M, Lantz, Frid A, et al. Treatment with a thiazolidinedione increases eye protrusion in a subgroup of patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:35–39
72. Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, et al. Stimulation of adipogenesis, PPAR- γ , and thyrotropin receptor by PPAR- γ agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 87:2352–2358
73. Starkey K, Heufelder A, Baker G, Joba W, Evans M, Davies S, Ludgate M. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in thyroid eye disease: contraindication for thiazolidinedione use? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):55-9.
74. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxydelta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995;83:803-12.
75. Wiersinga WM, Smit T et al Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthal Res* 1989; 21(2):73–82.
76. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004; 61:612–618
77. Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:776-80.
78. Hwang CJ, Afifiyan N, Sand D, et al. Orbital fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy overexpress CD40: CD154 hyperinduces IL-6, IL-8, and MCP-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2262–8.
79. Kroll AJ, Kuwabara T. Dysthyroid ocular myopathy: anatomy, histology, and electron microscopy. *Arch Ophthalmol* 1966;76:244-7.
80. Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, Pitz S, Pfeiffer N, Kahaly GJ. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2011 Nov;118(11):2279-85.
81. Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T, et al. Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1194–9.
82. Zhao LQ, Wei RL, Cheng JW, et al. The expression of intercellular adhesion molecule-1 induced by CD40-CD40L ligand signaling in orbital fibroblasts in patients with Graves' ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4652–60.

83. Feldon SE, Park DJ, O'Loughlin CW, et al. Autologous T-lymphocytes stimulate proliferation of orbital fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:3913–21.
84. Koumas L, Smith TJ, Phipps RP. Fibroblast subsets in the human orbit: Thy-1+ and Thy-1- subpopulations exhibit distinct phenotypes. *Eur J Immunol* 2002;32:477–85.
85. Koumas L, Smith TJ, Feldon S, Blumberg N, Phipps RP. Thy-1 expression in human fibroblast subsets defines myofibroblastic or lipofibroblastic phenotypes. *Am J Pathol* 2003;163:1291-300.
86. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):142-50
87. Rundle FF. Management of exophthalmos and related ocular changes in Graves' disease. *Metabolism*. 1957;6(1):36-48.
88. Bartley GB. Rundle and his curve. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(3):356-8.
89. Kendall-Taylor P. Graves' Orbitopathy A Multidisciplinary Approach. 1st ed. Wiersinga WM, Kahaly GJ. Basel, Karger, 2007, pp 80.
90. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(1):45-50.
91. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21(2):168-99.
92. Bahn RS. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res*. 2015 Sep;47(10):773-8.
93. Dickinson J, Perros P: Controversies in the clinical evaluation of active thyroid associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clinical Endocrinology* 2001; 55, 283-303
94. Asman P: Ophthalmological evaluation in thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2003; 81: 437–448.
95. Dickinson AJ. Graves' Orbitopathy A Multidisciplinary Approach. 1st ed. Wiersinga WM, Kahaly GJ. Basel, Karger, 2007, pp 1-23.
96. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26.
97. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *European Journal of Ophthalmology* 2003; 148: 491-495
98. Mohaseb K, Linder M, Rootman J, Wilkins GE, Schechter MT, Dolman PJ, Singer J: Development and Validation of a Patient Symptom Questionnaire to Facilitate Early Diagnosis of Thyroid-Associated Orbitopathy in Graves' Disease. *Orbit*, 2008, 27:419–425
99. Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 725-727

100. 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(8):639-44.
101. Al-Bakri M, Rasmussen AK, Thomsen C, Toft PB. Orbital Volumetry in Graves' Orbitopathy: Muscle and Fat Involvement in relation to Dysthyroid Optic Neuropathy. *ISRN Ophthalmol*. 2014;(2):435276.
102. Rabinowitz MP, Carrasco JR. Update on advanced imaging options for thyroid-associated orbitopathy. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(4):385-92.
103. <http://emedicine.medscape.com/article/383412-overview> Imaging in Thyroid Ophthalmopathy
104. Coloma-González I, Mengual-Verdú E, Domínguez-Escribano JR, Hueso-Abancens JR. Somatostatin analogue treatment in Graves' ophthalmopathy: a case report. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Jan;82(1):51-4.
105. Kvetny J, Puhakka KB, Røhl L. Magnetic resonance imaging determination of extraocular eye muscle volume in patients with thyroid-associated ophthalmopathy and proptosis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(3):419-23.
106. Bijlsma WR, Mourits MP. Radiologic measurement of extraocular muscle volumes in patients with Graves' orbitopathy: a review and guideline. *Orbit*. 2006;25(2):83-91.
107. Szucs-Farkas Z, Toth J, Balazs E, Galuska L, Burman KD, Karanyi Z, Leovey A, Nagy EV. Using morphologic parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of Graves' ophthalmopathy: diameters, areas, or volumes? *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(4):1005-10.
108. Kirsch E, von Arx G, Hammer B. Imaging in Graves' orbitopathy. *Orbit*. 2009;28(4):219-25
109. Mayer E, Herdman G, Burnett C, Kabala J, Goddard P, Potts MJ. Serial STIR magnetic resonance imaging correlates with clinical score of activity in thyroid eye disease. *Eye* 2001;15:313–8.
110. Mayer EJ, Fox DL, Herdman G, Hsuan J, Kabala J, Goddard P, Potts MJ, Lee RW. Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease. *Eur J Radiol*. 2005;56(1):20-4.
111. Tachibana S, Murakami T, Noguchi H, Noguchi Y, Nakashima A, Ohyabu Y, Noguchi S. Orbital magnetic resonance imaging combined with clinical activity score can improve the sensitivity of detection of disease activity and prediction of response to immunosuppressive therapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocr J*. 2010;57(10):853-61.
112. Hoh, HB, Laitt RD, Wakely C, et al. The STIR sequence MRI in the assessment of extraocular muscles in thyroid eye disease. *Eye* 1994;8:506–10.
113. Just M, Kahaly G, Higer HP, Rösler HP, Kutzner J, Beyer J, Thelen M. Graves ophthalmopathy: role of MR imaging in radiation therapy. *Radiology*. 1991;179(1):187-90.
114. Kirsch EC, Kaim AH, De Oliveira MG, von Arx G. Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy--a pilot study at 1.5 T. *Neuroradiology*. 2010;52(2):91-7.

115. Politi LS, Godi C, Cammarata G, Ambrosi A, Iadanza A, Lanzi R, Falini A, Bianchi Marzoli S. Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in the evaluation of thyroid-associated orbitopathy: getting below the tip of the iceberg. *Eur Radiol.* 2014;24(5):1118-26.
116. Lennerstrand G, Tian S, Isberg B, Landau Högbeck I, Bolzani R, Tallstedt L, Schworm H: Magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy at different stages of the disease. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007; 85, 2, 192-201.
117. El-Kaissi S, Wall JR. Determinants of extraocular muscle volume in patients with graves' disease. *J Thyroid Res.* 2012;2012:368536.
118. Aviv RI, Miszkiel K. Orbital imaging: Part 2. Intraorbital pathology. *Clin Radiol.* 2005;60(3):288-307.
119. Ettl A, Zwrtek K, Daxer A, et al. Anatomy of the orbital apex and cavernous sinus on high-resolution magnetic resonance images. *Surv Ophthalmol.* 2000;44(4):303-23.
120. Lee JS, Lim DW, Lee SH, et al. Normative measurements of Korean orbital structures revealed by computerized tomography. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2001;79:197-200.
121. Shen S, Fong KS, Wong HB, et al. Normative measurements of the Chinese extraocular musculature by high-field magnetic resonance imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):631-6.
122. Jensen AL, Harder I. The impact of bodily change on social behaviour in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Scand J Caring Sci.* 2011;25(2):341-9.
123. Egle UT, Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Batke J, Best J, Rothenbacher M. The relevance of physical and psychosocial factors for the quality of life in patients with thyroid-associated orbitopathy (TAO). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107 Suppl 5:S168-71.
124. Kashkouli MB, Heidari I, Pakdel F, Jam S, Honarbakhsh Y, Mirarmandehi B. Change in quality of life after medical and surgical treatment of graves' ophthalmopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2011;18(1):42-7.
125. Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26(3):359-70
126. Estcourt S, Quinn AG, Vaidya B. Quality of life in thyroid eye disease: impact of quality of care. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):649-55.
127. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism* 2007; 3: 396-404.
128. Son BJ, Lee SY, Yoon JS. Evaluation of thyroid eye disease: quality-of-life questionnaire (TED-QOL) in Korean patients. *Can J Ophthalmol.* 2014;49(2):167-73.
129. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26:371-379
130. Sisti E, Menconi F, Leo M, Profilo MA, Mautone T, Mazzi B, Rocchi R, Latrofa F, Nardi M, Vitti P, Marcocci C, Marinò M. Long-term outcome of Graves' orbitopathy following high-dose intravenous glucocorticoids and orbital radiotherapy. *J Endocrinol Invest.* 2015 Jun;38(6):661-8.

131. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 3562–3567.
132. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 26: 5–16.
133. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1557–1562.
134. Zhu W, Ye L, Shen L, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):1999-2007.
135. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al, for the European Group on Graves' Orbitopathy. 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: 4454–4463
136. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(2):320-32.
137. Sánchez-Ortiga R, Moreno-Pérez O, González Sánchez V, Arias Mendoza N, Mauri Dot M, Alfayate Guerra R, López Macia A, Picó Alfonso A. Treatment of Graves' ophthalmopathy with high-dose intravenous methylprednisolone: a comparison of two dosing regimens. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(3):118-22.
138. Aktaran S, Akarsu E, Erbađci I, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 2007; 61:45–51
139. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral glucocorticoid monotherapy in Graves' orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 5234–5240.
140. Marcocci C, Watt T, Altea MA, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Orgiazzi J, Bartalena L; European Group of Graves' Orbitopathy. Fatal and non fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):247-53
141. Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ. Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34:876-80.
142. Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):325-37.
143. van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, Mourits MP. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 229–237.

144. Gursoy A, Cesur M, Erdogan MF, Corapcioglu D, Kamel N. New-onset acute heart failure after intravenous glucocorticoid pulse therapy in a patient with Graves' ophthalmopathy. *Endocrine* 2006; 29: 513–516
145. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2007; 17:357–362
146. Weissel M, Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid disease. *Thyroid* 2000; 10:521
147. Lendorf ME, Rasmussen AK, Fledelius HC, Feldt-Rasmussen U. Cardiovascular and cerebrovascular events in temporal relationship to intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with severe endocrine ophthalmopathy. *Thyroid* 2009; 19:1431–1432
148. Miśkiewicz P, Kryczka A, Ambroziak U, Rutkowska B, Głównczyńska R, Opolski G, Kahaly G, Bednarczuk T. Is high dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with Graves' orbitopathy safe? *Endokrynol Pol.* 2014; 65(5):402-13.
149. Marinó M, Morabito E, Brunetto MR et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004; 14: 403–406.
150. Salvi M, Vannucchi G, Sbrozzi F et al. Onset of autoimmune hepatitis during intravenous steroid therapy for thyroid associated ophthalmopathy in a patient with Hashimoto's thyroiditis: case report. *Thyroid* 2004; 14: 631–634.
151. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GR et al. Selenium and the course of Graves' orbitopathy. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364: 1920–1931.
152. Watt T, Cramon P, Bjorner JB, Bonnema SJ, et al. Selenium supplementation for patients with Graves' hyperthyroidism (the GRASS trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:119.
153. Ruchała M, Sawicka-Gutaj N. Advances in the pharmacological treatment of Graves' Orbitopathy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016 Mar 11
154. Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol.* 2014 Apr 18;7(2):365-75.
155. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U et al. Cyclosporin and prednisone vs. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *European Journal of Clinical Investigation* 1986; 16: 415–422.
156. Prummel MF, Mourits MP, Berghout L et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine* 1989; 321: 1353–1359.
157. Bartalena L, Lai A, Compri E et al. Novel immunomodulating agents for Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 2008; 24: 251–256.
158. Bartalena L. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(2):149-52.

159. Dickinson, A.J., Vaidya, B., Miller, M. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004; 89, 5910–5915.
160. Coloma-González I, Mengual-Verdú E, Domínguez-Escribano JR, Hueso-Abancens JR. Somatostatin analogue treatment in Graves' ophthalmopathy: a case report. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2007 Jan;82(1):51-4.
161. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye* 2005; 19: 1286–1289.
162. Khanna D, Chong KK, Afifiyan NF, Hwang CJ, Lee DK, Garneau HC, Goldberg RA, Darwin CH, Smith TJ, Douglas RS. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(1):133-139.e2.
163. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):432-41.
164. Salvi M, Vannucchi G, Campi I et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti- CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *European Journal of Endocrinology* 2007; 156: 33–40.
165. Baldeschi L. Orbital decompression. In Wiersinga WM & Kahaly GJ (eds.). *Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach – questions and answers*. 2nd, revised version. Basel: Karger, 2010, pp. 171–188.
166. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and Thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 59–64.
167. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2007;21(9):1135-45.
168. Salvi M & Currò N. Management of mild Graves' orbitopathy. In Wiersinga WM & Kahaly GJ (eds.). *Graves' orbitopathy. A multidisciplinary approach – questions and answers*. 2nd, revised version. Basel: Karger, 2010, pp. 111–119.
169. Bartalena L. Graves' orbitopathy: imperfect treatments for a rare disease. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):259-69.
170. Wiersinga WM, Prummel MF & Terwee CB. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004; 27: 259–264.
171. Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management. *Eye (Lond)*. 2013; 27(3):308-19
172. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P et al. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2005; 63: 323–328.
173. Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92:477-588.
174. Higashiyama T, Nishida Y, Morino K, et al. Use of MRI signal intensity of extraocular muscles to evaluate methylprednisolone pulse therapy in thyroid-associated ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2015 Mar;59(2):124-30.

175. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 2012 Mar;96(2):311-28.
176. Bahn R. High-dose intravenous glucocorticoid therapy for Graves' ophthalmopathy: where are we now? *Thyroid.* 2012 Jan;22(1):1-2.
177. Wiersinga WM. Graves' orbitopathy: Management of difficult cases. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Dec;16(Suppl 2):S150-2.
178. http://www.eugogo.eu/_downloads/clincial_evaluation/GO_QOL_GR.pdf
179. 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 radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:853–860
180. Nardi M, Pinchera A Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3562–3567
181. Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, Tiu SC. Combined orbital irradiation and systemic glucocorticoids compared with systemic glucocorticoids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J* 2005; 11:322–330.
182. Marino M, Morabito E, Altea MA, Ambrogini E, Oliveri F, Brunetto MR, Pollina LE, Campani D, Vitti P, Bartalena L, Pincherla A, Marcocci C. Autoimmune hepatitis during intravenous glucocorticoid pulse therapy for Graves' ophthalmopathy treated successfully with glucocorticoids themselves. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:280–284.
183. 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.
184. 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 Aug;94(8):2708-16.
185. Bailey CC, Kabala J, Laitt R, et al. Magnetic resonance imaging in thyroid eye disease. *Eye* 1996; 10:617–9.
186. Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N, et al. Extraocular muscles in Graves ophthalmopathy: usefulness of T2 relaxation time measurements. *Radiology* 1994; 190: 857–62.
187. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(2):107-18.
188. Rodríguez-González N, Pérez-Rico C, López-Para Giménez R, et al. Short-tau inversion -recovery (STIR) sequence magnetic resonance imaging evaluation of orbital structures in Graves' orbitopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2011 Nov;86(11):351-7.
189. Tortora F, Cirillo M, Ferrara M, Belfiore MP, Carella C, Caranci F, Cirillo S. Disease Activity in Graves' Ophthalmopathy: Diagnosis with Orbital MR Imaging and Correlation with Clinical Score. *Neuroradiol J.* 2013; 26:555-64.

190. Tortora F, Prudente M, Cirillo M, et al. Diagnostic accuracy of short-time inversion recovery sequence in Graves' Ophthalmopathy before and after prednisone treatment. *Neuroradiology*. 2014 May;56(5):353-61.
191. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;26(3):371-9.
192. Leo M, Mautone T, Ionni I et al. Variables affecting the long term outcome of graves' orbitopathy following high dose intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients not treated with orbital radiotherapy. *Endocr Pract*. 2016 Jun 30.
193. Nishida Y, Tian S, Isberg B, et al. MRI measurements of orbital tissues in dysthyroid ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:824–831.
194. Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, et al. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:223–227.