

## Oftalmološke manifestacije kod Basedovljeve bolesti

**Miladin Štriga, Veronika Trčak-Ocvirek  
i Zlatko Balog**

Klinika za očne bolesti, Zagreb i  
Očni odjel Opće bolnice Osijek

Prethodno priopćenje  
UDK 617.7-002:616.441  
Prispjelo: 22. travnja 1989.

Endokrina oftalmopatija je autoimuna bolest s genetskom predispozicijom i manifestira se polimorfnom kliničkom slikom. Danas se smatra da je ona inflamatorna bolest, naročito okulomotornih mišića na koju se nastavlja dominirajuća fibroza. Evolucija bolesti je nepredvidiva s povoljnom i nepovoljnom prognozom, te komplikacijama do maligne egzoftalmije s oštećenjem funkcije vida, tim više što je bolest uglavnom bilateralna.

Ehografija i kompjutorizirana tomografija obično rješavaju dijagnostički problem. Patogeneza bolesti, premda je danas bolje poznata, još uvijek ima nejasnih područja, pa postoje brojne hipoteze koje ne treba potcijeniti.

Liječenje je medikamentozno, eventualno kirurško uz aplikaciju radioterapije i primjenu oftalmološko-ortoptičkog tretmana. Potrebna je nužna suradnja oftalmologa i endokrinologa, jer već sam naziv *endokrina oftalmopatija* podrazumijeva multidisciplinarnu koncertaciju.

**Ključne riječi:** Gravesova bolest, očne manifestacije

Oftalmološke manifestacije Basedovljeve bolesti poznate su više od 150 godina. Charles de Saint-Yves je 1722. godine prvi opisao slučaj maligne egzoftalmije. Povezanost između egzoftalmusa i štitne žlijezde otkrio je krajem 18. stoljeća Parry.<sup>24</sup> Prve opise sindroma »gušavost — egzoftalmus«<sup>25</sup> dugujemo Gravesu (1835)<sup>13</sup> i Basedowu (1840)<sup>2</sup> koji su već smatrali da protruzija oka nastaje zbog hipertrofije orbitalnog tkiva. Pojam Basedovljeve oftalmopatije još je diskutabilan, a patogeneza je nejasna pa zbog patofiziološke neodređenosti predlagani su i drugi nazivi za ovu bolest, kao: egzoftalmija, endokrina oftalmopatija, disimunitetna oftalmopatija. Danas je prevladalo mišljenje da je M. Basedow autoimunoj karaktera prema nekim orbitalnim strukturama, prvenstveno prema okulomotornim mišićima. Vjerojatno genetska predispozicija utječe na stimulaciju limfocita i autoimune reakcije. U prilog tome govori učestalost HLA B<sub>35</sub> i HLAD R<sub>3</sub> i deficit limfocita T supresora.<sup>27,28</sup>

Iako je razvitak kompjutorizirane tomografije i ehografije uveliko poboljšao dijagnozu, prognoza bolesti još je uvijek veoma raznolika i često nepredvidiva. Klinička slika je raznovrsna, a intenzitet bolesti određuje prognozu koja ovisi o posljedicama nakon završetka njezine evolucije.

Liječenje predstavlja glavni problem endokrine oftalmopatije zbog slabog poznavanja patogenetskog mehanizma i kliničkog polimorfizma.

### Klinička slika

Oftalmološka klinička slika endokrine oftalmopatije katkada se otkriva tijekom očnog pregleda koji traži endokrinolog u okviru kompletiranja Basedovljeve bolesti, ali sistematska oftalmološka obrada još je uvijek relativno rijetka. Pažnju endokrinologa tek privlače diskretne estetske promjene, manji funkcionalni poremećaji i suženje. Egzoftalmus, kao najznačajniji simptom, redovito dovodi bolesnika na konzultaciju.

Sliku hipertireoze tvore klinički znakovi karakteristični za endokrinu oftalmopatiju, a to su:

- egzoftalmus
- palpebralni znakovi:
  - a) retrakcija gornje vjede
  - b) okulo-palpebralna asinergija
- poremećaj okulomotorike
- ostali oftalmološki znakovi.

*Egzoftalmus* se otkriva preciznim mjerenjem Hetelovim egzoftalmometrom. Prosječna izbočenost očne jabučice iznosi 16,9 mm. Vrijednosti veće od 20,5 mm predstavljaju u 95% vjerojatnosti patološko stanje.<sup>31</sup> Razlika između oba oka ne smije biti veća od 1 mm nema anizotropije. Nenormalna protruzija susreće se u 30% Basedovljeve bolesti, i to obostrano u 80% slučajeva, ali često asimetrično do te mjere da se čini nenormalnom. Potpuna unilateralnost je relativno rijetka i u stvari odgovara početnim oblicima protruzije pa se često teško zapaža.

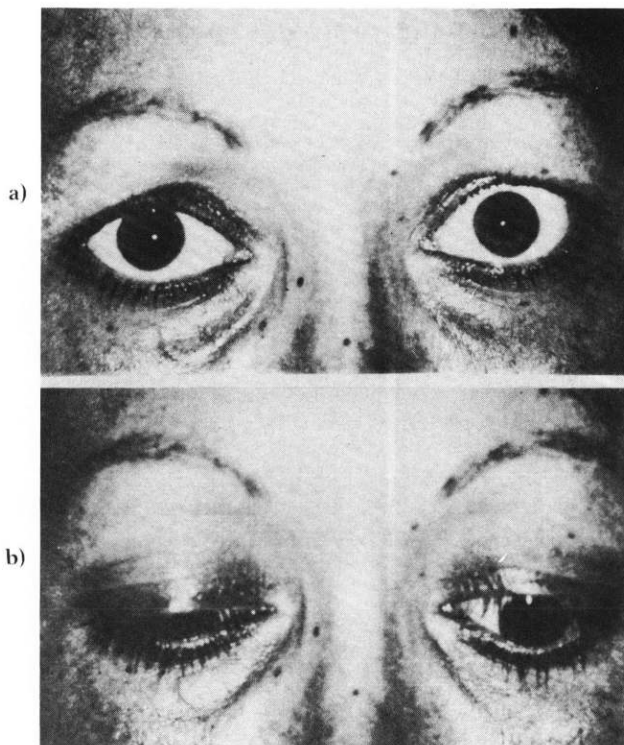
*Palpebralni znakovi* su praktički konstantni, bilateralni, ali često asimetrični. U kliničkoj slici dominiraju dva temeljna znaka: retrakcija gornje vjede i okulo — palpebralna asinergija uz brojne ostale manje izražene anomalije.

**Retrakcija gornje vjede** (Dalrympleov znak) može biti različitog intenziteta i manifestira se u proširenom vjednom rasporku, tako da se vidi otkrivena bjeloočnica iznad gornjeg ruba limbusa rožnice. Prema klasičnom mišljenju retrakcija se pripisuje hiperaktivitetu Müllerovog mišića stimulacijom simpatikusa kojima je on inerviran. Potencijalizacija kateholamina hormonima tireoidne žlijezde moglo bi se protumačiti kod hipertireoze. Međutim, mogućnost retrakcije vjede u eutireoze i hipotireoze, zatim njeno perzistiranje u snu, u općoj i retrobulbarnoj anesteziji, suprotstavlja se ovoj hipotezi.<sup>27</sup> Čini se da su u početku celularna infiltracija, a zatim kasnije nastala retraktibilna fibroza levatora gornje vjede, odgovorni za to, kako pokazuju patoanatomske studije (slika 1a).

**Okulopalpebralna asinergija** (v. Graefev znak) je pojava kada gornja vjeda sa zakašnjenjem slijedi pokrete očne jabučice pri pogledu prema dolje, ili ne slijedi nikakav pokret gornje vjede (slika 1b).

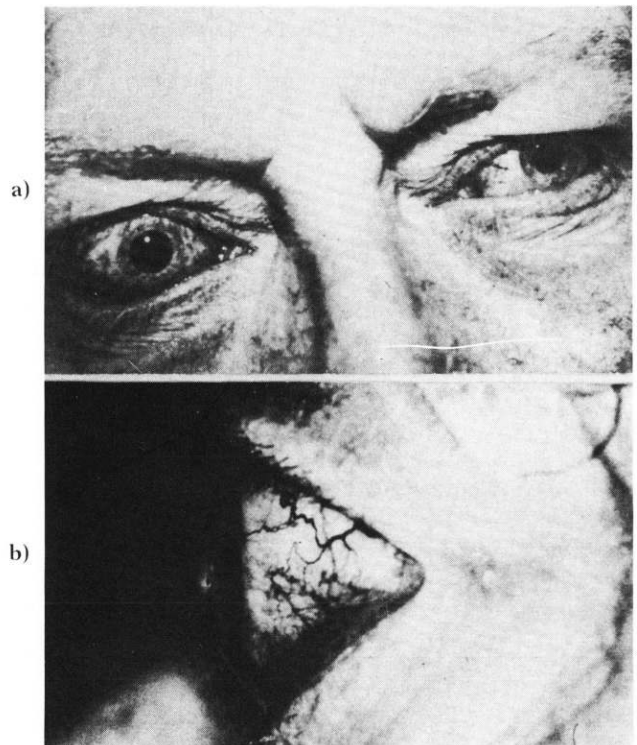
**Ostali palpebralni znakovi** su sporedni, a stvaraju vjedni nabor, edem gornje vjede, žmirkanje i podrhtavanje vjeda, rijetko treptanje vjeda (Stellwag) i drugo.

*Okulomotorika* je u početku bolesti uglavnom normalna ili su izražene diskretne promjene, naročito pri pogledu prema gore. Također je u početku bolesti primjetljiva insuficijencija konvergencije (Moebiusov znak).<sup>27</sup> U slučaju loše liječene i dekompenzirane hipertireoze nastaju kasnije na okulomotornim mišićima dramatične kliničke komplikacije.



SLIKA 1.

- a) Unilateralna retrakcija gornje vjeđe bez egzoftalmusa (Dalrympleov znak)  
b) Okulo — palpebralna asinergija pri pogledu prema dolje (v. Graefev znak)



SLIKA 2.

- a) M. Basedow s jednostranim egzoftalmusom i rektakcijom gornje vjeđe desnog oka  
b) Egzoftalmus, rektakcija gornje vjeđe, hemoza i vazodilatacija konjunktivalnih krvnih žila

Ostali oftalmološki znakovi su brojni, a pojavljuju se u obliku hemoze, suhoće spojnice i u obliku konjunktivalne vazodilatacije očne jabučice na mjestu insercije okulomotornih mišića (slika 2a, 2b). Zatim se opisuje keratitis funtata superficialis, obično povezan sa suhoćom oka ili lagoftalmusom. Intraokularni tlak je normalan, ali njegovo povećanje pri pogledu prema gore više od 2 do 3 mm nastaje kod Basedovljeve oftalmopatije, što je konstantna pojava kod egzoftalmusa.<sup>10, 11</sup> Na fundusu katkada se vidi nježna zamagljenost papile vidnoga živca. Kako su opisane promjene u početku minimalne, može se dogoditi da ne budu prepoznate ako ih se ne traži i ispituje sistematski.

#### M. Basedow i egzoftalmija

Izvjestan broj kliničkih znakova kod endokrine egzoftalmije ima pejorativnu prognostičku vrijednost i dovodi do teških komplikacija kroz kratko vrijeme. To su protruzije očne jabučice preko 25,0 mm koje su konstantne i nepromjenjive, zatim lagoftalmus s keratitisom, oštećenje okulomotorike s diplopijom te umanjenje vidne oštine ili pojava papilarnog edema. U tom slučaju uvijek je važno povezati egzoftalmiju s Basedovljevom bolešću. Dok prisutnost bilateralnog egzoftalmusa uglavnom omogućuje postavljanje dijagnoze, unilateralna endokrina egzoftalmija dolazi samo u 20% slučajeva<sup>5</sup> što može predstavljati dijagnostičke poteškoće.

Svakako su važni neki ekstraokularni znakovi za ovu bolest, pa je potrebno kod svake protruzije sistematski ispitati: anamnezu zbog eventualnih prethodnih slučajeva autoimunih bolesti u obitelji, a u bolesnika pojavu gušavosti, postojanje pretibijalnog miksedema, tehikardije, palpitaciju, drhtanje, mršavljenje kod povećanog apetita, termofobiju i dijareju.

Međutim, slika eutireoze, ili čak hipotireoze, sasvim je moguća i zbog njih se ne smije odbaciti mogućnost postojanja Basedovljeve bolesti.

U diferencijalnoj dijagnozi kod bilateralnog egzoftalmusa treba etiološki isključiti sve bolesti prikazane u tablici 1. na temelju kliničkih, laboratorijskih, radioloških i ultrasonografskih pretrga<sup>19</sup> (tablica 1).

TABLICA 1.

#### ETIOLOGIJA BILATERALNOG EGZOFTALMUSA

- Basedovljeva bolest, Hashimotov tiroiditis
- Inflammatory pseudotumor
- Orbitalni miositis
- Sarkoidoza
- Orbitalne metastaze, limfomi
- Orbitalni cellulitis, sifilis, parazitoze
- Amiloidoza
- Wegenerova bolest, nodularni periarteritis
- Eozinofilni granulom

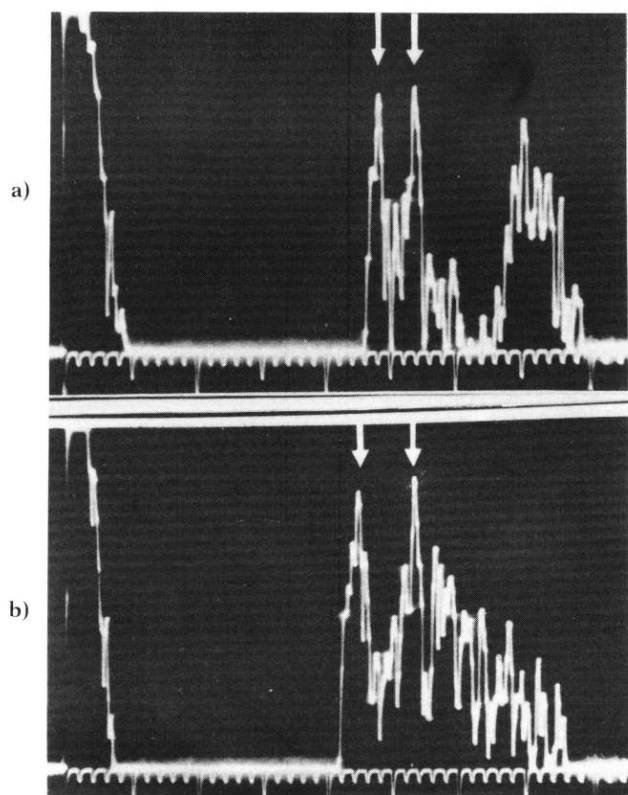
#### Komplementarne pretrage

Neke pretrage moraju biti sistematske i njihova relativna neškodljivost omogućuje da su ponovljive kao ultrasonografija, komputorizirana tomografija i magnetska nuklearna rezonancija (MNR).

Dругu skupinu čine specijalizirani pregledi, naročito za otkrivanje okulomotornih i neuroloških komplikacija, a treću skupinu tvore laboratorijske pretrage za ispitivanje biološke funkcije štitnjače.

Ehografija danas ima nezanemarivo mjesto u slučaju endokrine oftalmopatije jer otkriva anomalije u najranijem stadiju bolesti.<sup>7, 33</sup>

Metodom »B« scana otkriva se osnovni znak u obliku zadebljanja okulomotornih mišića, predominantno u njihovom stražnjem dijelu, a pošteđuje mjesto njihove insercije.



SLIKA 3.

Ultrasonografska biometrija mišića (»A« scan):  
a) Strelice pokazuju normalnu debljinu mišića (3 mm)  
b) Basedovljeva bolest, strelice pokazuju zadebljanje mišića od 5 mm

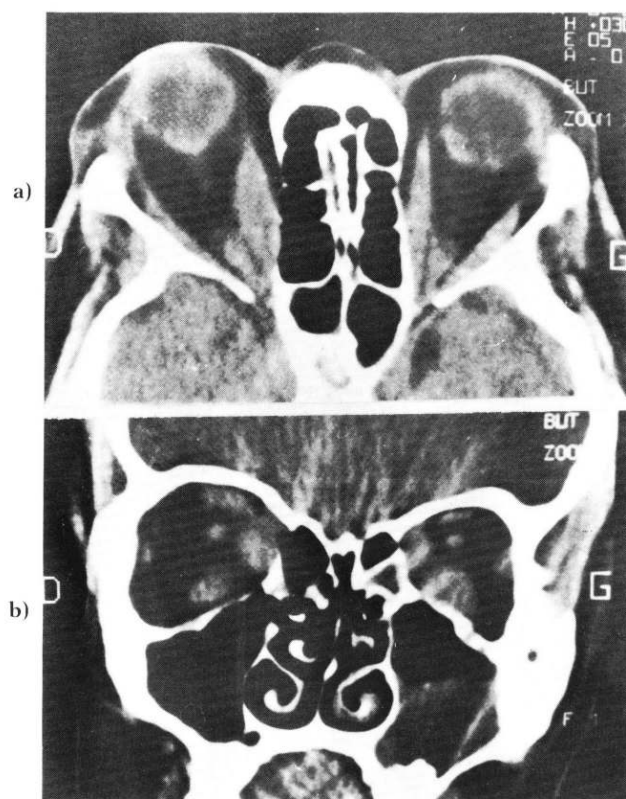
Infiltracija je bilateralna u 90% slučajeva i prvenstveno zahvaća gornje i donje mišiće. Zatim pokazuje proširenje vidnog živca, zadebljanje žilnice, nepravilni izgled stražnje granice orbitalnog masnog tkiva<sup>5</sup> i infiltraciju suzne žlijezde. Konačno ova metoda isključuje tumore orbite i mišića.

Metoda »A« scan je dopunska prethodnoj, jer samo ona omogućuje biometrijsko mjerenje debljine mišića, koje se može također susresti i kod drugih bolesti (miositis, inflamatorni tumori ili pseudotumori), ali daje neke karakteristike M. Basedowa kao stupanj heterogenosti mišića<sup>22</sup>, zahvaćenost korpusa mišića uz poštećenost insercije njihovih tetiva i bilateralnost anomalija. Evolucijom bolesti infiltracija se može pojačavati i suprotno regresirati u slučajevima remisije ili pojave muskularne fibroze, što može proizvesti izvjesne dijagnostičke probleme. Vidni živac može također biti infiltriran, naročito u slučajevima neuropatije,<sup>23</sup> što ima pejorativnu prognostičku vrijednost jer najavljuje ubrzo smanjenje vidne oštine (slika 3a, 3b).

Kombinirana »A« i »B« ultrasonografija naročito pomaže kod unilateralnog egzoftalmusa i eutireoza,<sup>8</sup> a ima prednost jer je neškodljiva i ponovljiva metoda.

Kompjutorizirana tomografija (tomodensitometrija) omogućuje izvanredno precizno proučavanje anatomije orbitalne šupljine, a postiže se naročita dijagnostička korist kod unilateralnih i asimetričnih egzoftalmusa. Osim toga, omogućuje istraživanje stražnjeg dijela orbite, posebno dubokih segmenata okulomotornih mišića i vidnog živca.

Dva plana presjeka su bitna za korektno ispitivanje sadržaja očne duplje: prednji frontalni plan i koronarni neuroptički plan prema Cabonis i Salvolini<sup>25</sup> pomoću kojih se ocjenjuje stupanj egzoftalmusa mjerenjem okuloorbitalnog indeksa (OOI). Odnos dužine vanjskog prebikantalnog očnog segmenta i dužine očne jabučice daje okuloorbitalni indeks (OOI).



SLIKA 4.

Kompjutorizirana tomografija:  
a) Zadebljanje mišića predominantno na stražnjem segmentu desne orbite  
b) Koronarni presjek pokazuje bilateralno zadebljanje okulomotornih mišića, osim temporalnog rektusa desnog oka i superiornog rektusa lijevog oka, te normalni vidni živac obostrano

Opisana su tri stadija egzoftalmusa:

- Stadij I. — obična protruzija gdje je OOI između 80 i 100
- Stadij II. — tangencijalna protruzija — OOI iznosi 100
- Stadij III. — egzorbitizam (maligni egzoftalmus) — OOI veći od 100

Kompjutorizirana tomografija isključuje intraorbitalne ekspanzivne procese, prikazuje zadebljanje okulomotornih mišića obično gornjeg i donjeg od 1 mm na više, povećanje volumena masnog orbitalnog tkiva (edem), zadebljanje ovojnice vidnog živca (kompresija na vrhu očne duplje) i pravilnu inkurvaciju etmoidalne stijenke zbog pritiska orbitalnog sadržaja (maligni egzoftalmus).

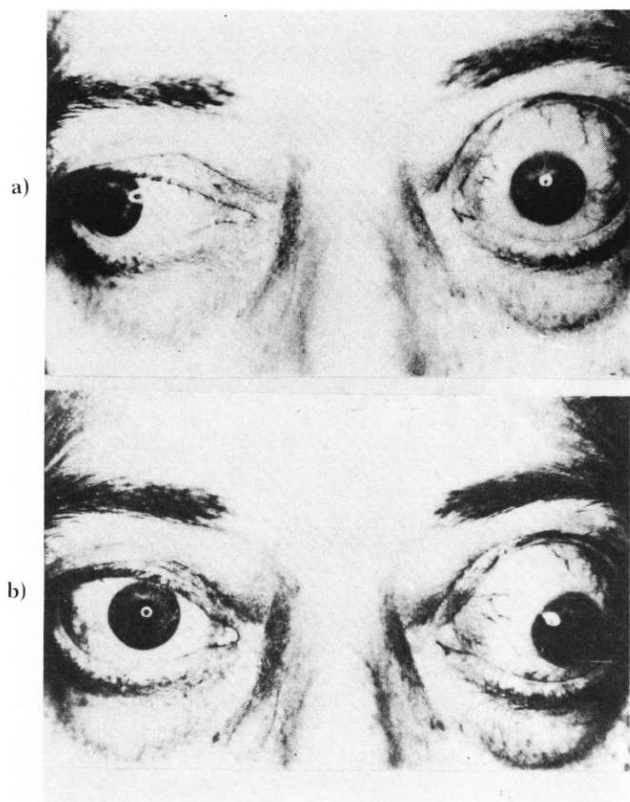
Sve ove morfološke anomalije, otkrivene tomodensitometrijom, skupila je Nancy Newman<sup>17, 22</sup> i dala klasifikaciju pod nazivom GEMEN:

- G: orbitalno masno tkivo (graisse orbitaire) od 0 do 1
- E: egzoftalmus od 0 do 3
- M: mišić od 0 do 4
- E: etmoid (deformiranost) od 0 do 1
- N: vidni živac (nefr optique) od 0 do 1.

Ako je oboljenje bilateralno, dodaju se još tri poena, a maksimalni zbroj iznosi 23 poena.

Magnetska nuklearna rezonancija (MNR) ima prednosti prema »A« i »B« slici jer nema zračenja, postoji veća profinjenost slike, a koronarni presjeci izvode se bez premještanja glave bolesnika. Međutim, MNR ne otkriva druge anomalije niti više anomalija koje je već pokazala kompjutorizirana tomografija.





SLIKA 5.

- a) Unilateralni maligni egzoftalmus, jaka palpebralna retraktacija i oftalmoplegija lijevog oka  
b) Isti bolesnik s totalnom blokadom lijevog oka (oftalmoplegija)

Paraklinička pojava odraza egzoftalmije može biti okulomotorna i neurološka.

Okulomotorna pojava se manifestira u parezi/paralizi jednog ili više mišića (diplopija), što se otkriva Lancasterovim testom ili testom prisilne dukcije koja omogućuje razlikovanje paralize nekog okulomotornog mišića od fibroze njegovog antagoniste.

Neurološka pojava prikazuje se u smanjenju vida i papilarnom edemu, a stupanj oštećenja ocjenjuje se fluoresceinskom angiografijom, ispitivanjem evociranih vidnih potencijala (VEP).

Laboratorijske pretrage štitnjače sprovode se standardnim ispitivanjem hormona  $T_3$  i  $T_4$ , TSH, TRH u prisutnosti autoantitireoglobulinskih i antimikrosomskih antitijela, te prisutnost antigena HLA  $A_1B_8$  i HLA  $D_{R3}$ .

Ocjenjivanje subpopulacije limfocita monoklonalnim antitijelom pokazuje jasno povećanje odnosa limfocita T helper/supresor ( $OKT_4/OKT_8$ ).<sup>27, 28</sup>

### PATOFIZIOLOGIJA

Prema najnovijim radovima ipak se čini da je endokrina oftalmopatija svakako povezana s autonomnom autoimunom bolešću koja djeluje na neke orbitalne strukture, naročito na okulomotorne mišiće, deponiranjem imunih kompleksa sastavljenim od antitireoglobulinskih autoantitijela i od tireoglobulina.<sup>15, 16, 20</sup>

Veći broj studija<sup>31, 32</sup> otkriva aktiviranje limfocita protiv antigena štitnjače kod Basedovljeve bolesti. Prema drugoj hipotezi, prisutnost imunokompleksa bila bi vezana na njihovu limfatičnu migraciju od štitnjače. Intervencija hipofizarnih faktora također se spominje u literaturi.<sup>6, 9</sup>

Mehanizam autoimunizacije je hipotetska i vjerojatno je genetska predispozicija odlučujuća, jer se antigeni HLA  $A_1B_8$ <sup>27</sup> i naročito HLA  $D_{R3}$ <sup>26</sup> susreću češće kod M. Basedow. Faktori »upaljivači« reakcije imuniteta još su uvijek nepoznati, a moglo bi se raditi o virusnom podrijetlu, receptoru TSH, ili o kvantitativnom ili funkcionalnom deficitu limfocita T-supresora.<sup>12</sup>

Fiksacija ovih antitijela na okulomotorne mišiće je odgovorna za njihovu inflamatornu reakciju.<sup>30</sup> Limfociti T, aktivirani ovim antigenom, vjerojatno stimuliraju sa svoje strane sintezu antitijela pomoću limfocita B.<sup>18, 20, 21, 30</sup> Limfociti privlače fibroblaste i stimuliraju proizvodnju kolagena i mukopolisaharida, čija je povećana higroskopska moć odgovorna za intersticijalni edem.<sup>31</sup> U daljnjoj evoluciji ekzudativna reakcija nastavlja se u progresivnu fibrozu okulomotornih mišića i konačno dovodi do atrofije vidnog živca.<sup>31, 32</sup>

### Evolucija

Redovitim kliničkim kontrolama evolucija bolesti može biti povoljna u slučajevima kada se ona sporo razvija. Slabo su izraženi oftalmološki simptomi kada nastaje regresija retraktacije gornje vjede i okulopalpebralne asinerigije (50–60%),<sup>14</sup> ali egzoftalmus rijetko regredira u potpunosti. Potrebne su ultrasonografske kontrole svakih šest mjeseci, a scanera jedanput godišnje.

Nepovoljna evolucija ednokrine oftalmopatije daje sliku malignog egzoftalmusa (2 do 12%) koji u 80% napada muškarce, što je u suprotnosti s uobičajenom predominacijom oftalmopatije u žena (6 do 8 žena na jednog muškarca).<sup>12</sup>

Egzoftalmus je uglavnom bilateralan, često monstruozan i ireduktibilan, popraćen neuropatijom okulomotora, papilarnim edemom, atrofiom vidnog živca, miopatijom od jednog mišića do oftalmoplegije, sekundarnim glaukomom, fibrozom očnih mišića, mutninama rožnice, ektropijumom, bilateralnom kataraktom (kortiko-terapija) i psihogenim smetnjama zbog estetskih oštećenja, osobito u mladim ženama.

### Liječenje

Liječenje endokrine oftalmopatije je medikamentozno, eventualno kirurško uz aplikaciju radioterapije i primjenu oftalmološko-ortoptičkog tretmana.<sup>29</sup> Stoga je potrebna i nužna suradnja oftalmologa i endokrinologa, jer već sam naziv *endokrini oftalmopatija* podrazumijeva multidisciplinarnu koncertaciju.

### ZAKLJUČCI

1. Endokrini oftalmopatija je autoimuna bolest, s genetskom predispozicijom i polimorfno kliničkom slikom.
2. Inflamatorna bolest orbite, naročito okulomotor, koju slijedi dominirajuća fibroza.
3. Evolucija bolesti je nepredvidiva, s povoljnom ili nepovoljnom prognozom i komplikacijama do maligne egzoftalmije.
4. Ultrasonografija i CT obično rješavaju dijagnostički problem.
5. Postoje brojne hipoteze o patogenezi i nisu za odbaciti.
6. Liječenje je medikamentozno, kirurško, radioterapijsko uz ortoptičko-pleoptički tretman.
7. Potrebna je nužna suradnja oftalmologa i endokrinologa, jer već sam izraz *endokrini oftalmopatija* podrazumijeva multidisciplinarnu koncertaciju.

### LITERATURA

1. Apers RC, Oosterhuis JA, Bierlaagh JMM. Indications and results of prednisone treatment in thyroid ophthalmopathy. *Ophthalmologica* 1976; 173:163–7.
2. Von Basedow CA. Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschr Ges Heilk* 1840; 6:197–208.
3. Cabanis EA, Haut J, Iba-Zizen MT, Palacin JJ, Porret G, Laplaud O, Guillaumat L. Exophthalmometrie tomodensitometrique et biometrie TDM oculo-orbitaire. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1980; 80:63–6.
4. Cabanis EA, Iba-Zizen MT, Guillaumat L, Schaison G, Fellous JC, Palacin JJ. Diagnostic tomodensitometrique des exophthalmies basedowiennes. *Bull Men Soc Fr Ophthalmol* 1980; 91:263–77.

5. Coleman DJ, Jack RL, Franzen LA, Werner SC. High resolution B-scan ultrasonography of the orbit. *Arch Ophthalmol* 1972; 89:465-71.
6. Dobyns BM, Steelman SL. The thyroid stimulating hormone of the anterior pituitary as distinct from the exophthalmos producing substance. *Endocrinology* 1953; 52:705-11.
7. Forrester JV, Sutherland GR, Mac Dougall IR. Dysthyroid ophthalmopathy: orbital evaluation with B-scan ultrasonography. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45:221-4.
8. François J, Goes F. Ultrasonographie dans l'exophtalmie unilatérale. *Ann Oculist (Paris)* 1977; 210:357-68.
9. Furth ED, Becker DV, Ray BS, Kane JW. Appearance of unilateral infiltrative exophthalmos of Graves' disease after the successful treatment of the same process in the contralateral eye by apparently total surgical hypophysectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22: 518-24.
10. Gambelin GT, Galentine PG, Eil C. Intraocular pressure and thyroid disease. The eye and orbit in thyroid disease. Gorman CA, ed. New-York: Raven Press 1984; 155-64.
11. Gambelin GT, Harper DG, Galentine PG, Buck DR, Chernow B, Eil C. Prevalence of increased intraocular pressure in Graves' disease. Evidence of frequent subclinical ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1983; 308:420-4.
12. Gastaud P, Harter M, Baudouin CH, Brucker F. Les manifestations ophtalmologiques de la maladie de Basedow. Conférences Lyonnaises d'ophtalmologie. Lyon: Laboratoires H. Faure, No 166, 1987.
13. Graves RJ. *London Med Surg J*. 1835; 7:516-21.
14. Guendry JL. Problèmes diagnostiques et physiopathologiques soulevés par l'exophtalmie basedovienne unilatérale stricte (a propos de 6 cas). Rouen: These Medicine, 1981.
15. Hultnagel JJ, Hickey WF, Cobbs WH, Jakobics FA, Iwamoto T, Eagle RC. Immunohistochemical and ultrastructural studies on the exenterated orbital tissue of a patient with Graves' disease. *Ophthalmology* 1984; 91:1411-9.
16. Kiess JP, Medhi SQ. Cell mediated lysis of lipid vesicles containing eye muscle protein. Implications regarding pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Proc Natl Acad Sci* 1979; 76:2003-7.
17. Le Rebellier MI, Aron-Rosa D, Saracco JB, Cabanis EA, Guibert-Trainier F, Ridings B, Vignaud J. Tomodensitometrie en pathologie oculo-orbitaire. *Bull Soc Ophthalmol Fr*. Rapport annuel, 1982.
18. Mahieu, P, Winand R. Demonstration of delayed hypersensitivity to retrobulbar and thyroid tissues in human exophthalmos. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 1090-2.
19. Mottow — Lippa L, Jakobics FA, Smith M. Idiopathic inflammatory orbital pseudotumor in childhood. *Ophthalmology* 1981; 88:565-74.
20. Mulin BR, Levinson RE, Friedman A, Henson DE, Winand RJ, Kohn LD. Delayed hypersensitivity in Graves' disease and exophthalmos. Identification of thyroglobulin in human orbital muscle. *Endocrinology* 1977; 100:351-66.
21. Munro RE, Lamki L, Row VT, Volpe R. Cell mediated immunity in the exophthalmos of Graves' disease as demonstrated by the migration inhibition factor (MIF) test. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37:286-92.
22. Newman NM, Cabanis EA, Iba-Zizen MT, Ilic B. Quantitative CT evaluation of thyroid orbitopathy. Communication 4th Int Symp Orb Dis, Amsterdam, Sept. 1981.
23. Ossining KC. Ultrasonic diagnosis of Graves' ophthalmopathy. The eye and orbit in thyroid disease. Gorman CA, ed. New York: Raven Press 1984; 185:210-8.
24. Parry CH. Diseases of the heart. *Elements Pathol Ther* 1825; 2:111-28.
25. Salvolini U, Cabanis EA, Rodaller A, Menichelli F, Pasquini U, Iba-Zizen MT. Computed tomography of the optic nerve: normal results. *J Computer Assisted Tomography* 1978; 2:141-9.
26. Scherthaner G, Ludwig H, Mavr WR, Hofer N. Genetic heterogeneity in thyrotoxicosis patients with and without endocrine ophthalmopathy. *Diabetes Metab* 1977; 3:189-92.
27. Sergott RC, Glaser JS. Graves' ophthalmopathy: a clinical immunological review. *Sury Ophthalmol* 1981; 26:1-21.
28. Sergott RC, Felberg NT, Savino PJ, Blizzard JJ, Schatz NJ, Sanford CA. Association of HLA Antigen BW 35 with severe Graves' ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:124-7.
29. Trčak Ocvirek V, Reisz Z, Balog Z, i suradnici. Današnje oftalmoterapijske mogućnosti u tretiranju Gravesove oftalmopatije. *Med Vjesn* 1989; (u tisku).
30. Wall JR, Trewin A, Jovner DM. Peripheral blood lymphocyte transformation in response to human thyroid fractions in patients with Graves' hyperthyroidism and ophthalmopathy. *Acta Endocrinol* 1980; 93:419-23.
31. Wall JR. *Autoimmunity and Graves' ophthalmopathy*. The eye and orbit in thyroid disease. Gorman CA, ed. New York: Raven Press 1984; 103-19.
32. Wenzel B, Kotulla P, Wenzel KW, Finke R, Schleusener H. Mitogenic response of peripheral blood lymphocytes from patients with Graves' disease incubated with solubilized thyroid cell membrane containing TSH receptor and with thyroglobulin. *Immunobiology* 1981; 160:302-10.
33. Werner SC, Coleman DJ, Franzen LA. Ultrasonographic evidence of a constant orbital involvement in Graves' disease. *N Engl J Med* 1974; 290:1447-50.

## Abstract

### OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS IN GRAVES-BASEDOW DISEASE

Miladin Štriga, Veronika Trčak-Ocvirek  
and Zlatko Balog

University Department of Ophthalmology Zagreb  
Department of Ophthalmology General Hospital Osijek

Endocrine ophthalmopathy is an autoimmune genetically predisposed disease, manifested in a polymorphous clinical picture. Today it is considered an inflammatory disease, affecting oculomotor muscles and developing into dominant fibrosis.

The evolution of the disease is unpredictable. Prognosis

may be both favourable and unfavourable and complications range to malignant proptosis with damaged visual function, since the disease is mainly bilateral. Echography and computerized tomography usually resolve the diagnostic problem. Although better known today, pathogenesis still has some unclear areas and a few hypotheses exist which are not to be rejected.

Medical treatment is conservative and only in some cases surgical with radiotherapy and orthoptic treatment. The term »endocrine ophthalmology« itself implies a multidisciplinary concerted work and expresses the need for cooperation of ophthalmologists and endocrinologists.

**Key words:** Graves' disease, eye manifestations

**Received:** April 22nd, 1989