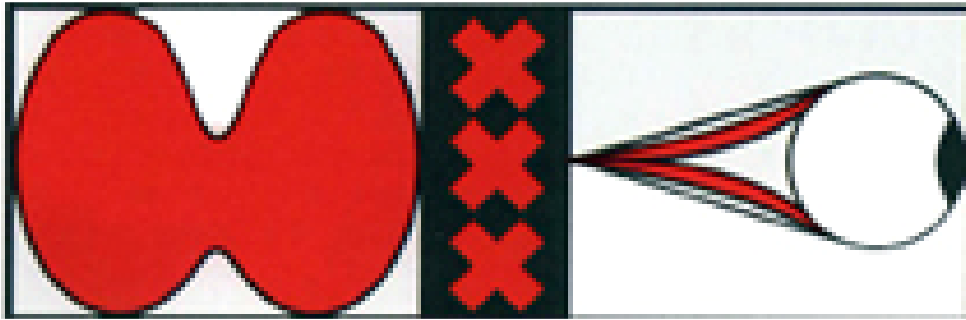


Kirurgisk dekompresjon ved tyreoiderelaterte orbitopatier



**Prosjektoppgave ved legestudent Lars Peder Huse
Veileder seksjonsoverlege Oddvar Moen**

Våren 2009

Abstract

Background: Endocrine orbitopathy is an autoimmune chronic disease characterized by increased intraorbital fat tissue and hypertrophic extraocular muscles. The aim of surgical decompression is to reduce the bony borders of the orbit and remove fat tissue to increase the total orbital volume accessible for the eyeball and muscles.

Materials and methods: This is a retrospective study of 40 journals from patients surgically treated for endocrine orbitopathy at Ullevål university hospital and Rikshospitalet from 2000 to 2009. The purpose of the study was to register several parameters including gender, age, previous treatment of the thyroid gland and orbits, pre- and postoperative measurements and symptoms, choice of surgical access, postoperative complications and need for additional decompressive surgery. Additionally, smoking habits and patient satisfaction was registered.

Results: 83 % of the patients were female. Median age was 47 years. Preoperatively most patients presented a range of moderate to severe symptoms, where proptosis, diplopia and eye lid retraction were the most dominant, and had a complex history of treatment for hyperthyroidism and orbitopathy. 38% had moderate postoperative complications without permanent sequelae. 25 % of the patients needed additional decompressive surgery and 50 % had corrective strabismic and/ or eye lid surgery.

Conclusion: Endocrine orbitopathy is a complex disorder that requires a multidisciplinary approach. The treatment plan needs to be tailored for each individual, and close cooperation between the involved specialities is essential. Most postoperative complications are transient or can be handled adequately. Patient satisfaction with decompressive surgery seems to be high but the journal information was too scarce to make any conclusions.

Innledning

Hypertyreoidisme eller tyreotoksikose ble først beskrevet av Caleb Perry (1755-1822), men det er beskrivelsene til den irske legen Robert Graves (1797 – 1853) som har gitt opphavet til navnet Graves' sykdom. Basedows sykdom brukes en del i Europa etter Karl A. von Basedow (1799 – 1854) som beskrev sykdommen på om lag samme tid.

Graves' sykdom er et syndrom som karakteriseres av hypertyreoidisme, orbitopati og pretibialt myksødem. Vanligvis vil forstørret skjoldbruskkjertel (struma) og overproduksjon av tyreoideahormoner være grunntrekk ved sykdommen, men ikke alltid. Alle kombinasjoner av overnevnte komponenter er mulig. Noen pasienter kan f.eks. ha kun hypertyreoidisme, andre kan ha orbitopati uten hypertyreoidisme eller struma. Sykdommens ulike manifestasjoner kan deles inn i to kategorier. Den autoimmune kategori som er spesifikk for Graves', og inkluderer eksoftalmos, struma, stimulering av tyreoidea og hudforandringer. Den andre kategorien skyldes et overskudd av tyreoideahormoner. Disse manifestasjonene på hypertyreoidisme er lik alle andre former for hypertyreoidisme.

Graves' sykdom, Hashimotos tyreoiditt og idiopatisk tyreoidasvikt er tre tilstander som er assosiert med hverandre. Hashimotos tyreoiditt er typisk karakterisert med struma og hypotyreoidisme. Idiopatisk hypotyreoidisme er gjerne et resultat av Hashimotos tyreoiditt der myksødem er den mest uttalte manifestasjonen. Disse tre autoimmune tyreoidesykdommene har immunologiske og histologiske likheter, samt likheter ved den genetiske predisposisjon. En pasient kan på ett stadium av sin sykdom være hypotyreot med struma og ha positive antistofftester som kvalifiserer til diagnosen Hashimotos tyreoiditt. Senere kan den samme pasienten bli hypertyreot og passe inn i kategorien Graves' sykdom, eller pasienten kan utvikle blokkerende antistoffer, og bli hypotyreot med myksødem som sluttresultat.

Graves' sykdom assosieres statistisk sett med en gruppe autoimmune sykdommer som inkluderer pernisiøs anemi, vitiligo[1], alopecia[2], angioødem[3], myestenia gravis[4] og idiopatisk trombocytopenisk purpura[5]. Graves' sykdom er en organspesifikk autoimmun sykdom og er statistisk mer vanlig blant individer som har revmatoid artritt, dematomyositt og sklerodermi[6].

Forekomst

Graves' sykdom er betydelig hyppigere hos kvinner enn hos menn. Prevalensen i Norge angis å være omlag 1-2 % hos kvinner. Dette er ti ganger mer enn hos menn. Insidensen hos kvinner er ca. 3 per 1000 per år. Sykdommen forekommer i alle aldre, men debuterer oftest i 20-40 års alderen[7].

Autoimmun tyreoidelidelse

Et fellestrekk ved autoimmun sykdom i tyreoidea er en immunrespons mot tyreoidespesifikke antigener. Immunresponsen er rettet mot TSH reseptoren (TSH-R), tyreoid peroksidase (TPO) og tyroglobulin (TG) [8]. Det finnes også antistoffer rettet mot TG reseptoren (megalin) og mot jod symport i tyreoidea[9]. Pasienter med Graves' orbitopati kan ha antistoffer i serum som reagerer på strukturer i øyemuskulatur og fibroblaster i orbita[10]. Immunresponsen er både humoral med dannelse av antistoffer mot tyreoidespesifikke antigener, samt cellulær med aktivering av lymfocytter. Det kan sågar dannes antigen-antistoff komplekser[11].

Pasienter med autoimmun tyreoidalidelse vil ofte i tillegg danne antistoffer som er spesifikke mot andre organer, for eksempel mot parietalcellene i magesekken [12]. Det er således indikasjoner på at autoimmun tyreoidalidelse har sammenheng med en rekke andre lidelser som ACTH mangel, Mb Addison, kronisk hepatitt, cøliaki og diabetes mellitus type1 [13]

Opp mot 90 % av pasienter med Graves' sykdom har antistoffer mot TPO [14,15]. Omlag 50 % har antistoffer mot TG.[16]. Mer sjelden er antistoffer mot T3 og T4[17]. Disse er svært like de man finner ved Hashimotos tyreoiditt og idiopatisk myksødem. Mononukleære celler i perifert blod, lymfocytter og lymfocytter i lymfeknuter viser alle cellemediert immunrespons mot TG, TPO og TSH-R[18,19] og mot spesifikke peptid epitoper på TG, TPO og TSH-R[20,21,22]. Den funksjonelle betydningen av å ha TG antistoffer er uvisst, men synes ikke å gi destruksjon av tyreoidceller. Antistoffer mot TPO synes ikke å være viktig ved Graves' sykdom, men kan spille en rolle ved Hashimotos tyreoiditt ved at anti-TPO kan være cytotoxisk.

Det viktigste antistoffet er det som er rettet mot TSH reseptoren som sitter i cellemembranen på tyreoidcellene. Tyreoida Reseptor Antistoff (TRAS) er et gammaglobulin som binder seg til TSH-R og enten stimulerer eller blokkerer tyreoidhormonproduksjonen. Antistoffene kan deles inn i tre hovedtyper. Tyreoidestimulerende antistoffer (TSAb) som binder til TSH-R og initierer adenyl cyclase og fosfolipase A2 kaskaden og således stimulerer til hormonproduksjon. Tyreoidablokkerende antistoffer kan binde til ulike epitoper på reseptoren uten å stimulere og i tillegg blokkere bindingen av TSH til TSH-R. Disse kalles "thyroid stimulation blocking antibodies" TSBAb[23,24]. Den tredje varianten binder til reseptoren, men hverken stimulerer eller blokkerer og kalles "thyrotrophin binding inhibitory immunoglobulin"

Sannsynligvis har alle Graves' pasienter en blanding av disse antistoffene. Den innbyrdes fordeling av disse bestemmer således sykdommens uttrykk. Dominerer stimulerende antistoffer blir pasienten hypertyroid og faller inn under Graves' diagnosen. Dominerer de blokkerende antistoffene, blir pasienten hypothyreot og kan få diagnosen Hashimotos tyreoiditt.

TSAb stimulerer til tyreoid hyperaktivitet og hypersekresjon som man ser ved Graves' sykdom. Man antar at lave nivåer av TSAb kan stimulere tyreoida som et substitutt for TSH. Tyroida vil da ikke kunne supprimeres ved å administrere tyreoidhormoner. Dette gir ingen symptomer så lenge hormonproduksjonen ligger i normalnivå, men idet TSAb når et nivå som gir overproduksjon vil hypertyroidisme oppstå.

Det er sannsynlig at immunisering mot TSH reseptoren spiller en viktig rolle ved utviklingen av Graves' orbitopati (GO). Crisp et al[25] observerte immunoreaktive TSH-R i prøver av normal fettvev og fettvev fra orbita. Opp mot 5 % av preadipocytter fra orbita viste TSH-R reaktivitet. Differensiering av preadipocytter til adipocytter ble induisert av TSH stimulering. Ved differensiering etter TSH stimulering viste flere av adipocytene TSH-R reaktivitet og cyclisk-AMP produksjon. Bell et al[26] fant i tillegg TSH-R mRNA samt TSH-R protein i fettvev fra både orbita og buken. Man tror at immunitet mot TSH reseptoren fører til cytokinproduksjon i orbitavevet som således medierer den inflammatoriske prosess i orbita. Hiromatsu et al undersøkte cytokinprofilen i orbitavev og fant at cytokiner som IFN γ , TNF α , IL-1 β og IL-6 fra Th1 hjelpeceller hovedsaklig var tilstede i øyemusklene, mens IL-4 og IL-10 fra Th2 hjelpeceller ble funnet i orbitalt fettvev. Det synes derfor som at cellemediert immunrespons fra både Th1 og Th2 er av betydning, men kan variere mellom vevstypene i orbita[27]. Wakelkamp et al fant at serum konsentrasjonen av IL-2R, IL-6, IL-6R, TNF α og CD30 var økt hos pasienten med GO i forhold til en kontrollgruppe. De konkluderte med at cytokiner fra både Th1 og Th2 er øvert i disse pasientene.[28]. Det er holdepunkter for at

radiojod behandling kan utløse Graves' sykdom med orbitopati. Radiojod behandling frigjør antigener fra tyroidea som kan stimulere TSH-R og således indusere kaskaden som leder til orbitopati.[29]

I forsøk på mus har man injisert et plasmid som koder for TSH-R inn i muskelvev. Disse musene fikk økte nivåer av T4, tyreoid T-celle infiltrasjon og forandringer i orbita som ved orbitopati.[30]

Årsaker til Graves' sykdom

Det er velkjent at Graves' sykdom skyldes antistoffer rettet mot tyroidea. Spørsmålet er hvorfor disse antistoffene dannes. Man mener at det er en rekke faktorer som fremmer autoreaktivitet. Vårt immunforsvar er designet slik at det skal unngå reaktivitet mot vertens eget vev. Likevel så vil det normalt være små mengder av autoreaktivitet tilstede hos de fleste[31]. Sannsynligvis er denne autoreaktiviteten påvirkbar av både genetiske og miljømessige faktorer i varierende grad der sterk påvirkning kan fremme sykdom. Det er holdepunkter for at en rekke faktorer spiller inn i utviklingen av Graves' sykdom. Det er likevel mulig at man i fremtiden kan identifisere én enkelt årsak, men dagens forståelse av sykdommen tyder ikke på dette. Teorier rundt mulige årsaker er[32]:

- Manglende negativ seleksjon i tymus som gir persisterende autoreaktive T- og B-celler
- Nedarving av spesifikke HLA-gener og andre immuntriggende gener
- Reeksponering av antigener på grunn av celledskade i tyroidea
- Redusert antall suppressor T-celler
- Kryss-reaksjon mellom miljøbetingede epitoper og tyroidea antigener
- Inadekvat HLA-DR ekspresjon
- Aktivisering av T-celler fra polyklonale stimuli
- Stimulering av tyroidea fra cytokiner

Økt insidens av Graves' sykdom innen visse familier og hos eneggede tvillinger har i flere tiår indikert en sterk genetisk komponent. Studier av eneggede tvillinger hentyder at genetiske faktorer utgjør så mye som 79%, mens miljøfaktorer står for de resterende 21% [33]. Den første genetiske faktoren som ble assosiert med Graves' sykdom var HLA-B8.[34] Senere er det vist at HLA antigenene DR3, DQ2 [35] og DQA1*501 [36] også predisponerer. Som tidligere nevnt er kjønnsforskjellen ved autoimmun sykdom helt åpenbar.

Kvinner har 10-20 ganger høyere risiko for å utvikle autoimmun sykdom i forhold til menn. Likevel er mekanismene bak fortsatt ukjente. Det er foreslått at det kan være spesifikke reseptorer på promotoren for DR gener som gjør dem mer følsomme for østrogener[37].

En rekke andre årsaksfaktorer for utviklingen av Graves' sykdom foreligger. Psykisk traume/stress har blitt betraktet som en mulig årsak helt siden 1820. Siden den gang har det vært gjort en rekke studier på denne sammenhengen der noen resultater støtter hypotesen mens andre ikke viser noen sammenheng. Insidensen av Graves' sykdom økte under 2. verdenskrig i Skandinavia, mens det ikke er vist noen økning under borgerkrigen i Nord-Irland på 1980- og 1990-tallet. En nylig studie har vist at såkalte negative "major life events" var betydelig vanligere hos nylig diagnostiserte Graves' pasienter enn hos kontrollgruppen i en 12 måneders periode før sykdomsdebuten [38].

Det er holdepunkter for at en defekt i suppressor T-cellene kan være en mulig årsaksfaktor ved Graves' sykdom[39-42]. Hva slags defekt det er snakk om er fortsatt uklart. I og med at immunsystemet til en hver tid er balansert mellom faktorer som stimulerer og hemmer immunrespons, er det nærliggende å tro at en defekt i suppressor T-cellene er koblet til utviklingen av autoimmun sykdom. Det har vist seg vanskelig å definere en spesifikk defekt.

Forskningen i dag konsentrerer seg om suppressor T-celler som uttrykker CD4, CD25, CD127 og Foxp3 proteiner. Disse strukturene synes å være viktige ved hemming av autoimmune reaksjoner. Defekter i slike suppressor T-celler har blitt koblet til autoimmune sykdommer som cøliaki, revmatoid artritt, diabetes mellitus og er sannsynligvis relatert til Graves' sykdom, selv om det ikke foreligger bevis per i dag.

Sympatisk "overaktivitet", vekttap, jod, TSH er andre mulige hypoteser om årsaker til Graves' sykdom. Her er mye fortsatt uklart[32].

Klinisk bilde og diagnostikk

Det kliniske bildet er svært varierende. Graves' sykdom kan debutere på mange måter fra hypertyreose med struma, men uten oftalmopati, til oftalmopati alene uten verken struma eller hypertyreose. Utviklingen kan være snikende over flere måneder, mens andre ganger akutt over bare 2-5 dager. "Tyreoid storm" er en dramatisk manifestasjon ved Graves' sykdom som tidligere ikke var uvanlig. Man registrerte hypertermi, ukontrollert takykardi, utmattelse og delir og dødelig utgang var ikke sjelden. I dag fanges normalt en slik utvikling opp og behandles før tilstanden eskalerer og er således sjelden å se.

Pasienten med Graves' sykdom har en rekke symptomer og tegn. Vekttap, tretthet, dyspne, hjertebank, økt tørste og appetitt, hyppige avføringer, irritabilitet, økt svette, varmeintoleranse og tremor skyldes hypertyreosekomponenten, altså overproduksjon av tyreoidhormoner. Forandringer i orbita, lymfoid hyperplasi, lokaliserte forandringer av hud og bindevev og struma, hører til den autoimmune komponenten i syndromet.

Proptose og diplopi er noen ganger de første synlige symptomer. Struma kan debutere lenge før andre symptomer oppstår. Ofte kan det være en venn eller familiemedlem som merker seg øyeforandring, struma eller tremor før pasienten selv er seg dette bevisst. Slik "asymptomatisk hypertyreose" er mer vanlig hos menn og barn. Overproduksjonen av tyreoidhormoner kan hos noen virke oppkvikkende og gi overskudd. Disse pasientene kan føle seg friskere enn ellers til tross for objektive tegn på hypertyreose.

Anamnesen og det kliniske bildet alene er ofte tilstrekkelig for å stille diagnosen. Hypertyreose bekreftes biokjemisk ved å påvise suppressert TSH og eleverte nivåer av fT3 og fT4. Mengden fT3 og fT4 kan også gi en indikasjon på graden av hypertyreose. Økte TRAS-verdier bekrefter den autoimmune komponenten og verifiserer Graves' sykdom. TRAS verdiene gir også en indikasjon på hvor aktiv sykdommen er. Scintigrafi av tyreoida vil vise et jevnt økt opptak i hele kjertelen og kan brukes differensialdiagnostisk opp mot andre tyreoidlidelser.

Behandling

I behandlingen av Graves' sykdom har man 3 muligheter.

- Medikamentell behandling
- Radiojod
- Kirurgi

Målsetningen er å få stoffskiftet under varig kontroll, noe som ofte er en tidkrevende prosess og sykdomsaktiviteten svinger. Pasientens plager med hjertebank, tremor, rastløshet og liknende kan avhjelpes symptomatisk med bruk av betablokker inntil sykdommen kommer under kontroll.

Medikamentell behandling[7].

I Norge har vi to alternativer i dag. Karbimazol (Neo-Mercazole) og propylthiouracil. Begge preparatene er tyreostatika og virker ved å hemme oksidering og binding av jodid, samt å hemme sammenkoblingen av jodothyrosinene til ferdig tyreoidahormon slik at syntesen av tyroksin hemmes. Det er mulig at de også hemmer dannelsen av TRAS, men dette er omdiskutert. Propylthiouracil vil i tillegg hemme omdannelsen av T4 til T3 i perifert vev og kan derfor virke noe raskere enn karbimazol i kritiske situasjoner. Det er mulig propylthiouracil går noe mindre over placenta og i morsmelk. Karbimazol har dog lengre virketid og kan administreres i én enkelt dagsdose noe som er viktig med tanke på pasientkooperasjon.

Vanlig behandlingsstrategi er å starte med høy dose for så gradvis å trappe ned etterhvert som stoffskiftet kommer under kontroll. En kan også dosere tyreostatika i ”høydose” over lengre tid for å slå ut tyreoidafunksjonen. Da må en supplere med tyroxintabletter. Dette kalles blokkerende behandling og er aktuelt om pasienten viser tegn til orbitopati. Denne strategien velges også preoperativt 4-6 uker før elektive tyreoidektomier idet tyreoida da blir mindre vaskularisert.

Tyreostatika kan ha alvorlige bivirkninger. Mest alvorlig er utvikling av agranulocytose som rammer ca. 3 av 1000 pasienter. Agranulocytose kommer i løpet av de første ukene av behandlingen og utvikler seg svært raskt. De første symptomene på slik utvikling er feber og sår hals. Ubehandlet kan dette eskalere til sepsis og død. Trombocytopeni kan også oppstå hos en pasient som behandles med tyreostatika.

Vanligste bivirkning er utslett. Dette er ikke allergisk betinget og kan gå bort ved dosereduksjon. Omlag 5% får så alvorlig utslett at tyreostatika må seponeres og bytte til et annet tyreostatikum. Av andre bivirkninger kan nevnes håravfall, leverpåvirkning, kvalme og mage-tarm problemer.

Behandlingen strekker seg fra 6 måneder til mange år. Man forsøker seponering etter 12-18 måneder. TRAS måling er da nyttig for å kartlegge om sykdommen har brent ut.

Residivhyppigheten er variabel og ligger et sted mellom 30 og 80 %.

Radiojod.

Jod er nødvendig for syntesen av tyreoidahormoner og tas aktivt opp i skjoldbruskkjertelen. Opptaket er økt ved Graves'sykdom der hormonproduksjonen er unormalt høy. Radioaktivt jod (^{131}I) tas opp på samme måte som vanlig jod i tyreoida og gir på den måten en stråleskade der. Siden jod kun oppkonsenteres i skjoldbruskkjertelen og overflødig mengde skilles ut i urinen, blir stråleskaden lokalisert til kjertelen. Kjertelen vil fungere dårligere, og det forhøyede stoffskiftet senkes. Det er gjort mange forsøk på å beregne nøyaktig hvor mye radiojod som skal til for å gjøre stoffskiftet normalt. Det har imidlertid vist seg at en kan få like gode resultater ved å gi en standard dose. På kort sikt vil ofte stoffskiftet bli normalt igjen, men over tid vil de fleste utvikle hypothyreose og må substitusjonsbehandles[43].

I noen tilfelle er det aktuelt å slå ut hele kjertelen fullstendig. Dette gjøres ved å gi en stor dose radiojod. Pasienten må da substitusjonsbehandles livet ut med tyroxintabletter. 90% oppnår ønsket resultat med dette, og det er sjelden det må gis mer enn én dose. Pasienter med svært høyt stoffskifte forbehandles gjerne med tyreostatika før radiojodbehandlingen initieres. Det kan også være nødvendig å behandle med tyreostatika i en kortere periode etter behandlingen siden full effekt av radiojod først kommer etter 4-12 uker[43].

Utvikling av kreft i kjølevannet av radiojodbehandling har vært en bekymring og er årsaken til at radiojod ikke har vært benyttet på yngre personer i Norge. Det finnes i dag mye litteratur

som viser at det ikke er noen økt kreftrisiko ved radiojodbehandling, og den nedre aldersgrense for denne type behandling vil trolig flyttes.

Bivirkninger etter radiojod behandlinger er få eller ingen. Noen kan få en lett oppblussing av stoffskiftet i kort tid etter behandlingen som skyldes en betennelse i kjertelen med påfølgende lekkasje av hormoner ut i sirkulasjonen. Struma kan også bli forbigående større pga denne induserte tyreoiditten[7].

I motsetning til behandling med tyreostatika og kirurgi, så vil TRAS nivåene kunne øke etter radiojodbehandling[43]. En del pasienter får en betydelig forverring av sin eksoftalmos etter behandling med radiojod[44]. Man tror at dette skyldes antigener som frigjøres fra tyreoida under radiojodterapien, men foreløpig er dette gjetninger. Data tyder likevel på en signifikant korrelasjon mellom radiojodterapi og eksaserbasjon av orbitopati[45]. Det foreligger per idag kun en relativ kontraindikasjon for radiojodterapi hos pasienter med øyemanifestasjoner ved Graves' sykdom. Behandling med tyreostatika før og etter radiojodbehandling har vist seg å kunne redusere øyekomplikasjonene, men det er prednisolon som er førstevalg i dag hos pasienter med orbitopati som skal ha radiojodbehandling. Prednisolon motvirker eskalering av øyeproblemene, men innvirker ikke på effekten av radiojodbehandling[46].

Kirurgi.

Indikasjon for kirurgisk behandling av Graves' sykdom foreligger fremfor alt hos yngre pasienter med høye hormonverdier, uttalte symptomer og stort struma. Kirurgi er også et alternativ om pasienten er gravid, selv om behandling med tyreostatika oftest vil foretrekkes. Pasienter som skal gjennomgå operasjon må forbehandles slik at pasienten blir mest mulig eutyreot. For å oppnå dette benyttes hovedsaklig tyreostatika. Når pasienten har blitt klinisk og biokjemisk eutyreot, kombineres tyreostatika med tyroxin for å beholde pasienten eutyreot fram til operasjonen. Tyroxinbehandlingen ansees i tillegg å kunne redusere vaskulariseringen i kjertelen noe som letter det operative inngrepet.

Ved plagsomme symptomer, kan det i sjeldne tilfeller ordineres betablokker for å redusere plagene. Dette gis i høye doser siden hypertyreosen i seg selv gir en høyere omsetning av betablokkere. Behandling med betablokker kan fortsette i noe tid postoperativt.

Tidligere ble Graves' sykdom behandlet med jodblokkade ved bruk av Lugols løsning (Natriumjodid 5g, Kaliumjodid 10g, aqua destil. ad 100). I svært sjeldne tilfeller kan dette fortsatt være aktuell behandling om det er nødvendig å få pasienten raskt eutyreot og for å minske vaskulariseringen i tyreoida. Det er også et alternativ for de pasienter som ikke tåler tyreostatika[7].

Fram til om lag åtte år siden var den tradisjonelle operasjonsmetoden ved Graves' sykdom bilateral subtotal reseksjon. I dag gjøres utelukkende total tyreoidektomi ved de etablerte endokrine sentra i Norge, da det har vist seg at subtotal reseksjon kan gi residiv av sykdommen. Pasientene blir således avhengige av livslang substitusjonsbehandling.

For pasienter som viser tegn på orbitopati er kirurgi å foretrekke fremfor radiojodbehandling. Studier av Topping et al[48], Moleti et al[49] og De Bellis et al [50] har vist dette samt at det er hyppigere og mer alvorlige exacerbasjoner av orbitopati med radiojodbehandling. Det er videre vist at total tyreoidektomi er å foretrekke framfor partiell tyreoidektomi.

Ved erfarne sentra er alvorlige komplikasjoner etter tyreoidektomi under 1-2%. Muligheten for blødninger og infeksjoner er alltid tilstede. Nervus recurrens kan skades med påfølgende heshet. Paratyreoidakjertlene som produserer hormonet PTH, ligger like ved eller i selve tyreoida. De kan bli fjernet ved større operasjoner på kjertelen, men det er vanlig å reimplantere disse i tilgjengelig muskulatur, for eksempel på halsen slik at PTH hormonene

oppretholdes. Kalsiumnivået i blodet må monitoreres i ettertid. Eventuelt må pasienten medisineres for å holde kalsiuminnholdet på et normalnivå.

Graves' orbitopati

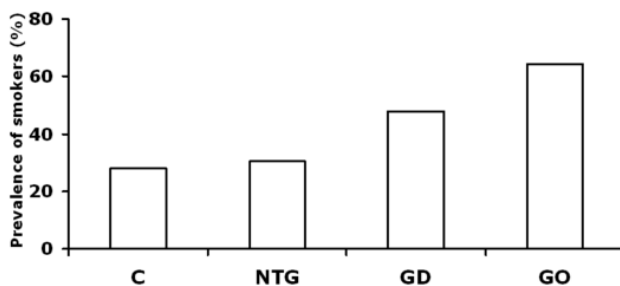
Med Graves' orbitopati (GO) menes det sett av okulære manifestasjoner som ofte finnes hos pasienter med Graves' sykdom, men også i svært sjeldne tilfelle ved Hashimotos tyreoiditt og Eutyroid Graves sykdom. GO er den vanligste ekstratyroidale manifestasjonen ved Graves' sykdom. Synonyme termer for denne tilstanden er Graves' oftalmopati, "Thyroid eye disease", Tyreoid oftalmopati, Tyreoid orbitopati, dystyroid orbitopati og endokrin oftalmopati.

Forekomst.

Data fra USA viser en insidens på 16 per 100.000 per år for kvinner og 2.9 per 100.000 per år for menn[51]. Kliniske manifestasjoner på GO sees ved 50 % av alle pasienter med Graves' sykdom, men subkliniske manifestasjoner (f.eks ved CT/MR av orbita[52] eller måling av intraokulært trykk ved oppadrettet blikk[53] kan registreres hos flesteparten av resterende 50%. GO er av alvorlig og potensielt synstruende art ved omlag 3-5%[54]. De okulære forandringene er i de fleste tilfelle bilaterale dog ofte asymmetrisk. Unilateral orbitopati kan sees i opp mot 15% av tilfellene[55]. GO kan oppstå i hvilken som helst alder, men har en topp i 40- og 60-årene[51]. Kvinner rammes som nevnt hyppigst, men menn rammes ofte hardere[56]. Kvinne/mann ratio ved mild GO er 9.3, 3.2 ved moderat GO og 1.4 ved alvorlig GO[57].

I 85% av tilfellene vil GO og hypertyreoidisme oppstå innenfor et vindu på 18 måneder i forhold til hverandre[54, 56]. I omlag 20% vil GO oppstå før hypertyreoidisme, mens den vil komme i etterkant i ca. 40% av tilfellene.

Det er verdt å merke seg den klare sammenhengen mellom GO og røyking[58]. Røyking er en prediponerende faktor for Graves' sykdom med en "hazard ratio" på 1.93 hos røykere, 1.27 hos ex-røykere og 2.65 hos storryktere[59]. Prevalensen av kvinner som røyker og har Graves' sykdom med orbitopati, er mye høyere enn hos kvinner som røyker og har Graves' sykdom uten orbitopati[60]. I en case-kontroll studie var odds ratio for røyking ved Graves' sykdom uten orbitopati 1.7, mens den var økt til hele 7.7 ved Graves' orbitopati[61]. Hvilke mekanismer som ligger til grunn for røykens innflytelse på utviklingen og forløpet av Graves' orbitopati er fortsatt uklart. Røyking synes å ha en direkte irritativ- og immunmodulerende effekt på vevet i orbita. Røyking har i tillegg blitt assosiert med en volumøkning av bindevevet i orbita[62] og med økt adipogenese og hyaluronsyreproduksjon sett i orbitale fibroblaster in vitro[63].



Figur 1. Prevalens av røykere blant kvinner med Graves' sykdom med (GO) og uten GO (GD). NTG: Non-toxic goiter; C: control. Tatt fra Bartalena et al [60]

Patogenese

Det er i dag bred enighet om at Graves' orbitopati skyldes autoimmune mekanismer, men selve patogenesen rundt Graves' orbitopati er ikke klarlagt. En fortsatt gjeldende hypotese er basert på koblingen mellom sykdom i tyreoida og orbitopati[64]. Man mener at autoreaktive T-lymfocytter rettet mot en eller flere antigener tilstede i tyreoida og orbita, infiltrerer vevet i orbita og perimysiet rundt øyemuskulaturen. Denne rekrutteringen av T-celler til orbita er muligens fasilisert av adhesjonsmolekyler[65]. Etter gjenkjennelse av antigener presentert av antigen presenterende celler (HLA kl. II antigen ekspresjon) vil CD4+ T lymfocytter secernere cytokiner som igjen amplifiserer immunresponsen ved å aktivere enten CD8+ T lymfocytter eller antistoffproduserende B celler. I tillegg stimuleres fibroblaster i orbita til proliferasjon. Ved å analysere orbitavev ved GO har man funnet cytokiner fra både Th1 og Th2. De er altså begge involvert, men mulig på forskjellige stadier av sykdommen. Cytokiner fra Th1 (IL-2, IF γ , TNF α ,) synes å dominere tidlig, mens Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) dominerer i de senere stadier av GO[66]. Cytokinene produsert av T-celler, makrofager og fibroblaster opprettholder den inflammatoriske prosessen gjennom flere mekanismer. Mulige mekanismer er indusert ekspresjon av HLA kl. II antigener, CD 40, prostaglandiner, adhesjonsmolekyler, proliferasjon av fibroblaster, differensiering av preadipocytære fibroblaster til adipocytter og stimulering av fibroblaster til å syntetisere og secernere glukosaminoglykaner [65, 67]. Det er observert at immunoglobuliner hos GO pasienter induserer glukosaminoglykansyntese i orbitale fibroblaster via IGF-I receptoren. Det er mulig IGF-I har en nøkkelrolle i patogenesen, men mye er fortsatt uklart.

Egenskapene til de felles autoantigenene som deles mellom tyreoida og orbita er fortsatt uklare. Siden Graves' sykdom er forårsaket av TSH-reseptor antistoffer (TRAS), er TSH-R en mulig autoantistoffkandidat. TSH-R har blitt vist uttrykt i orbitalt vev hos GO pasienter, både på mRNA- og proteinnivå.[68], men er også påvist i flere andre vev uten å gi Graves' sykdom eller orbitopati. TSH-R er også påvist i normalt fibroadipøst vev i orbita.[69] Det er holdepunkter for at det er en sammenheng mellom TRAS verdier og graden av aktivitet av GO, og at TSH-R har en rolle i patogenesen[70]. Andre autoantigener som er foreslått ved GO er antigener i øyemuskler, acetylkolinreseptoren, tyroperoxidase, tyroglobulin og alfa-Fodrin.

Hvilken rolle genetiske faktorer spiller ved utviklingen av Graves' orbitopati er dårlig definert. Det er ikke observert noen påfallende forskjeller hos Graves' pasienter med eller uten GO. Det er forsøkt å finne en sammenheng mellom GO og MHC, cytotoxisk T-lymfocytt assosiert antigen-4 (CTLA-4) og intercellulære adhesjonsmolekyl 1 gen polymorfismer, uten noe konklusivt resultat. Det er sannsynlig at GO er et resultat av et komplekst samspill mellom arvelige- og miljøfaktorer.

Miljøfaktorer er sannsynligvis viktigere og inkluderer faktorer som

- Røyking
- Dysfunksjon av tyreoida
- Radiojodterapi mot Graves' hypertyreoidisme

Både hyper- og hypothyroidisme synes å virke negativt på utviklingen av orbitopati[71,72]. TRAS verdier kan som nevnt over gi en indikasjon på alvorlighetsgrad og prognosen av orbitopati. Radiojod terapi i behandlingen av Graves' sykdom assosieres med en progresjon av GO hos omlag 15% dog forbigående i noen tilfelle. En slik utvikling sees hyppigst hos pasienter som allerede har GO før radiojod terapi igangsettes og samtidig røyker, har høyre TRAS nivåer eller ikke er adekvat behandlet med tyroxin substitusjon[73,74]. Radiojod-assosiert eskalering av GO kan motvirkes med en høydose prednisolonkur[75, 76]. Hverken tyreoidektomi eller tyreostatika har noen effekt på forløpet

av orbitopati[77]. Disse observasjonene har viktige praktiske implikasjoner for å forhindre videreutvikling av GO. Pasientene bør instendig oppfordres til å stumpe røyken, den tyreoid dysfunksjon (hyper- og hypothyroidisme) må korrigeres adekvat og i tilfeller med radiojodbehandling, bør en gi en prednisolonkur samtidig.

Kliniske manifestasjoner

Kliniske manifestasjoner ved Graves' orbitopati er blant annet bløtvevsforandringer, proptose, dysfunksjon av ekstraokulære muskler, øyelokksforandringer, forandringer på cornea og påvirkninger av n. opticus.

Av bløtvevsforandringer kan nevnes øyelokksødem, periorbital hevelse, øyelokkserytem, chemose i konjunktiva og inflammasjon av caruncula.

De første symptomene som oppstår fra øynene er gjerne uspesifikke som irritasjon, ruskfølelse, tåreflod og lysskyhet. Pasienten eller pasientens omgivelser opplever ofte at utseendet forandrer seg og blikket blir mer stirrende. Hevelse rundt øynene (periorbitalt ødem) er meget vanlig, særlig om morgenen. En vesentlig plage er pressfølelse bak øynene som kan utarte seg til et kronisk smerteproblem. Inflammasjon og hemmet venøs tilbakestrømning fører til økede kartegninger av konjunktiva samt ødem og hevelse av konjunktiva (chemose) og øyelokk. Øyemusklens funksjon påvirkes ofte tidlig i forløpet. Ekstraokulær muskeldysfunksjon forårsaker diplopi som subjektivt kan inndelles i intermitterende, inkonstant eller konstant. Eksempel på intermitterende diplopi er at dobbeltsynet kommer når man er sliten, inkonstant henspeiler på dobbeltsyn i ytterstillinger og konstant dobbeltsyn må vel sies å være selvsforklarende. Et karakteristisk tegn selv ved lettere muskeldysfunksjon er elevasjonsinsuffisiens. Denne påvises best ved å la pasienten se til siden og deretter prøve å heve blikket. Jo mer uttalt muskeldysfunksjonen er, dess mer hemmes bevegeligheten av øynene og diplopien blir mer uttalt. I de alvorligste tilfellene kan bevegeligheten av øynene være nærmest opphørt. Inflammasjonen i øyemuskulaturen kan etter noen måneder gå over til fibrosering, og det er da fare for permanent diplopi.

Proptose måles vanligvis med Hertels eksoftalmometer der normale verdier vanligvis ligger under 20, men dette er gjenstand for stor variasjon mht rase, alder, kjønn og grad av myopi. Økt øyespalte kan skyldes flere faktorer som retraksjon av øvre- eller nedre øyelokk eller begge. Proptose vil også øke øyelokksspalten. Øyelokksretraksjon og proptose gjør at cornea eksponeres som igjen kan føre til uttørking av cornea med fare for infeksjon og sårddannelser. Øynenes følsomhet for vind og sollys øker og det er økt risiko for å få irritative skader på cornea. Inkomplett lukning av øynene om natten (lagofthalmos) samtidig med fravær av Bells fenomen er risikofaktorer for corneaskade[78,79]

Intraokulært trykk vil ofte være forhøyet særlig ved oppadrettet blikk, dog vil dette sjelden gi glaukom. Fortykket øyemuskulatur ved apex i orbita kan gi kompresjon av n. opticus.

Likeledes kan nerven settes på strekk ved uttalt proptose. Begge kan gi redusert visus. I sjeldne ekstreme tilfelle kan subluksasjon av bulbus inntre. Redusert fargesyn med Ishiharas test oppstår raskt ved kompresjon av synsnerven.

Symptomene og tegnene ved GO er mange og varierer med alvorligheten av sykdommen. "American Thyroid Association" har laget et klassifikasjonssystem som kvantifiserer og beskriver de enkelte kliniske komponentene i tilstanden. Klassifikasjonssystemet kalles NOSPECS.

.Tabell 1

Klasse	NOSPECS	Klinisk bilde
0	No symptoms or signs	Ingen symptomer eller kliniske funn
1	Only signs, no symptoms	Øyelokksretraksjon og/eller lid lag (dvs at øyelokket ikke følger med når man ser nedover), men ingen symptomer
2	Soft tissue involment	Bløtvevspåvirkning. Chemose, øyelokksødem, erytem, grusfølelse, retrobulbær trykkfølelse
3	Proptosis	Exoftalmos
4	Extraocular muscle involvement	Påvirkning av øyemuskulaturen (bevegelsesinnskrenkning av øynene)
5	Corneal involvement	Corneapåvirkning. Superficiell punktat keratitt, ulcus corneae.
6	Sight loss	Synspåvirkning. Opticuspåvirkning (visus, synsfelt, fargesyn.

Systemet har blitt kritisert for at det ikke tar hensyn til komponentenes ulike kliniske betydning og for at symptomene ikke nødvendigvis følger klassifiseringen fra 0 til 6. Hos den enkelte pasient trenger ikke alle symptomer og tegn å foreligge. Klassifikasjonssystemet brukes ikke lenger i vitenskapelige arbeider, men kan brukes som en støtte under anamnese og klinisk undersøkelse.



Figur 2. Moderat Graves' orbitopati. Det sees periorbital hevelse, proptose og øyelokksretraksjon. Tatt fra Bartalena and Henneman, Graves' Disease: Complications[80]



Figur 3. Moderat Graves' orbitopati. Det sees periorbital hevelse, perifer konjunktival injeksjon og esotropi på venstre øye. Tatt fra Bartalena and Henneman, Graves' Disease: Complications[80]



Figur 4. Moderat Graves' orbitopati. Det sees ødem på øvre øyelokk, mild konjunktival injeksjon, markert proptose og markert øvre øyelokksretraksjon. Tatt fra Bartalena and Henneman, Graves' Disease: Complications[80]



Figur 5. Uttalt Graves' orbitopati. Det sees markert periorbital hevelse, hyperemi på øyelokk, sterkt injisert konjunktiva, proptose, ødem av caruncula. Øyemotilitet var svært redusert,лагоftalmos, corneaskade på begge øyne og nedsatt visus venstre øye. CT viste fortykkelse av ekstraokulære muskler i begge øyne, men ingen kompresjon av n. opticus ved apex. Tatt fra Bartalena and Henneman, Graves' Disease: Complications[80]



Figur 6. Graves' orbitopati. Pasienten ser oppmot venstre. Merk muskelrestriksjon på venstre side. Tatt fra Nyström E, Thyreotoksikosis hos vuxna[81].



Figur 7. Graves' orbitopati. Blikk rettet oppover. Muskelrestriksjon på høyre side. Tatt fra Nyström E, Thyreotokos hos vuxna[81].



Figur 8. Graves' orbitopati. Vanskeligheter med å lukke øyelokkene. Tatt fra Nyström E, Thyreotokos hos vuxna[81].

Vurdering av aktivitet og alvorlighetsgrad av GO

Tabellen under er fra European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) og viser den siste inndeling av GO i henholdsvis mild, moderat og alvorlig grad.

Tabell 2

Alvorlighetsgrad	Manifestasjoner
Mild	<ol style="list-style-type: none"> 1. Minimal til moderat bløtvevshevelse 2. Proptose < 25 mm 3. Ingen eller intermitterende diplopi 4. Ingen påvirkning av cornea eller n. opticus
Moderat	Markert bløtvevshevelse <ol style="list-style-type: none"> 1. og/eller proptose > 25 mm 2. og/eller inkonstant diplopi 3. og/eller punktuat keratitt 4. ingen påvirkning av n. opticus
Alvorlig	Konstant diplopi <ol style="list-style-type: none"> 1. og/eller påvirkning av n. opticus

Markert proptose vil også kunne klassifisere som alvorlig GO alene. GO kan også defineres som alvorlig om flere moderate eller milde manifestasjoner er tilstede samtidig. En slik vurdering av alvorlighetsgrad av GO er viktig med hensyn på om behandlingsstrategien bør være aggressiv medisinsk eller kirurgisk eller kun lokal symptomatisk behandling. En annen viktig parameter er sykdomsaktiviteten. Det er i dag generell aksept for at GO har en initiell fase med aktivitet som karakteriseres av eksacerbasjon av okulære manifestasjoner

inntil en platåfase nås. GO vil så over tid gå i regress og brenne ut, men kun delvis. I den inaktive fase har inflammasjonen gått tilbake. De vanligste manifestasjoner vil hovedsakelig være proptose og strabisme pga muskelfibrosering. Regressen varierer i tid et sted mellom 6 måneder og 2 år. Det er viktig å kunne stadfeste i hvilket stadium sykdommen befinner seg. Dette fordi den aktive fase, karakterisert ved tilstedeværelse av inflammasjon, er følsom for immunosuppressiv behandling. Dette er ikke tilfelle ved inaktiv GO. Det er blitt foreslått mange indikatorer for å kunne vurdere aktiviteten av GO. Et nyttig verktøy er ”Clinical Activity Score” (CAS) som er anbefalt av EUGOGO. Se tabell.

Tabell 3

Clinical Activity Score (CAS)	
1.	Spontan retrobulbær smerte
2.	Erytem av øyelokk
3.	Konjunktival injeksjon
4.	Chemose
5.	Hevelse av caruncula
6.	Øyelokksødem

Det gis ett poeng for hvert kriterie som er tilstede. CAS er summen av pkt. 1-7 og varierer fra 0 (ingen aktivitet) til 7 (maksimal aktivitet). Aktiv GO: CAS > 3

Diagnose

Diagnosen kan ofte stilles ut ifra klinikken alene, men i utredningen hører flere undersøkelser med.

Øyeundersøkelse.

Visus og synsfeltregistrering er nødvendig for å bedømme synsnervens tilstand. Intraokulært trykk måles i primær øyestilling og ved blick oppover. Ved økt intraorbitalt trykk stiger gjerne trykket når øyemusklene aktiveres. Øyemusklens funksjon kan vurderes med objektive motilitetsregistreringer og grad av skjeling må bestemmes. Det registreres øyelokksforandringer i form av retraksjon, vertikal bevegelighet og hevelse. Cornea vurderes med hensyn på uttørring/ skade. Konjunktival injeksjon og chemose registreres. Papillen må vurderes med tanke på stase. En viktig parameter er graden av eksoftalmos, og denne måles med Hertels eksoftalmometer.

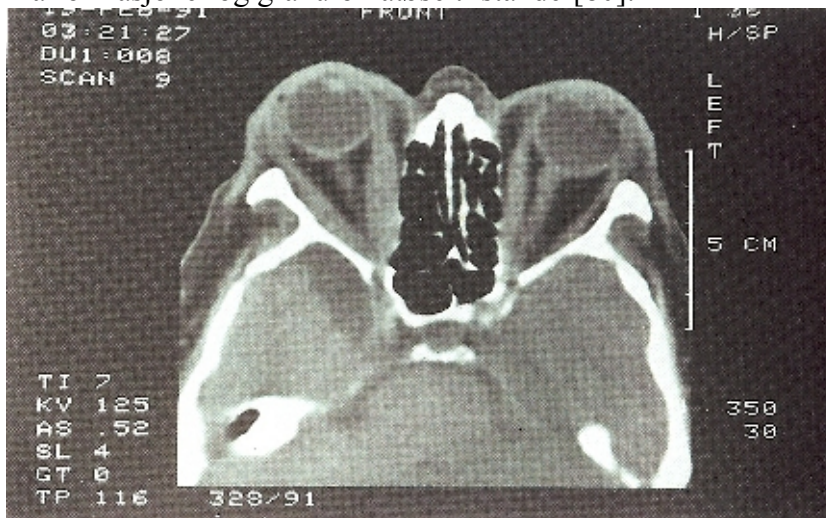


Figur 9. Måling med Hertels eksoftalmometer.
Tatt fra Nyström E, Thyreotoksikosis hos vuxna[59-2].

Radiologiske undersøkelser

CT eller MR brukes for å vurdere muskelstatus. Nyere undersøkelser viser at MR er bedre enn CT for å kunne vurdere væskeinnholdet i musklene og derved kunne avgjøre om sykdommen er i inflammatorisk eller fibrotisk stadium. Det er imidlertid ikke sikkert at dette gir en bedre indikator enn klinisk vurdering alene. Det gjøres aksiale og koronale snittbilder for å kunne vurdere n. opticus' relasjon til øyemusklene, og om det foreligger kompresjon av synsnerven. Ved radiologi kan det påvises fortykkede øyemuskler, men det forekommer også at pasientene har nesten utelukkende volumøkning av orbitalt fettvev og tilsynelatende normale øyemuskler[82].

Radiologiske undersøkelser er særlig viktig ved asymmetriske og/ eller unilaterale former for GO for å utelukke andre årsaker pasientens symptomer og tegn, slik som tumor, vaskulære malformasjoner og granulomatøse tilstander[80].



Figur 10. CT som viser bilateral fortykning av m. rectus medialis, mest høyre side. Tatt fra Nyström E, Thyreotoksikose hos voksne[81].

Nevrofysiologiske undersøkelser

VEP (Visual Evoked Potentials) er en nevrofysiologisk undersøkelse hvor man bestemmer overledningen i synsnerven. Det kan være nyttig med en overvåking av synsnervefunksjonen hos pasienter der denne er påvirket.

Laboratorieundersøkelser

Pasienter med GO bør kontrolleres av endokrinologer. Det bør måles serumverdier av fT4, fT3, TSH og TRAS for å få et inntrykk av sykdommens aktivitet.

Behandling

Behandlingen av GO er multidisciplinær og involverer endokrinologer, øyeleger, kjeve-/ansiktskirurger, radiologer og onkologer. Valg av behandling avhenger selvsagt av graden av orbitopati og i hvilket stadium sykdommen befinner seg i.

De fleste pasientene vil ha en mild form for GO og trenger ingen multidisciplinær aggressiv behandlingsprofil. Sykdommen brenner gjerne ut av seg selv og frem til den gjør det, vil enkel symptomatisk behandling ofte være tilstrekkelig[83]. Lysskyhet kan håndteres med solbriller, ruskfølelse og uttørring av cornea med kunstig tårevæske. Inkomplett lukning av øyelokk kan om natten kontrolleres ved å tape igjen øyelokket. Man kan instruere pasienten i å sove i elevert leie for å forebygge periorbitalt ødem om morgenen som kommer i løpet av natten på grunn av stuvning. Øyelokksretraksjon kan behandles lokalt med botulinum toxin[84]. Lette grader av diplopi kan korrigeres med prismebriller. Tyroideafunksjonen må kontrolleres regelmessig slik at pasienten ikke kommer i en hyper- eller hypotyroid tilstand siden dette er assosiert med forverring av GO[85]. Røykestopp er helt sentralt idet dette gir mindre sjanse for forverring og utvikling av proptose og diplopi[86]. God støtte og informasjon er selvfølgelig viktig. Det bør informeres om at mild GO sjelden utvikler seg til alvorligere former og at den som oftest stabiliseres og forbedres av seg selv.

Håndtering av moderat til alvorlig GO avhenger av både alvorlighetsgrad og sykdomsaktiviteten. Medisinsk behandling er fordelaktig for pasienter som befinner seg i en aktiv fase av sykdommen med flere symptomer og tegn på inflammasjon og orbitopati. I tilfeller der sykdommen befinner seg i en kronisk fase hvor det ikke er inflammasjon, men

vedvarende proptose og eventuelt strabisme, vil medisinsk behandling ha lite for seg og en kirurgisk angrepsvinkel er å foretrekke[87].

I svært alvorlige tilfelle hvor synsnerven er påvirket, er øyeblikkelig hjelp påkrevet. Høydose intravenøs steroidbehandling er da sjelden nok og kirurgisk dekompresjon må utføres[88].

Medisinsk behandling

Steroider er grunnpilaren i medisinsk behandling av GO. De har blitt brukt gjennom flere tiår på grunn av den kombinerte antiinflammatoriske og immunosuppressive effekt. De immunosuppressive effekter inkluderer hemming av funksjonen til B- og T- lymfocytter, mindre rekruttering av neutrofile og makrofager, nedregulering av adhesjonsmolekyler, inhibisjon av cytokinsekresjon og inhibisjon av glukosaminoglykansekresjon[89]. Systemisk administrasjon av steroider er mest effektivt, men det er rapportert positive effekter ved lokal administrasjon subkonjunktivalt eller retrobulbært[89]. Glucokortikoider har gjennom mange år blitt gitt per os. Det kreves høye doser, behandlingen tar flere måneder, bivirkninger forekommer hyppig og residiv er vanlig under nedtrappingen. Gjennom de siste 20 årene har intravenøs høydose administrasjon av glukokortikoider blitt mer og mer vanlig og er å foretrekke i dag. Behandlingen er mer effektiv og tolereres bedre enn orale steroider[90]. Steroider er mest effektivt på bløtvev, inflammatoriske forandringer, nylig oppstått øyemuskeldysfunksjon og nevropati av synsnerven. Det er mindre effekt på proptose og øyemuskler som har gjennomgått fibrotiske forandringer[91].

Strålebehandling er den andre formen for ikke-kirurgisk behandling av GO. Indikasjoner og bruksområde er ganske likt som for steroidbehandling, men stråling vil i tillegg utnytte stålesensitiviteten til T-lymfocytene som infiltrerer orbita. Den retrobulbære stråledose er på 20 Gy som fraksjoneres over 10 daglige doser på 2 Gy over en periode på 2 uker, altså fem strålinger i uka på 2 Gy hver. Positiv behandlingsrespons kan sees hos 60 % av pasientene[92]. Denne behandlingen har svært lav risiko for komplikasjoner og tolereres bedre enn kortikosteroider. Stråleterapi kan brukes alene eller i kombinasjon med kortikosteroider. Kombinasjonsbehandling gir øket effekt i forhold til hver av behandlingene alene[93, 94]. Kortikosteroider har imidlertid bedre dokumentert effekt ved synstruende oftalmopati.

Kirurgisk behandling ved Graves' orbitopati

Kirurgisk behandling innebærer dekompresjon for å lage bedre plass til innholdet i orbita, strabismekirurgi for å korrigere feilstilling av øynene og øyelokkskirurgi for å redusere retraksjon i øyelokkende og eventuelt fjerne overflødig hud og fettvev. I de tilfeller hvor det er aktuelt med flere inngrep, bør de utføres i nevnte rekkefølge. Hovedvekten av beskrivelsene av disse vil bli lagt på dekompresjonskirurgien.

Dekompresjon

Dekompresjon av orbita har blitt et viktig behandlingsalternativ ved GO. Hensikten er å øke volumet i orbita ved å fjerne deler av de benete vegger som definerer orbitahulen og eventuelt fjerne noe av det fibroadipøse vevet peribulbært slik at det blir mer plass til det økte vevsinholdet og øynene kan synke tilbake.

Historikk.

Allerede i 1911 ble dekompresjon av orbita foreslått som behandlingsmulighet ved GO. Naffziger[95] beskrev i 1930 en transkranieell tilgang til orbita, men teknikken vakte liten entusiasme da den prosedyrerelaterte morbiditeten var høy og det var mange postoperative intrakranielle komplikasjoner. Sewall beskrev i 1936 en ekstern etmoidektomi tilgang for

dekompresjon av den mediale veggen i orbita. Denne teknikken utviklet seg og i 1957 kom Walsh-Ogura teknikken som innebar en transnasal tilgang som gjorde det mulig med 2 veggs dekompresjon av mediale vegg og gulvet i orbita[96]. Effektiv dekompresjon kan oppnås med denne teknikken, men insidensen av postoperativ diplopi er høy. Garrity et al[97] monitorerte 428 pasienter som i 1993 undergikk kirurgisk dekompresjon pga GO og rapporterte 64% insidens av nyoppstått postoperativ diplopi. Utviklingen av endoskopiske teknikker har gjort det mulig å utføre dekompresjon med mindre morbiditet.

Indikasjoner

Kirurgisk dekompresjon er indisert hos pasienter med fare for synsreduksjon pga opticusnevropati og steroidbehandling ikke har ført fram[98]. I sjeldne tilfelle der orbitopati har et stormende forløp, kan dekompresjon være nødvendig nærmest som ø-hjelp. Andre indikasjoner er ved uttalt proptose som kan gi corneaskade og i ekstreme tilfelle subluksasjon av øyeeplet hvor synsnerven blir satt på strekk og det er fare for synstap. De siste årene har de kirurgiske teknikker blitt mer raffinerte og nøyaktige. Det er færre komplikasjoner og inngrepets risiko har sunket. Dette har ført til at indikasjonsområdet har blitt utvidet til å inkludere korreksjon av kosmetiske problemer[99].

Kontraindikasjoner

Pasienter hvis helse er for dårlig for kirurgiske inngrep eller som ikke forstår/ aksepterer den potensielle risiko et kirurgisk inngrep innebærer bør ikke tilbys operativ behandling. Relative kontraindikasjoner er kronisk sinusitt, pasienter med nedsatt immunforsvar, visse blødningsforstyrrelser og atretiske sinus[100].

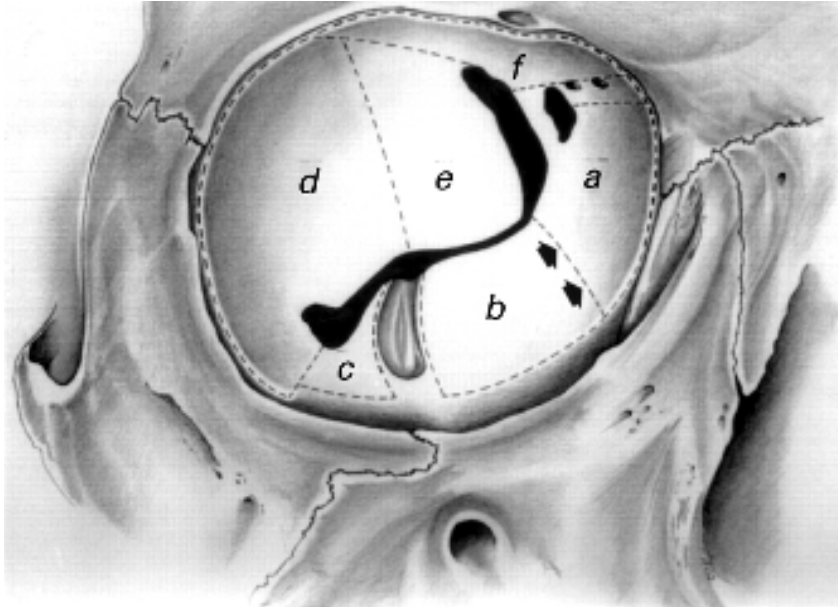
Preoperativ vurdering.

Så sant det ikke er snakk om ø-hjelps kirurgi bør pasienten gjennomgå en grundig multidisiplinær preoperativ vurdering. Endokrinologen kontrollerer at pasienten er stabil med tanke på tyreoidhormoner og TRAS. Om pasienten befinner seg i en ustabil aktiv fase av sykdommen bør dette korrigeres adekvat før kirurgisk dekompresjon. Øyelege gjør en oftalmologisk undersøkelse og evaluering der Hertels mål står sentralt. Det bør gis grundig informasjon om muligheten for enten vedvarende, endret eller nytilkommet postoperativ diplopi samt nerveskade og hvilke følger dette får for pasienten fremover med tanke på korrigerende strabismekirurgi og bruk av prismebrille. Preoperative foto kan være fornuftig. Kjeve- og ansiktskirurg planlegger inngrepet i samarbeid med øyelege.

Kirurgisk dekompresjon.

Orbitahulen inndeles i fire vegger; mediale- og laterale vegg samt gulvet og taket. Dekompresjonen utføres ved å redusere eller fjerne deler av én eller flere vegger i orbitahulen avhengig av hvor mye en ønsker at øynene skal falle tilbake. Man kan også utføre dekompresjon ved å fjerne fettvev og i mindre grad ledere de benete vegger (Olivaris teknikk)[101]. Dekompresjon av tre vegger er i dag mest vanlig. Det er flere måter å få tilgang til orbitahulen på. Prinsippet med dem alle er å komme subperiostalt inn i orbita for tilgang til benvevet. Man holder seg subperiostalt og er nøye med å ikke gå inn i det periorbitale rom før benreduksjonen er utført. Grunnen til dette er at for tidlig frigjøring av det orbitale fettvevet, kompromitterer innsynet under inngrepet. Det benyttes i dag tre tilganger til orbita.

- Lokale snitt. Subciliær eller transkonjunktival.
- Transnasal endoskopisk
- Koronal



Figur 11. Høyre orbitahule sett forfra. De fire orbitale vegger kan selektivt fjernes for å oppnå dekompresjon. På figuren ses mediale vegg (a), orbita gulvet som deles av n. infraorbitalis i en medial del (b) og en lateral del (c), anterolaterale vegg (d), posterolaterale vegg (e) og taket i orbita (f). Benbjelken mellom mediale vegg og mediale del av orbitagulvet er markert med piler.

Tatt fra Paridaens et al. Transconjunctival orbital decompression in Graves' ophthalmopathy: lateral wall approach ab interno[102].

Operasjonsbeskrivelse – lokale snitt

Man begynner med en subciliær eller transkonjunktival snittføring. Deretter dissekerer man mellom septum og m. orbicularis oculi ned til orbitakanten. Man kan frilegge ned mot hele nedre orbitakant mot gulvet i orbita samt lateralt oppover på lateralveggen og mediallyt i nedre halvdel. Det legges et snitt i periost og med periostavløser blottlegges benet i gulvet av orbita samt opp på lateralveggen. Benvev fjernes fra gulvet, lateral- og medialveggen med rosenbor eller benavbiter. Man passer på å la det være en benbro kranialt mot n. infraorbitalis som går i orbitagulvet, for å hindre skade av denne. Etter dette åpnes periorbita slik at fett kan prolabere ut og fjernes, samt bryte ned septa i fettvevet. Man noterer seg hvor mange milliliter fett som fjernes. Man vil observere at øynene faller tilbake i orbita.

Dette er den mest direkte tilgangen til orbita. Det subciliære snittet legges ventralt for ciliehårene og arret kan bli synlig. Ved et eventuelt arrdrag, kan dette medføre ektropion. Tilsvarende vil et arrdrag etter et transkonjunktivalt snitt kunne gi entropion. Dette er imidlertid sjeldne problemstillinger.

Via lokale snitt kan man også utføre dekompresjon uten å fjerne noe benvev, men kun fett, den såkalte Olivari-metoden. Gjennom en 20 års periode ble det operert 3210 øyne på 1374 pasienter hvor man etter lokal snittføring kun fjernet fettvev. Det rapporteres om gode resultater med lite postoperative komplikasjoner[101].

Transnasal endoskopisk tilgang – medial dekompresjon.

Operasjonen innledes med å ta ned processus uncinatus og det lages en antrostomi inn til sinus maxillaris. Deretter gjøres en ethmoidektomi endoskopisk. Lamina papyracea identifiseres og man tar denne ned ved å klippe bort alt benet slik at man får tilgang til orbita. Periorbita gjennomskjæres deretter med sigdkniv og man høster tilgjengelig fettvev. Ved å trykke øyet bakover kan man observere at fett presses ut i bihuleregionen. Tamponering ved behov.

Denne metoden gir kun tilgang for å utføre medial dekompresjon. Teknikken er vanskelig og krever mye trening i endoskopisk kirurgi, men er velfungerende i de rette hender.

Koronal tilgang

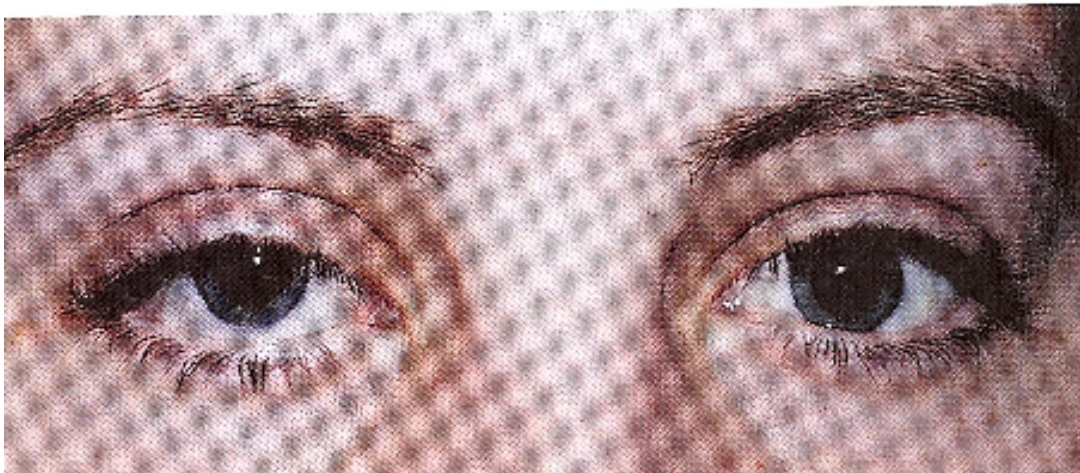
Snittet legges bueformet uten hårfjerning og forlenges ned preaurikulært til nivå med arcus zygomaticus bilateralt. Deretter går man subperiostalt på calvariet i midtlinjen, parietalt fra og følger den overflatiske temporalisfacien ned på arcus. Periost gjennomskjæres lateralt på orbitas øvre kant og man dissekerer så subperiostalt bakover til fremre del av arcus. Skalpklips appliseres. Nervus supraorbitalis identifiseres og frigjøres fra fissura/foramen supraorbitalis med meisel. Deretter dissekerer man subperiostalt på lateralvegg og i takets fremre deler. Trokleafestet løsnes og man dissekerer ned til øvre halvdel av medialveggen etter fremstilling av tårebeinet. Mediale canthalligament skånes. Man fjerner så orbitas laterale vegg ned til incisura inferior og deretter fjernes ben i mediale vegg. Arteria ethmoidalis anterior identifiseres og eventuelt diatermeres. Til slutt fjernes fett fra det periorbitale rom. Det legges av og til dren som aktiveres etter lukning. Huden lukkes med agraffer.

Denne formen for tilgang gir den beste tilgangen til øvre deler av orbitas laterale- og mediale vegg. Koronal tilgang kombineres vanligvis med subciliært eller transkonjunktivalt snitt som gir tilgang til orbitagulvet. Den ”oversiktlige” koronale tilgangen gjør at man kan få til en mer balansert avlastning i orbita, oppnå en større reduksjon av proptosen og redusere postoperative motilitetsproblemer. Utseendemessig er dette en gunstig tilgang siden pasienten får arret skjult bak hårfestet. Ulempen er at inngrepet blir forholdsvis stort og kan virke avskrekkende på pasienten.



Figur 12. Bilde A. Preoperativ CT aksialt bilde som viste fortykkede ekstraokulære muskler særlig mot apex i orbita og således komprimerte n. opticus og ga nevropati med visusreduksjon. Bilde B. Postoperativ CT to måneder etter bilateral medial (åpen pil) og lateral (lukket pil) dekompresjon. Øynene har falt tilbake i orbita. Visus ble bedre etter en uke.

Tatt fra Paridaens et al. Transconjunctival orbital decompression in Graves' ophthalmopathy: lateral wall approach ab interno[102].



Figur 13. Orbitopati før og etter operasjon. Det er utført 3-veggs dekompresjon bilateralt samt strabismeoperasjon på høyre øye. Tatt fra Aanderud S, Bjørø T, red. Thyreoideasykdommer – årsaker, diagnostikk og behandling[82].

Postoperative komplikasjoner.

Den vanligste komplikasjonen er diplopi. Om pasienten hadde diplopi før operasjonen vil denne ofte vedvare, men kan fortone seg annerledes enn før operasjonen. Den kan bli bedre eller verre og oppstå ved andre blikkretninger enn tidligere. En god del pasienter som ikke hadde dobbeltsyn preoperativt får dette postoperativt. Litteraturen varierer noe, men man må regne med at 30-40% får plager[100,103]. Dette kan korrigeres med strabismekirurgi eller prismebriller med varierende hell.

Noen får nedsatt øyemotilitet etter operasjonen. Disse pasientene er naturlig nok også plaget med diplopi.

Sensibilitetsutfall for n. infraorbitalis er ikke uvanlig til tross for at man er nøye med å etterlate en benbro mot nerven i gulvet av orbita. Utfallet vil som oftest bli bedre, men dette kan ta lang tid, opptil flere år.

Av andre komplikasjoner kan nevnes reduksjon av visus, økt tåreflod, lekkasje av cerebrospinalvæske, skade av ductus nasolacrimalis og arrvevsdannelse, spesielt nedre øyelokk. Ved litt for grådig fjerning av ben i orbitagulvet kan bulbus subludere ned i sinus maxillaris. Til slutt kan nevnes at det kan være vanskelig å beregne riktig antall millimeter tilbakefall av øynene i orbita, slik at man noen måneder postoperativt fortsatt registrerer en proptose som pasienten plages med. Da kan man forsøke øyelokkskirurgi for å redusere ”scleral show” og gi komplett lukning av øyelokk. Ellers er alternativet ny dekompresjon hvor man prøver å fjerne mer benvev fra orbitaveggene, eventuelt fjerne mer fettvev.

Strabismekirurgi etter dekompresjon

Fortykkelsen av de ekstraokulære muskler man ser på CT- og MR-bilder, rammer oftest musklene innervert av n. oculomotorius (3. hjernenerve), altså m. rectus inferior, medialis og superior. M. rectus lateralis og m. oblicus inferior og superior er sjeldnere involvert. Strabismekirurgi etter dekompresjon utføres først når situasjonen har stabilisert seg. Det er ønskelig at skjelevinkelen har vært stabil i minst 6 måneder. Prinsippet for kirurgien er tilbakelegging av agonist. Man klarer ofte å gi pasienten samsyn ved blick rett frem. Vanskeligere er det å unngå diplopi ved sideblikk[82].

Øyelokkskirurgi

Forandringer i øyelokk inkluderer retraksjon av øvre og/ eller nedre øyelokk samt tilstedeværelse av overflødig vev enten på grunn av ødem eller fettprolaps. Retraksjonen av øvre øyelokk sees oftest lateralt i øyelokket. Retraksjon av øvre øyelokk gjør det nødvendig å senke øyelokket. Dette gjøres ved å løsne festet for musklene som løfter øyelokket (m. levator palpeprae og Müllers muskel) fra tarsus. Øyelokkets stilling kan så justeres. Ved retraksjon av nedre øyelokk, kan man bygge opp øyelokket med en bindevevsplate eller med kunstig materiale (Medpor). Overflødig hud, ødem og fettprolaps fjernes ved behov[82].

Materiale og metode

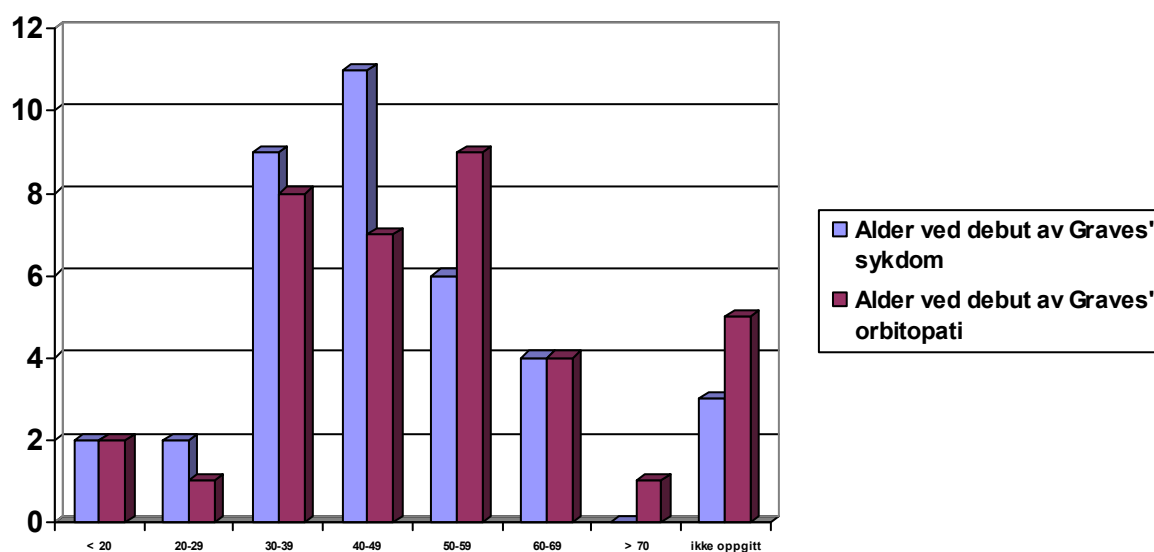
Denne pasientgruppen er behandlet gjennom et samarbeide mellom øyeavdelingen og kjeve-ansiktskirurgisk avdeling ved Ullevål universitetssykehus, endokrinologisk avdeling ved Aker universitetssykehus, og for noen pasienter øre-nese-halsavdelingen ved Rikshospitalet. Dataene som presenteres er basert på en retrospektiv gjennomgang av journalene til 40 pasienter som har vært innlagt for dekompresjon av Graves' orbitopati i perioden 2000 til 2009. 5 pasienter ble operert to ganger slik at det totale antall operasjoner er 45. Det finnes flere andre årsaker til orbitopati, men i dette materialet var diagnosen Graves' sykdom med orbitopati hos alle pasientene. Oppgaven ble innledet med en serie med møter mellom representanter fra de overnevnte avdelinger som har vært involvert i utredningen, behandlingen og kontrollene av disse pasientene. Med bakgrunn i disse møtene ble det utarbeidet en strategi for hvilke opplysninger det ville være hensiktsmessig å samle inn og hvorledes dette skulle registreres. Det ble diskutert om hvorvidt pasientene skulle kontaktes og om et spørreskjema skulle utarbeides, men man kom frem til at dette i første omgang ble for omfattende. Det ble i stedet utarbeidet et registreringsark for hver pasient hvor de aktuelle parametre ble tilgjengelig for fortløpende registrering under gjennomlesing av journalene. Kjønn og aldersfordelinger ved debut av stoffskiftesykdom, orbitopati og dekompresjon ble registrert. Det var ønskelig å se på røyking som risikofaktor så dette ble tatt med i registreringen. Videre ble tidsrommet fra start av Graves' sykdom til orbitopatien manifesterte seg notert. Registeringen innebar også innhenting av opplysninger om hva slags behandling som var utført tidligere både for Graves sykdom og for orbitopatien. Det var interesse for å få en oversikt over pasientens subjektive plager og de objektive funn før og etter dekompresjon så dette ble inkludert på registreringsskjemaet. De postoperative opplysningene er fra minimum 3 måneder postoperativt for at de umiddelbare postoperative plager ikke skulle farge måleresultatene i for stor grad. Operasjonsspesifikasjoner som type tilgang, antall vegger dekomprimert, mengde fett fjernet, komplikasjoner, kompletterende operasjoner og antall reoperasjoner ble notert. Til slutt var det ønske om å finne data om postoperativ pasienttilfredshet ved denne type inngrep. Både norsk og internasjonal litteratur om Graves' sykdom og Graves' orbitopati har blitt gjennomgått. Relevante artikler er referert i de innledende sider om dette temaet.

Resultater

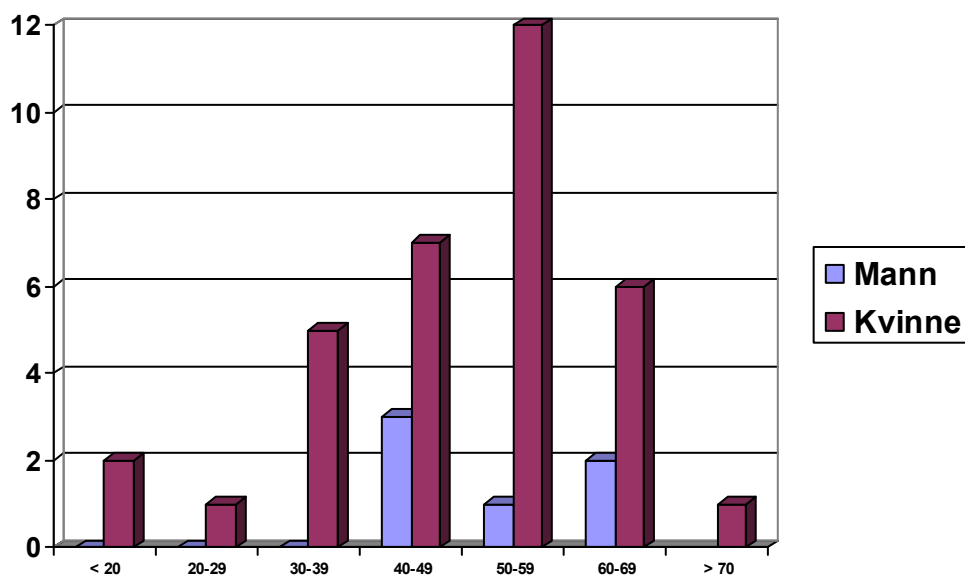
Av de 40 pasientene som utgjorde materialet var 33 kvinner og 7 menn. Det var altså i underkant av fem ganger så mange kvinner som menn. Median alder for debut av Graves' sykdom var 43,5 år og gjennomsnittsalder 41,8 år. Laveste og høyeste alder var henholdsvis 10 og 67 år. For debut av orbitopati var median alder 47,5, gjennomsnittsalder 46 år med en spredning fra 11 til 73 år.

Median alder ved operasjonstidspunktet var 51 år og gjennomsnittsalder lå på 50 år.

Aldersspredningen var fra 15 til 73 år. Median tid fra debut av Graves' sykdom til utvikling av orbitopati var 5,5 måneder, gjennomsnittet 25,8 måneder og spredning fra 5 måneder før debut av Graves' til 20 år etter. Median tid fra orbitopati ble diagnostisert til dekompresjon ble utført var 36 måneder, mens gjennomsnittsverdien lå på 52 måneder. Spredningen var fra 1 ½ måned til 16 år. Median ventetid på operasjon var 6 måneder. Korteste ventetid var 1 uke, lengste ventetid 2 år og 3 måneder.



Figur 14. . Aldersfordelingen av Graves' sykdom og Graves' orbitopati.



Figur 15. Alders- og kjønnsfordeling ved operasjonstidspunkt.

8 pasienter røykte og 1 hadde røkt tidligere, men hadde sluttet ved operasjonstidspunktet. 5 pasienter var registrert som ikke-røkere mens for de resterende 26 pasienter fantes det ingen anamnesticke opplysninger om røykevaner.

Pasientene har gjennomgått ulike behandlinger for sin grunnsykdom. Av tyreostatisk behandling hadde 23 pasienter fått behandling med Neo-Mercazole, 2 pasienter hadde fått propylthiouracil, 4 pasienter hadde ikke fått noen form for tyreostatikabehandling og hos 13 pasienter forelå det ingen opplysninger. 31 pasienter fikk substitusjonsbehandling med tyroxin, 2 fikk ingen substitusjon og hos 7 pasienter forelå det ingen informasjon. 16 pasienter hadde fått radiojod behandling for sin stoffskiftesykdom. Det var opplysninger om ingen radiojodbehandling hos 8 pasienter og hos resterende 16 var intet oppgitt. Majoriteten av pasientene, 23 stk, hadde blitt totaltyroidektomert før dekompresjonsoperasjon. 3 pasienter hadde fått utført partiell tyroidektomi, 3 hadde ikke fått utført noen form for kirurgi på skjoldbruskkjertelen og i 13 journaler fantes ingen informasjon.

Behandlingen av orbitopatien i forkant av dekompresjonen har hovedsaklig bestått av høydose prednisolon og/ eller retrobulbær stråling. 22 pasienter har stått på prednisolon i varierende mengder og tid. Kun 1 pasient har med sikkerhet ikke fått prednisolon og hos 19 stk finnes ingen opplysninger. Retrobulbær stråling har blitt utført på 10 pasienter. 15 har ikke fått stråling, men behandlingsformen er vurdert hos flere av disse. Hos 17 pasienter finnes ingen opplysninger om strålebehandling. Samtlige som fikk stråling fikk 20 Gy fordelt på 10 stråledoser av 2 Gy over en periode på 14 dager. 9 pasienter har fått både høydose prednisolon og stålebehandling.

Tabell 4

Tyroidea behandling før dekompresjon	Ja	Nei	Ikke oppgitt
Neo-Mercazole	23	4	13
Propylthiouracil	2	25	13
Tyroxin	31	2	7
Radiojod	16	8	16
Kirurgi	26 (23 total, 3 partiell)	3	13

Orbitopatibehandling før dekompresjon			
Prednisolon - høydose	22	1	17
Retrobulbær stråling	10	15	15
Prednisolon + stråling	9	9	22

Etter journalgjennomgang var det noe sparsomt med informasjon om pasientens symptomer og hvorvidt disse var blitt bedre eller verre etter dekompresjon. 33 pasienter oppga å være plaget av proptosen preoperativt. Hos resterende 7 er intet oppgitt. Postoperativt oppgir 6 at de fortsatt er plaget med proptose, der 3 av disse er mindre plaget enn før operasjonen. 2 pasienter oppgir å ikke være plaget med proptose postoperativt. Ingen opplysninger om proptose postoperativt hos 32 pasienter.

22 pasienter rapporterte varierende problemer med dobbeltsyn preoperativt. 25 var plaget postoperativt og av disse var 4 mer plaget enn før operasjonen, mens 5 synes de var mindre plaget. Manglende opplysninger hos 10 før og 11 etter operasjon.

Redusert bevegelighet av øynene plaget 8 pasienter både før og etter operasjon. 2 hadde ingen plager før operasjon, men kun en rapporterte ingen plager postoperativt. Ingen opplysninger hos henholdsvis 30 og 31 pasienter pre- og postoperativt.

9 pasienter opplevde at synet var redusert preoperativt, mens kun 2 opplyste om dette postoperativt. Ingen synsreduksjon hos 2 før og en etter operasjon. Ingen opplysninger hos 29 før og 33 etter operasjon.

Trykkfølelse og smerte bak øyet plaget 19 pasienter preoperativt, mens det kun er 2 som melder dette postoperativt. 2 pasienter oppga ingen smerter eller trykkfølelse preoperative, mens postoperativt hadde 3 plager med dette. Ingen oppgitte opplysninger hos pre- og postoperativt hos henholdsvis 19 og 35 pasienter.

10 pasienter klaget over lysskyhet preoperativt, mens kun 3 var plaget i etterkant. Ingen journalopplysninger hos 30 før operasjon og 38 etter.

23 pasienter var plaget med øyelokksretraksjon preoperativt, mens det var journalført øyelokksretraksjon hos 11 pasienter postoperativt. 1 pasient oppga å ikke være plaget med øyelokksretraksjon etter operasjonen. Manglende data i 17 og 28 journaler pre- og postoperativt.

Til slutt ble det innhentet opplysninger vedrørende ruskfølelse og tåreflod fra øynene. 16 pasienter oppga dette preoperativt, men tallet var redusert til 5 postoperativt. I henholdsvis 24 og 35 journaler pre- og postoperativt fantes ingen opplysninger om ruskfølelse og tåreflod.

Tabell 5 under oppsummerer de overnevnte funn.

Tabell 5	Preop.			Postop.		
	Ja	Nei	Ikke oppgitt	Ja	Nei	Ikke oppgitt
Proptose	33	0	7	6	2	32
Diplopi	22	8	10	25	4	11
Redusert bevegelighet	8	2	30	8	1	31
Nedsatt visus	9	2	29	2	1	33
Trykkfølelse/ smerte bak øynene	19	2	19	2	3	35
Lysskyhet	10	0	30	2	0	30
Øyelokks-retraksjon	23	0	17	11	1	28
Ruskfølelse/ tåreflod	16	0	24	5	0	35

Ved innhenting av de objektive målinger pre- og postoperativt ble det registrert verdier for visus, Hertels eksoftalmometer samt intraokulært trykk. Resultatene baserer seg på endringen av disse verdiene, altså forskjellen mellom de pre- og postoperative verdier. Det ble i tillegg hentet inn journalinformasjon om synsfelt, øyemotilitet, CT funn, strabisme og Visual Evoked Potentials (VEP). Her var tilgjengelig informasjon så sporadisk at en pre- og postoperativ differanse ikke var mulig å få fram.

Den gjennomsnittlige visusendring var 0.067, altså helt neglisjerbar. Hos 15 pasienter var det ikke mulig å regne ut en visusendring på grunn av manglene data pre- eller postoperativt. Av de resterende pasienter ble visus forbedret på 21 øyne, med en gjennomsnittsförbedring på 0,32. 13 øyne fikk nedsatt visus etter operasjon, der snittreduksjonen var -0,21. 16 øyne hadde ingen endring før og etter dekompresjon. Spredningen var fra 0,85 som beste visusförbedring til -0,5 som største visusreduksjon.

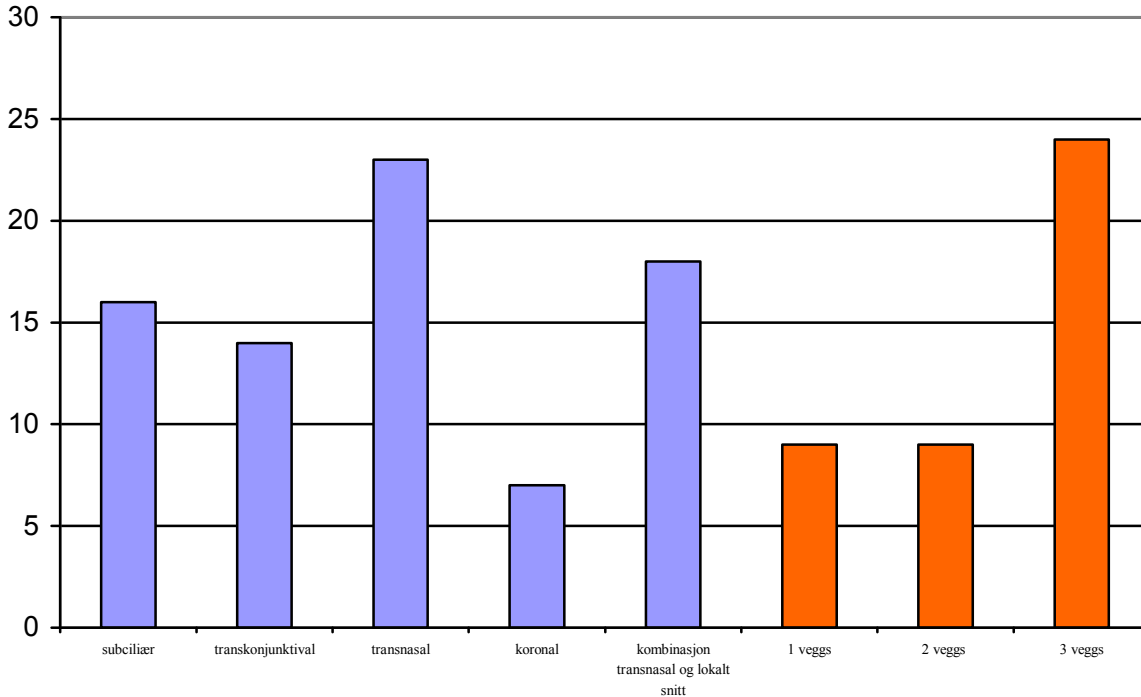
Endring av proptose ble målt med Hertels eksoftalmometer. Det forelå data på 57 dekomprimerte øyehuler. Hos 12 pasienter var det ingen registreringer i journalen. Både median og gjennomsnittlig tilbakefall av bulbus inn i orbita etter dekompresjon var 3 mm. Laveste verdi var -5 mm, altså en forverring av proptosen med 5mm. Høyeste verdi var 9 mm som betyr en innsynkning i orbitahulen med 9 mm.

Pre- og postoperative målinger av det intraokulære trykk eller tensjonen forelå ved 34 opererte øyne. Median trykkreduksjon var 2 mmHg. Laveste verdi var -5 mmHg som betyr en økning av tensjonen med 5 mmHg. Høyeste verdi, altså den største trykkreduksjonen, var 10 mmHg. Informasjon om tensjon manglet hos 25 pasienter.

Tabell 6	Laveste endring	Median	Høyeste endring
Visusförbedring	-0,21	0	0,85
Proptosereduksjon målt m/ Hertel	-5 mm	3 mm	9 mm
Reduksjon av intraokulært trykk	-5 mmHg	2 mmHg	10 mmHg

Den kirurgiske behandlingen har vært variert med tanke på valgt tilgang og antall vegger som er blitt dekomprimert. Hos 3 pasienter var det ikke mulig å oppdrive operasjonsbeskrivelse som gir informasjon om type tilgang, antall vegger dekomprimert samt hvorvidt fett er fjernet eller ikke. På 30 pasienter ble det valgt lokale snitt der 16 var subciliær tilgang og 14 transkonjunktival. 23 pasienter fikk utført dekompresjon med transnasal tilgang til mediale vegg. Koronal tilgang ble benyttet på 7 pasienter. 18 pasienter fikk utført transnasal tilgang i kombinasjon med lokale snitt. 1-veggs og 2-veggs dekompresjon ble begge utført på 9 pasienter. 24 fikk utført 3-veggs dekompresjon. Det var ingen som fikk utført dekompresjon av alle fire veggene.

Fett ble fjernet under 33 av dekompresjonene der median mengde fett fjernet er 2 ml. Minste registrerte fettmengde fjernet var 0,5 ml, og den største mengde fett fjernet var 5,4 ml.



Figur 16. Fordeling av kirurgisk tilgang og antall vegger dekomprimert.

Det ble registrert postoperative komplikasjoner hos 15 pasienter, mens det i de resterende 25 journaler ikke var opplysninger om dette. 11 pasienter hadde sensibilitetsutfall svarende til nervus infraorbitalis. Noen av disse var forbigående, men restitusjonen syntes å ta lang tid. 2 pasienter fikk parese av nervus abducens og 1 pasient fikk sensibilitetsutfall av nervus supraorbitalis. 1 pasient fikk komplikasjon i form av luft retroorbitalt og 1 fikk dislokasjon av bulbus ned mot sinus maxillaris

Kompletterende operasjoner ble utført på totalt 19 pasienter. Av disse ble 19 operert for skjeling, 9 ble operert for øyelokksretraksjon og 4 ble operert både for skjeling og øyelokksretraksjon. Pasienten som fikk sublaksjon av øyeeplet ned mot sinus maxillaris, fikk utført rekonstruksjon av orbitagulvet med en Medpor plate.

Til slutt skal det nevnes at 6 pasienter har blitt reoperert i form av ny dekompresjon, 1 pasient har blitt reoperert to ganger og per i dag er 2 nye reoperasjoner planlagt. Det totale tallet reoperasjoner utført og planlagt blir 10. Det vil si at 25 % av pasientene som har blitt operert med dekompresjon har blitt eller er planlagt reoperert. Av disse var 8 primært operert bilateralt og én unilateralt. Av reoperasjonene ble 5 dekomprimert bilateralt på nytt og resterende 5 unilateralt. Tidsforløpet mellom første og andre dekompresjon varierte fra 9 – 56 måneder, der medianen var 14 måneder.

Diskusjon

Pasientene i dette materialet representerer en gruppe pasienter som har en relativt uttalt form for orbitopati idet de alle har fått utført dekompresjon av orbita. Ser man på kjønnsfordelingen, viser denne at 83 % er kvinner, mens 17 % er menn. Det er med andre ord en sykdom som primært rammer kvinner. I litteraturen er kvinneandelen enda mer dominerende, men man må være klar over at det er en rekke pasienter med Graves' orbitopati som behandles adekvat medisinsk. Det er de mest uttalte tilfellene som blir kirurgisk behandlet. Menn har en større tendens til å få alvorlig GO, og dette kan være en årsak til

prosentfordelingen i dette materialet, nemlig at menn i større grad trenger dekompresjon når de først får sykdommen. Tallene korrelerer godt med en liknende studie av Rødahl et al [104] der 85 % var kvinner og 15 % menn.

Videre kommer det fram av materialet en relativt vid aldersdistribusjon for debut av orbitopati med median rundt 47 år (11-73år). Likeledes ser man en stor spredning i tiden fra debut av Graves' sykdom til orbitopati. Hos én pasient debuterte orbitopati 5 måneder før tyreoidesykdom ble diagnostisert, mens en annen ikke fikk orbitopati før 20 år etter debut av Graves' sykdom. Ut over dette er det vanskelig å trekke ut noen konklusjoner om dette. Til det er pasientgrunnlaget for skrint.

Det kommer fram at det går i gjennomsnitt 4 år fra orbitopati diagnostiseres til dekompresjon utføres. Primærbehandlingen ved orbitopati er medisinsk og slik behandling i form av prednisolon eller retrobulbær stråling blir prøvet ut først så sant det ikke er akutte tilfelle der synsnerven er truet. I så måte er det rimelig at det er en viss tid mellom diagnose og dekompresjon. I tillegg kommer ventetiden på operasjon på omlag et ½ år. Rødahl et al [104] fant median debutalder på 46 år med et spenn fra 9-80 år. Gjennomsnittlig tid fra diagnose av orbitopati til operasjon var 3 år. Dette samsvarer godt med våre tall.

Det var ønskelig ved gjennomgangen av journalene samle inn røykeanamnese hos disse pasientene da dette synes å være en viktig predisponerende faktor ved endokrin orbitopati. Det fantes data hos kun 14 pasienter, der 9 røykte eller hadde røkt tidligere, dvs 64 % av det totale antall. Prevalensen for røyking i Norge i 2001 var ca 30 %. I dette materialet var det dermed mer enn en fordobling av røykere, sett ut i fra et landsgjennomsnitt. Likevel er det ikke mulig å trekke noen konklusjoner om dette siden antallet pasienter er så beskjedent.

Også når det gjelder den preoperative behandlingen av både Graves' sykdom og orbitopati er journalopplysningene noe sparsomme. Man ser dog at hos de pasientene hvor det foreligger journalopplysninger, så har disse som regel vært igjennom omfattende medisinsk behandling før dekompresjonsoperasjon. Majoriteten (85 %) har stått på Neo-Mercazole tyreostatikum, 94 % har blitt substitusjonsbehandlet med tyroxin og 90 % har fått fjernet skjoldbruskkjertelen helt eller delvis. Omlag 67 % av pasientene hvor det fantes journalopplysninger hadde fått radiojodbehandling. Radiojodbehandling er assosiert med en raskt debuterende og ofte alvorlig form for orbitopati [48,49,50], så det hadde vært ønskelig å kunne finne holdepunkter for dette i journalmaterialet. Dette har ikke vært mulig. Kun 24 journaler inneholder opplysninger om radiojodbehandling. Av disse kommer det bare fram hos noen få når behandlingen ble utført, og ingen journaler sier noe om dosering og antall behandlinger.

Kun én pasient hadde ikke fått behandling med prednisolon, og dette skyldes kjente kraftige bivirkninger. Prednisolon må betraktes som grunnpilaren i behandlingen av aktiv orbitopati [105]. All behandling er høydose behandling og i de siste årene har det blitt mer vanlig å gi dette intravenøst. Det var i gjennomgangen av materialet planlagt å få frem differensieringen mellom høydose prednisolon i tablettform og intravenøs administrasjon. Dessverre fantes det ingen opplysninger om dette i journalene. 40 % av pasientene hvor det var journalnotater om retrobulbær stråling hadde gjennomgått dette. Noen av de resterende 60% som ikke fikk behandling, var riktignok blitt vurdert for dette. Kombinasjon av både stråling og prednisolon var gitt til halvparten av pasientene. En studie har vist at effekten på orbitopati med standard strålebehandling (20 Gy) er likeverdig med fem måneders steroidbehandling i avtrappende doser [106]. Det hadde vært interessant å få frem opplysninger om effekten av retrobulbær stråling sett i forhold til høydose prednisolonbehandling, men det har ikke vært mulig.

Man ser utifra dette at pasientene som oftest har gjennomgått omfattende behandling for både sin tyreoidalidelse og orbitopati før dekompresjon utføres. Typisk har pasienten fått Neo-Mercazole, blitt substituert med tyroxin og fått fjernet skjoldbruskkjertelen, samt i tillegg fått prednisolon i varierende doser mot orbitopati.

Typisk er også et relativt sammensatt symptom-bilde hvor pasienten er mye plaget både funksjonelt og estetisk. De er derfor ofte motiverte for å få utført dekompresjon. Proptose er naturlig nok noe pasienten er opptatt av og plaget med. Utstående øyne og et stirrende blikk er sosialt sjenerende i tillegg til problemer med å lukke øyelokkene slik at øynene blir tørre. Det var ingen pasienter i journalmaterialet som oppga at de ikke syntes proptosen var plagsom. Postoperativt var 2 pasienter ikke lenger plaget, mens det hos majoriteten ikke fantes noen opplysninger. Dette kan selvfølgelig skyldes at pasientene ikke lenger var subjektivt plaget og således ikke nevnte dette under kontrollene. Dermed blir det heller ikke journalført. Dette er kun spekulasjoner, men det ligger vel i pasienters og generelt i menneskets natur å fokusere på det som ikke er bra fremfor det som er bra. Når symptomer forsvinner, glemmes de fort. I og med at det er så lite postoperative opplysninger om subjektive proptoseplager kan man ikke trekke noen andre slutninger enn at 2 pasienter opplevde å bli kvitt disse plagene. Ser man på de objektive målingene med Hertels exoftalmometer finner man en median tilbakegang på 3mm. Målerspennet var ganske stort (-5mm – 9mm). Man må forvente endel intra- og interindividuell målevariasjon siden det ofte er forskjellige operatører som foretar målingene fra gang til gang og at det finnes ulike typer Hertels exoftamometer (nr. 8, 10, 11 osv). Likevel kan man anta at median tilbakegang er relativt korrekt og korrelerer bra med Rødahl et al[104] som fant en median tilbakegang på 4mm ved dekompresjon av lateralveggen og 6mm ved kombinert dekompresjon av mediale og laterale vegg.

Dobbeltsyn kan være svært plagsomt og er noe pasientene fokuserer mye på. Diplopi henger sammen med redusert øyemotilitet og ulike feilstillinger av øynene. Plagene varierer fra intermitterende til konstant dobbeltsyn. I de journalene hvor det forelå opplysninger var det en liten økning (3 pasienter) av diplopi postoperativt, henholdsvis 73 % før og 86 % etter, der nytilkommet diplopi representerer omlag 13 %. Fire pasienter syntes de var blitt betydelig verre etter operasjonen, men fire som fortsatt hadde diplopi postoperativt syntes de var blitt bedre enn før operasjonen. Det er viktig å merke seg at en dekompresjonsoperasjon er en trykkredusende, volumøkende og eventuelt et synsreddende inngrep og ikke er en operasjon for diplopliprobmatikk. Denne problemstillingen håndteres i ettertid med strabismeoperasjon og eller prismebriller. 19 pasienter fikk utført strabismeoperasjon i noe tid etter dekompresjon. I en stor studie fra Richter et al[101] ble det funnet preoperativ diplopi hos 68 %. Kun 16.3 % hadde diplopi postoperativt. Det må her understrekes at diplopien baserer seg på objektive mål fra øyelege og ikke subjektive tilbakemeldinger. Det er således kun målt for inkonstant og konstant diplopi, og intermitterende diplopi er utelatt.

Det var ingen signifikant endring av visus generelt postoperativt. Dette er å forvente da majoriteten av pasientene ikke har affeksjon av n. opticus selv om de har en manifest orbitopati. Det var hos fire pasienter (10 %) akutt visusreduksjon på grunn av kompresjon/strekk av synsnerven. Disse ble operert som ø-hjelp og her så man en dramatisk bedring av visus postoperativt varierende fra 0.4 til 0.85. Richter et al[101] viste i sitt materiale en akutt visusreduksjon hos 13.1 % der 93.3 % av pasientene fikk bedret visus postoperativt.

For de resterende symptomer som trykkfølelse/smerte bak øyet, lysskyhet, øyelokksretraksjon og ruskfølelse/ tåreflod er den postoperative infomasjonen såpass sparsom at det er vanskelig

å trekke noen konklusjoner. Generelt er det en tilbakegang av plagene, men det er også en tilsvarende økning av journaler som mangler postoperativ informasjon om dette. Det kan skyldes som tidligere nevnt at plagene er borte og dermed reflekterer ikke pasientene mer rundt dette og gir således ingen informasjon ved poliklinisk kontroll.

Det har blitt benyttet ulike tilgangsmetoder til orbita for dekompresjon i form av lokal-, transnasal endoskopisk- og koronal tilgang. De ulike metodene gir adkomst til litt forskjellige områder av de benete strukturer som definerer orbitahulen. De senere årene har det vært økt fokus på koronal tilgang i kombinasjon med lokale snitt da dette gir en god oversikt og tilgang medialt, lateralt og til gulvet. Det hevdes at en kombinert medial og latetal dekompresjon kan gi en mer balansert dekompresjon av orbitas innhold og således gi mindre postoperative motilitetsproblemer og diplopi[108]. Hvilken tilgangsmetode som benyttes er dog ikke det mest sentrale ved denne type operasjoner. Det er viktig å redusere de benete vegger for å øke volumet i orbita. Det ekstrakonale fettvevet er inndelt i fem rom eller kompartments. Fettet i disse rommene holdes sammen til en fast struktur ved hjelp av et nettverk av bindevevssepta. En sentral del av behandlingen er å spalte septa i fettvevet slik at fettet blir mer flytende og dermed kan prolabere ut i naturlige og iatrogene åpninger i orbitahulen. I tillegg fjernes tilgjengelig fettvev varsomt. Fettvevet er forholdsvis rikt vaskularisert og en grov håndtering av dette vevet kan skade blodårer med fare for fibroseringer. Graden av benreduksjon og mengden fett som bør fjernes for optimalt resultat, er en skjønnsmessig vurdering som gjøres per operativt og er en vanskelig oppgave. Om øyemuskulaturen har fibrotiske forandringer ved operasjonstidspunktet vil denne stive muskulaturen kunne forhindre tilstrekkelig innsynkning av bulbus inn i orbita til tross for adekvat benreduksjon og fetthåndtering. Denne kompleksiteten kan bidra til å forklare en reoperasjonsfrekvens på 25 %.

Av postoperative plager er sensitivitet utfall svarende til n. infraorbitalis det mest vanlige sammen med diplopi. 38 % (15 stk) av pasientene i dette materialet hadde postoperative komplikasjoner, der 73 % av disse (11 stk) skyldtes nedsatt sensitivitet i innervasjonsområdet for n. infraorbitalis. Det har vist seg å være vanskelig å forhindre dette til tross for at man etterlater en benet dekning av nerven der den passerer i gulvet i orbita. I de fleste tilfelle er disse sensitivitetsforandringene reversible, men det kan ta måneder til år før følgigheten er helt tilbake.

Diplopi er omtrentlig et like stort problem for pasienten før operasjonen som det er etterpå. Diplopien kan gjerne endre karakter postoperativt både i positiv og negativ retning. Det er ønskelig å avvente strabismeoperasjon til tre måneder etter dekompresjon for å sikre stabile forhold i orbita. Omlag halvparten av pasientene som ble dekomprimert, ble operert for skjeling i etterkant med godt resultat. Mindre grader av skjeling kan med fordel håndteres med en prismebrille. I studiet fra Rødahl et al[104] ble omlag 30 % operert for skjeling i ettertid og tilsvarende fikk 30 % prismebrille som eneste korreksjon for dobbeltsyn.

Det kommer ikke frem noe spesifikt i journalene som kan si noe sikkert om pasienttilfredshet. Det er selvsagt endel data som heller i retning av fornøyde pasienter, slik som radikal visusforbedring, bedring av diplopi og andre plager. En pasient refereres spesifikt i journalen hvor hun sier hun har fått et nytt liv etter dekompresjonsoperasjon. Om man tolker fravær av negative opplysninger postoperativt som en bedring av plager og økt pasienttilfredshet, skulle dette ha gitt svært gode resultater, men slike slutninger kan umulig trekkes. Det blir for vagt og unøyaktig. Det kan være verdt å nevne at behandlerne til denne pasientgruppen har et generelt inntrykk av at pasientene er svært fornøyde etter dekompresjonsoperasjon. Dette er et rent subjektivt inntrykk som ikke er dokumentert, men det kan likevel gi en indikasjon på at denne formen for behandling er verdifull og bedrer livskvaliteten til denne komplekse

pasientgruppen. For å få et korrekt bilde av pasienttilfredsheten, ville det nok være best å søke etisk komité om tillatelse for å gjøre en spørreundersøkelse. Dette har blitt gjort i studien av Richter et al[101]. Dataene fra studien er ikke publisert, men resultatene viser at flesteparten av pasientene var fornøyde med det kosmetiske resultatet og indikerte en signifikant forbedring av selvfølelse og en reduksjon av begrensninger i de daglige aktiviteter. Nesten alle pasientene synes livskvaliteten var blitt betydelig forbedret.

Man kunne ved denne retrospektive gjennomgangen av journalmaterialet raskt ønske seg noe mer utfyllende journaler. Man må likevel spørre seg om dette er hensiktsmessig utifra et ressursperspektiv. Hvor mye skal man på travle poliklikker foreta seg av systematiserte undersøkelser i tilfelle det skulle bli aktuelt med en retrospektiv gjennomgang? Håndtering av denne pasientgruppen utføres i stor grad tverrfaglig av subspecialiserte spesialister hvor behandlingsvalgene må gjøres skjønnsmessig etter en tverrfaglig helhetsvurdering. Det er vanskelig å utarbeide et sett med generelle kriterier som skal brukes i beslutningsøyemed idet denne pasientgruppen er så kompleks at behandlingen må skreddersys til den enkelte. Nitidig dokumentasjon av ulike måleparametre og symptomendringer kan derfor ha lite for seg i en travel hverdag. Man må ikke glemme at medmenneskelig kommunikasjon er noe av det viktigste som gjøres ved de polikliniske konsultasjoner, og dette bør kanskje prioriteres fremfor ulike målinger som kanskje kun blir nyttige om det besluttes å gjøre en retrospektiv gjennomgang. Man kan heller søke etisk komité om tillatelse til å utføre en spørreundersøkelse eller innkalling av aktuelle pasienter for innhenting av nødvendige opplysninger om et retrospektivt studie skulle bli aktuelt.

Situasjonen blir riktignok noe annerledes om man innleder en type behandling/problemstilling medvitende om at det skal gjøres en gjennomgang av materialet på et senere tidspunkt når pasientgrunlaget er tilstrekkelig. Da vil det være naturlig med en serie møter der behandlingsteamet utarbeider en protokoll for de kriterier som må dokumenteres ved hver konsultasjon, slik at et prospektivt studie kan gjennomføres.

Konklusjon

Endokrin orbitopati er en kompleks lidelse med uttalte funksjonelle og estetiske plager hvor pasientgruppens hovedtyngde ligger blant middelaldrende kvinner. Sykdommens svingende forløp og tildels dramatiske manifestasjoner krever en multidisiplinær og tett oppfølging. Pasientene må behandles både for sin tyreoidelidelse og orbitopati. Behandlingen av denne krevende pasientgruppen er som oftest en langvarig prosess som strekker seg over mange år, og involverer medisinsk-, kirurgisk- og strålebehandling. Lidelsens kompleksitet og den tverrfaglige angrepsprofilen gjør at behandlingsregimet må skreddersys på individnivå. Dette medfører at standardiserte behandlingsregimer blir vanskelig og det kliniske skjønn blir desto mer viktig. Den kirurgiske dekompressjon blir også gjenstand for skjønnsmessige vurderinger pre-, per- og postoperativt og en viss reoperasjonsrate må aksepteres. Majoriteten av de postoperative komplikasjoner etter dekompressjon er forbigående eller håndterbare, og det ble ikke registrert noen permanente sekveler. Utover dette er det vanskelig å trekke noen konklusjoner ut av denne journalgjennomgangen siden det var relativt sparsomt med tilgjengelige opplysninger.

Til tross for at det ikke finnes noen konkrete data på pasienttilfredshet, er det likevel grunn til å tro at kirurgisk dekompressjon har en god nytteverdi både funksjonelt og estetisk. Behandlerne kjenner disse pasientene godt i og med at de har fulgt dem opp gjennom en årrekke. Deres inntrykk er at pasientene generelt sett er godt fornøyd med denne type inngrep, og dette vil i så fall korrelere godt med litteraturen. En spørreundersøkelse vil kunne bekrefte eller avkrefte dette.

Referanser

1. Ochi Y, DeGroot LJ. Vitiligo in Graves' disease. *Ann Intern Med.* 1969;71:935.
2. Welti H. Skin manifestations associated with severe forms of Basedow's disease. *Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften.* 1968; 23:476-82.
3. Amoroso A, Garzia P, Pasquarelli C, Sportelli G, Afeltra A. Hashimoto's thyroiditis associated with urticaria and angio-oedema: disappearance of cutaneous and mucosal manifestations after thyroidectomy. *J Clin Pathol.* 1997;50:254-6.
4. Marino M, Ricciardi R, Pinchera A et al. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:438-43.
5. Marshall J. ITP and Graves' disease. *Ann Intern Med.* 1967;67:411.
6. Mulhern LM, Masi AT, Shulman LE. Hashimoto's disease: a search for associated disorders in 170 clinically detected cases. *Lancet.* 1966;2:508.
7. Jorde R. Kapittel 8: Hyperthyreose. I: Aanderud S, Bjørø T, redaktører. *Thyroideasykdommer – årsaker, diagnostikk og behandling.* 2 utgave. Oslo, Gyldendal Akademisk; 2002. s.54-64.
8. DeGroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocrine Rev.* 1989;10:537-62.
9. Morris JC, Bergert ER, Bryant WP. Binding of immunoglobulin G from patients with autoimmune thyroid disease to rat sodium-iodide symporter peptides: evidence for the iodide transporter as an autoantigen. *Thyroid.* 1997;7:527.
10. Kubota S, Gunji K, Stolarski C, Kennerdell JS, Wall J. Reevaluation of the prevalences of serum autoantibodies reactive with "64-kd eye muscle proteins" in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid.* 1998;8:175.
11. Mariotti S, Kaplan EL, Medof ME, DeGroot LJ. Circulating thyroid antigen antibody immune complexes. *Proceedings of the Eighth International Thyroid Congress, Sydney, Australia, February 1980:3-8.*
12. Irvine WJ, Davies SH, Teitelbaum S et al. The clinical and pathological significance of gastric parietal cell antibody. *Ann NY Acad Sci.* 1965;124:657.
13. Jenkins RC, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2002;12:977-88
14. Mori T, Kriss JP. Measurements by competitive binding radioassay of serum antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33:688.
15. Kasagi K, Kousaka T, Higuchi K et al. Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: Comparison with histological findings. *Thyroid.* 1966;6:445.
16. Amino N, Hagen SR, Yamada N, Refetoff S. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell-hemagglutination technique. Its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol.* 1976;5:115.

17. Nakamura S, Sakata S, Shima H et al. Thyroid hormone autoantibodies (THAA) in two cases of Graves' disease: Effects of antithyroid drugs, prednisolone, and subtotal thyroidectomy. *Endocrinol Japon.* 1986;33:751-9.
18. Fisfalen M-E, DeGroot LJ, Quintans J, Franklin WA, Soltani K. Microsomal antigen reactive lymphocyte lines and clones derived from thyroid tissue of patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:776-84.
19. Soliman M, Kaplan E, Fisfalen M-E, Okamoto Y, DeGroot LJ. T cell reactivity to recombinant human thyrotropin receptor extracellular domain and thyroglobulin in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:206-13.
20. Soliman M, Kaplan EL, Yanagawa T, Hidaka Y, Fisfalen M-E, DeGroot LJ. T-cells recognize multiple epitopes in the human thyrotropin receptor extracellular domain. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:905-14.
21. Tandon N, Freeman M, Weetman AP. T cell responses to synthetic thyroid peroxidase peptides in autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 1991;86:56-60.
22. Fisfalen M-E, Soliman M, Okamoto Y, Soltani K, DeGroot LJ. Proliferative responses of T-cells to thyroid antigens and synthetic thyroid peroxidase peptides in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1597-1604.
23. Endo K, Kasagi K, Konishi J. Detection and properties of TSH-binding inhibitor immunoglobulins in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;46:734.
24. Irvine WJ, Lamberg B-A, Cullen DR, Gordin R. Primary hypothyroidism preceding thyrotoxicosis: A report of 2 cases and a review of the literature. *J Clin Lab Immunol.* 1979;2:349.
25. Crisp M, Starkey KJ, Lane C, Ham J, Ludgate M. Adipogenesis in thyroid eye disease. *Investigative Ophthalmol Visual Sci.* 2000;41:3249-55.
26. Bell A, Gagnon A, Grunder L, Parikh SJ, Smith TJ, Sorisky A. Functional TSH receptor in human abdominal preadipocytes and orbital fibroblasts. *Amer J Physiol - Cell Physiol.* 2000;279:C335-C340.
27. Hiromatsu Y, Yang D, Bednarczuk T, Miyake I, Nonaka K, Inoue Y. Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1194-9.
28. Wakelkamp IM, Gerding MN, Van Der Meer JW, Prummel MF, Wiersinga WM. Both Th1- and Th2-derived cytokines in serum are elevated in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exper Immunol.* 2000;121:453-7.
29. Nygaard B, Metcalfe RA, Phipps J, Weetman AP, Hegedus L. Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy triggered by 131-I treatment of non-toxic goiter. *J Endocrinol Invest.* 1999;22:481-5.
30. Ludgate M. Animal models of Graves' disease. *Europ J Endocrinol.* 2000;142:1-8.
31. DeGroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocrine Rev.* 1989;10:537-62.
32. DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis , in www.thyroidmanager.org. South Dartmouth, MA 02748: Endocrine education Inc.; updated 2008 March 5; cited 2009 February 20.

33. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: A population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:930-4.
34. Grumet FC, Payne RO, Konishi J, Kriss JP. HL-A antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39:1115.
35. Manglabruks A, Cox N, DeGroot LJ. Genetic factors in autoimmune thyroid disease analyzed by restriction fragment length polymorphisms of candidate genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:236-44.
36. Yanagawa T, Manglabruks A, DeGroot LJ. Strong association between HLA-DQA1*0501 and Graves' disease in a male Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:227-9.
37. Kisiel B, Bednarczuk T, Kostrzewa G et al. Polymorphism of the oestrogen receptor beta gene (ESR2) is associated with susceptibility to Graves' disease. *Clin Endocrinol.* 2008;68:429-34.
38. Matos-Santos A, Nobre EL, Costa JG. Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goiter. *Clin Endocrinol.* 2001;55:15-19.
39. Aoki N, Pinnamaneni KM, DeGroot LJ. Studies on suppressor cell function in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48:803.
40. Pacini F, DeGroot LJ. Studies of immunoglobulin synthesis in cultures of peripheral T and B lymphocytes. Reduced T- suppressor cell activity in Graves' disease. *Clin Endocrinol.* 1983;18:219.
41. Topliss DJ, Okita N, Lewis M, Row VV, Volpe R. Allosuppressor T lymphocytes abolish migration inhibition factor production in autoimmune thyroid disease: Evidence from radiosensitivity experiments. *Clin Endocrinol.* 1981;15:335.
42. Sridama V, Pacini F, DeGroot LJ. Decreased suppressor T-lymphocytes in autoimmune thyroid diseases detected by monoclonal antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:316.
43. Fenzi G, Hashizume K, Roudebush C, DeGroot LJ. Changes in thyroid stimulating immunoglobulins during antithyroid therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48:572.
44. Sridama V, DeGroot LJ. Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Amer J Med.* 1989;87:70-73.
45. Tallstedt L, Lundell G, Topping O et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' disease. *N Engl J Med.* 1992;326:1733-38.
46. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1989;321:1349-52.
47. Nyström E, redaktør. Kapittel 10: Graves' sjukdom. I: Thyreotokikos hos vuxna. Nycomed AB, 1999: 79-89.
48. Topping O, Tallstedt L, Wallin G et al. Graves' hyperthyroidism: Treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine—a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2986-93.
49. Moleti M, Mattina F, Lo Presti VP et al. Role of residual thyroid tissue ablation after thyroidectomy for Graves' disease. Its effects on the course of related ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:37.

50. De Bellis A, Bizzarro A, Perrino S et al. Improvement of severe ophthalmopathy and decrease of antibodies against extraocular muscles, G2s, and Fp subunit of succinate dehydrogenase after near-total thyroidectomy in Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:14.
51. Woolf PD, Daly R. Thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Am J Med.* 1976;60:73.
52. Gluck FB, Nusynowitz ML, Plymate S. Chronic lymphocytic thyroiditis, thyrotoxicosis, and low radioactive iodine uptake. *N Engl J Med.* 1975;293:624.
53. Ginsberg J, Walfish PG. Post-partum transient thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Lancet.* 1977;1:1125.
54. Amino N, Yabu Y, Miyai K et al. Differentiation of thyrotoxicosis induced by thyroid destruction from Graves' disease. *Lancet.* 1978;1:344.
55. Emerson CH, Utiger RD. Hyperthyroidism and excessive thyrotropin secretion. *N Engl J Med.* 1972;287:328.
56. Inada M, Nishikawa M, Naito K, Ishii H, Tanaka K, Imura H. Reversible changes of the histological abnormalities of the thyroid in patients with painless thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:431.
57. Yabu Y, Amino N, Mori H et al. Postpartum recurrence of hyperthyroidism and changes of thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:1454.
58. Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell, Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. *Eur J Endocrinol.* 1995;133: 507-12.
59. Holm IA, Manson JAE, Michels KB, Alexander EK, Willett WC, Utiger RD. Smoking and other lifestyle factors and the risk of Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med.* 2005;65:1606-11.
60. Bartalena L, Martino E, Marcocci C et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 1989;12: 733-7.
61. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993; 269: 479-82.
62. Glinoe D, Hesch D, LaGasse R, Laurberg P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey. Proceedings of the Symposium held during the 15th Annual Meeting of the European Thyroid Association in Stockholm, June - July, 1986, 37 pages.
63. 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.
64. Holm LE, Dahlqvist I, Israelsson A, Lundell GM. Malignant thyroid tumors after 131-iodine therapy. *N Engl J Med.* 1980;303:188-91.
65. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60:1019.
66. Chapman EM. History of the discovery and early use of radioactive iodine. *J Amer Med Assn.* 1983;250:2042-4.
67. Freitas JE, Swanson DP, Gross MD, Sisson JS. Iodine-131: Optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? *J Nucl Med.* 1979;20:847.

68. Roudebush CP, Hoye KE, DeGroot LJ. Compensated low-dose ¹³¹I therapy of Graves' disease. *Ann Intern Med.* 1977;87:441.
69. Saito S, Sakurada T, Yamamoto M et al. Long term results of radioiodine ¹³¹I therapy in 331 patients with Graves' disease. *Tokyo J Exp Med.* 1980;132:1-10.
70. Wise PH, Burnet RB, Ahmad A, Harding PE. Intentional radioiodine ablation in Graves' disease. *Lancet.* 1975;2:1231.
71. Slingerland WD, Hershman JM, Dell E, Burrows B. Thyrotropin and PBI in radioiodine-treated hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;35:912.
72. Gordin A, Wagar G, Hernberg CA. Serum thyrotropin and response to thyrotrophin-releasing hormone in patients who are euthyroid after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Acta Med Scand.* 1973;194:335.
73. Gershengorn ML. Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of "inappropriate secretion of TSH". *J Clin Invest.* 1975;56:271.
74. Philip JR, Harrison MT, Ridley EF, Crooks J. Treatment of thyrotoxicosis with ionizing radiation. *Lancet.* 1968;2:1307.
75. Creutzig H, Kallfelz I, Haindl J, Thiede G, Hundeshagen H. Thyroid storm and iodine-131 treatment. *Lancet.* 1976;2:145.
76. Lamberg BA, Hernberg CA, Wahlberg P, Hakkila R. Treatment of toxic nodular goiter with radioactive iodine. *Acta Med Scand.* 1959;165:245.
77. McDermott MT, Kidd GS, Dodson Jr LE, Hofeldt FD. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Amer J Med.* 1983;75:353.
78. Gilbert-Dreyfus MZ, Gali P. Cataract due to tetany following radioactive iodine therapy. *Sem Hop Paris.* 1958;34:1301.
79. Fulop M. Hypoparathyroidism after ¹³¹I therapy. *Ann Intern Med.* 1971;75:808.
80. Bartalena L, Henneman G. Graves' Disease: Complications, in www.thyroidmanager.org. South Dartmouth, MA 02748: Endocrine education Inc.; updated 2007 February 20; cited 2009 February 20.
81. Nyström E, redaktør. Kapittel 11: Endokrin oftalmopati. I: Thyreotoxikos hos vuxna. Nycomed AB, 1999: 90-99.
82. Rødahl E, Seland J. Kapittel 9: Endokrin oftalmopati. I: Aanderud S, Bjørø T, redaktører. Thyreoidesykdommer – årsaker, diagnostikk og behandling. 2 utgave. Oslo, Gyldendal Akademisk. 2002;65-74.
83. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab.* 1997;11:521-36.
84. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper lid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology.* 2002;118: 410-13.
85. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12:855-60.

86. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol*. 1996;45:477-81.
87. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21:168-99.
88. 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. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:491-5.
89. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML et al. An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:469-78.
90. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5497-9.
91. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21:168-99.
92. Pinchera A, Liberti P, Martino E et al. Effects of antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and the antithyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969;29:231.
93. Shizume K, Irie M, Nagataki S et al. Long-term result of antithyroid drug therapy for Graves' disease: Follow-up after more than 5 years. *Endocrinol Jpn*. 1970;17:327.
94. Shizume K. Long term antithyroid drug therapy for intractable cases of Graves' disease. *Endocrinol Jpn*. 1978;25:377.
95. Naffziger HC. Progressive exophthalmos following thyroidectomy: its pathology and treatment. *Ann Surg*. 1931;94:582-6.
96. Walsh TE, Ogura JH. Transantral orbital decompression for malignant exophthalmos. *Laryngoscope*. 1957;67:544-549.
97. Garrity JA, Fatourechi V, Bergstralh EJ et al. Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:533-47.
98. Wakelkamp IMMJ, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol*. 2005;63:323-8.
99. Fatourechi V, Garrity JA, Bartley GB, Bergstrahl EJ, DeSanto LW, Gorman CA. Graves' ophthalmopathy. Results of transantral orbital decompression performed primarily for cosmetic indications. *Ophthalmol*. 1994;101:938-42.
100. Mercandetti M, Cohen AJ. Orbital Decompression for Graves Disease, in www.emedicine.medscape.com/article/878672. Sarasota, Florida. Updated 2008 Nov 10, cited 2009 Feb 20.
101. Richter D, Stoff A, Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy by intraorbital fat removal (Olivari Technique): Experience and progression after more than 3000 operations over 20 years. *Plast. Reconstr. Surg*. 2007;120:109-23.
102. Paridaens D, Verhoeff K, Bouwens D, van den Bosch W. Transconjunctival orbital decompression in Graves' ophthalmopathy: lateral wall approach ab interno. *Brit J Ophthalmol*. 2000;84:775-81

103. Goh MS, McNab AA. Orbital decompression in Graves' orbitopathy: efficacy and safety. Intern Med J. Oct. 2005;35:586-91.
104. Rødahl E, Seland J, Olofsson J, Aanderud S, Kråkenes J. Kirurgisk behandling av endokrin oftalmopati. Tidsskr Nor Lægeforen nr. 12, 1999;119:1737-42
105. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocr Rev, 2000; 21: 168-99.
106. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. Lancet 1993;42:949-54
107. Baldeschi L, Wakelkamp IMMJ, Lindeboom R et al. Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy. Ophtalmol 2006;113:874-8
108. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Orbital decompression for Graves' ophthalmopathy by inferomedial, by inferomedial plus lateral, and by coronal approach. Ophthalmology 1990; 97:636-41