

TSH-receptor ellenes antitestek (TRAb) és egyes szérumban interleukinek összefüggései a Graves–Basedow-orbitopathia aktivitásával

Réti Zsuzsánna, Kun Imre Zoltán, Pop Radu Corina Cristina

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Corelația anticorpilor anti-receptori la TSH (TRAb) și a unor interleukine serice cu activitatea orbitopatiei Graves-Basedow

Orbitopia Graves-Basedow (OG) este o boală inflamatorie asociată cu bolile tiroidiene autoimune, în special cu boala Graves-Basedow. Ținta atacului autoimun pare să fie receptorul la TSH, împotriva căruia se formează autoanticorpi, declanșând o cascadă de reacții inflamatorii, producție de glicozaminoglicani și expansiunea țesutului adipos retroorbital. Tabloul clinic derivă din infiltrația țesuturilor moi peri- și retroorbitale, variind de la forma cea mai ușoară de edem și chemosis până la complicații severe ca ulcerările corneene sau neuropatia optică ischemică. Evaluarea clinică are la bază încadrarea în stadiile de severitate NOSPECS potrivite, și atribuirea punctajului pentru scorul de activitate clinică (SAC). Am examinat corelația dintre nivelurile anticorpilor anti-receptori la TSH (TRAb) și stadiul OG, activitatea bolii, fumatul și 9 interleukine serice în 35 pacienți cu OG. Rezultatele noastre arată o corelație pozitivă semnificativă statistic între TRAb și scorul de activitate clinică ($r^2=0.339$, $p=0.003$). Fumătorii au prezentat valori ale TRAb mai crescute decât nefumătorii, dar această diferență nu a fost semnificativă statistic (20.493 ± 3.128 , vs. 12.593 ± 3.409 , $p=0.145$). Nu s-a găsit o diferență semnificativă între valorile TRAb la pacienții încadrați în diferite stadii NOSPECS, dar s-a constatat o tendință de creștere a nivelurilor de TRAb în stadiile mai avansate. Am evidențiat o corelație negativă statistic semnificativă între titrul TRAb și interleukinele IL-1 și IL-4, precum și o corelație pozitivă semnificativă între nivelurile TRAb și MCP-1, respectiv TNF- α ($p<0.05$). Propunem ca pacienții cu orbitopatie Graves-Basedow să fie atenți și corect evaluați din punct de vedere clinic, paraclinic și oftalmologic, recomandând în mod deosebit dozarea de TRAb. Profilul citokinelor poate deschide noi perspective în privința tratamentului optim la acești pacienți.

Cuvinte cheie: orbitopatie Graves-Basedow, receptorul la TSH, interleukine

Correlations of TSH receptor antibodies (TRAb) and some serum interleukins with activity of orbitopathy in Graves' patients

Graves' orbitopathy (GO) is an inflammatory disease associated with autoimmune thyroid diseases, mainly Graves' disease. The target of the immune reaction seems to be the TSH receptor, leading to the production of specific autoantibodies. The autoimmune process triggers a cascade of inflammatory changes, production of glycosaminoglycans and adipose tissue expansion. The clinical presentation is characterized by soft tissue inflammation around and behind the eyes, ranging from mild edema and chemosis to sight-threatening corneal ulcers and ischemic optic neuropathy. The evaluation relies on the assessment of severity (NOSPECS) stages and clinical activity score (CAS). We examined the relationship between TSH receptor antibodies (TRAb) and severity stages, clinical activity score, smoking habit and serum interleukins in 35 GO patients. We found a positive, statistically significant relationship between TRAb and CAS ($r^2=0.339$, $p=0.003$). Smokers had higher TRAb levels than non-smokers, but without statistical significance (20.493 ± 3.128 , vs. 12.593 ± 3.409 , $p=0.145$). There was no difference in serum TRAb levels between the specific NOSPECS stages but we noticed a tendency to higher antibody levels in more severe stages. Statistically significant, negative correlation was found between IL-1, IL-4 and TRAb levels, and significant positive correlation between MCP-1, TNF- α and TRAb ($p<0.05$). We suggest that all patients with Graves' disease and GO should be carefully and correctly evaluated, focusing on TRAb. Cytokine profiling could be helpful in choosing the most appropriate treatment.

Keywords: Graves' orbitopathy, interleukins, TSH-receptor antibodies

Orvostudományi Értesítő, 2012, 85 (1): 80-85

www.orvstudert.ro

A Graves–Basedow-orbitopathia (GO) egy sajátos kór-kép, amely a pajzsmirigy autoimmun betegségeivel, főleg a Graves–Basedow-kórral van szoros kapcsolatban. A klasszikus leírásokban a merseburgi triász elemeként szerepel, azonban egyre több kutatás bizonyítja azt, hogy a hyperthyreosis klinikai vagy biokémiai megnyilvánulásai nélkül is fennállhat [7,11]. Enyhe formája szinte minden Graves–Basedow-kóros betegnél kimutatható. Az esetek 30-40 százalékában a betegség progrediál, az orbita körüli lágyrészek infiltrációja és vérbősége, majd exophthalmia következik be, jellegzetes arckifejezést és a mindennapi teendőket zavaró panaszokat

okoz [2,18,19]. Súlyosabb komplikációk, mint a szaruhártya fekélyek okozta, vagy az optikus neuropathia következményeként fellépő látászavarok ritkábbak, az esetek 10-15%-ában fordulnak elő [9].

A betegség kóroktanában az eddigi kutatások szerint három fő tényező szerepel:

- gyulladásos folyamat jelentkezik a retroorbitális térben, melynek alapja egy feltételezett antigénnel szemben kialakult autoimmun reakció, és amelyet a limfocita populációk által termelt mediátor anyagok (citokinek, limfokinek) tartanak fenn;
- a retroorbitális térben levő zsírszövet felszaporodik, illetve „de novo” adipogenesis jelenik meg a pluripotens fibroblastok differenciálódása által;
- megnő a szövetek térfogata glükózaminoglikánok túltermelése miatt is [3,10,22].

Dr. Réti Zsuzsánna

540486 Marosvásárhely – Târgu Mureș

Bd. 1848 nr. 89

E-mail: dzso_aok@yahoo.com

Kiváltó tényezőnek, azaz antigénnek a TSH- (thyroid stimulating hormone-) receptort tartják, mivel ez kimutatható a retroorbitális szövetben és a kialakuló gyulladásos reakciók számos hasonlóságot mutatnak a pajzsmirigyben zajló immunfolyamatokkal [14]. TSH-receptor ellenes antitestek szinte minden Graves-Basedow orbitopathiás betegben kimutathatók, és szintjük összefüggést mutat az elváltozás aktivitásával; ugyanakkor prognosztikai faktort is jelentenek a betegség kimenetelét illetően [12]. Emellett olyan különleges tényezők is befolyásolják az immunfolyamatokat, mint az anatómiai felépítés – vagyis a zárt tér, a fibroblastok nagyfokú változékonysága, a hialuronidáz hiánya a retroorbitális szövetből vagy az ún. barna zsírszövet jellegű zsírsejtek jelenléte [13]. Az antigén felismerése és prezentációja után a különböző T- és B-limfociták, masztociták, makrofágok egy egész sor mediátoron keresztül lépnek kapcsolatba az orbitális fibroblasztal, amely ezáltal aktívulódik és glükózaminoglikánokat termel, vagy adipocytává differenciálódik. Az eddigi kutatások kimutatták az interleukin-1 (IL-1), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interleukin (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), interleukin-16 (IL-16), interleukin-17 (IL-17), interleukin-18 (IL-18), interferon-gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), tumor growth factor-beta (TGF- β), RANTES (regulated and normal T cell expressed and secreted) és monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) jelenlétét a gyulladásos folyamatokban [15]. A betegség kezdeti, akut fázisában főleg a T helper 1 típusú citokinek (IL-2, IFN- γ , TNF- α) vannak túlsúlyban, míg a késői stádiumokban a T helper 2 típusú citokinek (IL-4, IL-5, IL-10) dominálnak [4,6,15,16,25]. Ezek a mediátorok teremtik meg és tartják fenn a gyulladásos reakciót, amelynek jellegzetes lefolyása van, és számos tényező súlyosbíthatja, mint a dohányzás, pajzsmirigy elégtelenség vagy radiojód kezelés [5].

A Graves-Basedow orbitopathia klinikai felmérése nehézkes és eléggé szubjektív kritériumok alapján történt. Később, az érintett lágyrészek elváltozásait súlyossági stádiumok szerint osztályozták a NOSPECS-rendszer keretében. Ez egy mnemotechnikai elnevezés, az egyes stádiumok angol iniciáléiból keletkezett betűszó. Ezt az osztályozási rendszert

eredetileg Werner dolgozta ki 1977-ben az Amerikai Pajzsmirigy Társaság (ATA) keretében, amit kis módosításokkal nemzetközileg is elfogadtak. Lényegében ezt aktualizálta egy európai szakemberekből álló csoport, az European Group for Graves' Orbitopathy (EUGOGO) is [23]. Így alakultak ki azok a kritériumok, amelyek szerint a tüneteket jól meghatározott vizsgálatok és fényképes illusztrációk alapján osztályozni lehet súlyossági stádiumok és aktivitás szerint [9, 18, 19, 20,24]. Egy másik osztályozási rendszer a klinikai aktivitási pontszámon (Clinical activity score – CAS) alapszik, s tkp. a gyulladás súlyosságát fejezi ki (1. és 2. táblázat). Ezen osztályozások képezik a választandó kezelések alapját, amelyek irányelveit szintén az EUGOGO szögezte le és jelentette meg nyilatkozatban 2008-ban [1].

1.táblázat. A Graves–Basedow-orbitopathia súlyossági stádiumai (Std=stádium, Fok.=fokozat)

Std.	Mnemotechnikai elnevezés	Fokozat	Elváltozás
0	N (No signs or symptoms)		Nincs tünet, sem jel
1	O (Only signs)		Csak tünet
2	S (Soft tissue involvement with symptoms and signs)		Lágy szövet érintettség
		0	hiányzik
		a	minimális
		b	mérsékelt
		c	súlyos
3	P (Proptosis)		Exophthalmia
		0	<23mm
		a	23-24mm
		b	25-27mm
		c	≥ 28mm
4	E (Extraocular muscle involvement)		Külső szemizmok érintettsége
		0	hiányzik
		a	a szemmozgások limitálása extrém nézésnél
		b	nyilvánvaló mozgáskorlátozottság
		c	szemgolyók rögzülése
5	C (Corneal involvement)		Szaruhártya érintettség
		0	hiányzik
		a	elváltozás pontok formájában
		b	fekélyek
		c	„felhősödés” (clouding), necrosis, perforatio
6	S (Sight loss)		Látáskárosodás (látásélesség)
		0	>0,67
		a	0,67-0,33
		b	0,33-0,10
		c	<0,10

2.táblázat. A Graves–Basedow-orbitopathia aktivitásának kiszámítása

Jel	Pontszám	Leírás
Fájdalom	1	Az utóbbi 4 hétben jelentkezett fájdalom a szemgolyókban vagy a szemgolyók mögött
	2	Az utóbbi 4 hétben jelentkezett fájdalom fel-, le-, vagy oldaltekintésre
Vérbőrség	3	Szemhéjak vérbőrsége
	4	Diffúz vérbőrség a kötőhártyán, legalább annak egynegyedén
Gyulladás, ödéma	5	Szemhéjak ödémája
	6	Chemosis
	7	Caruncula gyulladása
Funcioliasesa	8	Az exophthalmia fokozódása $\geq 2\text{mm}$ -el az elmúlt 1-3 hónapban
	9	A szemmozgások csökkenése bármely irányban $\geq 5^\circ$ -kal az utóbbi 1-3 hónapban
	10	A látásélesség csökkenése ≥ 1 vonalnyit az utóbbi 1-3 hónapban

(Minden jelle egy pontszámot adnak, a végső pontszám jelzi az aktivitás mértékét: ≥ 4 összpontszám aktív GO-ra utal)

Anyag és módszer

A marosvásárhelyi Endokrinológia Klinikára beutalt 35 beteget vontunk be a vizsgálatba, akik Graves–Basedow-orbitopathiában szenvedtek. A Graves–Basedow-kór, ill. -orbitopathia diagnózisát a következő kritériumok alapján állítottuk fel: klinikai hyperthyreosis és Graves–Basedow-orbitopathiára utaló jelek, magas szabad thyroxin – FT4 – és/vagy szabad trijodthyronin – FT3 – jelenléte alacsony TSH mellett (mindez aktuálisan vagy az anamnesisben), pajzsmirigy ellenes antitestek meghatározása (TRAb, valamint antithyroid-peroxidáz – ATPO). Szemészeti vizsgálatot kértünk az orbitopathia diagnózisának megerősítésére. Lejegyeztük a betegség kezdetét, az előző és/vagy jelenlegi kezelést, a dohányzást, mint rizikótenyezőt. Az EUGOGO kritériumai szerint a betegeket a megfelelő stádiumba soroltuk, és meghatároztuk az aktivitási pontszámot.

Kilenc szérumban interleukin-szintet határoztunk meg: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF- α , IFN- γ Biochip tömbmeghatározással (Biochip Array, Randox Laboratories, London, UK), az egyéb rutinvizsgálatokkal egyidőben. A kapott adatok statisztikai feldolgozására a JMP 7.0 programot használtuk (descriptiv statisztika, t-teszt, Chi-teszt, Wilcoxon-teszt felhasználásával), ha $p < 0,05$ statisztikai jelentőségűnek tekintettük.

Eredmények

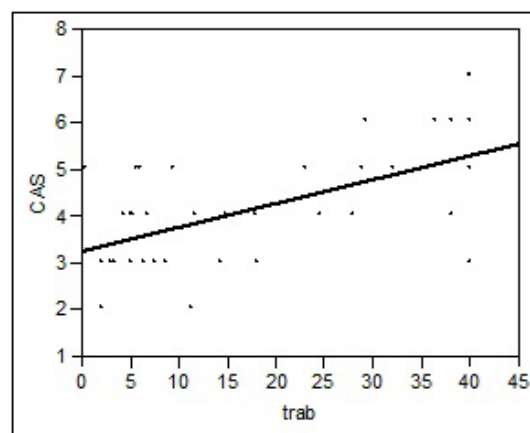
A GO-s betegek statisztikai megoszlása: 16 férfi (45,71%), 19 nő (54,29 %), átlagéletkor $44,02 \pm 12,44$ év, a legfiatalabb 24, a legidősebb 70 éves volt. A betegek közül 19 dohányos (11 férfi és 8 nő), 16 pedig nem dohányos (5 férfi, 11 nő) volt.

Aktivitási pontszámot illetően 23 betegnél volt legalább 4 vagy 4-nél nagyobb érték, azaz az orbitopathiát aktívknak tekintettük, míg a többi 12 beteg esetében inaktívknak.

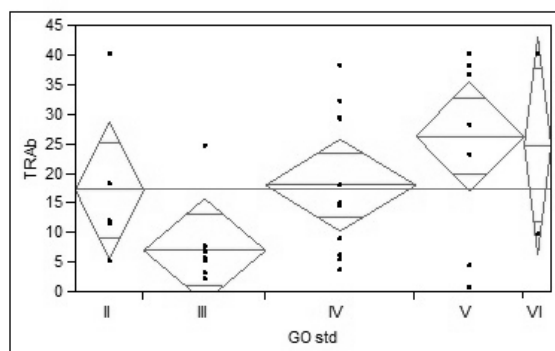
Súlyossági stádiumok (NOSPECS) szerinti megoszlás: 5 beteg II. stádiumba, 9 beteg III. stádiumba, 11 beteg IV. stádiumba, 8 beteg V. stádiumba, míg 2 beteg VI. stádiumba volt besorolható.

Vizsgáltuk a TSH-receptor ellenes antitestek kapcsolatát a klinikai aktivitással, a betegség stádiumával, a különböző interleukinek szintjével. A TRAb értékét 1,75 NE/L fölött tekintettük pozitívnak (a meghatározása chemilumineszcens módszerrel történt, a laboratórium által megadott 1,75 NE/L cut-off érték 96% szenszibilitású és 99% specificitású a Graves–Basedow-kór kórismézésében).

Pozitív, statisztikailag szignifikáns korrelációt találtunk a TRAb és a klinikai aktivitási pontszám (CAS) között, $r^2=0,3329$, $p=0,0003$ (1.ábra).



1. ábra. A TRAb-szintek (normál $< 1,75$ NE/L) és a klinikai aktivitás közötti korreláció.



2. ábra. A TRAb-szintek (normál < 1,75 NE/L) a II.-VI. NOSPECS-stádiumokban

A dohányzó betegeknél mért antitestek szintje ($20,493 \pm 3,128$, $n=19$) magasabb volt, mint a nem-dohányosok esetében ($12,593 \pm 3,409$, $n=16$), azonban ez nem volt statisztikailag számottevő ($p=0,145$).

Az egyes NOSPECS-stádiumban levő betegek TRAb-értékei között nem találtunk szignifikáns eltérést ($p=0,052$). (Megjegyezzük, hogy a II. és a VI. stádiumban kevés beteg volt, így ezek TRAb-átlagértékei kevésbé mérvadóak). Megfigyelhető viszont a TSH-receptor ellenes antitestek átlagértékeinek növekedése a III., IV. és V. stádiumok emelkedő súlyosságával. (3. táblázat, 2. ábra)

A szérumszinterleukinek és a TSH-receptor ellenes antitestek kapcsolatát vizsgálva, azt találtuk, hogy statisztikailag szignifikáns negatív korreláció áll fenn a TRAb-szint és az IL-1, IL-4 értékei között ($p=0,027$, illetve $0,037$). Statisztikailag szignifikáns pozitív korrelációt a TRAb- és az MCP-1, ill. TNF α -szintek között találtunk ($p=0,045$, ill. $p=0,024$). A többi vizsgált interleukin és a TRAb szérumszintjei között nem találtunk szignifikáns összefüggést (p minden esetben meghaladta a 0,05 értéket) (3. ábra).

Megbeszélés

Eredményeink azt mutatják, hogy a TSH-receptor ellenes antitestek szintje szorosan összefügg a klinikai aktivitási pontszámmal, s ezt más kutatások is alátámasztják [12,24]. Ezért fontosnak tartjuk minden esetben a TRAb-szint meghatározni, nemcsak diagnosztikai célra, hanem a kezelés követésében is, ugyanis a tartósan magas értékek súlyosabb lefolyást vetítenek elő, tehát negatív prognosztikai faktort jelentenek, s ugyanakkor rizikótényezőt is a betegség kiújulására [12,14]. Ennek a vizsgálatnak a hátánya elsősorban az anyagi vonzatában rejlik.

Bár nagyon sok tanulmány számolt be a dohányzás

3. táblázat. TRAb-értékek (normál < 1,75 NE/L) a különböző NOSPECS-stádiumokban

NOSPECS-stádium	TRAb: átlagérték $\pm$ SD (NE/L)	CI (95%)
II. ($n=5$)	$17,166 \pm 5,67$	5,57-28,73
III. ($n=9$)	$6,99 \pm 4,23$	1,65-15,63
IV. ($n=11$)	$18,05 \pm 3,82$	10,23-25,87
V. ($n=8$)	$26,26 \pm 4,48$	17,10-35,43
VI. ($n=2$)	$24,69 \pm 8,97$	6,36-43,03

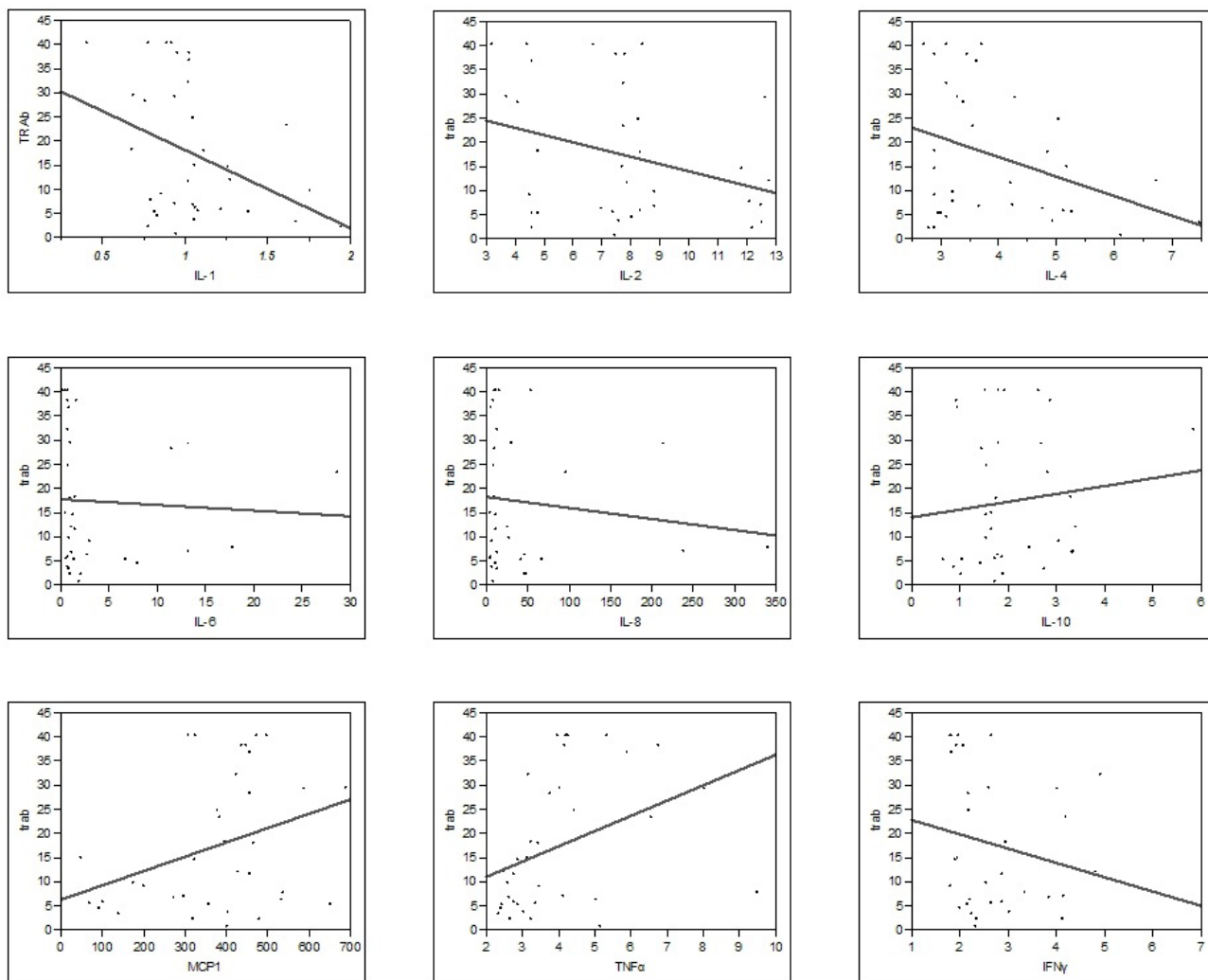
és az aktívabb, illetve súlyosabb GO összefüggéséről, ami eredményeink ezt csak részben támasztják alá [5]. Észleltünk ugyan pozitív összefüggést, de ez nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Ennek magyarázata lehet az alacsony betegszám, valamint a dohányzás sokrétű (immunológiai, hipoxiát okozó, mikrovaskuláris szövődményeket elősegítő) hatása.

Eredményeink nem mutatnak statisztikailag szignifikáns összefüggést a NOSPECS-stádiumok és a TRAb-értékek között sem (globálisan véve), s ez is elsősorban a kevés számú esettel magyarázható (I., II. és VI. stádium). A III., IV., V. stádiumokat vizsgálva viszont elmondhatjuk, hogy a TRAb átlag-értékei emelkednek az előrehaladottabb stádiumok súlyossági fokával, s ez a lágyrészek egyre nagyobb fokú érintettségével magyarázható.

Eredményeink szerint a magasabb TRAb-értékek összefüggést mutatnak az alacsonyabb IL-1- és IL-4-értékekkel, valamint a magasabb MCP-1- és TNF α -értékekkel. Az MCP-1, a TNF α (de az IL-1 is), elsősorban proinflammatorikus citokinek, míg az IL-4 elsősorban az antiinflammatorikus citokinek családjába tartozik [15,25]. Ezeknek (és más, gyulladásban résztvevő) citokineknek az aránya nagyon változó Graves–Basedow-orbitopathiás betegeknél, és szintjüket befolyásolhatja az általános állapot, valamint a szervezetben lejátszódó más immunfolyamatok fennállta is.

Következtetések

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a Graves–Basedow-orbitopathia heterogén tünetcsoport, amelyet számos endogén és exogén tényező befolyásol. Szükségesnek tartjuk a betegek minél pontosabb klinikai és paraklinikai vizsgálatát, hangsúlyt fektetve a TSH-receptor ellenes antitestek meghatározására, nemcsak diagnosztikai célra, hanem a kezelés hatékonyságának felmérésére és követésére, valamint prognosztikai célra is. A magasabb TRAb-értékek összefüggést mutattak az emelkedett MCP-1- és TNF α -értékekkel, amelyek elsősorban proinflammatorikus citokinek és az alacsony IL-4-



3. ábra. A TRAb és az interleukinek szérumszintjei közötti korreláció (fentről le és balról jobbra haladva, első sor: IL-1, IL-2, IL-4, második sor: IL-6, IL-8, IL-10, harmadik sor: MCP-1, TNF- α , IFN- γ)

értékekkel, amely antiinflammatorikus citokin. További kutatások szükségesek a Graves-Basedow-orbitopathiás betegek immunállapotának vizsgálatára nagyobb betegszámon, a felmerülő, eddig megválaszolatlan kérdések tisztázására.

Irodalom

1. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A. et al. – Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO, Eur J Endocrinol 2008;15:8273-285.
2. Bartley G.B., Fatourehchi V., Kadrmas E.F. et al. – Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort, Am J Ophthalmol 1996;121(3):284-90.
3. Bellur S. P., Bahn R.S., Smith T.J. – Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' Disease and Ophthalmopathy, Endocrine Reviews 2003;24(6):802-835.
4. Cawood T.J., Moriarty P., O'Farrelly P. et al. – The effects of tumour necrosis factor- α and interleukin1 on an in vitro model of thyroid-associated ophthalmopathy; contrasting effects on adipogenesis, Eur J Endocrinol 2006;155:395-403.
5. Cawood T.J., Moriarty P., O'Farrelly P. et al. – Smoking and Thyroid-Associated Ophthalmopathy: A Novel Explanation of the Biological Link, J Clin Endocrinol Metab 2007;92:159-64.
6. de Carli M., D'Elia M.M., Mariotti S. et al. – Cytolytic T cells with Th1-like cytokine profile predominate in retroorbital lymphocytic infiltrates of Graves' ophthalmopathy, J Clin Endocrinol Metab 1999;77:1120-1124.
7. Cozma I., Cozma L.S., Boyce R.L. – Variation in thyroid status in patients with Graves' orbitopathy, Acta Endo (Buc) 2009;5(2):191-198.
8. Dickinson A.J., Perros P. – Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment, Clin Endocrinol (Oxf) 2001;55(3):283-303.
9. Dolman P.J. – Evaluating Graves' orbitopathy, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012;26(3):229-248.
10. Eckstein A.K., Johnson K.T., Thanos M. et al. – Current insights into the pathogenesis of Graves' orbitopathy, Horm Metab Res 2009;41(6):456-464.
11. Eckstein A.K., Lösch C., Glowacka D. et al. – Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy, Br J Ophthalmol

- 2009,93(8):1052-1056.
12. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H. et al. – *Thyrotropin receptor antibodies are independent risk factor for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease*, J Clin Endocrinol Metab 2006;91:3464-3470.
 13. Fruhbeck G., Becceril S., Sainz N. et al. – *BAT: a new target for human obesity?*, Trends Pharma Sci 2009;30:387.
 14. Gerding M.N., van der Meer J.W., Broenink M. et al. – *Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy*, Clin Endocrinol (Oxf) 2000,52(3):267-271.
 15. Gianoukakis A.G., Khadavi N., Smith T.J. – *Cytokines, Graves' Disease, and Thyroid-Associated Ophthalmopathy*, Thyroid 2008,18(9):953-958.
 16. Han R., Smith T.J. – *Induction by IL-1 β of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Human Orbital Fibroblasts: Modulation of Gene Promoter Activity by IL-4 and IFN- γ* , J. Immun 2005,174(5):3072-3079.
 17. Marcocci C., Bartalena L., Bogazzi F. et al. – *Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves' disease*, Acta Endocrinol (Copenh) 1989,120(4):473-478.
 18. Mohaseb K., Linder M., Rootman J. et al. – *Development and validation of a patient symptom questionnaire to facilitate early diagnosis of thyroid-associated orbitopathy in graves' disease*, Orbit 2008,27(6):419-425.
 19. Mourits M.P., Koornneef L., Wiersinga W.M. et al. – *Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach*, Br J Ophthalmol 1989,73(8):639-644.
 20. Mourits M.P., Prummel M.F., Wiersinga W.M. et al. – *Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy*, Clin Endocrinol 1997; 47:9-14.
 21. Pappa A., Lawson J.M.M., Calder V. et al. – *T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy*, Br J Ophthalmol 2000,84:517-522.
 22. Prabhakar B.S., Bahn R., Smith T.J. – *Current perspectives on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy*, Endocr Rev 2003,24:802-835.
 23. Prummel M.F., Bakker A., Wiersinga W.M. 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(5):491-495.
 24. Terwee C.B., Prummel M.F., Gerding M.N. et al. – *Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy*, Clin Endocrinol (Oxf), 2005,62(2):145-155.
 25. Wakelkamp I.M.M.J., Bakker O., Baldeschi L. et al. – *TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients*, Clin Endocrin 2003,58(3):280-287.