

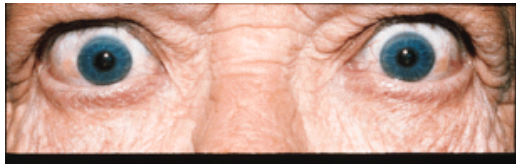
关于甲状腺相关性 眼病的诊治

甲状腺相关性眼病TAO

- TAO是器官特异性自身免疫性疾病
- 又名Graves 眼病(Graves' ophthalmopathy, GO)、内分泌突眼、浸润性突眼、甲状腺眼病、恶性突眼、甲状腺相关性免疫眼眶病等。
- 1991年, Wall和Weetman提出GO应称为TAO , 因眼病可发生于不同甲功状态: 甲亢, 亦可见于慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲状腺功能减退和甲状腺功能正常者, 后者在眼病随诊过程中可出现甲功异常。
- 眼科称甲亢伴眼病为GD眼病型, 甲功正常仅有眼病者称为眼型GD。
- TAO这一命名强调了眼病与多种甲状腺疾病的关系, 已逐渐被接受。

TAO的表现

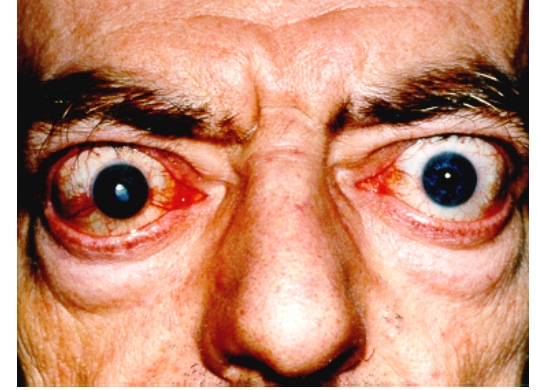




眼睑挛缩



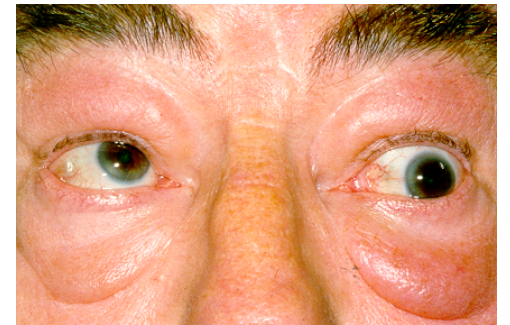
软组织炎症



突眼



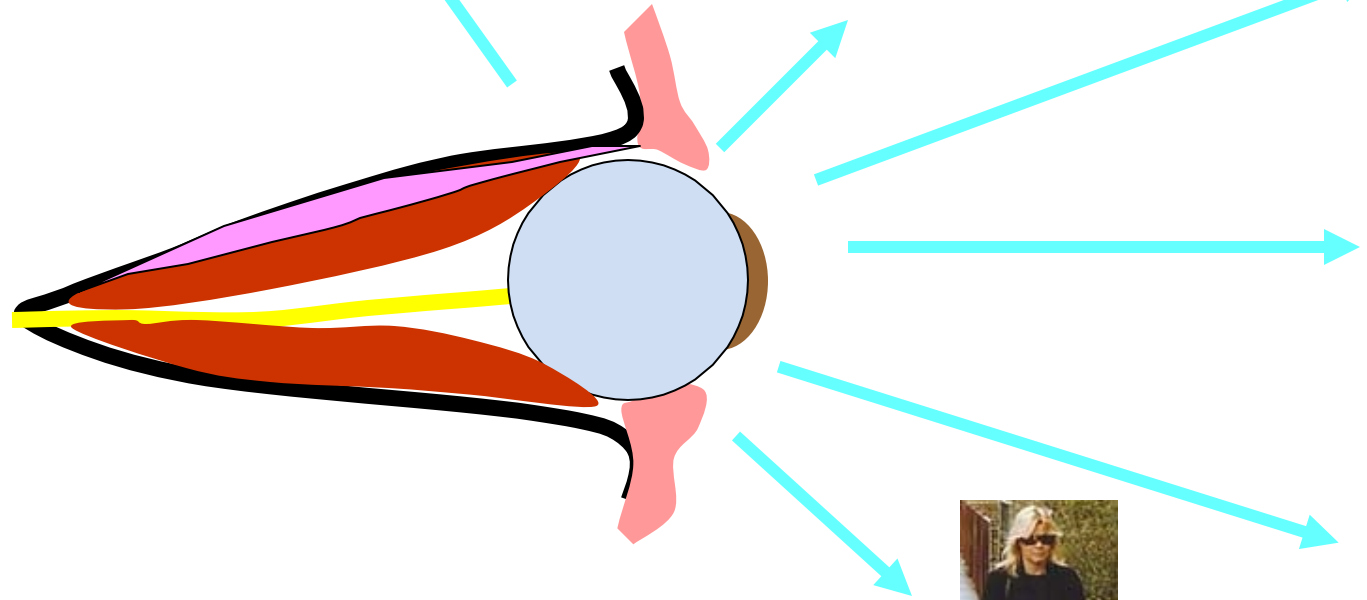
角膜外露



眼球运动障碍



视神经损伤



Courtesy of Dr. Petros Perros

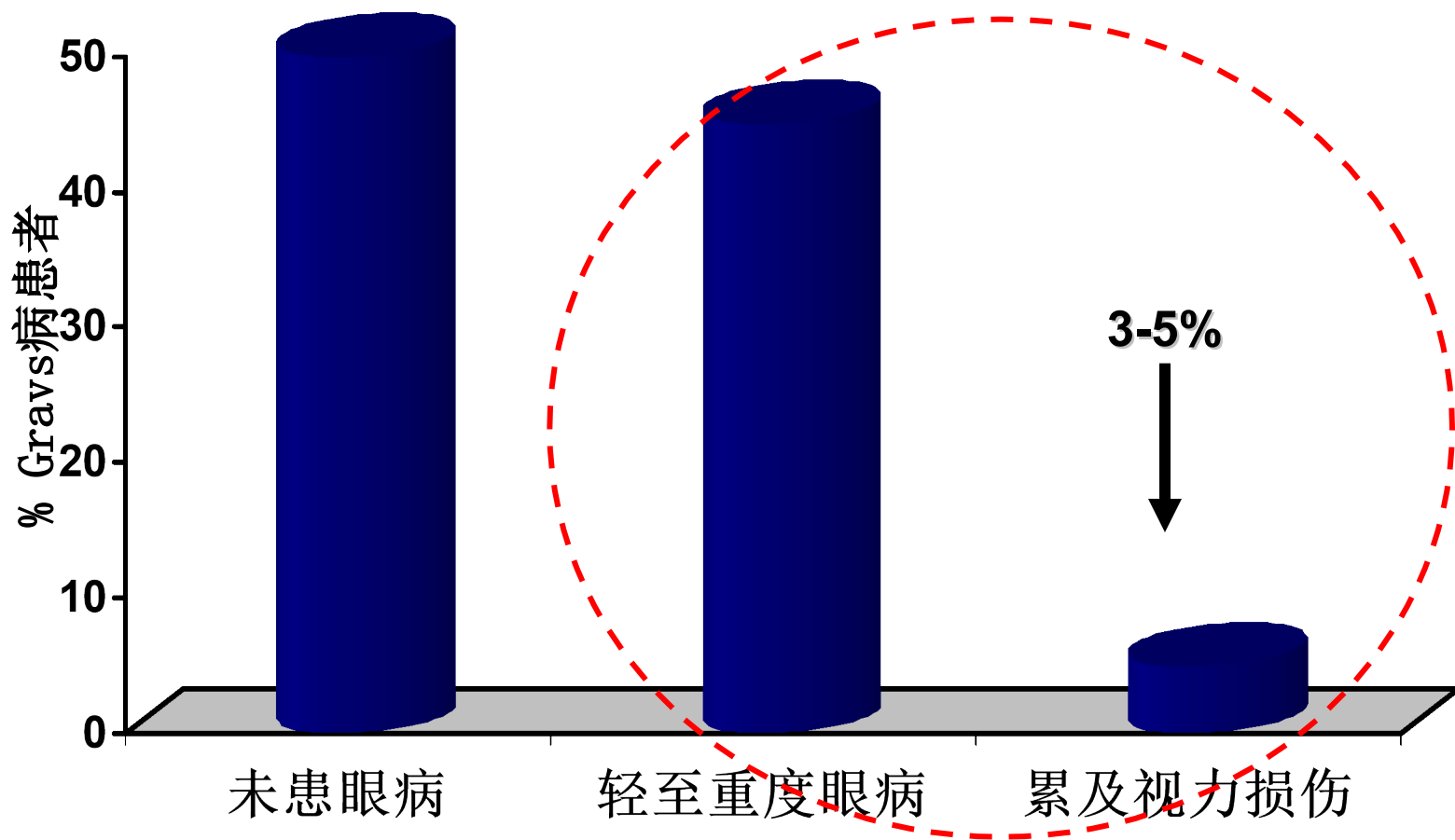
内容

- 1、概述
- 2、TAO的发病机理
- 3、TAO病程和活动性评判
- 4、治疗

TAO的流行病学

- GD患者中30%-45%有眼征或眼部的症状，但多为亚临床型。
- 临床明显的TAO仅占GD甲亢的5%-10%。

Graves眼病在Graves病中的发病率



TAO的流行病学

- 据统计GD女性的发病远高于男性，女/男之比约为4-6: 1。
- TAO的女/男比率下降，约为1.8-2.5: 1。
- Bartley等报道TAO的诊断年龄最小为8岁，最大88岁，平均43岁。
- Dallow等报道，TAO的发病年龄在15-86岁（平均52岁）。

TAO与不同甲状腺功能状态的关系

- TAO可伴不同的甲状腺功能状态

文献报告：

90%为甲亢； 0.8%为甲减；

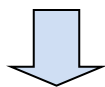
3.2%为桥本； 6%甲状腺功能正常。

发病机理

- **TAO** 是一种器官特异性的自身免疫性疾病，主要的病理改变是眼眶软组织和眼外肌的免疫炎性反应，确切的发病机制尚不清楚，涉及遗传、环境、自身免疫紊乱等多种因素。
- 眼外肌及眼眶结缔组织的炎症反应及纤维化导致眶内容物体积增大，临床表现为突眼、眼睑退缩、球结膜水肿，眶周水肿和眼球运动障碍等，严重时会导致暴露性角膜炎、复视、及视神经受压等，成为主要致盲原因之一。
- **TAO** 患者眼球在原位及向上转时，均发生眼压升高和不同程度的视神经损害，眼外肌受累以上转运动受限频率最高（69.6%）

TAO眼病的发病机理

- 遗传易感性：HLA-DPB1*201，细胞毒性T淋巴细胞抗原（CTLA-4基因多态性），TNF- α 。
- 环境因素（感染，吸烟等）
- 免疫抑制机制：细胞免疫，体液免疫



脂肪沉积与组织纤维化

促甲状腺素受体抗体

(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)

- 通过hTSHR特异性抗血清和 Graves 病患者的血清免疫杂交试验证实，hTSHR或相关蛋白的免疫反应导致TAO发生。
- 研究证实，TSHR 活化可调节 TAO 中成纤维细胞的透明质酸合成。在 TAO 患者眼眶脂肪细胞中也表达TSHR，且眶内前脂肪细胞分化为成熟的脂肪细胞后，其TSHR 的表达量增加。TAO 患者 TSHR 的mRNA 水平与 TAO 患者疾病活动度的评分成正比。TSHR作为一种自身抗原在眼眶组织中表达，经表达 HLA- II 类分子的局部抗原递呈细胞吞噬加工后，递呈给 T 细胞，导致 T 细胞活化，产生各种细胞因子和黏附分子，并激活 CD8T淋巴细胞或B细胞，最终产生各种自身抗体，参与 TAO 发病。

TAO主要病理变化:

- 1、眼球后脂肪和结缔组织水肿、浸润、体积增大；
- 2、眼外肌肌炎，淋巴细胞浸润、肌纤维水肿、断裂、坏死，眼外肌体积增大；
- 3、球后组织和眼外肌体积增大使眼球突出，以缓冲球后压力，但缓冲受眼外肌和眶膈的限制。

- * 眼眶炎症及眶引流障碍，引起球结膜水肿和眶周水肿。
- * 眼肌增大及纤维化使眼肌自身的活动障碍，引起复视。
- * 眼睑挛缩和眼球凸出共存，引起暴露性角膜炎。
- * 球后组织增生，压力增高，压迫视神经引起视神经病变。

Graves眼病的诊断

- 是不是

1997年美国甲状腺学会（ATA）的Graves眼病分级标准

- 是否活动

2008年GO欧洲研究组（EUGOGO）提出的判断GO活动的评分方法（clinical activity score, CAS）

- 严重程度

2008年EUGOGO提出GO病情严重程度评估标准

Graves眼病分级标准（ATA）

NO SPECS

*需达到**3级**以上可以诊断为TAO

NO X

SPECS ✓

* 不是所有的GO 病程都是由**0级**向**6级**顺序典型发展

TAO的活动度评估

- Clinical Activity Score (CAS)
 - ① 自发性球后疼痛
 - ② 眼球运动时疼痛
 - ③ 眼睑红斑
 - ④ 结膜充血
 - ⑤ 结膜水肿
 - ⑥ 泪阜肿胀
 - ⑦ 眼睑水肿
- 以上7项各为1分， $CAS \geq 4$ 分为TAO活动
- 积分越多，活动度越高

EUGOGO推荐的GO严重度的分级 (IV, C)

TAO的自然病程

- TAO与所有自身免疫性疾病一样可自发缓解或加重。
- 活动期进入静止期，眼征趋于好转，但难于完全恢复正常。
- 活动期——静止期的间期个体间有差别，为数月至5年。

甲状腺眼病病程和活动性评判

- TAO病程经历2个阶段：
 - **炎性活动期：**早期组织学变化为大量淋巴细胞浸润，成纤维细胞活化，氨基葡聚糖(GAG)沉积和水肿；
 - **静止期：**晚期为眼球后组织纤维化及脂肪沉积。
- 不同病变时期对免疫抑制治疗或放疗的效果不同，因此疾病病程的判断对治疗时机的选择和估计预后有重要意义。

特殊检查

超声检查

B超对眼外肌肥大敏感, A超测量眼外肌的厚度较B超精确, 但超声检查不能反映眶内病变与周围机构的关系及眶内组织全貌,尤其是眶后部的改变。

影像学检查

CT能清晰显示肌肉、软组织及眶骨,已作为诊断GO的常规检查方法,但不能鉴别眼外肌的水肿和纤维化。MRI弥补了CT的不足,可判断GO的活动性。

血清学指标

GAG: 有助于判断GO是否处于炎症活动期,并可预测患者对激素治疗的反应, Woeber发现, GO病人GAG测值的中位数为01097 g/L,新发现而未经治疗的GO患者可高达0114 g/L,而正常人只有01046 g/L,激素治疗疗效好者, GAG水平较治疗前明显下降。

血中可溶性白介素受体拮抗因子(soly interleu-kin-receptor antagonism, SIL-RA):对治疗敏感者的SIL-RA水平相对较高。

甲状腺刺激抗体(thyroid-stimulating antibody, TSAb): GO患者的TSAb水平明显高于GD患者。

其他细胞因子:如白介素-6、白介素-10、可溶性细胞间黏附分子-1(soly intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)等,均可用作判断活动性及预测疗效。

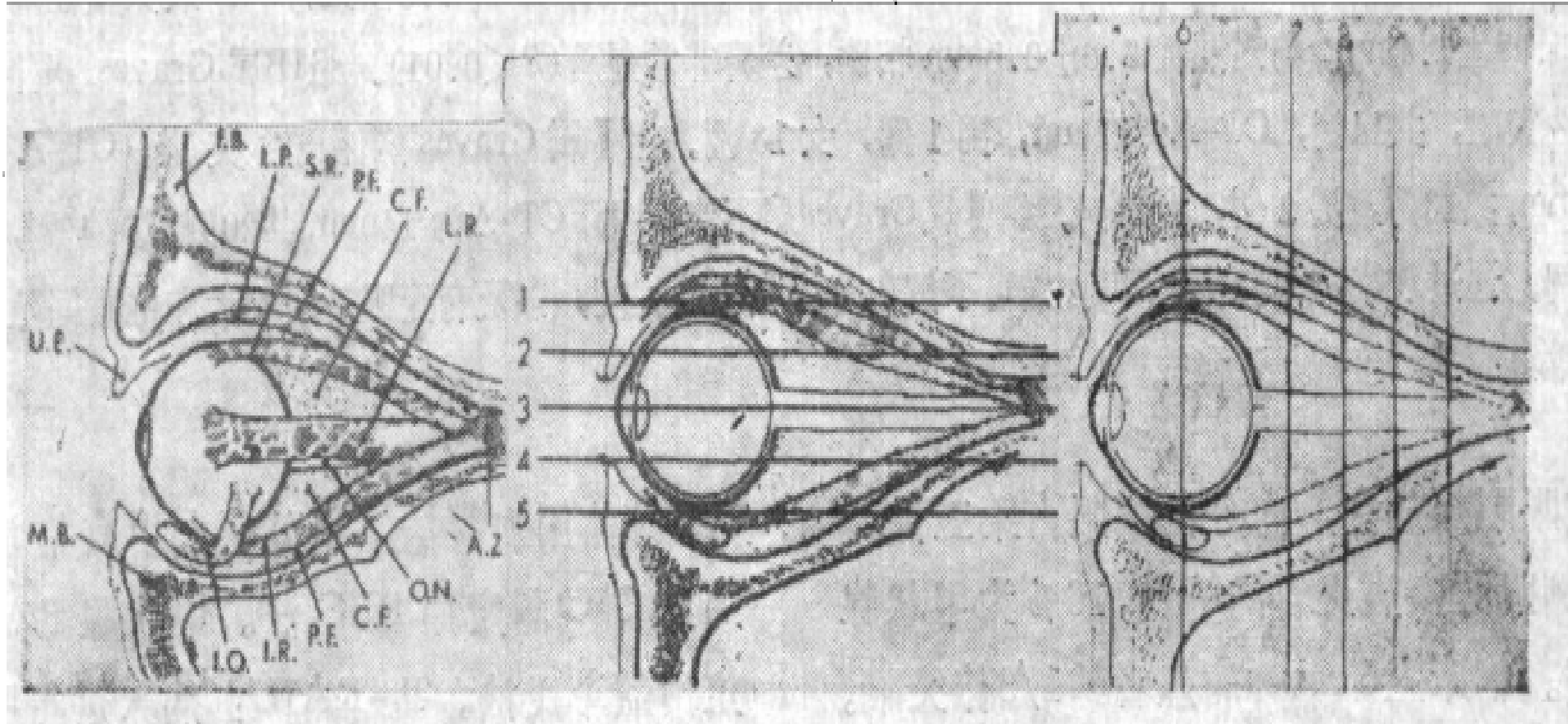


图 1A 正常眼眶剖面图

UE: 上眼睑 FB: 颧骨 LP: 提上睑肌 SR: 上直肌 PE: 外周脂肪层 CF: 中央脂肪层
 LR: 外直肌 AZ: Zinn 氏腱环 ON: 视神经 IR: 下直肌 IO: 下斜肌 MB: 上颌骨

图 1B 眼眶 CT 扫描横断面各层面模式图

4: 眼眶下层面 3: 眼眶中层面 2: 眼眶上层面

图 1C 眼眶 CT 扫描冠状面层面模式图

6: 前层面 7: 中层面 8: 后层面

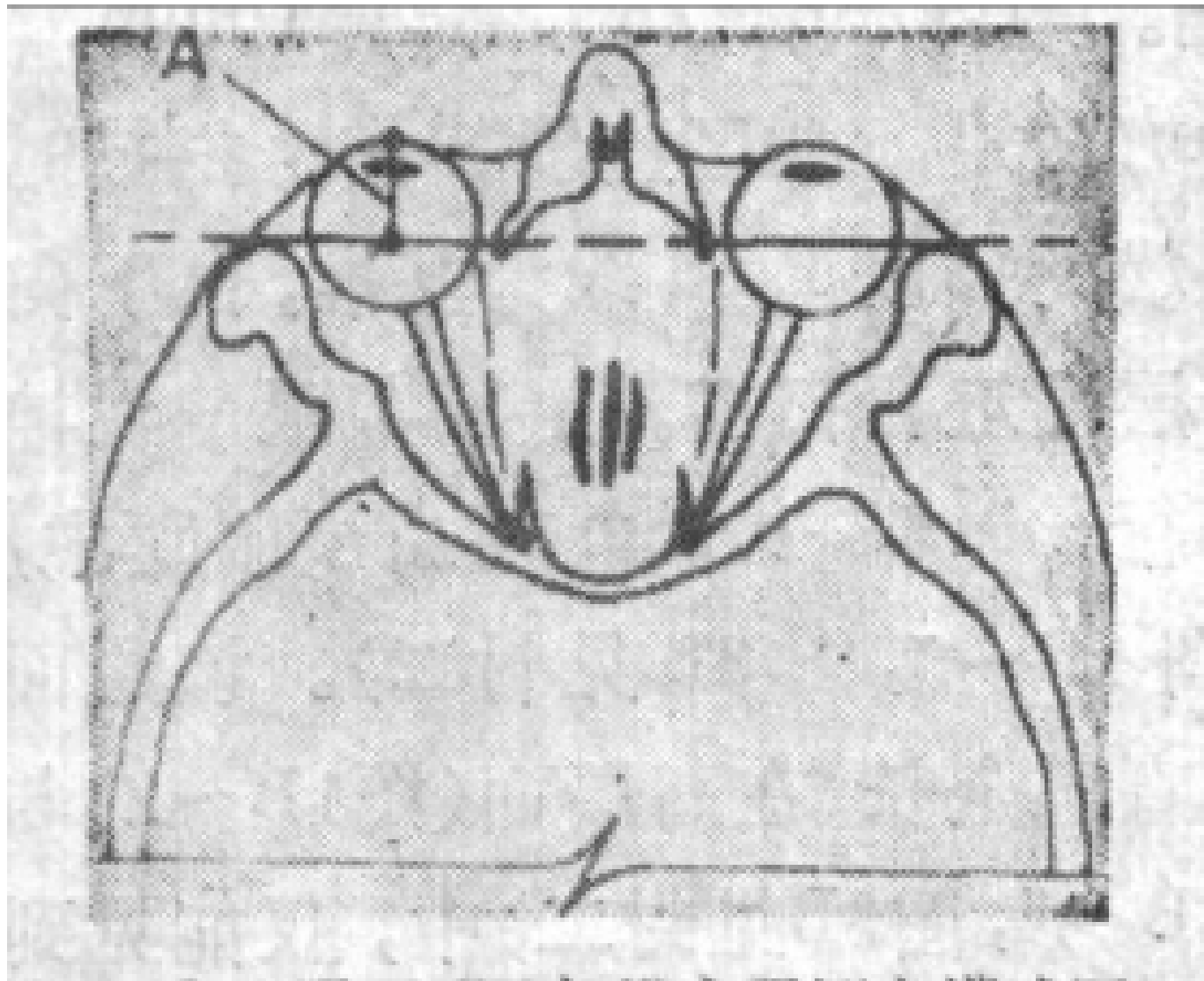


图2 眼眶CT扫描突眼测定模式图

自眼球角膜最突出点至两颧突联线垂直距离
“A”即为突眼度(mm)

• 相关CT表现

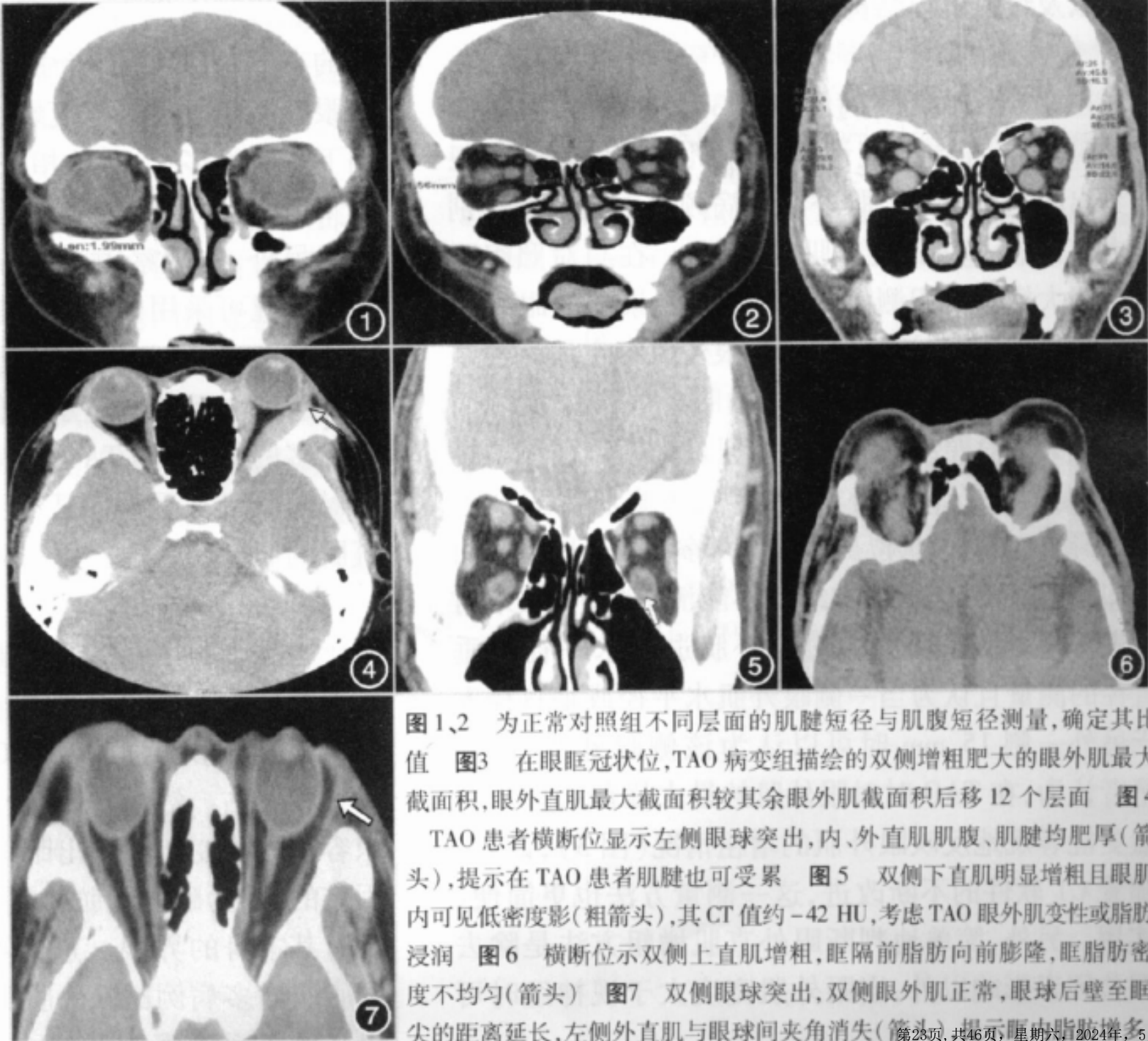


图1、2 为正常对照组不同层面的肌腱短径与肌腹短径测量,确定其比值 图3 在眼眶冠状位,TAO 病变组描绘的双侧增粗肥大的眼外肌最大截面积,眼外直肌最大截面积较其余眼外肌截面积后移 12 个层面 图4 TAO 患者横断位显示左侧眼球突出,内、外直肌肌腹、肌腱均肥厚(箭头),提示在 TAO 患者肌腱也可受累 图5 双侧下直肌明显增粗且眼肌内可见低密度影(粗箭头),其 CT 值约 -42 HU,考虑 TAO 眼外肌变性或脂肪浸润 图6 横断位示双侧上直肌增粗,眶隔前脂肪向前膨隆,眶脂肪密度不均匀(箭头) 图7 双侧眼球突出,双侧眼外肌正常,眼球后壁至眶尖的距离延长,左侧外直肌与眼球间夹角消失(箭头) 提示眶内脂肪增多

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/285340033243012001>