



A special case of thyroid associated ophthalmopathy in the course of Graves-Basedow disease

Agata Baldys-Waligórska¹, Beata Kuśnierz-Cabala², Bohdan Huszno¹

¹Department of Endocrinology Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracov

²Chair of Clinical Biochemistry, Department of Diagnostics, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Cracov

Abstract

Introduction: The exact pathogenesis of Graves' ophthalmopathy and the possibility of causal treatment of this disease still remain unclear. Currently no standard treatment guidelines have been accepted. While treatment procedures have been established in specialized centres, management of complicated and long-lasting cases is always individual.

We present an unusual case of Graves' ophthalmopathy accompanied by other autoimmune diseases.

Case report: Our patient, MB, female, born in 1961, was diagnosed with Graves' disease 13 years ago. Recurrent hyperthyroidism and large goitre qualified her for strumectomy (performed twice) and long-term antithyroid treatment. Four years after her initial diagnosis, relapsing severe (ophthalmopathy index: 9 points, CAS: 7 points) occurred which persisted despite continuous administration of glucocorticoids. Due to imminent blindness, orbital decompression had to be performed, three times since.

Concurrent autoimmune diseases: ulcerative colitis and seronegative rheumatoid arthritis were also stated. Two years ago, due to loss of vision acuity, rapid progression of exoph-

thalmos and recurrence of hyperthyroidism, immunosuppressive treatment with azathioprine was undertaken over a period of 12 months. The present condition of the patient is satisfactory.

Conclusion: Judging from the discussed course of treatment, in rare and difficult cases of proliferative ophthalmopathy, early immunosuppressive treatment other than glucocorticoids, should be considered.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 5 (57): 536-540)

Key words: Graves disease, thyroid associated ophthalmopathy, autoimmune diseases



Agata Baldys-Waligórska, M.D., Ph.D.
Department of Endocrinology Collegium Medicum,
Jagiellonian University
Kopernika 17, 31-501 Kraków
phone: 012 424 75 01, fax: 012 424 73 99
e-mail: awalig@cm-uj.krakow.pl



Szczególny przypadek oftalmopatii naciekowej w przebiegu choroby Graves-Basedowa

Agata Bałdys-Waligórska¹, Beata Kuśnierz-Cabala², Bohdan Huszno¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

²Katedra Biochemii Klinicznej, Zakład Diagnostyki, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Wstęp: Pomimo różnorodności prowadzonych badań dokładna patogeneza oftalmopatii naciekowej i możliwość przyczynowego leczenia nadal pozostają nieznane. Brak jest również wytycznych dotyczących postępowania opartych na wiarygodnych danych i chociaż znane są schematy leczenia stosowane w wyspecjalizowanych ośrodkach, to leczenie trudnych, nietypowych przypadków o wieloletnim przebiegu zawsze ustala się indywidualnie.

Celem poniższej pracy jest przedstawienie szczególnego przypadku oftalmopatii naciekowej, ciekawego również z tego względu, że towarzyszy mu występowanie innych chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Opis przypadku: Nadczynność tarczycy w przebiegu choroby Graves-Basedowa u pacjentki MB, urodzonej w 1961 roku, rozpoznano 13 lat temu. Brak remisji i duże rozmiary wola były przyczyną kwalifikacji do 2-krotnej strumektomii i przewlekłego leczenia tyreostatykami. Cztery lata później pojawiły się objawy oftalmopatii znacznego stopnia (indeks oftalmopatii — 9 punktów, CAS — 7 punktów), uporczywie nawracające pomimo przewlekłego leczenia glikokortykosteroidami. Z powodu zagrażającej ślepoty pacjentkę 3-krotnie poddano zabiegowi odbarczenia oczodołów. Rozpoznano również inne schorzenia autoimmunologiczne: wrzodziejące zapalenie jelit i seronegatywne reumatoidalne

zapalenie stawów. Dwa lata temu kolejne pogorszenie ostrości widzenia, szybkie narastanie wytrzeszczu i nawrót nadczynności tarczycy były przyczyną podjęcia decyzji o zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego azatiopryną, które kontynuowano z dobrym skutkiem przez 12 miesięcy. Obecnie stan pacjentki jest zadawalający.

Wnioski: Oceniając z perspektywy czasu wcześniejsze leczenie stosowane u chorej i jego małą skuteczność, można stwierdzić, że w rzadkich przypadkach, podobnych do przedstawianego, należy wcześniej rozważyć leczenie immunosupresyjne wykraczające poza leczenie glikokortykosteroidami.

(*Endokrynol Pol* 2006; 5 (57): 536–540)

Słowa kluczowe: choroba Graves-Basedowa, oftalmopatia naciekowa, choroby autoimmunologiczne

✉ Dr med. Agata Bałdys-Waligórska
Katedra i Klinika Endokrynologii
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
tel.: 012 424 75 01, faks: 012 424 73 99
e-mail: awalig@cm-uj.krakow.pl

Wstęp

Dzięki badaniom prowadzonym w ostatnich latach zgromadzono wiele informacji na temat skomplikowanego mechanizmu rozwoju oftalmopatii naciekowej (TAO, *thyroid associated ophthalmopathy*), jednak dokładna patogeneza tej choroby, jej nawracający przebieg i możliwość przyczynowego leczenia nadal pozostają nieznane [1–3]. Proponowana przez wielu autorów hipoteza zakłada, że pobudzone komórki T skierowane przeciwko wspólnemu antygenowi obecnemu w tarczycy i tkankach oczodołu, pod wpływem krążących białek adhezyjnych naciekają tkanki pozagałkowe i mięśnie okoruchowe [4]. Wydzielanie cytokin oraz gromadzenie glikozaminoglikanów jest ostatecznie przy-

czyną pojawienia się objawów klinicznych [5]. Dotychczas nie wiadomo, co decyduje o nasileniu procesu autoimmunologicznego korelującego ze zmianami w zakresie narządu wzroku. Jak dotąd nieznane są również skuteczne metody zapobiegania temu ciężkiemu powikłaniu choroby Graves-Basedowa. Brakuje także wytycznych dotyczących postępowania opartych na wiarygodnych danych i choć wiele ośrodków wypracowało własne schematy postępowania, to leczenie trudnych przypadków zawsze ustala się indywidualnie.

W praktyce klinicznej sporadycznie zdarzają się przypadki ciężkiej oftalmopatii o wieloletnim przebiegu, z których jeden przedstawiono poniżej. Jest on ciekawy również z tego względu, że towarzyszy mu występowanie innych chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Opis przypadku

U pacjentki MB rozpoznano nadczynność tarczycy w 1993 roku, w wieku 32 lat, w przebiegu choroby Graves-Basedowa. Chora leczyla się wówczas z powodu wrzodziejącego zapalenia jelit, hipercholesterolemii i uprzednio była 2-krotnie operowana (kamica pęcherzyka żółciowego w 1987 r. oraz przepuklina pachwinowa w 1988 r.). Brak remisji nadczynności tarczycy był przyczyną kwalifikacji pacjentki w 1994 roku do leczenia radykalnego i wykonania niecałkowitego wycięcia tarczycy. W krótkim czasie u chorej wystąpił nawrót nadczynności i stopniowy odrost wola, częściowo zamostkowo. W 1998 roku pacjentkę skierowano do drugiej strumektomii. Wkrótce po operacji ponownie wymagała leczenia tyreostatycznego, które kontynuuje do tej pory.

Pierwsze objawy ze strony narządu wzroku, sugerujące TAO pojawiły się po 4 latach leczenia, w 1997 roku, w okresie nawrotu nadczynności tarczycy (TSH, *thyroid stimulating hormone* — 0,09 $\mu\text{U/ml}$; FT4, *free thyroxine* — 28,0 pmol/l).

Podczas badania okulistycznego stwierdzono: istotne niedowidzenie w oku lewym, które wiązano z wieloletnią niekorygowaną znaczną krótkowzrocznością, wytrzeszcz (oko prawe, OP — 31 mm, oko lewe, OL — 30 mm), istotne ograniczenie ruchomości, OL ustawione w zezie rozbieżnym, nacieczenie powiek bez niedomykalności szpar powiekowych, mierne przekrwienie spojówek, bez zmian w zakresie rogówek. W badaniu dna oczu: tarcza nerwu II OP o ostrych obrysach, naczynia tętnicze wąskie, bardzo kręte, naczynia żyłne poszerzone, zachowany refleks w plamce, w OL tarcza nerwu II charakterystyczna dla krótkowzroczności (myopijna), siatkówki przylegające. Zaawansowanie choroby oceniono według klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Tyreologicznego NOSPECS [6] jako 1c2c3c4c. Indeks oftalmopatii (IO, *ophthalmopathy index*) wynosił 9 punktów [7]. Aktywność choroby oceniono za pomocą wskaźnika CAS (*Clinical Activity Score*) [8] na 7 punktów. Oftalmopatię potwierdzono, wykonując tomografię komputerową (TK), która uwidoczniała pogrubienie mięśni okoruchowych i nadmierną objętość tkanek miękkich oczodołów. Zastosowano metyloprednizolon metodą pulsacyjną (8,0 g *i.v.*), uzyskując subiektywną poprawę i zmniejszenie wytrzeszczu do 29 mm w OP i 28 mm w OL. W leczeniu podtrzymującym stosowano prednizon *p.o.*

Po 2 miesiącach, mimo leczenia, odnotowano dalszy rozwój oftalmopatii z pogorszeniem ostrości wzroku i utratą widzenia barw oraz z ograniczeniem znacznego stopnia ruchomości gałek ocznych (NOSPECS 1c2c3c4c6c, IO = 12). Powyższym objawom towarzyszył nawrót nadczynności tarczycy, uporczywe biegunki z obfitym śluzem jako objaw zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelit, a także ból i obrzęk stawów, głównie ko-

lanowych i skokowych. W przeprowadzonych wówczas badaniach (odczyn Waaler-Rosego i odczyn lateksowy) nie potwierdzono obecności czynnika reumatoidalnego we krwi, rozpoznano seronegatywne zapalenie stawów i rozpoczęto leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Pacjentka kontynuowała również leczenie prednizonem i sulfasalazyną. W porównaniu z poprzednim obrazem TK stwierdzono obustronne zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej oraz pogrubienie struktur stożków mięśniowych, szczególnie w oczodole prawym. Ponieważ zmiany dotyczyły jedyne go widzącego oka, chorą zakwalifikowano do pilnego odbarczenia (dekompresji) oczodołu prawego.

W badaniach kontrolnych w 1998 roku odnotowano zmniejszenie wytrzeszczu (OP — 27 mm, OL — 27 mm), a IO wynosił 9 punktów. Chora była w eutyreozie i kontynuowała dotychczasowe leczenie. Zgłaszała poprawę w zakresie narządu ruchu i zmniejszenie liczby wypróżnień.

W 2001 roku ponownie nasilił się wytrzeszcz i pojawiły się zmiany zastoinowe na dnie OP świadczące o wzroście ciśnienia w oczodole i zagrożeniu wzroku jedyne go widzącego oka. Chorą hospitalizowano, ponownie zastosowano wlewy *i.v.* metyloprednizolonu (6,0 g), uzyskując poprawę. Tomografia komputerowa uwidoczniała wtłoczenie struktur oczodołu prawego do zatoki szczękowej prawej, znaczne pogrubienie mięśni stożka i uciśnięcie prawego nerwu wzrokowego na poziomie wejścia do otworu okrągłego przez znacznie pogrubiałą mięsień prosty boczny prawy. Podjęto kolejną próbę odbarczenia oczodołu prawego, lecz nie uzyskano istotnego cofnięcia się wytrzeszczu OP (27,5 mm). Zmniejszył się obrzęk tkanek miękkich oraz ustąpiły cechy zastoinowe na dnie OP.

Ponowne pogorszenie nastąpiło w październiku 2003 roku — chora zgłosiła się z powodu silnego bólu, tym razem oka lewego. W badaniu okulistycznym stwierdzono brak poczucia światła w OL, nasilenie wytrzeszczu (OP — 30 mm, OL > 30 mm); IO — 12, CAS — 7 punktów. W lewym oczodole TK uwidoczniała uciśnięcie i przemieszczenie ku górze nerwu wzrokowego przez pogrubiałe mięśnie stożka (mięsień prosty dolny o średnicy 17 mm). W badaniach laboratoryjnych wykluczono nawrót nadczynności tarczycy (TSH — 1,3 $\mu\text{U/ml}$, FT4 — 18,0 pmol/l). Ze względu na uporczywy ból, pomimo braku możliwości uzyskania istotnej poprawy widzenia w oku już poprzednio niewidzącym, pacjentkę zakwalifikowano do pilnego zabiegu odbarczenia oczodołu lewego, które przeprowadzono bez powikłań w grudniu 2003 roku. W badaniu histologicznym tkanki oczodołu lewego wykazano masywne nacieki limfocytarne z tworzeniem grudek.

Kolejne zaostrzenie oftalmopatii wystąpiło w marcu 2004 roku, w czasie nawrotu nadczynności tarczycy (TSH < 0,001 $\mu\text{U/ml}$, FT4 — 32,0 pmol/l). Nie stwierdzono wówczas objawów zapalenia stawów ani pogorszenia przebiegu



Rycina 1. Pacjentka MB w roku 1991, 2 lata przed rozpoznaniem choroby Graves-Basedowa i nadczynności tarczycy (drukowane za zgodą pacjentki)

Figure 1. Patient MB in 1991, 2 years prior to diagnosis of Graves-Basedow disease and hyperthyroidism (printed with patient's permission)

wrzodziejącego zapalenia jelit, skutecznie leczonego sulfasalazyną. Oznaczone stężenie białka C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) i neopteryny wynosiły odpowiednio: 4,0 mg/ml (norma do 5,0) i 4,95 nmol/l (norma do 10,0). W kolejnym badaniu TK oczodołów stwierdzono wydłużony kształt gałek ocznych, nerwy wzrokowe napięte, nacieczenie tkanek miękkich i większy wytrzeszcz gałki OP (NOSPECS 1c2c3c4c5b6b, CAS = 7). Brak skuteczności przewlekłego leczenia prednizonem był przyczyną podjęcia decyzji o zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego azatiopryną, które w dawce 50 mg/dobę kontynuowano przez rok. Już po miesiącu leczenia odnotowano zmniejszenie obrzęku tkanek miękkich i wytrzeszczu oraz wygojenie się rogówek. Po 3 miesiącach leczenia w badaniach laboratoryjnych w surowicy obserwowano, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, obniżenie się stężenia przeciwciał przeciwko receptorowi TSH (hTRAb, *human thyrotropin receptor antibody*) z 13,7 j./l do 9,2 j./l (norma do 2,0), stężenia rozpuszczalnego receptora dla czynnika martwicy nowotworów II (sTNFR_{II}, *soluble tumor necrosis factor receptor II*) z 2664,0 do 1970,0 pg/ml (norma 1000–3170) oraz obniżenie się stężenia cytokin: IL-4 (*interleukin-4*) z 0,317 do 0,1 pg/ml (norma < 0,250) i IL-2 (*interleukin-2*) z wartości 54,9 do 19,0 pg/ml (norma do 21,0), co świadczyło o skuteczności działania immunosupresyjnego azatiopryny.

Ostatni raz chora zgłosiła się na badanie kontrolne 3 miesiące przed powstaniem tego opracowania. Kontynuuje leczenie metylo-tiouracylem, prednizonem i sulfasalazyną, doraźnie przyjmuje także niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jej stan jest zadowalający, nie odnotowano nasilenia objawów oftalmopatii ani nawrotu nadczynności tarczycy (TSH — 0,8 μ U/ml).

Dyskusja

Przedstawiona pacjentka MB jest rzadkim przypadkiem równoczesnego występowania kilku schorzeń autoim-



Rycina 2. Pacjentka MB w roku 2004, po trzecim zabiegu dekompresji, przed włączeniem leczenia azatiopryną (drukowane za zgodą pacjentki)

Figure 2. Patient MB in 2004, after third orbital decompression, prior to azathioprine treatment (printed with patient's permission)

munologicznych związanych z defektem nadzoru immunologicznego i układem genów HLA predysponującym do swoistych reakcji autoimmunizacyjnych. Opiszano wiele chorób o podłożu autoimmunologicznym, których ryzyko rozwoju również wiąże się z antygenami zgodności tkankowej, i w których podobnie dochodzi do zaburzeń immunologicznych, przewlekłego procesu zapalnego i uszkodzenia tkanek. Choroby te dotyczą wielu układów i różnią się obrazem klinicznym, cechuje je jednak podobna patogeneza i wspólne szlaki molekularne wynikające z nieprawidłowego lub nadmiernego wytwarzania cytokin. Do grupy cytokin prozapalnych należą między innymi czynniki martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukina 1 (IL-1, *interleukin-1*) i interleukina 6 (IL-6, *interleukin-6*) uczestniczące w rozwoju wielu chorób o podłożu zapalnym (oprócz oftalmopatii Gravesa ich nadmierne wydzielanie opisano również we wrzodziejącym zapaleniu jelit [9], chorobie Leśniowskiego-Crohna, bardzo rzadko współistniejącej z chorobą Graves-Basedowa [10], w reumatoidalnym zapaleniu stawów, cukrzycy typu 1, łuszczycy i innych). W każdej z tych chorób autoimmunologicznych stosuje się odrębne metody postępowania, które zazwyczaj nie prowadzą do wyleczenia, a jedynie zmniejszają nasilenie objawów choroby i ryzyko powikłań. W opisanym przypadku jednym z problemów terapeutycznych była nawracająca nadczynność tarczycy, pomimo 2-krotnej strumektomii. Ponieważ w bardzo dobrze udokumentowanych badaniach [11, 12] udowodniono, że leczenie radiojodem może wiązać się z zaostrzeniem objawów oftalmopatii, które występowało okresowo u opisanego pacjenta mimo leczenia prednizonem, zdecydowano się utrzymać dotychczasowe leczenie farmakologiczne metylo-tiouracylem.

W przedstawionym przypadku ustąpienie zaostrzeń tak w przebiegu oftalmopatii, jak i chorób stawów uzyskano dopiero po zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego azatiopryną. Objawy związane z wrzodziejącym

zapaleniem jelit opanowano sulfasalazyną, tym niemniej w okresie leczenia azatiopryną stwierdzano łagodniejszy przebieg choroby i brak zaostrzeń.

W piśmiennictwie przedstawiającym różne sposoby leczenia TAO dostępne są prace oceniające skuteczność leczenia immunosupresyjnego azatiopryną i cyklosporyną. Pilarska i wsp. [13] opisali dobre wyniki odległe w małej, nierandomizowanej grupie pacjentów leczonych azatiopryną. Badania przeprowadzone w Klinice Endokrynologii CMUJ wskazują na protekcyjne działanie azatiopryny, zmniejszające częstość występowania oftalmopatii naciekowej [14]. Korzystne wyniki leczenia oftalmopatii cyklosporyną opisano w wielu badaniach [15], ale ze względu na koszt i działania niepożądane cyklosporyny w przypadku pacjentki MB wybrano azatioprynę.

Oceniając obecnie z perspektywy czasu wcześniejsze leczenie stosowane u chorej i jego małą skuteczność, można stwierdzić, że w rzadkich przypadkach, podobnych do przedstawianego, należy wcześniej rozważyć leczenie immunosupresyjne wykraczające poza leczenie glikokortykosteroidami. Chirurgiczne odbarczenie oczodołów u chorej nie wiązało się z trwałą poprawą. W niedawno opublikowanym badaniu przeprowadzonym metodą randomizacji [16], porównującym skuteczność postępowania pierwszego wyboru w neuropatii nerwu wzrokowego w chorobie Graves-Basedowa, wykazano większą skuteczność pulsacyjnego podawania metyloprednizolonu niż postępowania operacyjnego, stąd też wydaje się, że leczenie operacyjne powinno być wdrażane jedynie wówczas, gdy dostępne metody farmakologiczne nie umożliwiają ochrony narządu wzroku przed trwałą uszkodzeniem.

Istotnym osiągnięciem i nadzieją w leczeniu chorób z autoagresji stało się wprowadzenie do terapii leków wpływających na stężenie cytokin, w tym preparatów uzyskanych drogą rekombinacji DNA i technik uzyskiwania przeciwciał monoklonalnych. Biofarmaceutyki blokujące TNF- α i IL-1, wprowadzone do lecznictwa w końcu lat 90. minionego wieku, stanowią przełom w hamowaniu postępu reumatoidalnego zapalenia stawów. W latach 2000–2003 dla preparatów etanercept, infliximab i adalimumab rozszerzono wskazania terapeutyczne o nieswoistą chorobę zapalną jelit Leśniowskiego-Crohna [17], w której dochodzi między innymi do zaburzenia równowagi pomiędzy aktywnością cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, oraz o leczenie łuszczycy [18]. Nadzieją dla chorych z ciężką oftalmopatią może być rozszerzenie wskazań do stosowania leku o takim mechanizmie działania w przypadkach nieskuteczności glikokortykosteroidów. Ciekawych wyników dostarczyło badanie, w którym pacjenta z TAO oporną na glikokortykosteroidy leczono rituximabem (przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20, stosowanym głów-

nie w leczeniu chłoniaka nieziarniczego i przewlekłej białaczki limfocytarnej), uzyskując istotną poprawę [19, 20]. W chwili obecnej w fazie badań znajdują się kolejne leki modulujące aktywność procesów zapalnych, co pozwala mieć nadzieję na możliwość skuteczniejszego leczenia w przyszłości trudnych przypadków ciężkiej oftalmopatii w chorobie Graves-Basedowa, szczególnie w razie współwystępowania innych chorób o podłożu autoimmunologicznym, jak w przedstawionym przypadku.

Piśmiennictwo

1. Burch HB, Wartofsky I. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14: 747–793.
2. Bahn RS. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1939–1946.
3. Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1253–1259.
4. Pappa A, Lawson JMM, Calder V i wsp. T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy. *Brit J Ophthalmol* 2000; 84: 517–522.
5. Wiersinga WM, Prummel MF. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy — current understanding. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 501–503.
6. Pinchera A, Wiersinga W, Glinoe D i wsp. Classification of eye changes of Graves' disease. *Thyroid* 1992; 2: 235–236.
7. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 276–285.
8. Mouritis MP, Prummel MF, Wiersinga WM i wsp. Clinical Activity Score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 9–14.
9. Nishimura M, Yamamoto T, Iijima H i wsp. Basedow's disease and chronic ulcerative colitis: a case report and review of Japanese literature. *Intern Med* 2001; 40: 44–47.
10. Inokuchi T, Morivaki Y, Takahashi S i wsp. Autoimmune thyroid disease (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis) in two patients with Crohn's disease: case reports and literature review. *Intern Med* 2005; 44: 303–306.
11. Tallstedt L, Lundell G, Torring O i wsp. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1733–1738.
12. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F i wsp. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73–78.
13. Pilarska K, Czekalski S, Syrenicz A i wsp. Analysis of early and late results of progressive Graves-Basedow ophthalmopathy treatment with different methods. *Pol Tyg Lek* 1992; 47: 1000–1003.
14. Huszno B, Trofimiuk M, Gólkowski F i wsp. The value of applying early immunosuppressive therapy in the prevention of Graves' disease complications. *Przegl Lek* 2004; 61: 868–871.
15. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 168–199.
16. Wakelkamp IM, Baldeshi L, Saeed P i wsp. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 323–328.
17. Sands BE. Why do anti-tumor necrosis factor antibodies work in Crohn's disease? *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: S10–S17.
18. Rudnicka L, Szamańska E, Oledzka E i wsp. Monoclonal antibodies in dermatological practise. *Pol Merkuriusz Lek* 2005; 19: 839–842.
19. Salvi M, Vannucchi G, Campi I i wsp. Efficacy of rituximab treatment for thyroid associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 511–517.
20. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC i wsp. The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 623–632.