

儿童及青少年 Graves 眼病的临床特点及疗效分析

俞丹洋 魏锐利 李玉珍 程玉伟 李盼 张金迪

200003 上海,第二军医大学附属长征医院眼科

通信作者:魏锐利,Email:ruliwei@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.010

【摘要】 **背景** 儿童及青少年 Graves 眼病发病率低,临床上较为少见,故相关研究报道较少,对儿童及青少年 Graves 眼病的临床特点及疗效进行总结和分析对于其临床诊治有一定的指导意义。**目的** 总结并分析儿童及青少年 Graves 眼病的临床表现、治疗及预后。**方法** 采用回顾性病例分析方法,连续收集 2007 年 1 月至 2012 年 12 月于上海长征医院诊断为 Graves 眼病的儿童及青少年患者 29 例 54 眼的临床资料,对患者的眼部检查、甲状腺功能检查和影像学检查结果进行分析,采用临床活动度评分(CAS)对患眼进行临床评分。根据患者的病情采用不同的治疗方案进行治疗并进行随访,24 例其中 CAS \leq 2 分患者 44 眼接受人工泪液点眼,3 例 CAS \geq 3 分患者接受糖皮质激素静脉滴注疗法,2 例 3 眼分别接受双侧眶减压术和 Müller 肌切除术。患者接受随访 1.5~6 年,评估儿童及青少年 Graves 眼病的治疗效果,以眼球突出度及上睑退缩变化程度作为判断疗效的标准。**结果** 29 例患者中男 5 例,女 24 例;患者年龄 5~18 岁,平均 12.9 岁。患者的临床表现主要为眼球突出、眼睑退缩和眼睑肿胀,可伴有结膜充血、眼睑闭合不全。所有患眼最佳矫正视力(BCVA)均 \geq 0.8。CAS 评分为 0~2 分者 26 例 48 眼, \geq 3 分者(活动期)3 例 6 眼。CT/MRI 检查显示患眼眼眶脂肪组织容积增加,部分患眼可见眼外肌肌腹增粗。实验室检查显示甲状腺功能正常者 12 例,占 41.4%;甲状腺功能亢进者 15 例,占 51.7%;甲状腺功能减退者 2 例,占 6.9%。随访期间 11 例 20 眼症状好转,占 37.9%;16 例 29 眼病情稳定,占 55.2%;2 例 4 眼病情加重,占 6.9%。**结论** 儿童及青少年 Graves 眼病中女性明显多于男性。儿童及青少年 Graves 眼病临床症状较轻,病情活动性较低,预后较好。

【关键词】 Graves 病/并发症; Graves 眼病/诊断; Graves 眼病/治疗; 年龄分布; 儿童; 青少年

Clinical characteristics and therapy analysis of Graves ophthalmopathy in children and adolescents Yu

Danyang, Wei Ruili, Li Yuzhen, Cheng Yuwei, Li Pan, Zhang Jindi

Department of Ophthalmology, Changzheng Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Wei Ruili, Email: ruliwei@126.com

【Abstract】 **Background** Juvenile Graves ophthalmopathy has a low prevalence and few relevant studies. Analyzing and reviewing the clinical features and therapeutic effectiveness of juvenile Graves ophthalmopathy is helpful to its diagnosis and management. **Objective** This study was to evaluate the clinical characteristics of Graves ophthalmopathy and its management in children and adolescents. **Methods** The clinical data of 54 eyes from 29 patients with Graves ophthalmopathy who were diagnosed in Shanghai Changzheng Hospital from January 2007 to December 2012 were retrospectively analyzed. The ocular manifestations, thyroid function, CT or MRI testing results were collected, and the activity of Graves ophthalmopathy was scored based on the criteria of CAS. Artificial tears was topically administered in 44 eyes with CAS \leq 2. In the eyes with CAS \geq 3, corticosteroids drug was systemically used in 3 patients, and orbital decompression surgery and excision of Müller muscle were performed in 3 eyes of 2 patients respectively. The follow-up was carried out for 1.5~6 years. The treatment outcomes were evaluated according to the reduction of exophthalmos and the improvement of upper eyelid retraction. **Results** The patients were 5~18 years old with an average age of 12.9 years old. Out of 29 Graves ophthalmopathy patients, 5 males and 24 females were included. The initial clinical manifestations were proptosis, eyelid retraction and swelling, and accompanied by conjunctival congestion and hypophthalmos. The best corrected visual acuity (BCVA) was \geq 0.8 in all the eyes. CAS scores were 0~2 in 48 eyes of 26 patients and \geq 3 (active Graves ophthalmopathy) in 6 eyes of 3 patients. The increase of orbital adipose volume was exhibited in all the eyes and the enlargement of extraocular muscle was revealed in parts of eyes by CT/MRI. Laboratory examination showed normal thyroid function in 12 patients (41.4%), hyperthyreosis in 15 patients (51.7%) and hypothyroidism in 2 patients (6.9%). The ocular symptom was improved in 20 eyes of 11 patients (37.9%), stabilized in 29 eyes of 16 patients (55.2%) and worsen in 4 eyes

of 2 patients (6.9%) in following-up duration. **Conclusions** Graves ophthalmopathy occurs much more in female than in male. The clinical manifestations are mild, with low activity and good prognosis in children and adolescents Graves ophthalmopathy.

[Key words] Graves disease/complications; Graves ophthalmopathy/diagnosis; Graves ophthalmopathy/therapy; Age distribution; Children; Adolescent

Graves眼病是一种伴甲状腺激素分泌增多的器官特异性自身免疫病,其病理过程以眼眶脂肪结缔组织增生和眼外肌增粗为主要特点,眼球突出、眼睑水肿、眼睑退缩、结膜充血和眼球运动障碍等是其临床特征,严重时因视神经受压或角膜暴露而导致视功能损害。目前该病的治疗方法主要包括药物治疗、放射治疗和手术治疗等^[1]。值得注意的是,Graves眼病在儿童及青少年人群中发病率较低,相关的报道不多。本文就上海长征医院就诊的儿童及青少年 Graves眼病患者进行回顾性分析,总结其临床表现、治疗方案及疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性病例分析方法,连续收集 2007 年 1 月至 2012 年 12 月就诊于上海长征医院诊断为 Graves眼病的患者 29 例,其中中男 5 例,女 24 例;年龄 5~18 岁,平均 12.9 岁;其中 0~10 岁者 8 例,11~18 岁者 21 例;双眼发病者 25 例,单眼发病者 4 例(左眼 3 例,右眼 1 例)。患者否认吸烟史,9 例患者长期共同生活的亲属中有吸烟史,2 例患者伴有重症肌无力,11 例患者有甲状腺相关疾病家族史。依据 Bartley 等^[2]推荐的诊断标准对 Graves眼病进行诊断。

1.2 方法

1.2.1 临床检查 按照诊断标准对患者进行眼部检查,包括视功能、炎症情况、斜视程度及外观表现,主要基于临床症状和体征。采用 5 m 对数视力表检查视力,用综合验光仪进行常规验光,采用裂隙灯显微镜和前置镜进行眼前后节检查,使用 Hertel 眼突出计(苏州六六视觉科技股份有限公司)测量眼球突出度,并进行 9 个方位的眼球运动检查。参照病变活动程度的 CAS 标准对患者进行临床评分^[3]:(1)自发性眼球或球后疼痛;(2)眼球上/下转动时诱发眼球疼痛;(3)眼睑充血;(4)结膜充血;(5)眼睑水肿;(6)结膜水肿;(7)泪阜或皱襞炎症。每项 1 分,累计分值 ≥ 3 分者为 Graves眼病活动期。

1.2.2 甲状腺功能检查 抽取患者静脉血进行甲状腺功能检查,包括总三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、总甲状腺素(tetraiodothyronine, T4)、游离总三碘

甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)共 5 项。根据检查结果分为以下 3 种情况:(1)甲状腺功能正常:T3、T4、FT3、FT4 和 TSH 都在参考值范围内;(2)甲状腺功能亢进:T3、T4、FT3 和 FT4 任一项测定值高于正常范围值、TSH 正常或低于正常范围值;(3)甲状腺功能减退:T3、T4、FT3、FT4 任一项低于正常范围值,TSH 正常或高于正常范围值。

1.2.3 影像学检查 29 例患者中 6 例行眼眶 CT 检查,12 例行眼眶 MRI 检查。

1.3 治疗及随访

29 例患者除了继续接受内科相应治疗外,还按照病情需要采用了不同的眼科治疗方案,其中 24 例 44 眼患者给予人工泪液点眼并随访;3 例 CAS ≥ 3 分患者注射甲泼尼龙琥珀酸钠,剂量为 2 mg/(kg·d),其中年龄较大的 2 例(体质量分别为 45 kg 和 51 kg)采用 100 mg 甲泼尼龙琥珀酸钠静脉滴注,每日 1 次,连续用药 3 d,另 1 例年龄较小患者(体质量为 23 kg)采用 40 mg 甲泼尼龙琥珀酸钠静脉滴注,每日 1 次,连续用药 3 d。2 例患者接受手术治疗,其中 1 例 2 眼因眼球突出行双侧眶减压术,1 例 1 眼因眼睑闭合不全行左眼上睑 Müller 肌切除术。随访 1.5~6 年,平均 3.6 年。

1.4 疗效判断标准

病情好转:眼球突出度下降 >1.0 mm 和/或上睑退缩减轻 >1.0 mm;病情稳定:眼球突出度变化在 ± 1.0 mm 以内和/或上睑退缩变化在 ± 1.0 mm 以内;病情加重:眼球突出度增加 >1.0 mm 和/或上睑退缩加重 >1.0 mm。

2 结果

2.1 患者 CAS 评分

CAS 评分为 0 分者 9 例 17 眼,1 分者 12 例 22 眼,2 分者 5 例 9 眼,3 分者 2 例 4 眼,4 分者 1 例 2 眼,未见 CAS 评分 ≥ 5 分者。

2.2 患眼临床表现

2.2.1 患眼症状和体征 患者表现为眼球突出者 25 例 47 眼,占 87.0% (47/54);眼睑退缩者 17 例 29 眼,占 53.7% (29/54);眼睑肿胀者 12 例 24 眼,占 44.4%

(24/54); 结膜充血者 8 例 13 眼, 占 24.1% (13/54); 眼睑闭合不全者 4 例 6 眼, 占 11.1% (6/54); 眼球活动受限者 1 例 1 眼, 占 1.9% (1/54)。患眼最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 均大于 0.8; 眼球突出度为 13 ~ 26 mm, 平均 (17.76 ± 3.12) mm。

2.2.2 患眼的影像学表现 眼眶 CT 扫描的 6 例 12 眼可见眶脂肪组织增加, 其中 2 例 3 眼伴眼外肌 (内直肌和/或下直肌) 肌腹增粗; 眼眶 MRI 扫描的 12 例 23 眼显示眶内脂肪容积增加 (图 1), 其中 3 例 4 眼伴眼外肌 (内直肌和/或外直肌和/或下直肌) 肌腹增粗 (图 2)。

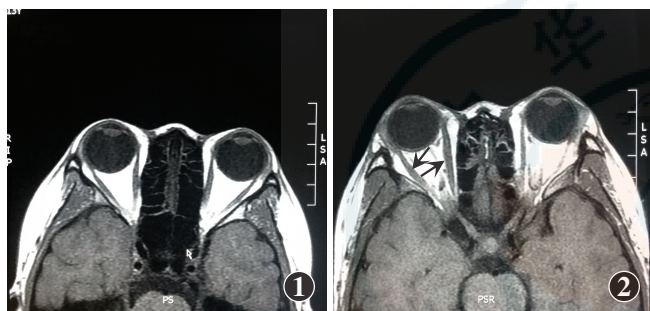


图 1 1 例 14 岁女性 Graves 眼病患者 MRI 影像 T1WI 显示双眼眶内脂肪容量增多, 双眼眼外肌直径无明显变化 图 2 1 例 13 岁女性 Graves 眼病患者 MRI 影像 T1WI 显示双眼眶内脂肪容量增多, 右眼内直肌、外直肌肌腹明显增粗 (箭头)

2.3 患者实验室检查

甲状腺功能正常者 12 例, 占 41.4% (12/29); 甲状腺功能亢进者 15 例, 占 51.7% (15/29); 甲状腺功能减退者 2 例, 占 6.9% (2/29)。

2.4 患者疗效

治疗后及随访期间, 11 例 20 眼症状好转, 占 37.9% (20/54), 其中包括采用人工泪液治疗 8 例 15 眼, 手术治疗 2 例 3 眼, 糖皮质激素治疗 1 例 2 眼; 16 例 29 眼病情稳定, 占 55.2% (29/54), 其中包括采用人工泪液疗法 15 例 27 眼, 糖皮质激素治疗 1 例 2 眼; 2 例 4 眼病情加重, 占 6.9% (4/54), 其中包括人工泪液治疗 1 例 2 眼, 糖皮质激素治疗 1 例 2 眼, 主要以眼球突出为主。所有患者均未再接受糖皮质激素、手术等治疗, 其中 3 例接受口服中药治疗, 药物名称及用法不详。

3 讨论

Graves 眼病是一种自身免疫相关性疾病, 与毒性弥漫性甲状腺肿关系密切。目前研究认为, Graves 眼病主要是由于自身抗原 TSH 受体和胰岛素样生长因

子受体-1 共同引起的免疫反应, 从而导致眼部一系列病理改变, 包括眶周肿胀、眼睑退缩、眼球突出、斜视、暴露性角膜炎和压迫性视神经损害等。尽管 Graves 眼病在成人中的发病率有逐渐升高的趋势, 但在儿童及青少年中的发病率较低。

欧洲地区的相关流行病学调查显示, 儿童 Graves 病的发病率较成人低, Perrild 等^[4]报道显示儿童 Graves 病的患病率为 0.8/10 万, 也有报道认为儿童和青少年 Graves 病患者仅占当地患病总例数的 1% ~ 5%^[5]。尽管不同地区统计的儿童及青少年 Graves 病患病率有一定差异^[6], 但患病率均较低, 而儿童及青少年 Graves 病患者中仅 25% ~ 50% 会发生 Graves 眼病^[7-8], 因此儿童和青少年中 Graves 眼病发病率更低。由于临床上所接诊的 Graves 眼病患者人数较少, 中国关于这方面的研究不多^[9], 缺乏较详细的统计数据。

本研究中 29 例患者中女性所占比例较高, 显示该病可能有一定的性别差异。研究显示, 成人 Graves 眼病患者人群中女性比例也较高^[10], 造成这种性别差异的原因尚不十分清楚, 可能与遗传因素有一定关系。我们以 10 岁为界限进行分组, 显示低龄组发病比例明显偏低 (8/29), 这与 Krassas 等^[8]关于青春期后 Graves 眼病发病比例相对较高的结果相类似, 年龄可能成为影响发病的一个重要因素。另外, 本研究中也观察到有甲状腺相关疾病史者占 37.9%, 提示 Graves 眼病可能有一定的遗传倾向, 而在欧洲这种遗传特性似乎更明显^[11]。

本研究中结果显示, 儿童及青少年 Graves 眼病临床表现主要为眼球突出、眼睑退缩和肿胀, 而眼睑闭合不全、活动受限等表现较少, 但成年 Graves 眼病患者中眼球活动受限的比例明显较高, 提示儿童及青少年发病人群中眼外肌受累的程度较轻。欧洲有关研究认为, 儿童 Graves 眼病患者眼睑退缩的发生比例高于眼球突出^[12], 与本研究结果有一定差异, 这可能与研究对象的种族不同及所采用的眼球突出的标准不同有关, 本研究中参照文献^[13-14]的 14.2 mm 作为眼球突出度的标准, 而欧洲研究中眼球突出度的上限则为 19.0 mm^[15]。本研究中所有患眼 BCVA 均为 0.8 以上, 说明 Graves 眼病对儿童及青少年患者的视功能影响较小, 与 Chan 等^[16]的研究结果相符, 而成年 Graves 眼病患者中有视功能损害者占 5%^[17]。本研究中 CAS 评分为 0 ~ 1 分者占 72.4%, >2 分者占 10.3%, 且最高值未超过 4 分, 提示儿童及青少年 Graves 眼病病变活动度处在一种较低水平。

有研究发现, 儿童及青少年 Graves 眼病患者眼眶

内病变主要以脂肪组织容积增加为主,部分可伴眼外肌增厚^[18],但这类眼外肌病变是以非纤维化的肌肉组织肿胀为主。本研究中 29 例患者由于年龄因素及家属对 MRI 原理的不了解,仅 12 例行 MRI 眼眶扫描,结果发现除有眶脂肪组织增多外,少部分患者还存在眼外肌肌腹增粗的表现,但从病变程度来看并不严重,也未发现眶尖部受压现象。这种以眶脂肪组织增加为主的特点可以很好地解释为什么临床上所见到的患者多以眼球轴性突出为主,而发生斜视及视神经压迫损害症状较少的现象。

本研究中发现儿童及青少年 Graves 眼病不仅发病率低,且其临床表现较成人患者轻,无视神经受压或暴露性角膜溃疡等症状,与 Wiersinga 等^[19]的研究结论类似,其原因尚不十分清楚,我们认为可能与以下 2 个因素有关:(1)吸烟因素 吸烟是影响 Graves 眼病严重程度的重要因素,北京地区抽样统计结果显示成年人的吸烟率为 33.2%,明显高于青少年人群的 7.0%^[20]。(2)年龄因素 研究发现,Graves 眼病病情的严重程度与发病年龄有一定相关性,即随着发病年龄的增长病情逐渐加重^[21]。

关于儿童及青少年 Graves 眼病的治疗,本研究中采用了以观察为主的原则,考虑到患者眼球突出及眼睑退缩等症状可导致泪液蒸发过快,因此本研究中多采用人工泪液点眼并随访观察。对于需要特殊治疗的患者,治疗前需与患者及其监护人充分沟通,3 例处于活动期的患者采用糖皮质激素药物静脉滴注的治疗方案,用药后症状得到一定缓解。本研究中 2 例眼球突出和眼睑退缩较明显的患者采用了手术疗法;其中行眼眶减压术者已随访 4 年,患者病情稳定且年龄接近成年,由于患者要求改善外观,故采用眶内壁减压联合眶脂肪取出术,但我们要求手术治疗患者病情需稳定 1 年以上。本研究随访中仅发现 2 例患者病情加重,未出现视功能损害表现,说明儿童及青少年 Graves 眼病患者眼部预后较好。

综上所述,儿童及青少年 Graves 眼病的发病率较低,病情较轻,但随着年龄的增长病情有加重的趋势,在甲状腺功能稳定的情况下,多数患者经保守治疗后疗效较好,因此不建议采用大剂量糖皮质激素冲击、手术和放射治疗等类似于成年 Graves 眼病患者的治疗方案。病情较重需特殊治疗的儿童及青少年 Graves 眼病患者治疗时应适当调整药物剂量和手术方式,不推荐使用放射治疗。目前关于这方面的研究较少,其效果及风险仍需进一步研究以进行评估。

参考文献

- [1] Ahn ES, Subramanian PS. Treatment modalities of thyroid related orbitopathy [J]. Indian J Ophthalmol, 2014, 62(10): 999-1002. DOI: 10.4103/0301-4738.145994.
- [2] Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy [J]. Am J Ophthalmol, 1995, 119(6): 792-795.
- [3] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(3): 273-285. DOI: 10.1530/EJE-07-0666.
- [4] Perrild H, Jacobsen BB. Thyrotoxicosis in childhood [J]. Eur J Endocrinol, 1996, 134(6): 678-679.
- [5] Abraham-Nordling M, Byström K, Törning O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 165(6): 899-905. DOI: 10.1530/EJE-11-0548.
- [6] Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(3): 358-363. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x.
- [7] Kim WK, Ahn BH, Han HS. The clinical course and prognostic factors to medical treatment of Graves' disease in children and adolescents [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2012, 17(1): 33-38. DOI: 10.6065/apem.2012.17.1.33.
- [8] Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study [J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(4): 515-521. DOI: 10.1530/eje.1.01991.
- [9] 王志华. 某地区学龄前儿童甲状腺疾病的发病情况调查 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(36): 512-513.
- [10] Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management [J]. Endocr Rev, 1993, 14(6): 747-793. DOI: 10.1210/edrv-14-6-747.
- [11] Birrell G, Cheetham T. Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? [J]. Arch Dis Child, 2004, 89(8): 745-750. DOI: 10.1136/adc.2003.035980.
- [12] Durairaj VD, Bartley GB, Garrity JA. Clinical features and treatment of Graves' ophthalmopathy in pediatric patients [J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2006, 22(1): 7-12.
- [13] 王永江, 艾育德, 张铭志, 等. 10 171 例儿童少年眼球突出度测量 [J]. 中国斜视与小兒眼科杂志, 1998, 6(4): 174-175.
- [14] Lim NC, Amrith S, Sundar G. Pediatric thyroid eye disease—the Singapore experience [J]. Orbit, 2014, 33(2): 96-103. DOI: 10.3109/01676830.2013.851258.
- [15] Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives [J]. Endocrinol Rev, 2000, 21(2): 168-199.
- [16] Chan W, Wong GW, Fan DS, et al. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease [J]. Br J Ophthalmol, 2002, 86(7): 740-742.
- [17] Cascone P, Rinna C, Reale G, et al. Compression and stretching in Graves orbitopathy: emergency orbital decompression techniques [J]. J Craniofac Surg, 2012, 23(5): 1430-1433. DOI: 10.1097/SCS.0b013e31825e3acf.
- [18] Antoniazzi F, Zamboni G, Cerini R, et al. Graves' ophthalmopathy evolution studied by MRI during childhood and adolescence [J]. J Pediatr, 2004, 144(4): 527-531. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.01.033.
- [19] Wiersinga WM. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects [J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2004, 1 Suppl 3: 513-517.
- [20] Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy [J]. Thyroid, 2002, 12(10): 855-860. DOI: 10.1089/105072502761016476.
- [21] Lin MC, Hsu FM, Bee YS, et al. Age influences the severity of Graves' ophthalmopathy [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2008, 24(6): 283-288. DOI: 10.1016/S1607-551X(08)70154-2.

(收稿日期: 2016-05-03)

(本文编辑: 刘艳 张宇)