

Article Original

OPHTALMOPATHIE BASEDOWIENNE CHEZ LES CAMEROUNAIS : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES.

Nouedoui C¹, Kamegni G², Singwé-Ngandeu M³, Moukouri E²,
Yomi J⁴, Ndam Ndjitoyap E.C⁵.

- 1) Endocrinologue, Hôpital Général de Yaoundé-Cameroun
- 2) Ophtalmologue Centre Hospitalier Universitaire, Yaoundé-Cameroun.
- 3) Rhumatologue Hôpital Général de Yaoundé- Cameroun.
- 4) Radiothérapeute, Hôpital Général de Yaoundé.
- 5) Gastro-Entérologue, Médecin Interniste, Hôpital Général de Yaoundé-Cameroun.

Correspondance

Professeur NOUEDOUI Christophe
Service de Médecine Interne et Endocrinologie-Diabétologie,
Hôpital Général de Yaoundé – BP 5408 Yaoundé-Cameroun
nchristfro@yahoo.fr.

RESUME

Introduction : L'ophtalmopathie basedowienne, processus auto-immun, est couramment rencontrée en consultations d'Endocrinologie et d'Ophtalmologie. Le clinicien est préoccupé par la recherche du diagnostic étiologique de la thyroïdopathie auto-immune associée et le degré de gravité de cette ophtalmopathie dans le but d'entreprendre une attitude thérapeutique spécifique et efficace.

Objectifs : Le travail avait pour objectif d'étudier les aspects épidémiologiques et cliniques de l'ophtalmopathie basedowienne dans une population de malades ayant pathologies thyroïdiennes à Yaoundé pendant la période de Janvier 2000 à Décembre 2008.

Méthodologie : Tous les malades ayant pathologies thyroïdiennes vus en consultation ou en hospitalisation d'Endocrinologie et d'Ophtalmologie avaient un bilan clinique et hormonal thyroïdien : Thyroïdostimuline (TSH), Thyroxine libre (FT4), un bilan immunologique : Anticorps antirécepteur de TSH, Anticorps antiperoxydase, anticorps anti thyroglobuline; un examen clinique ophtalmologique complet était fait selon la classification de Nospecs.

Résultats : 4650 malades ayant des thyroïdopathies étaient consultés pendant cette période dont 66% étaient constitués de goîtres diffus et nodulaires

en euthyroïdies ; 26,57% des hyperthyroïdies : la maladie de Basedow était l'étiologie principale, suivies de la thyroïdite d'Hashimoto ; 6% des hypothyroïdies ; 1,52% des thyroïdites ; et 1316 malades présentaient l'ophtalmopathie basedowienne, soit 28% des malades ayant thyroïdopathies. 94% des ophtalmopathies étaient associées à la maladie de Basedow ; 3% aux hypothyroïdies ; 2% à la thyroïdite d'Hashimoto ; 1% en euthyroïdie. La majorité de patients ayant ophtalmopathie basedowienne était aux stades 1, 2, 3, 4 de Nospecs. Un faible pourcentage était aux stades 5 et 6 de Nospecs.

Conclusion : L'Ophtalmopathie basedowienne était associée de façon prédominante à la maladie de Basedow ; à un faible pourcentage à l'hypothyroïdie et à la thyroïdite d'Hashimoto. Cependant, cette ophtalmopathie existait dans une proportion de 1% en dehors d'une dysthyroïdie clinique et biologique, réalisant le syndrome de Means, nécessitant une surveillance clinique et biologique au long cours à la recherche de la survenue de la thyroïdopathie. La plupart des ophtalmopathies étaient bénignes ; un petit nombre était au stade sévère nécessitant une attitude thérapeutique.

Mots-clés : Hyperthyroïdie, Maladie de Basedow, Thyroïdite d'Hashimoto, Hypothyroïdie, Ophtalmopathie, Auto Immune, Nospecs, Syndrome de Means.

ABSTRACT

Introduction : Grave's ophthalmopathy is an immune process frequently seen in Endocrinology and ophthalmology consultations. In our environment, the clinician must pay attention to etiologies of the thyroïthy involved and the degree of gravity in order to give proper treatment.

Objectives : The aim of the work was to study some epidemiological and clinical aspects of graves' ophthalmopathy in patients consulting for thyroid diseases in Yaounde-Cameroon.

Methodology : We considered patients consulting or hospitalized for thyroid diseases in an Endocrine Unit, or in Ophthalmological Unit for graves' ophthalmopathy. All patients were investigated for: Thyroid hormones (Thyroid Stimulating Hormone (TSI) and free thyroxine Hormone (FT4)); Immunological parameters (Thyroid Stimulating Immunoglobulin (TSI), antiperoxydase, antibodies, antithyroglobulin antibodies). Clinical presentation was done according to the classification of Nospecs.

Results : 4650 patients having thyroïthy were consulted during the period; 66% had diffuse and nodular goiters; 26,57% had hyperthyroidism; 6% had hypothyroidism; 1,52% had thyroïthy; 1316 patients had grave's ophthalmopathy, representing 28% of all patients having thyroid diseases; 94% of the ophthalmopathies were associated to grave's disease :3% to hypothyroidism, 2% to Hashimoto thyroïthy, 1% to euthyroid disease. The majority of these patients with grave's ophthalmopathy were in 1, 2, 3, 4 of Nospecs ; a small number were graves in 5, 6 Nospecs.

Conclusion : Grave's ophthalmopathy was associated mainly grave's disease. It was rarely associated to hypothyroidism and Hashimoto thyroïthy. Grave's Ophthalmopathy was also seen without thyroid diseases in few patients, such patients needed prolonged follow up. Most of grave's ophthalmopathies were benign; a few were in severe grade and needed medical or surgical treatment.

Key words : *Hyperthyroidism, Grave's disease, Hashimoto, Thyroiditis, Ophthalmopathy, Immune process, Nospec's classification.*

INTRODUCTION :

L'Ophthalmopathie basedowienne est un processus auto-immun qui touche l'orbite⁽¹⁾ ; elle est fortement associée à l'hyperthyroïdie⁽²⁾, rarement à une hypothyroïdie et à la thyroïdie d'Hashimoto⁽³⁾ ; elle peut exister en l'absence de

dysthyroïdie réalisant le syndrome de Means, circonstance redoutable pour le clinicien^(4,5).

L'ophtalmopathie basedowienne pose aux cliniciens le problème de diagnostic clinique positif, de gravité et de l'étiologie de la thyroïthy sous-jacente dans notre milieu.

Au Cameroun à notre connaissance, aucune étude n'a encore été effectuée à ce sujet.

Le but de notre travail était d'étudier le profil épidémiologique, clinique, de l'ophtalmopathie basedowienne chez le camerounais à partir d'un groupe de maladies de deux (2) services :

- Service d'Endocrinologie de l'Hôpital Général de Yaoundé, Cameroun ;
- Service d'Ophtalmopathie du Centre Hospitalier Universitaire de Yaoundé, Cameroun.

MATERIELS :

Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur l'ensemble des dossiers des patients ayant des atteintes oculaires au cours de thyroïthy, hospitalisés ou suivis en Consultations d'Endocrinologie ou d'Ophtalmologie des 2 services : Hôpital Général de Yaoundé et le CHU de Yaoundé.

Cette étude s'est déroulée de Janvier 2000 à Décembre 2008. Il était noté pour chaque patient :

- Age, sexe ;
- La chronologie d'atteinte ophtalmologique par rapport à la maladie thyroïdienne ;
- La consommation d'alcool et de tabac ;
- La recherche :
 - 1) de signes cliniques d'hyperthyroïdie : amaigrissement, palpitation, insomnie, de tremblement et d'asthénie.
 - 2) De signes cliniques d'hypothyroïdie : apathie, frilosité, constipation chronique.

Paramètres

Endocrinologiques : Poids, taille, index de masse corporelle, recherche de goitre : caractère diffus, homogène, indolore, dur, existence de souffle thyroïdien, l'existence ou non d'atteintes ophtalmologiques.

Ophtalmologiques : Douleur oculaire, larmoiement, diplopie, vision trouble des couleurs, cécité. Classification de Werner, modifié par Nospecc⁽⁶⁾.

- 0 : Pas de symptômes visuels ;
Pas de signes physiques.
- 1 : Rétraction palpébrale isolée.
Asynergie oculo palpébrale dans le regard vers le bas.
- 2 : Atteinte des tissus mous.
- 3 : Exophtalmie
Utilisation de l'exophtalmomètre de Hertel. La valeur de 22mm affirme l'exophtalmie. Il est noté le caractère bilatéral ou unilatéral gauche et droite.
- 4 : Atteinte des muscles extra-oculaires
A. Limitation en position extrême
B. Limitation évidente
C. Globe fixé.
- 5 : Atteinte cornéenne
A. Erosions cornéennes
B. Ulcération
C. Opacité, nécrose, perforation.
- 6 : Atteinte du nerf optique
A. Pâleur papillaire (champ visuel > 3/10)
B. Acuité visuelle < 3/10
C. Cécité.

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES :

hormonal thyroïdien : thyroestimuline sanguine (TSH), de la fraction libre de thyroxine (FT4).

Immunologiques : Anticorps anti-récepteurs de la thyroestimuline (TSI) chez les patients ayant une hyperthyroïdie à Basedow cliniquement ; et anticorps antithyroglobulines et antiperoxydases chez les malades ayant un diagnostic probable de thyroïdite d'Hashimoto.

METHODES :

Dosages hormonaux :

- a) Tous les dosages de la thyroestimuline (T.S.H.) étaient faits par méthode immunométrique ; la valeur normale est 0,2 – 3,5 UI/L.
Une valeur inférieure était dite bloquée et constituait l'hyperthyroïdie.
Une valeur élevée constituait l'hypothyroïdie.
- b) Le dosage de thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3) étaient faits par méthode radio immunologique.
Valeurs normales : T4 : 4 – 12 µ/dl
T3 : 90 – 200 µg/l.

L'élévation de T4 associée à la baisse de TSH constituait l'hyperthyroïdie.
La baisse de T4 associée à l'élévation de la TSH constituait l'hypothyroïdie.

Anticorps :

- a) Le dosage des anticorps anti récepteurs de TSH : (T.S.I.) était fait par la trousse TRAK **Assay Behring** (Berlin (thyroïdstimulating immunoglobuling).
Valeurs normales < 10 U/L.
Une valeur supérieure est indicatrice de la maladie de Basedow.
- b) Le dosage des anticorps antithyroglobulines (A.T.G.) et des anticorps antiperoxydases (A.T.P.O.) était fait par méthode anti T.P.O. immunométrique.
La valeur normale d'A.T.G. était de 50 U/ml, celle des Ac T.P.O. était de 12 U/ml.

L'élévation des anticorps anti thyroglobuline et des anticorps antiperoxydases associée à la baisse des anticorps antirécepteurs de T.S.H. (T.S.I.) constituait la thyroïdite d'HASHIMOTO.

RESULTATS :

Nous avons étudié les dossiers de 4650 malades ayant pathologies thyroïdiennes de Janvier 2000 à Décembre 2008.

Sur 4278 malades, 92% sont de sexe féminin, et 8% sont de sexe masculin.

Tableau I : étiologies des pathologies thyroïdiennes

	Nombre	%
Goitres diffus et nodulaires	3 069	66
Hyperthyroïdies	1 230	26,50
Hypothyroïdies	229	6
Thyroïdites	122	1,5
TOTAL	4 650	100

Le tableau I montre que 3069 malades étaient de goitres nodulaires et de goitres diffus en euthyroïdie clinique et biologique, soit 66%; et 1230 malades en hyperthyroïdie, soit 26,50%. La maladie de Basedow représentait 92% de l'étiologie de l'hyperthyroïdie. Il y avait 1133 (91%) des femmes et 9% des hommes, soit un sex ratio de 10,11 ; 228 (6%) des malades étaient en hypothyroïdie, et 121 (1.5%) malades avaient un tableau clinique et biologique de thyroïdite.

Parmi les 4650 malades ayant des pathologies thyroïdiennes, 1316 présentaient des ophtalmopathies basedowiennes, soit 28,3% ; 1223 (93%) sont des femmes, 7% sont des hommes, soit un sexe ratio de 13,28.

TABLEAU II : THYROÏPATHIES ASSOCIÉES AUX OPHTALMOPATHIES.

	Nombre	%
Hyperthyroïdies	1 230	94
Hypothyroïdies	44	3
Thyroïdites d'HASHIMOTO	29	2
Euthyroïdies	13	1
TOTAL	1 316	100

1230 (94%) de ces ophtalmopathies étaient associés à l'hyperthyroïdie à Basedow; 44 (3%) sont en hypothyroïdie; 29 (2%) malades ont la thyroïdite d'Hashimoto; et 13 (1%) malades sont en euthyroïdie clinique et biologique. Il n'existe pas de consommation de tabac.

L'ophtalmopathie était apparue avant l'hyperthyroïdie dans 16%, en même temps que l'hyperthyroïdie dans 58%, après l'hyperthyroïdie dans 26%.

TABLEAU III : CLASSIFICATION DES OPHTALMOPATHIES / PAR STADE NOPECS.

TRANCHE D'ÂGE							TOTAL	%
	0	1	2	3	4	5		
10 – 20		0	0	0	0	0	0	0
21 – 30		126	46	68	73	5	0	318 24,16
31 – 40		197	156	126	86	3	0	548 41,64
41 – 50		117	87	46	26	2	14	286 21,73
51 – 60		34	19	18	19	2	14	106 8
61 – 70		26	14	5	6	1	0	52 3,9
71 – 80		0	4	0	0	0	0	4 0,3
TOTAL		500	302	263	210	13	26	100

Il y avait prédominance de la classe 1 de Nospecs, suivi des classes 2, 3, 4 et un faible pourcentage des phases 4 et 5 (Tableau III). Les ophtalmopathies basedowiennes sont l'apanage de la classe d'âge 31–40 ans (41,64%), suivie de celles de 21–30 ans (24,16%) et de 41–50 ans (21,73%). L'ophtalmopathie la plus sévère se retrouve dans la tranche d'âge de 51–60 ans (8%), avec prédominance masculine (Tableau III).

DISCUSSION

Les hyperthyroïdies représentaient la 2^{ème} cause des thyroïdites dans notre série, après le goitre diffus et le goitre nodulaire en euthyroïdie ; ces trouvaillies sont semblables aux travaux antérieurs (7,8). La maladie de Basedow est dans 92% l'étiologie essentielle des hyperthyroïdies au Cameroun (7).

L'ophtalmopathie apparaît globalement dans 28% des malades ayant des pathologies thyroïdiennes (goitre simple et nodulaire, hyperthyroïdie, hypothyroïdie) comme dans la série de Yeatts⁽⁹⁾.

Dans 94%, cette ophtalmopathie était associée à l'hyperthyroïdie à Basedow dans notre travail ; elle est plus élevée que chez les sujets de race blanche⁽¹⁰⁾. Il est fort à penser que le sujet noir ayant une hyperthyroïdie à Basedow a forte propension à développer l'ophtalmopathie basedowienne⁽¹⁰⁾ ; elle était à prédominance classes 1 et 2 de NOSPECS, associant chémosis, œdème palpébral, hyperhémie conjonctivale, rétraction palpébrale, asynergie oculo palpébrale, comme chez le caucasien⁽¹⁰⁾. Ces deux classes sont l'apanage des sujets de 40 ans avec une forte prédominance féminine⁽¹¹⁾.

L'exophtalmie était bilatérale dans 72%, unilatérale dans 28%. La classe 5 de NOSPECS, consistant à l'ulcération de la cornée, a une proportion plus élevée dans notre travail que les études faites chez le caucasien⁽¹²⁾.

L'arrivée tardive de malades à l'hôpital dans notre environnement pourrait en être un facteur important ; il pourrait en être de même pour la classe 6 avec compression œdémateuse du nerf optique et altération importante de l'acuité visuelle. Si cette complication est élevée en Afrique⁽⁹⁾, elle est rare chez le caucasien⁽¹³⁾.

L'ophtalmopathie était associée à l'hypothyroïdie dans une proportion de 3%, analogue à celle de WIERSINGA et Coll⁽¹⁴⁾ ; cette hypothyroïdie pourrait être l'évolution naturelle de la thyroïdite d'HASHIMOTO qui est une thyroïdite auto-immune pouvant s'accompagner d'ophtalmopathie⁽¹⁵⁾.

Un pourcentage faible présentant une ophtalmopathie basedowienne est en euthyroïdie ; cette ophtalmopathie est mineure, consistant à la rétraction de la paupière supérieure et éclat du regard et à prédominance unilatérale⁽¹⁶⁾. Elle fait évoquer le syndrome de MEANS qui est une forme clinique d'ophtalmopathie basedowienne sans signes cliniques et biologiques de dysthyroïdie^(4,5).

L'évolution du syndrome de MEANS vers une véritable basedow est probable surtout s'il existe une élévation des anticorps antirécepteurs de la thyroïdine hypophysaire, d'où la nécessité de surveillance au long cours⁽⁵⁾.

La pathogénie de l'ophtalmopathie basedowienne est actuellement mieux comprise ; elle est très certainement auto-immune comme la maladie de Basedow⁽¹⁷⁾. En effet, l'antigène commun à la thyroïde et au tissu orbitaire est le récepteur de thyroïdine hypophysaire⁽¹⁸⁾.

Le fibroblaste orbitaire, cible principale de la réaction auto-immune est reconnu par les lymphocytes T qui infiltrent les tissus orbitaires et produisent des cytokines qui sont des facteurs de croissance et entraînant une accumulation de glycosaminoglycane, responsables de l'œdème⁽¹⁸⁾. Le processus auto-immun de l'orbite une fois initiée, va continuer à évoluer pour son propre compte et entraîner préférentiellement l'hypertrophie des muscles oculomoteurs, alors que la graisse orbitaire n'est pas modifiée de façon importante⁽¹⁹⁾.

Certains auteurs ont identifié des antigènes, des protéines de membranes musculaires, la protéine G2S, de 55KDA, exprimée dans les muscles oculaires, la thyroïde et les muscles squelettiques⁽²⁰⁾ ; les anticorps réagissant à cette protéine ont été identifiés chez 70% de patients ayant une ophtalmopathie basedowienne⁽²¹⁾ ; la présence de ces auto anticorps prédit l'atteinte ultérieure des muscles oculomoteurs chez 90% de patients porteurs de la maladie de Basedow⁽²¹⁾. Il en est de même de la protéine 64KO, la flavoprotéine mitochondriale ; les anticorps antiflavoprotéines ont été mis en évidence chez 73% de patients ayant une ophtalmopathie basedowienne⁽²²⁾.

Cependant, les travaux faits en Afrique ont noté une corrélation négative chez le noir africain⁽²³⁾.

L'étude de groupe HLA. de sujets porteurs de maladie de Basedow trouve une fréquence élevée de HLA, DR14 et DQ1 chez les patients ayant une ophtalmopathie sévère⁽²³⁾.

Le tabac est un facteur de risque d'ophtalmopathie connu⁽²⁴⁾ ; il n'a pas été incriminé dans notre travail.

L'évolution des idées sur la pathogénie de l'ophtalmopathie basedowienne, notamment la nature auto-immune du processus, ouvre la voie aux attitudes thérapeutiques qui s'adressent essentiellement aux ophtalmopathies sévères, stades 5 et 6 de NOSPECS⁽²⁵⁾. Il s'agit de la corticothérapie par voie générale, de la radiothérapie orbitaire externe, de la somatostatine, de part leurs propriétés immunosuppressives^(26, 27, 28, 29, 30).

CONCLUSION :

L'ophtalmopathie basedowienne est un problème que le clinicien thyroïdologue doit cerner en milieu africain. Il est clair qu'elle est associée de façon prédominante à la maladie de Basedow ; elle est une immunopathie comme la maladie de Basedow et a des antigènes différents.

Cette ophtalmopathie est bénigne dans une large proportion, survenant chez la femme jeune.

Les formes sévères mettant en jeu le pronostic oculaire sont plus fréquentes que chez le caucasien ; cela pose le problème de l'identification chez le noir des antigènes des membranes spécifiques ou de complexe majeur d'histocompatibilité propre, prédisposant aux formes sévères d'ophtalmopathie basedowienne.

Une série plus importante des études génétique et immunologique nous semble nécessaires. L'existence de formes d'ophtalmopathie sans dysthyroïdie nécessite une surveillance clinique et biologique avec prudence.

REFERENCES

1. **Bahn RS, Heufelden AE.** Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 329 : 1468-74, 1993.
2. **Gola R.** Ophtalmopathie dysthyroïdien. *Mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 3(11) : 1-13, 2004.
3. **Weetman AP.** Graves' disease. *N Engl J Med* 343 : 1236-48, 2000.
4. **Defuentes G, Mayaudon H, Bordier L, Fabre R, Dupuy O, Sarret D, Crépy P, Bauduceau B.** Syndrome de Means. *Presse Méd* 30 : 527-30, 2001.
5. **Hornez N, Morell-Dubois S, Woillez JP, Queyrel V, Charlanne H, Launay D, Lambert M, Hachulla E, Wemeau JL, Hatron PY.** Euthyroid Grave's disease : a case report.
6. **Rev Med Interne** 30(11): 988-90, 2009.
7. **Weetman AP.** Thyroid associated eye disease : pathophysiology. *Lancet* 338: 25-28, 1991.
8. **Nouedoui C, E Moukouri, AG Juimo, F Dong A Zok, JJ Pagbe, M Sosso, WFT Muna.** Les hyperthyroïdies à Yaoundé-Cameroun. Quelques aspects épidémiologiques, étiologiques et thérapeutiques : bilan de notre expérience. *Médecine d'Afrique Noire* : 1999, 46(4) (voir : <http://www.santetropicale.com/resume/44601.pdf>).
9. **Drabo YJ, BJ Ouandoago, J Kabore, S Sawa Dogo, J Charbier.** Maladie de Basedow : aspects diagnostiques et thérapeutiques. expériences du Service de Médecine Interne de Ouagadougou. *Semaine des hôpitaux de Paris*, 70(3-4) : 75-80, 1994.
10. **Teshome T, Seyoum B.** Graves' thyroid ophthalmopathy in Ethiopian patients. *Ethiop Med J* 39 (1) : 1-8, 2001.
11. **Wiersinga WM, Smit T, Van Der Gaag R, Mourits M, Koornneef L.** Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res* 21 : 73-82, 1989.
12. **Yeatts RP.** Graves' ophthalmopathy. *Med Clinics N America* 79 : 195-209, 1995.
13. **Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas E, Jacobsen S, Ilstrup D, Garrity J, Gorman C.** Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 121 : 284-90, 1996.
14. **Bartley GB.** The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 92 : 477-588, 1994.
15. **Bartelena L, Marcocci C, Bogazi F.** Further studies on the course of Graves' ophthalmopathy following radioactive iodine administrative. *Thyroid* 1995; 5 (suppl.1) : S-70 (abstract 139).
16. **Wiersinga WM, Smit T, Van Der Gaag R, Koornneef L.** Temporal

- relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves' disease. *Endocrinol invest* 11: 615-619, 1988.
17. **Eckstein A, Loesch C, Glowacka D, Schott M, Mann K, Esser J, Morgenthaler NG.** Euthyroid and primarily hypothyroid patient develop milder and significantly more asymmetric Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2009, (voir: <http://bjo.bmj.com/content/93/8/1052.full>).
 18. **Gerding MN, Van Der Meer JW, Broenik M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF.** Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (oxf)* 52(3) : 267-71, 2000.
 19. **Bahn RS.** Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy. Is it an autoimmune disease? *Endocrinol Metab Clin North Am* 29(2) : 287-296, 2000.
 20. **Gola R, Cheynet F, Guyot L.** Manifestations ophthalmologiques de l'obstruction nasale. *J Fr ophthalmol* 25 : 319-332, 2002.
 21. **Gunji K, De Bellis A, Li AW.** Cloning and characterisation of the novel thyroid and eye muscle shared protein G2s: autoantibodies against G2s are closely associated with ophthalmopathy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85(4): 1641-7, 2000.
 22. **Gunji K, De Bellis A, Kubota S, Swanson J, Wengrowicz S, Cochran B, Ackrell BA, Salvi M, Bellastella A, Bizzarro A, Sinisi AA, Wall JR.** Serum antibodies against the flavoprotein subunit of succinate deshydrogenase are sensitive markers of eye muscle autoimmunity in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84(4) : 1255-62, 1999.
 23. **Joffe B, Gunji K, Panz V, Zouvanis M, Swanson J, Ackrell BA, Wall JR.** Thyroid associated ophthalmopathy in black South African patients with Graves' disease: relationship to antiflavoprotein antibodies. *Thyroid*. 8(11) : 1023-7, 1998.
 24. **Ohtsuka K, Nakamura Y.** Human leukocyte antigens associated with hyperthyroid Graves' ophthalmopathy in Japanese patients. *Am J Ophthalmol* 126(6): 805-10, 1998.
 25. **Kindler DL, Lipka J, Rootman J.** The initial characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol* 111 : 197-201, 1993
 26. **Sridame V, Degroot LJ.** Treatment of Graves' disease and the course of ophthalmopathy. *Am J Med* 87 : 70-73, 1989.
 27. **Utiger RD.** Treatment of Graves' ophthalmopathy. *The N Engl J Med* 321 (20) : 1403-5, 1989.
 28. **Ferris JD, Dawson EL, Plowman N, Adams GG, Fells P, Lee JP.** Radiotherapy in thyroid eye disease: the effect on the field of binocular single vision. *JAAPOS* 6(2): 71-76, 2002.
 29. **Uysal AR, Corapcioglu D, Tonyukuk VC et al.** Effect of octreotide treatment on Graves' ophthalmopathy. *Endocr J* 46(4) : 573-7, 1999.