

# 甲状腺相关眼病的影像学检查

杨梅,王钰娇,何为民

引用:杨梅,王钰娇,何为民. 甲状腺相关眼病的影像学检查. 国际眼科杂志 2021;21(6):1025-1028

基金项目:四川省科技计划项目(No.2018SZ0128);华西医院临床研究孵化项目(No.2018HXFH024)

作者单位:(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科

作者简介:杨梅,四川大学华西临床医学院眼科在读硕士研究生,研究方向:眼眶病。

通讯作者:何为民,毕业于四川大学华西临床医学院,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼眶病. hewm888@hotmail.com

收稿日期:2020-07-10 修回日期:2021-04-29

## 摘要

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是一种自身免疫性眼眶炎症性疾病,影像学检查是其重要的辅助检查手段。通过影像学检查能充分了解眶内病变,鉴别具有相似临床表现的眼眶疾病;同时对 TAO 分期、辅助诊断压迫性视神经病变(compressive optic neuropathy, CON)也具有重要意义。

**关键词:**甲状腺相关眼病;诊断;计算机断层扫描;磁共振成像;压迫性视神经病变;临床活动度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.18

## Imaging application of thyroid associated ophthalmopathy

Mei Yang, Yu-Jiao Wang, Wei-Min He

**Foundation items:** Science and Technology Plan Project of Sichuan Province (No.2018SZ0128); Clinical Research Incubation Project of West China Hospital (No.2018HXFH024)

Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

**Correspondence to:** Wei-Min He. Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. hewm888@hotmail.com

Received:2020-07-10 Accepted:2021-04-29

## Abstract

• Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is an autoimmune orbital inflammatory disease. Imaging methods play an important role in evaluating the change of orbital structures and differential diagnosis of orbital disease. In addition, imaging studies can also contribute to analyze the activity and severity of TAO and estimate compressive optic neuropathy (CON).

• **KEYWORDS:** thyroid associated ophthalmopathy; diagnosis; computer tomography; magnetic resonance imaging; compressive optic neuropathy; clinical activity

**Citation:** Yang M, Wang YJ, He WM. Imaging application of thyroid associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(6):1025-1028

## 0 引言

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是一种器官特异性自身免疫性疾病,发病率居成人眼眶病的首位<sup>[1]</sup>。TAO的病理改变分为两个阶段:早期为活动期,眼外肌及眶内组织炎性细胞浸润、糖胺聚糖聚积,糖皮质激素、放疗等抗炎治疗尚能取得较好效果;后期为非活动期,眼外肌纤维化、眼眶脂肪组织增生,抗炎治疗效果差,只能通过手术治疗改善眼球突出、斜视等症状<sup>[2]</sup>。正确、客观地评估 TAO 分期是选择治疗方案的前提,临床上常采用临床活动性评分(clinic activity score, CAS)评估 TAO 炎症活动情况,选择治疗方案。但 CAS 主要针对临床症状和体征进行计分,对于早期临床症状较轻的 TAO 患者, CAS 不能准确地反映疾病的炎症活动情况。约 3%~5%的 TAO 患者并发压迫性视神经病变(compressive optic neuropathy, CON)<sup>[3]</sup>,需结合临床表现,视力、视野、VEP 等眼科检查,以及客观的影像学证据综合分析得出诊断。本文将超声、计算机断层扫描技术(computed tomography, CT)、核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、核素扫描显像在 TAO 分期及 CON 中的研究进行综述,以指导临床医生选择合适的影像学检查,进行精确地诊疗。

## 1 评估 TAO 分期

**1.1 超声** 超声成像速度快、价格便宜,已广泛用于 TAO 的诊疗。A 超、B 超、彩色多普勒,分别从眼肌回声强度、眼肌二维平面图像、眼眶血流情况评估 TAO 的分期。A 超通过眼外肌的回声强度,了解眼外肌的病理改变。评估眼外肌回声强度的指标包括眼外肌回声波峰和眼肌反射率(EMR)。活动期淋巴细胞浸润、眼外肌水肿,回声波峰降低;非活动期眼外肌纤维化,回声波峰增高。EMR 是眼肌前后肌鞘之间反射波的平均高度与前巩膜峰的比值,Prummel 等测量 16 例未经治疗 TAO 患者与 23 例健康对照者的 EMR,发现 TAO 患者的 EMR 低于健康对照者;与放疗治疗无效的 TAO 患者相比,放疗治疗有效的 TAO 患者 EMR 更低;EMR 等于 30%为临界值评估治疗效果,阳性预测值为 85%,阴性预测值为 60%<sup>[4]</sup>。

B 超将组织的回声强度转换为亮度不同的光点,构成二维平面图反映组织的形态、轮廓及病理特性。TAO 炎症活动期, B 超示眼外肌增大,内部回声弱、光点少;非活动期眼外肌回声强、光点多<sup>[5]</sup>。B 超测量的眼外肌厚度与眼球突出度具有相关性。但 B 超对眶尖结构的评估能

力较差、空间分辨率低、检查结果易受操作者影响,可重复性差。

彩色多普勒成像可实时观察眼眶的血流情况,通过眼眶动脉和静脉的血流情况评估TAO的分期。活动期TAO患者眼动脉血流速度明显高于非活动期患者和健康对照组<sup>[6]</sup>。活动期TAO患者眼外肌增粗压迫眼上静脉,眼上静脉回流受阻、血流速度下降,眼上静脉血流速度与CAS评分成反比<sup>[7]</sup>。

**1.2 CT** CT根据不同密度的组织对X线有不同的吸收特性,利用计算机数字重建技术将原始X线成像数据转换为不同灰度的二维CT图像,反映不同密度组织的解剖结构。眼眶脂肪密度低,CT上呈黑色;眼外肌和泪腺密度较高,CT上呈灰色。CT能直观地显示眼外肌、泪腺、眶脂肪组织的形态和密度改变。TAO患者在CT上常表现为眼外肌增粗。Le Moli等<sup>[8]</sup>通过CT测量TAO患者眼外肌和眼眶横截面积,发现眼外肌和眼眶横截面积之比与CAS评分具有相关性。Byun等<sup>[9]</sup>对比活动期TAO患者与非活动期TAO患者、健康对照组眼眶CT的软组织形态及密度,发现活动期TAO患者眼外肌及泪腺体积更大、眶脂肪组织的密度更高;进一步将上述差异进行Logistic回归分析,显示预测TAO分期的准确性为84.5%。此外,增强CT还能反映组织的血供情况,TAO活动期眼外肌血流增多CT增强扫描呈轻到中度强化;静止期眼外肌无强化<sup>[10]</sup>。CT具有辐射性,且对眼眶组织面积和体积的测量需要工序繁琐的测量软件。

**1.3 MRI** MRI具有多种扫描序列和成像技术,不仅可以显示眼眶组织的解剖结构;还能评估组织的功能状态,用以判断TAO患者的分期,选择合适的治疗方案。T2WI图像的信号强度与组织的含水量成正比,T2WI信号强度能反映TAO的分期。Sillaire等<sup>[11]</sup>研究表明活动期TAO患者在T2WI上眼外肌呈高信号,而非活动期TAO患者在T2WI上未见高信号;活动期患者在免疫抑制治疗后眼外肌的T2WI信号强度减弱。但眶脂肪组织在T2WI上呈高信号,会对眼外肌病理状态的评估造成干扰。

T2脂肪抑制序列将T2WI上的脂肪信号转换为低信号,能更好地显示眼外肌的形态及信号改变。将眼外肌与自身组织(如颞肌、脑白质)的T2WI脂肪抑制信号强度之比(signal intensity ratio, SIR)作为活动性分期的评价指标,能减少个体差异对分期的影响。治疗前后SIR的改变也是评价抗炎治疗疗效的可行性指标。蔡秋月等<sup>[12]</sup>回顾性分析129例TAO患者、32例健康对照组的眼外肌与同侧脑白质的SIR,发现TAO患者SIR值高于健康对照组;活动期组SIR高于非活动期组;SIR与CAS呈正相关关系;以SIR等于1.56评估TAO的分期,其敏感度为65.6%、特异性为89.1%。Kirsch等<sup>[13]</sup>以眼外肌与同侧颞肌的SIR评估TAO患者的分期,以2.5为SIR的临界值评估TAO的分期敏感度和特异度分别为75%和100%。Ortiz-Basso等<sup>[14]</sup>研究表明在糖皮质激素治疗后TAO患者各条眼外肌的SIR均减少。但部分TAO患者眼外肌纤维化使静脉回流受阻,也会导致眼外肌水肿,MRI增强扫描能将其与炎症性水肿区分开来。

MRI增强扫描分为MRI常规增强扫描和MRI动态增强扫描。MRI常规增强扫描,在静脉注入对比剂后再成像,提高病变组织与正常组织的信号对比度。常采用T1增强脂肪抑制序列:活动期TAO患者眼外肌微循环增多,

T1增强脂肪抑制序列明显强化;纤维化期眼外肌微循环减少,T1增强脂肪抑制序列信号降低<sup>[13,15]</sup>。Tortora等<sup>[16]</sup>对比T1增强脂肪抑制序列与STIR评估TAO分期的作用,发现T1增强脂肪抑制序列的敏感度和特异度更高。

MRI动态增强扫描在注入对比剂后根据工作站上组织的时间信号强度曲线,分析其血流灌注和血管通透性情况,反映眼外肌的微循环改变。MRI动态增强扫描的相关参数是评估TAO分期的有效指标。Jiang等<sup>[17]</sup>分析健康对照组、活动期TAO患者和非活动期TAO患者的MRI动态增强扫描结果,发现达峰时间(time to peak enhancement, Tpeak)、强化率(enhancement ratio, ER)、流出率(washout ratio, WR)在三者间有区别;且最小Tpeak、最大ER、最大WR与CAS具有相关性;以最大WR等于13.5%为临界值评估TAO的分期,阳性预测值为94.44%。吴桐等<sup>[18]</sup>分析88例活动期、48例非活动期TAO患者,40例健康对照者的MRI动态增强扫描结果,显示TAO组各条眼外肌的早期强化系数(early enhancement coefficient, EEC)、峰值强化系数(maximum enhancement coefficient, Emax)和清除系数(wash-out coefficient, WC<sub>5min</sub>)小于健康对照组;活动期TAO患者下直肌和内直肌EEC、Emax、WC<sub>5min</sub>高于非活动期。

MRI弥散成像技术包括弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)。DWI-MRI反映组织间水分子的随机运动及扩散情况,以表观扩散系数(n-ADC)表示弥散量。Politi等<sup>[15]</sup>比较TAO患者与正常对照组的眼外肌的n-ADC,发现TAO患者眼外肌n-ADC高于正常对照组,并与CAS相关。DTI-MRI则反映各个方向上水分子的弥散量,Chen等<sup>[19]</sup>发现TAO患者眼外肌的平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散率(axial diffusivity, AD)和径向扩散率(radial diffusivity, RD)均显著高于正常对照组,活动期患者的MD和AD明显高于非活动期患者。多变量回归分析发现内直肌的MD结合病程预测疾病炎症活动性的灵敏度为68.4%,特异性为96.9%。

MRI的多个成像序列参数均显示活动期与非活动期存在差异,但目前尚无统一的评估TAO分期标准。对比各MRI成像序列评估TAO分期的敏感度和特异度,找出最佳地评估TAO分期的MRI指标,可能是之后的研究热点。

**1.4 放射性核素显像** 放射性核素及其标记的化合物,能被正常或病变的组织、器官选择性地吸收。静脉注入放射性药物后,利用核医学显像装置获取放射性物质在体内的分布及量变情况,对疾病进行定性、定位、定量的诊断。核素显像技术对评估TAO的分期也有较高的应用价值。

放射性核素标记的活动期TAO球后特异性表达的受体结合物或细胞因子抗体,经静脉注入体内后将与球后特异性细胞受体或细胞因子结合,依据球后放射性核素摄取率,在细胞和分子水平评估TAO的分期。研究发现TAO患者球后浸润的炎症细胞及激活的成纤维细胞高表达生长抑素受体<sup>[20-21]</sup>。Sun等<sup>[22]</sup>对304例活动期TAO患者,74例非活动期TAO患者,128例甲状腺功能亢进患者,100例正常对照者进行<sup>99m</sup>Tc-奥曲肽(生长抑素类似物)SPECT显像检查。结果显示活动期TAO患者与非活动期TAO患者、甲状腺功能亢进患者、健康对照者的眼眶<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>摄取率有差异;TAO患者眼眶<sup>99m</sup>Tc摄取率与CAS

高度相关;评估 TAO 分期的敏感度为 100%, 特异度为 89.4%; 活动期 TAO 患者免疫抑制治疗后眼眶<sup>99mTc</sup>摄取率减少。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 是一种参与 TAO 炎症反应的细胞因子, 眼眶 TNF- $\alpha$  表达量与 TAO 的分期有关<sup>[23]</sup>。Rebello 等对 25 例 TAO 患者, 10 例健康对照者进行<sup>99mTc</sup>-TNF- $\alpha$  抗体显像检查, 结果表明 TAO 患者球后<sup>99mTc</sup>聚集量高于健康对照者; 活动期高于非活动期, 且与 CAS 评分相关<sup>[24]</sup>; 诊断 TAO 分期的灵敏度和特异度分别为 96.3% 和 71.4%。<sup>99mTc</sup>-DTPA 是一种炎症反应标记物, 正常情况下<sup>99mTc</sup>-二乙三胺五乙酸 (DTPA) 不能通过毛细血管, 炎症反应部位毛细血管通透性增高,<sup>99mTc</sup>-DTPA 经扩张的毛细血管壁渗漏于组织液中, 聚集在炎症区。研究表明眼眶<sup>99mTc</sup>-DTPA 摄取率与 CAS 评分具有相关性, 在免疫治疗后摄取率降低<sup>[25]</sup>。核素显像能在细胞和分子水平分析 TAO 眼眶炎症活动情况、评价治疗效果, 灵敏度和特异度高; 但核素显像价格高昂, 具有一定的放射性。

## 2 CON 的影像学研究

CON 是 TAO 最严重的并发症, 严重损害患者视力, 影响患者的生活质量<sup>[26-27]</sup>。TAO 患者增粗的眼外肌挤压视神经是 CON 主要的致病原因<sup>[26]</sup>。CT 和 MRI 对眶尖眼外肌、视神经的分辨率高, 对视神经受压情况及病理改变有较好的评估作用, 是研究 CON 的主要影像学方法。

**2.1 CT** 研究者使用 CT 定量测量眼外肌直径、面积、体积, 评估眶尖拥挤程度, 为诊断 CON 提供客观的证据。Barrett 等<sup>[28]</sup> 提出以肌肉指数 (muscle index, MI) 评价眶尖视神经的受压程度。球后视神经至眶尖的中间冠状位截面上, 穿过视神经做一条垂直线和一条水平线; 上、下直肌的垂直径之和与眼眶高度的比值为垂直 MI, 内、外直肌的水平径之和与眼眶宽度的比值为水平 MI, 将垂直 MI 和水平 MI 中较大的一个作为最终 MI; 当 MI < 50% 时可以排除 CON。Monteiro 等<sup>[29]</sup> 发现以 MI = 60% 为界值, 其识别 CON 的灵敏度为 79%、特异度为 72%。虽然 MI 对排除 CON 有较高的应用价值, 但其诊断 CON 的灵敏度和特异度较低。随着 CT 成像技术的不断发展, CT 能更准确地测量眼眶组织的面积与体积。Goncalves 等<sup>[30]</sup> 尝试通过测量眼外肌面积和体积作为判断眶尖拥挤的指标, 提高评估 CON 的灵敏度和特异度。在距两侧颧骨连线 18mm 后的冠状面上测量眼外肌总面积与眼眶面积的比值, 以 57.5% 为界值诊断 CON 的敏感度为 91.7%、特异度为 89.8%。

Goncalves 等<sup>[31]</sup> 进一步测量眼眶眼外肌体积与眶脂肪体积之比作为眼眶肌肉拥挤指数 (volumetric orbital muscle crowding index, VCI), 视神经中段至眶尖的眼外肌体积与眶脂肪体积之比作为眶尖肌肉拥挤指数 (volumetric orbital apex crowding index, VACI), 与 VCI 相比, VACI 能更好地预测 CON。以 VACI = 4.14 为界值, 评估 CON 的特异度和敏感度分别为 90%、87%。CT 定量测量眼眶组织面积、体积对 CON 的预测性高, 但测量方法复杂, 难以在临床上应用。探究更简便易行, 准确性高的评估 CON 方法是今后的研究方向。由于 CT 对眶骨有较好的成像效果, 还可以用于 CON 患者眶减压术前评估眼眶骨质结构, 计划手术方式。

**2.2 MRI** MRI 利用视神经信号参数的改变, 诊断 CON。Beata 等用 MRI 检查 23 例中重度 TAO 患者和 14 例 CON 患者, 发现 T2WI 上视神经鞘液信号缺失的比例分别为

24% 和 57%, 差异有统计学意义。MRI 上视神经鞘液缺失可能是诊断 CON 有用的影像学指标, 但需要更大样本量来验证<sup>[32]</sup>。MR-DTI 也用于评估 TAO 患者的视神经情况, Berna 等对比 TAO 患者与正常对照组 MR-DTI 上视神经的 MD 和各向异性分数 (fractional anisotropy, FA), 发现 TAO 患者视神经 MD 值增加, FA 值减少, 且改变部位与视野有很强的相关性<sup>[33]</sup>。Chen 等<sup>[19]</sup> 也发现 TAO 患者 MR-DTI 上视神经的平均、轴向和径向扩散率低于正常对照组。说明在未发生 CON 之前, TAO 患者视神经已经出现病理改变。还需要前瞻性研究, 评估 MR-DTI 相关参数在 CON 病程中的变化情况, 用于早期预测 CON。

## 3 鉴别诊断

TAO 是眼外肌增粗最常见的疾病, 但眼外肌增粗对诊断 TAO 不具有特异性。眼眶炎性假瘤、血管畸形、眼眶肿瘤也可表现为眼外肌增粗。因此, 结合病史、临床特征及影像学表现, 对 TAO 的鉴别诊断具有重要意义。

**3.1 眼眶炎性假瘤** 眼眶炎性假瘤是原发于眼眶的慢性非特异性炎性疾病, 可累及多个眼眶结构。根据受累部位分为不同的亚型, 累及眼外肌时称为肌炎型<sup>[34]</sup>。肌炎型眼眶炎性假瘤眼外肌增粗, 易与 TAO 混淆。但其以单侧、单条眼外肌受累为主, 肌腱与肌腹同时受累; TAO 双眼多条眼外肌受累多见, 眼外肌肌腹增粗肌腱正常<sup>[35-36]</sup>。眼眶炎性假瘤起病急, 常伴有剧烈的眼眶疼痛, 糖皮质激素治疗后症状可在几天内迅速缓解<sup>[34]</sup>; TAO 一般不伴有剧烈的眶部疼痛, 病程在几个月到几年不等<sup>[27]</sup>。

**3.2 血管畸形** 眼眶血管畸形主要指颈动脉海绵窦瘘, 颈内动脉或颈外动脉与海绵窦之间形成了瘘口, 导致眼眶静脉压增高、眼部血液回流障碍, 表现为结膜、眼睑肿胀, 眼外肌增粗<sup>[37]</sup>。但是颈动脉海绵窦瘘伴有与脉搏节律一致的搏动性眼球突出, 触诊眼球有震颤感, 听诊眶部可闻及杂音。CT 或 MRI 上见多条眼外肌增粗、海绵窦扩大、眼上静脉明显增粗; CT 或 MRI 血管造影可见异常的血管<sup>[38-40]</sup>。

**3.3 肿瘤** 眼眶内原发性和转移性肿瘤直接侵犯眼外肌; 或眶内占位压迫眼上静脉, 静脉回流受阻也能使眼外肌增粗<sup>[41]</sup>。受累的眼外肌常呈结节状、边界不清, 以单侧、单条眼外肌受累为主, 仅 15% 患者双侧眼外肌受累。还可表现为眼外肌肌腱、眶脂肪和眶骨受累, 伴随全身症状<sup>[42]</sup>。

## 4 小结

综上所述, 超声、CT 和 MRI、放射性核素显像对评估 TAO 的分期和诊断 CON 均有一定的应用价值。虽然放射性核素显像检查费用较高以及具有辐射, 但是 MRI 及放射性核素显像对评估 TAO 分期的特异性均较高。此外, CT 和 MRI 均能用于辅助诊断 CON, 但仍需要简化测量方法以及改善测量参数, 使其更加准确地应用于 TAO 临床研究。

## 参考文献

- Stein JD, Childers D, Gupta S, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(3): 290-296
- Bartolena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European thyroid association/European group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5(1): 9-26
- Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(2): 134-142

- 4 Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM. Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):641-646
- 5 骆永恒, 李亚军. 甲状腺相关眼病活动性的影像评估. *国际医学放射学杂志* 2015;38(3):224-227
- 6 Yanik B, Conkbayir I, Acaroglu G, et al. Graves' ophthalmopathy: comparison of the Doppler sonography parameters with the clinical activity score. *J Clin Ultrasound* 2005;33(8):375-380
- 7 Konuk O, Onaran Z, Ozhan OS, et al. Intraocular pressure and superior ophthalmic vein blood flow velocity in Graves' orbitopathy: relation with the clinical features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(11):1555-1559
- 8 Le Moli R, Pluchino A, Muscia V, et al. Graves' orbitopathy: extraocular muscle/total orbit area ratio is positively related to the Clinical Activity Score. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(3):301-308
- 9 Byun JS, Moon NJ, Lee JK. Quantitative analysis of orbital soft tissues on computed tomography to assess the activity of thyroid-associated orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(2):413-420
- 10 Hunsaker JN, Anderson RE, van Dyk HJ, et al. A comparison of computed tomographic techniques in the diagnosis of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Surg* 1979;10(11):34-40
- 11 Sillaire I, Ravel A, Dalens H, et al. Graves' ophthalmopathy: usefulness of T2 weighted muscle signal intensity. *J Radiol* 2003; 84(2 Pt 1):139-142
- 12 蔡秋月, 陈智毅, 李晨钟, 等. 核磁共振眼外肌与同侧脑白质信号强度比值对甲状腺相关性眼病活动性评判价值的研究. *中华内分泌代谢杂志* 2018; 34(2):106-111
- 13 Kirsch EC, Kaim AH, de Oliveira MG, et al. Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy—a pilot study at 1.5 T. *Neuroradiology* 2010; 52(2):91-97
- 14 Ortiz-Basso T, Vigo RL, Sidelnik M, et al. Triamcinolone for the treatment of Graves ophthalmopathy tested with short tau inversion recovery magnetic resonance. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2019; 35(1):22-24
- 15 Polit LS, Godi C, Cammarata G, et al. Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in the evaluation of thyroid-associated orbitopathy: getting below the tip of the iceberg. *Eur Radiol* 2014; 24(5):1118-1126
- 16 Tortora F, Cirillo M, Ferrara M, et al. Disease activity in Graves' ophthalmopathy: diagnosis with orbital MR imaging and correlation with clinical score. *Neuroradiol J* 2013;26(5):555-564
- 17 Jiang H, Wang Z, Xian J, et al. Evaluation of rectus extraocular muscles using dynamic contrast-enhanced MR imaging in patients with Graves' ophthalmopathy for assessment of disease activity. *Acta Radiol* 2012; 53(1):87-94
- 18 吴桐, 唐东润, 王峰, 等. 动态增强核磁技术对评定甲状腺相关眼病病程的价值. *中华眼科杂志* 2017; 53(6):430-435
- 19 Chen HH, Hu H, Chen W, et al. Thyroid-associated orbitopathy: evaluating microstructural changes of extraocular muscles and optic nerves using readout-segmented echo-planar imaging-based diffusion tensor imaging. *Korean J Radiol* 2020;21(3):332-340
- 20 Pasquali D, Notaro A, Bonavolonta' G, et al. Somatostatin receptor genes are expressed in lymphocytes from retroorbital tissues in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11):5125-5129
- 21 Cozma I, Zhang L, Uddin J, et al. Modulation of expression of somatostatin receptor subtypes in Graves' ophthalmopathy orbits: relevance to novel analogs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(6):E1630-E1635
- 22 Sun B, Zhang Z, Dong C, et al. <sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>-octreotide scintigraphy and serum eye muscle antibodies in evaluation of active thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye (Lond)* 2017; 31(5):668-676
- 23 Shen J, Li Z, Li W, et al. Th1, Th2, and Th17 cytokine involvement in thyroid associated ophthalmopathy. *Dis Markers* 2015; 2015:609593
- 24 Rebelo Pinto Edos S, Lopes FP, de Souza SA, et al. A pilot study evaluating <sup>99m</sup>Tc - anti - TNF - alpha scintigraphy in Graves' ophthalmopathy patients with different clinical activity score. *Horm Metab Res* 2013; 45(10):765-768
- 25 Ujhelyi B, Erdei A, Galuska L, et al. Retrobulbar <sup>99m</sup>Tc - diethylenetriamine-pentaacetic-acid uptake may predict the effectiveness of immunosuppressive therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2009; 19(4):375-380
- 26 Blandford AD, Zhang D, Chundury RV, et al. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol* 2017; 12(2):111-121
- 27 Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, et al. Graves' Ophthalmopathy: Epidemiology and Natural History. *Int Med* 2014; 53(5):353-360
- 28 Barrett L, Glatt HJ, Burde RM, et al. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: CT. *Radiology* 1988; 167(2):503-507
- 29 Monteiro ML, Goncalves AC, Silva CT, et al. Diagnostic ability of Barrett's index to detect dysthyroid optic neuropathy using multidetector computed tomography. *Clinics (Sao Paulo)* 2008; 63(3):301-306
- 30 Goncalves ACP, Silva LN, Gebrim EM, et al. Quantification of orbital apex crowding for screening of dysthyroid optic neuropathy using multidetector CT. *Am J Neuroradiol* 2012; 33(8):1602-1607
- 31 Goncalves AC, Silva LN, Gebrim EM, et al. Predicting dysthyroid optic neuropathy using computed tomography volumetric analyses of orbital structures. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(8):891-896
- 32 Rutkowska-Hinc B, Maj E, Jablonska A, et al. Prevalence of Radiological Signs of Dysthyroid Optic Neuropathy in Magnetic Resonance Imaging in Patients with Active, Moderate-to-Severe, and Very Severe Graves Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2018; 7(2):88-94
- 33 Ozkan B, Anik Y, Katre B, et al. Quantitative Assessment of Optic Nerve With Diffusion Tensor Imaging in Patients With Thyroid Orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2015; 31(5):391-395
- 34 Mombaerts I, Bilyk JR, Rose GE, et al. Consensus on Diagnostic Criteria of Idiopathic Orbital Inflammation Using a Modified Delphi Approach. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(7):769-776
- 35 Montagnese F, Wenninger S, Schoser B. "Orbiting around" the orbital myositis: clinical features, differential diagnosis and therapy. *J Neurol* 2016;263(4):631-640
- 36 Marinò M, Ionni I, Lanzolla G, et al. Orbital diseases mimicking graves' orbitopathy: a long-standing challenge in differential diagnosis. *J Endocrinol Invest* 2020; 43(4):401-411
- 37 Henderson AD, Miller NR. Carotid-cavernous fistula: current concepts in aetiology, investigation, and management. *Eye (Lond)* 2018; 32(2):164-172
- 38 Benson JC, Rydberg C, Delone DR, et al. CT angiogram findings in carotid-cavernous fistulas: stratification of imaging features to help radiologists avoid misdiagnosis. *Acta Radiol* 2020; 61(7):945-952
- 39 Lang M, Habboub G, Mullin JP, et al. A brief history of carotid-cavernous fistula. *J Neurosurg* 2017;126(6):1995-2001
- 40 Wang Y, Xiao LH. Imaging diagnosis of carotid cavernous fistula. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2004;40(10):674-678
- 41 Ahmad SM, Esmaeli B. Metastatic tumors of the orbit and ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(5):405-413
- 42 Lacey B, Chang W, Rootman J. Nonthyroid causes of extraocular muscle disease. *Surv Ophthalmol* 1999;44(3):187-213