

OFTALMOPATIA ASSOCIADA À TIROIDE

JOSÉ LUÍS METELLO; MARGARITA GONZALEZ; ROSÁRIO EUSÉBIO; VÍTOR ROCHA
Serviço de Cirurgia. Hospital de São Bernardo S. A., Setubal

RESUMO

A oftalmopatia associada à tiroide, é uma situação relativamente rara, auto-limitada, que se caracteriza por um infiltrado inflamatório difuso da órbita, bilateral, assimétrico, condicionando exoftalmia e edema palpebral. Em 90% dos casos surge associada a D. Graves, mas por vezes também a hipotiroidismo ou eutiroidismo. Em cerca de 25% dos casos surge concomitantemente com a doença tiroideia, podendo no entanto precedê-la ou sucedê-la com anos de intervalo. Cursa habitualmente com remissões e exacerbações espontâneas, evoluindo de forma independente relativamente à doença da tiroide, habitualmente sem gravidade para o doente, podendo apesar de tudo originar diplopia e cegueira em 1% dos casos. A causa é ainda pouco compreendida mas pensa-se que resulte duma alteração do sistema imunitário que permite a produção de auto-anticorpos, cujos alvos são principalmente os fibroblastos retro-bulbares e tiroideia. A terapêutica é controversa, faltando ainda estabelecer com segurança um balanço entre os benefícios e os riscos da medicação.

Palavras chave: oftalmopatia associada à tiroide; D. Graves; Revisão

SUMMARY

THYROID ASSOCIATED OPHTHALMOPATHY

Thyroid associated ophthalmopathy is an uncommon disease, characterized by a diffuse inflammation of the orbit in a bilateral and asymmetric pattern, causing proptosis and swelling of the eyelids and conjunctiva. In 90% of the patients it is associated with Graves' disease, however it may occur with hypothyroidism or even without thyroid disease. During its course spontaneous remission or exacerbations are common, evolving independently from the thyroid disease, most often without serious complications for the patient, being blindness the worse of them, in 1% of the cases. The cause is still misunderstood but it is thought to be the result of an immune system disorder with the production of auto-antibodies directed against retro-bulbar fibroblasts and thyroid. Therapeutics is still a controversial matter. The balance between benefits and medication adverse effects is still to be made.

Key words: Thyroid associated ophthalmopathy; Graves' disease; Revision

INTRODUÇÃO

A oftalmopatia associada à tiroide (OAT) é uma doença auto-imune que afecta os músculos extra-oculares e o tecido conjuntivo da órbita^{1,2}, sendo a forma mais comum de doença da órbita³. Surge associada em 90 % dos casos a Doença de Graves com hipertiroidismo, em 5% a tiroidite de Hashimoto e em 5% não se encontra doença tiroideia à data do diagnóstico, sendo que a grande maioria vem no futuro a desenvolvê-la⁴. Há uma associação temporal entre as duas alterações, em 80% dos casos o hipertiroidismo e a oftalmopatia desenvolvem-se com 18 meses de intervalo⁵. Relativamente aos curso natural, este está pouco documentado, melhorando habitualmente de forma espontânea após atingir o pico^{1,6}. É clinicamente evidente em apenas 25-50% dos doentes com D. Graves, no entanto se recorrermos à TC este número pode subir para 70%⁴, sendo que é grave numa percentagem inferior a 5% dos casos.

CASO CLÍNICO

Recentemente tivemos oportunidade de observar uma doente de 50 anos, do sexo feminino que veio à consulta por oftalmopatia. Estava assintomática até há três meses altura em que iniciou subitamente quadro clínico caracterizado por edema peri-ocular, hiperémia conjuntival, lacrimação, fotofobia e exoftalmia. Negava história de atopia-eczema, rinite alérgica, asma, ou estímulos alérgicos conhecidos. Negava também outros antecedentes relevantes e hábitos tóxicos. Referia uma tia paterna com história de patologia tiroideia e oftalmopatia. Consultou o seu médico assistente que suspeitou de reacção alérgica a estímulo indeterminado, medicando-a com anti-histamínicos. Por manutenção do quadro vem à consulta de cirurgia. Objectivamente mostrava retracção da pálpebra superior, exoftalmia, quemose, injeccção conjuntival (Figura 1). Foi observada pelo oftalmologista que não encontrou alterações quer da acuidade visual quer da campimetria ou fundoscopia.



1 - retracção da pálpebra superior; 2 - edema peri-ocular; 3 - injeccção conjuntival; 4 - quemose da conjuntiva; 5 - espessamento dos músculos oculares; 6 - protusão bilateral dos globos oculares

Fig. 1- aspectos característicos da OAT observados na doente.

Foram pedidas as provas tiroideias, verificando-se T3 e T4 normais e TSH suprimida, compatíveis com autonomia da função glandular em doente eutiroideia, a que se associavam níveis de anticorpos anti-peroxidase de 680 UI/ml, anti-tiroglobulina de 3460 UI/ml e anti-receptor da TSH (TRAb) de 18,4 UI/ml. Fez eco-doppler da tiroideia, que mostrou aumento difuso da glandula com aumento marcado da circulação. Fez TC da órbita que revelou exoftalmia e espessamento dos músculos extra-oculares, mais marcado no terço posterior, compatível com oftalmopatia associada à tiroide (Figura 1). Iniciou terapêutica com propiltiouracilo e corticoterapia- 60 mg de prednisolona *per os*, com melhoria sintomática.

EPIDEMIOLOGIA

Trata-se de uma situação mais frequente no sexo feminino com incidência anual de 16/100 000 e de 2,9/100 000 no homem, com distribuição bi-modal entre os 40-44; 60-64 na mulher e 45-49; 65-69 no homem⁴. É habitualmente mais grave quando a apresentação surge após os 50 anos^{7,8}.

De acordo com diversos estudos e apesar da causa ser ainda desconhecida, parecem estar envolvidos factores genéticos e ambientais. Existe uma associação entre o HLA-DR3 e HLA-B8 em caucasianos^{9,10}. Tanto a duração como a quantidade dos hábitos tabágicos parecem estar associados a doença mais grave em doentes com D. Graves¹¹⁻¹³. Por outro lado a exposição a factores de stress grave^{14,15}, irradiação da tiroideia¹⁶⁻¹⁸ ou ablação da tiroide com iodo radioactivo parecem ser factores de risco para o desenvolvimento de OAT. Só por si a tirotoxicose parece ter pouca influência no processo auto-imune, o mesmo não sucedendo com o hipotiroidismo pós terapêutica com antitiroideus¹⁹ que parece agravar a situação.

CURSO CLÍNICO

É importante frisar que o curso da orbitopatia e a doença tiroideia progredem de forma independente³. Consideram-se habitualmente duas fases, uma inflamatória que dura 3-36 meses e outra fibrótica. Segundo alguns autores⁴, no curso da oftalmopatia há habitualmente uma fase de rápida progressão, que atinge o pico em 6-24 meses, seguido por uma fase *plateau* prolongada, sucedido por uma regressão incompleta dos sintomas e sinais²⁰. As alterações dos tecidos moles (quemose, edema da pálpebra) melhoram na maioria dos casos num período entre um e cinco anos. Se existir oftalmoplegia, esta pode melhorar espontaneamente em 30-40%, enquanto a proptose melhora em menos de 10% dos casos. Aparen-

temente não haverá correlação directa entre os níveis de TRAb e a gravidade da doença³.

FISIOPATOLOGIA

Pensa-se que na génese deste processo esteja uma reactividade cruzada entre antígenos orbitários e tiroideus²¹. Por um mecanismo desconhecido, é desencadeada em paralelo uma alteração do sistema imunitário ao nível de células T, e proliferação de anticorpos com reactividade contra antígenos comuns à tiroideia e à órbita²², desencadeando um processo inflamatório. Os alvos desta resposta são principalmente os fibroblastos retro-bulbares existentes no interstício dos músculos extra-oculares que se pensa apresentarem um fenótipo que os torna distintos^{23,24}, bem como outros elementos dos tecidos da órbita, que por acção directa de células T ou imunomediada por citocinas são activados, proliferando, e diferenciando-se em adipócitos e produzindo mucopolissacarídeos que conduzem ao edema secundário²⁵. Foi identificada uma proteína de membrana de 64-Kda, que parece exclusiva da tiroideia e de fibroblastos orbitários²⁶⁻²⁸, segundo estudos recentes estará realcionada com subunidade flavoproteica da enzima mitocondrial succinato desidrogenase²⁹. Num estudo publicado em 1995³⁰ detectaram-se títulos destes auto-anticorpos em 67 % de doentes com OAT, em 30% em doentes com D. Graves sem OAT marcada e só em 9% de indivíduos normais.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS^{3,4,31}:

O espectro das manifestações clínicas envolve vários componentes da região peri-orbitária, podendo apresentar-se com graus de intensidade variável em diferentes indivíduos.

Ao nível das pálpebras observa-se retracção da pálpebra superior que é o sintoma mais frequente, presente em cerca de 75 % dos casos à data do diagnóstico, que pode ser consequência de três mecanismos: aumento do tónus do músculo de Muller pelo aumento das catecolaminas em circulação consequência do hipertiroidismo; inflamação e posterior fibrose do musculo elevador da pálpebra; indirectamente por proptose do globo ocular. A exposição da córnea pode ser responsável por queratites de repetição.

Ao nível do globo ocular o processo inflamatório pode provocar quemose, condicionando injeção conjuntival. A exoftalmia afecta cerca de 60 % dos pacientes com oftalmopatia é geralmente bilateral e assimétrica, originada pela proliferação de fibroblastos e edema retro-orbitário ou pelo congestionamento venoso provocado essencialmente pela compressão

da veia orbitária superior.

O envolvimento dos músculos extra-oculares é frequente. Recorrendo a TC ou RM é possível mesmo assinalar o seu compromisso em doentes assintomáticos. Por ordem decrescente de frequência de afectação temos o músculo recto inferior, recto interno, recto externo e o recto superior; sendo que os músculos oblíquos raramente estão envolvidos. Manifesta-se sob a forma de miopatia restritiva. É na realidade a causa mais frequente de diplopia vertical na população em geral.

Calcula-se que 5% dos doentes com OAT vêm a desenvolver neuropatia óptica e que destes, cerca de 20% ficarão cegos³. Pensa-se que o mecanismo envolvido será a compressão ou congestão venosa⁴. O grau de compromisso não é directamente proporcional ao grau de proptose. As primeiras manifestações podem ser observadas à campimetria e fundoscopia. E as primeiras suspeitas poderão ser evidenciadas pelo estudo dos potenciais evocados do nervo óptico³², onde se pode verificar uma amplitude reduzida e atraso na condução.

Imagiologicamente (TAC ou RMN) as alterações mais específicas relacionam-se com alargamento dos músculos extra-oculares, aumento da massa de tecido adiposo orbitária e estase venosa³³.

TERAPÉUTICA

É importante recordar que a OAT é em geral auto-limitada e que em menos de 40% dos casos há um envolvimento orbitário marcado que necessita de tratamento dirigido¹. Habitualmente consideram-se dois tipos de intervenção diferentes, respectivamente na fase inflamatória e fibrótica³⁴. A cessação dos hábitos tabágicos ou ainda a evicção de ambientes poluídos pelo fumo do tabaco, parecem também beneficiar os doentes com OAT²⁰, principalmente as mulheres³⁵. Outro aspecto frequentemente esquecido é a vertente psicológica, de acordo com um estudo recente³⁶ a OAT terá uma influência negativa marcada na percepção da qualidade de vida dos doentes.

Controlo da função tiroideia

É consensualmente aceite como a primeira medida a tomar³⁷. No doente hipertiroideu, o controlo do hipertiroidismo por si só diminui a retracção palpebral, através da diminuição do tónus do músculo de Muller, consequente a queda nas catecolaminas resultantes do estado tiorotóxico. O estado distiroideu parece estar associado a um curso mais grave da OAT^{38,39}, no entanto o que está demonstrado é que a tiroidectomia e o uso indiscriminado de anti-tiroideus não influenciam o curso da doença^{20,40}.

Medidas locais

Destinam-se principalmente a evitar as queratites e consistem na administração de preparações contendo metilcelulose, colocação de um adesivo nas pálpebras à noite⁴⁴ e lentes escuras para evitar a fotofobia. Para diminuir a retracção palpebral pode encarar-se o uso de guanetidina 2-10% tópica, apesar de associada a alta taxa de irritação local e eficácia pouco previsível.

Corticoterapia

É particularmente eficaz nos doentes em que a doença orbitária tem um início súbito⁴². Os corticóides actuam como anti-inflamatório, diminuindo a infiltração linfocitária, a sua acção e a produção de mucopolissacarídeos. Nem todos os componentes da OAT respondem da mesma forma, sendo que a eficácia é maior para o edema das partes moles, dor e injeção conjuntival e que a resposta à proptose e diplopia é menor; relativamente à neuropatia a resposta é inconsistente. A dose inicial de prednisolona pode variar entre os 40-100 mg, durante 2-4 semanas, após o qual se pode tentar reduzir lentamente, habitualmente até um mínimo de 30 mg. Pode suceder que após a paragem do fármaco se verifique uma exacerbação do quadro⁴³. Devido aos efeitos secundários da corticoterapia (osteopénia, ulcera gástrica, aumento de peso, diabetes) a longo prazo o seu risco/benefício é altamente questionável, numa doença que na maior parte das situações é auto-limitada, estando pois indicada para situações particulares durante a fase aguda. As maiores taxas de resposta produzem-se em doentes em que é instituída uma terapêutica precoce^{44,45}.

Imunossuppressores

Devido aos efeitos indesejáveis dos corticóides, foi tentada terapêutica com ciclosporina, no entanto a taxa de resposta a este fármaco parece ser menor. Num estudo realizado, comparando estes dois fármacos, a corticoterapia foi eficaz em 61% comparando com 22% da ciclosporina⁴. Dadas as circunstâncias e os seus efeitos secundários (insuficiência renal, hipertensão, aumento das enzimas hepáticas), a ciclosporina não é um fármaco habitualmente indicado como primeira linha de tratamento.

Irradiação da órbita

Dado o elevado índice mitótico dos linfócitos na OAT, a irradiação da órbita com doses baixas permite diminuir a população destes, diminuindo por consequência a estimulação de fibroblastos e o edema. Utiliza-se habitualmente um protocolo que inclui dez sessões de 2 Gy durante duas semanas³. Tal como os corticóides a sua eficácia

está dependente da fase aguda inflamatória e a melhoria dos sintomas surge habitualmente 1 a 2 semanas depois da irradiação, podendo prolongar-se por 18 meses. O seu benefício é semelhante ao dos corticóides, mas o seu efeito é mais prolongado no tempo e os seus riscos são menores⁴⁶. No entanto tal como a corticoterapia permanece a dúvida se terão de facto algum efeito positivo na evolução da doença a longo prazo, sabendo-se que em casos graves só em pequena escala as cirurgias de descompressão da órbita são evitadas com esta terapêutica.

Tratamento cirúrgico

Vários foram os estudos que incidiram sobre a eficácia da tiroidectomia, com resultados bastante variáveis. Parece consensual que será eficaz no tratamento do hipertiroidismo, não estando demonstrada a sua eficácia no controlo da OAT⁴.

Apesar da fase aguda ser habitualmente auto-limitada, os sintomas provocados pela retracção palpebral, restrição da mobilidade ocular, proptose e neuropatia óptica são permanentes⁴. Vários procedimentos cirúrgicos são utilizados no tratamento da OAT. Por ordem de frequência Bartley et al⁴⁷ referiram a necessidade de recorrer à cirurgia palpebral em 12% dos doentes, à cirurgia do estrabismo em 9% e à descompressão orbitária em 7 % das situações.

A cirurgia da pálpebra é particularmente indicada no caso de queratite de exposição ou por aspectos cosméticos. A descompressão orbitária é realizada habitualmente por proptose, inflamação orbitária grave, neuropatia óptica ou por critérios estéticos⁴⁸ habitualmente com boas taxas de resposta, tendo como morbilidade associada ao procedimento, o estrabismo e o entropion.

CONCLUSÃO

Apesar da OAT ser uma doença inflamatória da órbita auto-limitada pode trazer consequências graves para os doentes, quer em termos estéticos, psicológicos mas principalmente por poder provocar cegueira. Habitualmente há um distúrbio tiroideu associado que deverá ser corrigido. Não está demonstrado que a correcção do distiroidismo por si só melhore o quadro de OAT. Neste contexto é importante ter em atenção que medidas como o uso de iodo radioactivo ou o hipotiroidismo por anti-tiroideus poderem agravar a doença orbitária. A sua abordagem terapêutica está longe de ser consensual. Um estudo Europeu demonstrou não existir consenso relativamente à abordagem terapêutica desta patologia⁴⁹. Apesar do tratamento, mais de 1/3 mantêm-se insatisfeitos com os seu aspecto final, sendo que os aspectos psicológi-

cos, estéticos e sequelas sociais, necessitam ainda de investigações futuras⁵⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. PERROS P, CROMBIE AL, KENDALL-TAYLOR P: Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1995;42(1):45-50
2. BEDNARCZUK T, HIROMATSU Y, INOUE Y, YAMAMOTO K, WALL JR, NAUMAN J: T-cell-mediated immunity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12(3):209-15
3. FALK AS: *Thyroid diseases*. Lippincott-Raven publishers 1997;341-377
4. BURCH HB, WARTOFSKY L: Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14(6):747-93
5. GORMAN CA.: Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and diagnosis of thyrotoxicosis. *Mayo Clin Proc* 1983;58(8):515-9
6. NOTH D, GEBAUER M, MULLER B, BURGI U, DIEM P: Graves' ophthalmopathy: natural history and treatment outcomes. *Swiss Med Wkly* 2001;131:603-9
7. PERROS P, CROMBIE AL, MATTHEWS JN, KENDALL-TAYLOR P: Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol* 1993;38(4):367-72
8. BARTLEY GB, FATOURECHI V, KADRMAS EF et al: The treatment of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121(2):200-6
9. PAYAMI H, JOE S, FARID NR et al: Relative predispositional effects (RPEs) of marker alleles with disease: HLA-DR alleles and Graves disease. *Am J Hum Genet* 1989;45(4):541-6
10. SCHIFFERDECKER E, KUHN P, SCHOFFLING K et al: Immunogenetic markers in patients with Graves' disease. *Klin Wochenschr* 1991;69(6):256-60
11. PRUMMEL MF, WIERSINGA WM: Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993;269(4):518-9
12. ECKSTEIN A, QUADBECK B, MUELLER G et al: Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87(6):773-6
13. KIMBALL LE, KULINSKAYA E, BROWN B, JOHNSTON C, FARID NR: Does smoking increase relapse rates in Graves' disease?. *J Endocrinol Invest* 2002;25(2):152-7
14. SONINO N, GIRELLI ME, BOSCARO M, FALLO F, BUSNARDO B, FAVA GA: Life events in the pathogenesis of Graves' disease. A controlled study. *Acta Endocrinol* 1993;128(4):293-6
15. WEETMAN AP: Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol* 2003;148(1):1-9.
16. HANCOCK SL, COX RS, MCDUGALL IR: Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325(9):599-605
17. JACKSON R, ROSENBERG C, KLEINMANN R, VAGENAKIS AG, BRAVERMAN LE: Ophthalmopathy after neck irradiation therapy for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1979;63(8):1393-5
18. HANCOCK SL, MCDUGALL IR, CONSTINE LS: Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1165-70
19. WEETMAN AP: Immunological effects of Graves' disease therapy. *Biomed Pharmacother* 1989;43(8):587-92
20. WIERSINGA WM, BARTALENA L: Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12(10):855-60
21. Wall JR, Bernard N, Boucher A et al: Pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy: an autoimmune disorder of the eye muscle associated with Graves' hyperthyroidism and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;68(1):1-8
22. WEETMAN AP: Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol* 2003;148(1):1-9
23. SMITH TJ: Orbital fibroblasts exhibit a novel pattern of responses to proinflammatory cytokines: potential basis for the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12(3):197-203
24. SMITH TJ, KOUMAS L, GAGNON A et al: Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):385-92
25. HATTON MP, RUBIN PA.: The pathophysiology of thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15(1):113-9
26. SALVI M, MILLER A, WALL JR: Human orbital tissue and thyroid membranes express a 64 kDa protein which is recognized by autoantibodies in the serum of patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *FEBS Lett*. 1988;232(1):135-9
27. ZHANG ZG, SALVI M, MILLER A, BERNARD N, ARTHURS B, WALL JR: Restricted tissue reactivity of autoantibodies to a 64-kDa eye muscle membrane antigen in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62(2):183-9
28. GUNJI K, KUBOTA S, SWANSON J et al: Role of the eye muscles in thyroid eye disease: identification of the principal autoantigens. *Thyroid* 1998;8(6):553-6
29. GUNJI K, DE BELLIS A, KUBOTA S et al: Serum antibodies against the flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase are sensitive markers of eye muscle autoimmunity in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1255-62
30. KANDROR V, BIRJUKOVA M, KRYUKOVA I, MKRTUMOVA N, KONNOVA E: Some immunological correlations between thyroid pathology and ophthalmopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1991;97:212-6
31. FUNG S, MALHOTRA R, SELVA D: Thyroid orbitopathy; *Aust Fam Physician* 2003;32(8):615-20
32. SALVI M, SPAGGIARI E, NERI F et al: The study of visual evoked potentials in patients with thyroid-associated ophthalmopathy identifies asymptomatic optic nerve involvement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4):1027-30
33. WEBER AL, DALLOW RL, SABATES NR: Graves' disease of the orbit. *Neuroimaging Clin* 1996;6(1):61-72
34. WIERSINGA WM, PRUMMEL MF: Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends Endocrinol Metab*

- 2002;13(7):280-7
35. VESTERGAARD P: Smoking and thyroid disorders—a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2002;146(2):153-61
36. KAHALY GJ, HARDT J, PETRAK F, EGGLE UT: Psychosocial factors in subjects with thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12(3):237-9
37. WEISSEL M.: Conservative therapy in endocrine orbitopathy: *State of the art*. *Acta Med Austriaca* 2001;28(4):93-6
38. TALLSTEDT L, LUNDELL G, TORRING O et al: Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med* 1992;326(26):1733-8
39. PRUMMEL MF, WIERSINGA WM, MOURITS MP, KOORNNEEF L, BERGHOUT A, VAN DER GAAG R: Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990;150(5):1098-1101
40. MARCOCCI C, BRUNO-BOSSIO G, MANETTI L et al: The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol* 1999;51(4):503-8
41. JACOBSON DH, GORMAN CA: Diagnosis and management of endocrine ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 1985;69(5):973-88
42. PERROS P, KENDALL-TAYLOR P: Medical treatment for thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002;12(3):241-4
43. KENDALL-TAYLOR P: The management of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1989;31(6):747-56
44. CARTER JN: Graves' ophthalmopathy—a clinical review *Aust N Z J Ophthalmol* 1990;18(3):239-42
45. KENDALL-TAYLOR P, CROMBIE AL, STEPHENSON AM, HARDWICK M, HALL K.: Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *BMJ* 1988;297:1574-8
46. PRUMMEL MF, MOURITS MP, BLANK L, BERGHOUT A, KOORNNEEF L, WIERSINGA WM: Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993;342:949-54.
47. FATOURECHI V, GARRITY JA, BARTLEY GB, BERGSTRALH EJ, DESANTO LW, GORMAN CA: Graves ophthalmopathy. Results of transantral orbital decompression performed primarily for cosmetic indications. *Ophthalmol* 1994;101:938-42
48. GARRITY JA, FATOURECHI V, BERGSTRALH EJ et al: Results of transantral orbital decompression in 428 patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1993;116:533-47
49. WEETMAN AP, WIERSINGA WM: Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey. *Clin Endocrinol* 1998;49(1):21-8
50. BARTLEY GB, FATOURECHI V, KADRMAS EF et al: Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort. *Ophthalmol* 1996;103(6):958-62