

KLINIČKA EVALUACIJA GREJVSOVE OFTALMOPATIJE

Sažetak: Odluka o lečenju pacijenata sa Grejvsovom oftalmopatijom zasniva se na proceni stepena težine i aktivnosti bolesti. Ako je bolest izražena i aktivna savetuje se antiinflamatorna terapija, a ako je izražena ali neaktivna izbor je orbitalna dekompresija. Definicija težine bolesti uključuje stepen promena na očima uključujući proptozu, diplopije i optičku neuropatiju. Različite metode mogu biti od koristi za procenu aktivnosti bolesti i predikciju odgovora na medikamentnu terapiju: klinički skor aktivnosti, refleksivnost ekstraokularnih mišića na A-modu ultrasonografije, orbitalni oktreosken, MR, merenje serumskih i urinarnih glikozaminoglikana i TSH receptorska autoantitela. Međutim, klinička procena ostaje najvažniji prvi korak u odabiru pacijenata za dalje oftalmološko, ultrasonografsko ili CT/MR ispitivanje. Zbog toga, klinički pregled i procenu treba da obavi endokrinolog sa izvesnim znanjem oftalmologije koji je upoznat sa tehnikama ovog pregleda.

Ključne reči: Grejvsova oftalmopatija, klinička procena.

Abstract: The decision of whether Graves' ophthalmopathy must be treated should be based on the assessment of the severity and activity of the disease. If the disease is severe and active, antiinflammatory therapy is recommended, and if the disease is severe but inactive orbital decompression is preferred. Definition of disease severity includes a degree of the eye involvement such as proptosis, diplopia and optic neuropathy. A variety of methods are found to be useful for the assessment of disease activity and for the prediction of medical treatment outcome: clinical activity score, extraocular muscle reflectivity on A-mode ultrasonography, orbital octreoscan, MRI, measurement of serum or urinary glycosaminoglycans and TSH receptor autoantibodies. However, clinical assessment remains the most important first step in the selection of patients with Graves' ophthalmopathy for further ophthalmological and ultrasonographic or CT/MR evaluation. For this reason, clinical assessment should be done by an endocrinologist with some training in ophthalmology who is familiar with the examination techniques.

Key words: Graves' ophthalmopathy, clinical assessment.

Kod najvećeg broja pacijenata sa Grejvsovom hipertireozom promene na očima su blage, često pokazuju tendenciju ka spontanom poboljšanju i zbog toga ne zahtevaju specifično lečenje (1). Samo izražena Grejvsova oftalmopatija (GO) se leči agresivno jer nema spontanu tendenciju poboljšanja. Ako je bolest aktivna, prednost ima kortikosteroidna (ili druga antiinflamatorna) terapija, a ako je neaktivna izbor je hirurška dekompresija orbite.

Iako su ovi stavovi jasni, pri pregledu bolesnika s Grejvsovom oftalmopatijom ponekad je teško odgovoriti na nekoliko važnih pitanja: da li zahteva specifično lečenje, koji način lečenja je optimalan i kakav bi se ishod lečenja (korist i neželjeni efekti terapije) mogao očekivati.

Definisanje **težine GO** (prikazano na Tabeli 1) je donekle arbitrarno, ali opravdano uzima u obzir tri najvažnija parametra: proptozu, jer može dovesti do oštećenja rožnjače, disfunkciju ekstraokularnih mišića (EOM), jer diplopije značajno umanjuju dnevne i radne aktivnosti, i optičku neuropatiju jer predstavlja stanje ugroženosti vida.

Tabela 1. Procena težine Grejvsove oftalmopatije⁽²⁾

Stepen promene	Parametar		
	Proptoza ^a (mm)	Diplopija ^b	Optička neuropatija
Blag	19–20	Intermitentna	Subklinička ^c
Srednji	21–23	Nestalna	Oštrina vida 8/10–5/10
Značajan	>23	Stalna	Oštrina vida <5/10
Značajna oftalmopatija (indikacija za lečenje): bar jedna značajna, ili dve osrednje, ili jedna osrednja i dve blage manifestacije bolesti ^d			

^a Proptoza merena egzoftalmometrom ili CT/MR pregledom. Normalne vrednosti pokazuju razne varijacije; prema tome, abnormalnim vrednostima treba smatrati one 4 mm ili više iznad procenjenih srednjih vrednosti.

^b Diplopija: Intermitentna, prisutna samo pri zamoru oka; nestalna, prisutna u sekundarnoj poziciji pogleda; konstantna, prisutna u primarnoj poziciji i pri čitanju ili u svim pozicijama.

^c Abnormalni vizuelni evocirani potencijali ili drugi testovi, s normalnom ili lako redukovanom (9/10) oštrinom vida.

^d Bolesnici sa teškom GO koji zahtevaju medikamentno ili hirurško lečenje zavisno od aktivnosti bolesti.

Osim ove pojednostavljene podele težine GO sa velikom kliničkom upotrebljivošću, često se koristi i stepenovanje sabiranjem poena prema klasifikaciji NOSPECS koja je kao modifikovana predložena još 1991. godine (3).

Tabela 2. NOSPECS klasifikacija očnih promena u Grejvsovoj bolesti

Klase	Stepeni	Očni simptomi i znaci
0-6	0,a,b,	<u>N: nema simptoma ni znakova</u>
1	c	<u>O: samo</u> znaci ograničeni na retrakciju gornjeg kapka i svetlucavost očiju, bez ili sa zaostajanjem kapka i proptozom
2		<u>S: zahvaćenost mekih tkiva</u> (simptomi prekomernog suženja, grebanja, retrobulbarne nelagodnosti, fotofobija); objektivni znaci:
	0	Nisu prisutni
	a	Minimalni (edem konjunktive i kapaka, konjunktivalna injekcija, punoća kapaka često sa hernijacijom orbitalnog masnog tkiva, palpabilne suzne žlezde, ili otečeni ekstraokularni mišići palpabilni ispod donjih kapaka)
	b	Srednje izraženi (gore navedeno plus hemoza, lagoftalmus)
	c	Značajni
3		<u>P: proptoza</u> (naznačiti ako postoji nejednakost 3 mm ili više između izbočenosti očnih jabučica, ili ako postoji progresija 3 mm ili više tokom praćenja).
	0	Nije prisutna (20 mm ili manje)
	a	Minimalna (21-23 mm)
	b	Osrednja (24-27 mm)
	c	Značajna (28 mm ili više)
4		<u>E: zahvaćenost ekstraokularnih mišića</u> (obično sa diplopijom)
	0	Nije prisutna
	a	Minimalna (ograničenost kretanja, evidentna u ekstremnim položajima oka u jednom ili više pravaca)
	b	Osrednja (evidentna restrikcija kretanja)
	c	Značajna (fiksirani bulbus/bulbusi)
5		<u>C: zahvaćenost kornee</u> (uglavnom zbog lagoftalmusa)
	0	Nije prisutna
	a	Minimalna (stippling or cornea)
	b	Osrednja (ulceracije)
	c	Značajna (zamućenost, nekroza, perforacija)

6		<u>S: gubitak vida</u> (zbog zahvaćenosti očnog nerva)
	0	nije prisutan
	a	Minimalan (bledilo diska ili choking, ili defekti u vidnom polju; vizus 20/20 do 20/60)
	b	Srednjeg stepena (disc pallor or choking, defekt u vidnom polju, 20/70 do 20/200)
	c	Značajan (slepilo, ne prepoznavanje svetla; vizus manji od 20/200)

(1) Osim klasifikacije po tipu zahvaćenosti, postoji i stepenovanje prema težini

Znaci inflamacije mekih tkiva, osim u retkim slučajevima sa izuzetno izraženim periorbitalnim edemima, konjunktivalnom hiperemijom i hemozom, nisu dovoljni da se bolest klasifikuje kao izražena. Međutim, zahvaćenost mekih tkiva (inflamatorna ili kongestivna) je retko izolovana, a u većini slučajeva je udružena s optičkom neuropatijom ukazujući na visok stepen aktivnosti bolesti.

Za procenu stepena **aktivnosti bolesti** može biti od koristi nekoliko aktuelnih parametara. Najviše se primenjuje klinički skor aktivnosti (Tabela 3) jer se može dobiti tokom razgovora i kliničkog pregleda pacijenta. On uključuje deset tegoba i znakova zapaljenja i brzinu progresije proptoze, disfunkcije mišića pokretača očne jabučice i/ili optičkog nerva (4,5).

Tabela 3. Klinički skor aktivnosti bolesti⁽⁴⁾

Spontani retrobulbarni bol	Bol pri pokretanju oka
Crvenilo kapaka	Difuzna konjunktivalna hiperemija
Hemoza	Otok karunkula
Otok kapaka	Porast proptoze 2 mm ili više u poslednja 1–3 meseca
Smanjenje vizusa u poslednja 1–3 meseca	Smanjenje pokretljivosti očnih jabučica za 5 stepeni ili više u poslednja 1–3 meseca

U većini slučajeva **internistički (endokrinološki) klinički pregled** pacijenta sa GO može da bude dovoljno pouzdan za orijentaciju da li je potrebno medikamentno ili hirurško lečenje, ali i za praćenje tokom terapije (6,7,8). Najbolje je da anamneza osim podataka o bolesti obuhvati i pitanja iz već pripremljenog upitnika koja će se odnositi na simptome zapaljenja i disfunkcije (bol, nelagodnost i grebanje u oku, osećaj skrame, fotofobija, suženje, oslabljen vid, zatezanje pri pomeranju očiju). Iako nisu sve tegobe i znaci od istog značaja za procenu težine i aktivnosti bolesti, upravo zbog još uvek neujednačenih kriterijuma za procenu, osim fotografija u boji, najpregledniju sliku pacijenta tokom vremena praćenja daje detaljan pregled i anamneza pri svakoj kontroli. Pregledom se mogu naći znaci zapaljenja kao hiperemija kapaka i konjunktiva i otok kapaka, konjunktiva i karunkula. Za disfunkciju ekstraokularnih mišića govori smanjena pokretljivost oka procenjena praćenjem prsta pogledom ili neodgovarajući položaj odsjaja svetla u odnosu na limbus pri pogledu u sva četiri smera, binokularne dvoslike i insuficijencija konvergencije. Proptoza se može izmeriti Hertelovim egzoftalmometrom ili orijentaciono lenjirom, a obavezno je i utvrđivanje prisustva lagofthalmusa. Parametri korisni za praćenje stepena proptoze i retrakcije kapaka tokom terapije su i merenje palpebralne aperture (PA), vidljivosti sklera iznad i ispod limbusa i odnos PA i dužine kapaka do kožnog nabora. Ako postoje tegobe vezane za oslabljen vid on se takođe može orijentaciono proceniti, kao i monokularni i kolorni vid. Deo puta pupilarnog refleksa se prenosi preko optičkog nerva, pa pokušaj naizmeničnog izazivanja pupilarnih refleksa može da otkrije postojanje optičke neuropatije. U cilju poboljšanja kvaliteta pregleda, kao i postizanja uniformnosti neophodne za upoređivanje nalaza, Dickinson i Perros (2001) su predložili atlase sa promenama na mekim tkivima pomoću kojih je moguće lakše i pouzdanije stepenovanje težine i aktivnosti bolesti (8). To je pokušaj maksimalnog umanjanja subjektivnosti ispitivača tokom pregleda, pa su predloženi i od strane evropske asocijacije za Grejvsovu oftalmopatiju – EUGOGO, uz dodatne sugestije vezane za tehniku pregleda pacijenata sa GO i tumačenje nalaza (www.eugogo.org).

Znaci optičke neuropatije nalaze se u oko 6% slučajeva GO, a od tegoba oslabljen vid je prisutan u 7% bolesnika (9). Čak i kao subklinička, nagoveštena samo promenama u vizuelnim evociranim potencijalima (VEP) (10), a posebno ako je praćena evidentnom redukcijom oštine vida, optička neuropatija je najznačajniji razlog lečenja GO. Međutim, u velikom procentu pacijenti ne registruju znake optičke neuropatije u vreme utvrđivanja njenog prisustva. Kada nije klinički jasno izražena, za neurooftalmopatiju govori smanjen vizus, gubitak kolornog vida, monokularne diplopije, aferentni pupilarni defekt, promene u vidnom polju, promene optičkog diska u vidu bledila, edema ili horoidnih nabora, prisustvo kongestivnih znakova i simptoma i/ili promene VEPa (11). CT/MR orbita mogu biti korisni u potvrdi neurooftalmopatije ukoliko postoji značajna proptoza, pretrpan vrh orbite, značajno uvećanje mišića, napred pomerena suzna žlezda i/ili dilatirana gornja oftalmička vena (12,13).

Da bi se objektivnije procenio stepen promena na očima neophodan je *oftalmološki pregled*. On treba da obuhvata i određivanje oštine vida, proptoze (egzoftalmometrija), kolornog vida, vidnog polja, motiliteta (Hess-Lancasterov test), očnog pritiska, pregled fundusa. Ukoliko ne postoji direktna saradnja sa oftalmologom zainteresovanim za probleme GO, neophodno je da endokrinolog koji je procenio da su potrebne dodatne pretrage poznaje mogućnosti ovih pregleda i način njihove interpretacije.

Za procenu postojanja oftalmopatije neophodno je korišćenje nekog načina *vizuelizacije orbita*. Kao osnovni („screening“) test koristi se ultrasonografija (US). Indikacije za njeno korišćenje su otkrivanje promena na EO mišićima i praćenje tokom terapije. Refleksivnost EOM se menja u zavisnosti od edema i ćelijske infiltracije, te se smanjenje refleksivnosti na A-skenu može koristiti kao pokazatelj aktivnosti bolesti. B-sken je koristan za procenu debljine EO mišića, pri čemu se maksimalna debljina mišića preko 95. percentila ili varijacije od 0.5 mm i više između istih mišića obe orbite smatra dijagnostičkim za GO. Pouzdanost US nalaza je daleko manja nego drugih metoda. Indikacije za korišćenje CT pregleda orbite su planiranje hirurškog lečenja GO, nepouzdan US nalaz, nedostupnost MR. CT pregled obezbeđuje preciznu sliku orbitalnog apeksa, koštanih struktura i veličinu EOM (uvećanje i volumen). Odnos maksimalne debljine svakog mišića i prečnika optičkog nerva pokazuje stepen maksimalnog EOM uvećanja (normalan odnos <1), i pokazatelj je težine GO. MR orbite ima prednost nad prethodnim metodama jer daje kvalitetnu detaljnu anatomsku sliku orbite i ima visoku senzitivnost za otkrivanje intersticijalnog edema EO mišića i edema orbitalnog masnog i vezivnog tkiva nastalog inflamacijom ili vaskularnom kongestijom, dajući uvid u stepen aktivnosti GO (13). U slučaju smanjenja vizusa svakako se savetuje CT ili MR pregled orbita sa kontrastom, pri čemu MR ima nešto većih mogućnosti otkrivanja kompresivne optičke neuropatije (13).

S obzirom na to da je uspeh antiinflamatorne terapije bolji kod bolesnika sa aktivnom bolešću, indikatori aktivnosti bolesti predstavljaju ujedno i dobre *prediktore ishoda lečenja*. Klinički skor aktivnosti je najšire korišćen prediktor. Zbir poena od 4 i više se smatra prediktorom dobrog odgovora na radioterapiju ili kortikosteroidnu terapiju (prediktivna vrednost 80%), ali nizak skor ne isključuje mogući povoljan tok lečenja. Osobe sa GO nađeno je da imaju nižu refleksivnost očnih mišića na A-modu ultrasonografije nego zdravi (14). Kod pacijenata koji su dobro odgovorili na antiinflamatornu terapiju refleksivnost je bila niža nego kod ostalih, te se smatra da vrednost 40% i manje može imati dobru pozitivnu prediktivnu vrednost (oko 80%) odgovora na terapiju. Produženo T2 relaksaciono vreme na MR orbita karakteristika je akumulacije tečnosti u tkivima, pa iako ne mora da označava uvek inflamatorne promene, predstavlja dobar prediktor odgovora na terapiju. Osim povećanja intenziteta T2 signala od značaja za procenu aktivnosti su i njegove karakteristike. Uniformnost signala upućuje na akumulaciju tečnosti, dok nejednak signal govori u prilog fibroze mišića (15). Pozitivna prediktivna vrednost ove metode je do 70% (13).

Prema iskustvima iz literature i drugi indikatori aktivnosti oftalmopatije, mada se ređe koriste kao nedostupni ili skupi, mogu biti dobri prediktori uspeha lečenja medikamentnom terapijom (Tabela 4). Pozitivna prediktivna vrednost oktreoskena procenjuje se na oko 90% (16).

Tabela 4. Indikatori aktivnosti Grejvsove oftalmopatije i prediktori uspešnosti terapije

Parametar	aktivna GO
Klinički skor aktivnosti	4 ili više ⁴
Refleksivnost očnih mišića na A-modu ultrasonografije	40% ili manje ¹⁴
Glikozaminoglikan (GAG) u serumu ili urinu	povišen nivo ¹⁷
T2 relaksaciono vreme na MR	prolongirano ¹⁸
Oktreosken	visok stepen vezivanja u orbiti ¹⁹

Osim navedenih, od značaja za procenu težine i aktivnosti bolesti može biti i određivanje TSH receptorskih antitela, koja su sada i nama široko dostupna. Posebno održavanje visokog titra ovih antitela nakon antiinflamatorne terapije može predstavljati znak održavanja autoimune bolesti i mogućeg brzog pogoršanja po prekidu terapije (20).

Klinička evaluacija pacijenta igra važnu ulogu i **u proceni uspeha tokom terapije**. I pored brojnih nastojanja da se ona objektivizuje, velike razlike u korišćenim metodama stepenovanja težine bolesti i odgovora na terapiju unose konfuziju u tumačenje objavljenih rezultata. Jedan od češće korišćenih numeričkih skorova je indeks oftalmopatije (IO) koji daje do tri poena svakoj od pet grupa promena (SPECS) u zavisnosti od težine, te se kreće 0-15 (21). Smanjivanje skora tokom lečenja trebalo bi da reflektuje efekte terapije. Postoje i drugi skorovi koji imaju za cilj da isprave nedostatak IO, tj. da više poena dodeljuju težim, važnijim poremećajima, kao smanjenje vizusa ili oštećenje rožnjače (22). Međutim, ima autora koji se zalažu za merenje i upoređivanje samo najobjektivnijih kriterijuma u GO, kao volumen EOM, volumen retrobulbarnog masnog tkiva, AP, egzoftalmus, motilitet i sl. kao jedine zaista merodavne pokazatelje efikasnosti lečenja (23). Zbog nedoumice koja i dalje vlada, većina autora iznosi svoje rezultate vezane za problematiku GO koristeći i skorove i objektivne parametre.

Uz prediktore uspešnosti terapije treba imati na umu i **faktore rizika** za nastanak (i održavanje) oftalmopatije koji mogu bar delimično uticati i na ishod lečenja. Osim pušenja u faktore rizika spada visok nivo TSH receptorskih antitela ili visok nivo TSH u serumu. Zbog toga je neophodno razmotriti i optimalan izbor lečenja hipertiroidizma kod bolesnika s GO (24).

Zaključak

1. Ukoliko su promene u GO ocenjene kao značajne na osnovu napred iznetih kriterijuma pacijenta treba lečiti.
2. Ukoliko su promene prema kliničkom skor aktivne pacijenta treba lečiti antiinflamatornom terapijom, najčešće kortikosteroidima.
3. Ukoliko postoje dileme da li su promene aktivne, ili ako nisu aktivne na osnovu kliničkog skora i nema mogućnosti za operativno lečenje, može se razmotriti KS terapija jer u 48% slučajeva sa neaktivnom GO može se očekivati povoljan ishod. Ipak, dijagnostika se može prethodno dopuniti MR pregledom orbita radi isključivanja postojanja fibroze mišića, US ili ev. CT pregledom orbita, kao i određivanjem TSH receptorskih antitela.
4. Ukoliko promene definitivno nisu aktivne (fibroza mišića) razmotriti dostupnost operativnog lečenja.
5. Ukoliko su promene aktivne/neaktivne ali postoje relativne kontraindikacije za KS terapiju, nedovoljna motivisanost pacijenta, izvestan potencijalni rizik od terapije, trajanje bolesti duže od 2 godine, brojni faktori rizika nastanka i održavanja oftalmopatije, poželjno je iskoristiti sve dostupne dijagnostičke metode i napraviti realnu procenu koristi/štete od eventualne terapije.

Literatura

1. Perros P, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid-associated ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf), 42:45-50, 1995.
2. Bartalena L, Pinchera A and Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: Reality and perspectives. Endocrin Rev, 21:168-199, 2000.
3. Wiersinga WM, Prummel MF, Mourits MP, Koornneef L, Buller HR. Classification of the eye changes of Graves' disease. Thyroid, 1:357-360, 1991.
4. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. Br J Ophthalmol, 73:639-644, 1989.
5. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol 1997; 47:9-14.
6. Kendall-Taylor P, Crombie AL, Stephenson AM, Hardwick M, Hall K. Intravenous methylprednisolone in the treatment of Graves' ophthalmopathy. Br Med J 1988; 297:1574-1578.

7. Ćirić J, Žarković M, Stojanović M i sar. Lečenje Grejvsove oftalmopatije visokim dozama kortikosteroidnih lekova. *Srp Arh Celok Lek* 2000; 128(5-6 r):179-183.
8. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol*, 55:283-303, 2001.
9. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrnas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol*, 121:284-290, 1996.
10. Salvi M, Spaggiari E, Neri F, Macaluso C, Gardini E, Ferrozzi F, Minelli R, Wall JR, Roti E. The study of visual evoked potentials in patients with thyroid-associated ophthalmopathy identifies asymptomatic optic nerve involvement. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:1027-1030, 1997.
11. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev*, 14:747-793, 1993.
12. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, Rootman J, Robertson WD, Spinelli J, Graeb DA. Graves' orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology*, 177: 675-682, 1990.
13. Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol*, 145:107-118, 2001.
14. Prummel MF, Suttorp-Schulten MSA, Wiersinga WM, Verbeek AM, Mourits MP, Koornneef L. A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*, 100: 556-561, 1993.
15. Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, Ashizawa K, Egushi K. Role of magnetic resonance in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*, 12:223-227, 2002.
16. Gerding MN, von der Zan FM, van Royen EA, Koornneef L, Krenning EP, Wiersinga WM, Prummel MF. Octreotide-scintigraphy is a disease-activity parameter in Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 50:373-379, 1999.
17. Kahaly G, Forster G, Hansen C. Glycosaminoglycans in thyroid eye disease. *Thyroid*, 8:429-432, 1998.
18. Utech CJ, Khatibnia U, Winter PF, Wulle KG. MR T2 relaxation time for the assessment of retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 5:185-193, 1995.
19. Kahaly G, Diaz M, Hahn K, Beyer J, Bockisch A. Indium-111-pentetreotide scintigraphy in Graves' ophthalmopathy. *J Nucl Med* 36:550-554, 1995.
20. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Hirche H, Quadbeck B, Mann K, Steuhl KP, Esser J, Morgenthaler NG. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. *Clin Endocrinol*, 61:612-618, 2004.
21. Donaldson SS, Bagshaw MA, Kriss JP. Supervoltage orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 37:276-285, 1973.
22. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 321:1353-1359, 1989.
23. Gorman CA. The measurement of change in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 8:539-543, 1998.
24. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338:73-78.