

LIBRO PARA LA FORMACIÓN DE LOS RESIDENTES EN OFTALMOLOGÍA

ÓRBITA

5

Oftalmopatía toroidea

Carlos Gálvez Prieto-Moreno, Santiago Ortiz-Pérez

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE OFTALMOLOGÍA

RESUMEN

La Oftalmopatía Tiroidea (OT) es la inflamación orbitaria más frecuente, afecta predominantemente a mujeres de mediana edad. De etiología desconocida, suele aparecer en pacientes con hipertiroidismo autoinmune. El fibroblasto orbitario juega un papel importante en su patogenia, en la que ocurre un proceso inflamatorio orbitario con aumento de células inflamatorias y producción de citoquinas, edema, adipogénesis e hipertrofia de músculos extraoculares.

La clínica cursa en dos fases, la primera corresponde a una inflamación orbitaria con retracción palpebral, proptosis, edema y enrojecimiento perioculares. Tras unos meses la enfermedad entra en fase de fibrosis, en la que pueden persistir secuelas. En casos graves puede haber incluso afectación de la visión.

El diagnóstico se basa en la clínica característica, en el contexto de pacientes con hipertiroidismo autoinmune u otras alteraciones tiroideas. Los estudios analíticos y la exploración con técnicas de imagen ayudan a confirmar el diagnóstico.

El manejo de pacientes con OT debe realizarse en unidades especializadas multidisciplinarias, donde oftalmólogos y endocrinólogos juegan un papel preponderante. El tratamiento se basa en medidas de control hormonal tiroideo, evitar el tabaquismo como principal factor de riesgo conocido y evitable, y tratamientos médicos en función de la gravedad del cuadro. Estos tratamientos incluyen Selenio, antiinflamatorios de tipo AINE, corticoides endovenosos, y radioterapia orbitaria. En casos resistentes se usan fármacos biológicos (*off-label*). La cirugía se reserva para casos que amenazan la visión en fase activa, o como parte de la rehabilitación de los pacientes en fase inactiva.

INTRODUCCIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

La Oftalmopatía tiroidea (OT) es una enfermedad autoinmune que afecta a la órbita, es la enfermedad inflamatoria orbitaria más frecuente en adultos, con una incidencia de 16 casos en mujeres y 2,9 casos en hombres, por cada 100.000 habitantes y año (cifras de EE. UU.) (1-3).

Existe una clara asociación entre la OT y ciertas alteraciones del tiroides, así, alrededor de un 85-90% de pacientes que desarrollan OT tienen Enfermedad de Graves' (EG) con hipertiroidismo, el restante 10-15% de los casos pueden verse en pacientes hipotiroideos o con función tiroidea normal. Se considera que hasta un 50% de pacientes con EG pueden tener algún grado de afectación ocular. La relación entre el hipertiroidismo y la aparición de los síntomas oculares suele ser cercana en el tiempo, pero en ocasiones uno u otro trastorno pueden separarse en el tiempo incluso años (4-6).

Dentro de los factores de riesgo conocidos de padecer OT, el principal, como estamos comentando, es el hecho de padecer un trastorno tiroideo (fundamentalmente EG), también hay que destacar el tabaquismo, el mal control hormonal tiroideo, o la terapia con Yodo radiactivo para el tratamiento del hipertiroidismo (1,2,6,7).

La etiología de la OT es incierta, aunque en los últimos años numerosos estudios clínicos y de laboratorio están facilitando su comprensión. Clásicamente se habla de inmunidad cruzada entre tiroides y órbita, en la que existen anticuerpos circulantes frente al receptor de TSH (TRAbs), que estimulan el tiroides dando lugar al hipertiroidismo característico de la EG, y a su vez estimularían los tejidos de la órbita dando lugar a una reacción inflamatoria local. Otros anticuerpos que se han encontrado elevados en un porcentaje alto de pacientes con OT son frente a la Peroxidasa del tiroides (TPO) y frente a la Tiroglobulina (TG); sin embargo, el significado de estos anticuerpos sigue sin comprenderse con exactitud. Algunos de los datos que cuestionan esta teoría simplificada y clásica sobre la patogenia de la enfermedad, serían el hecho de que pacientes con hipotiroidismo, o eutiroideos, pueden desarrollarla, que un porcentaje no despreciable de los mismos no presentan positividad en los anticuerpos, o el decalaje en el tiempo que puede existir entre que aparece la enfermedad tiroidea y la orbitaria, por citar lo más llamativo.

El modelo actual más aceptado en relación con la patogénesis de la OT sitúa como célula clave efectora al fibroblasto orbitario. Estos fibroblastos expresan receptores de tipo CD40 (receptor del ligando CD154 presente en células T), TSHR (receptor de los TRAbs) e IGF-1R (receptor para el factor de crecimiento de tipo insulínico tipo 1). Linfocitos T circulantes activados interactuarían con los fibroblastos orbitarios, los cuales actuarían como células desencadenantes y perpetuadoras del proceso inflamatorio local, a través de la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1^a, IL-1B, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , MCP-1, etc.) que atraerían más células inflamatorias a la órbita (células B, células T, macrófagos, etc.), se diferenciarían hacia células adiposas (fibroblastos Thy-1(-)) y células musculares (fibroblastos Thy-1(+)), y producirían ácido hialurónico (fig. 1). El resultado es un cuadro de inflamación orbitaria con aumento de la grasa orbitaria y engrosamiento de los músculos extraoculares (MEO). Conforme progresa la enfermedad, el patrón de citoquinas cambia desde el característico proinflamatorio de tipo Th1, hacia uno en el que predomina la fibrosis, de tipo Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, etc.) (fig. 1) (2,6-12).

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVALUACIÓN

La historia natural de la OT es variable en función de múltiples factores, en la mayoría de los casos observamos una evolución bifásica conocida como «curva de *Rundle*», caracterizada por un comienzo de la actividad inflamatoria orbitaria, que progresa hasta alcanzar un máximo y luego va cediendo lentamente, a la vez que la clínica inflamatoria más florida va dando paso a la fase de fibrosis. La fase de actividad puede durar entre 18 - 36 meses, mientras que la fase de fibrosis dura de por vida, con más o menos manifestaciones (secuelas) en función del caso (1,6,13,14).

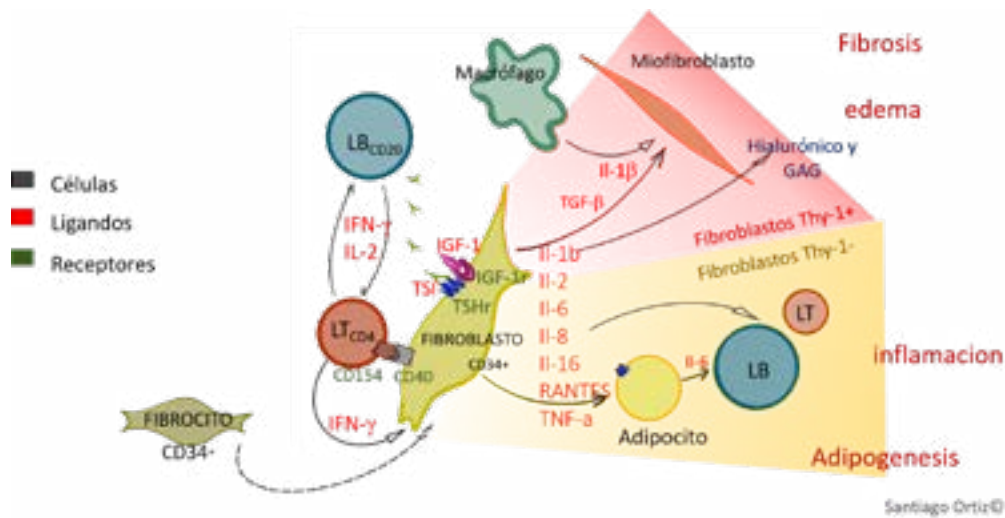


Figura 1: Esquema de la fisiopatología de la OT. Se observa el fibroblasto orbitario como célula central del proceso, y su relación con otras células inflamatorias y citoquinas. Abreviaturas: GAG: glucosaminoglicanos; Il: interleucina; IFN: interferón; IGF: factor de crecimiento tipo insulínico; LB: linfocito B; LT: linfocito T; RANTES: quimiocina de regulación por activación expresada y secretada por los linfocitos T (quimiocina CCL-5); TNF: factor de necrosis tumoral; TGF: factor de crecimiento transformante; TSI: Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides.

La enfermedad afecta predominantemente al sexo femenino en edades medias de la vida, entre los 20 – 50 años. No obstante, es posible ver casos en varones, en pacientes en edad pediátrica, o en ancianos. Generalmente el cuadro es bilateral y asimétrico, pero se han descrito casos de afectación unilateral hasta en el 28% de los mismos (14).

Clínica durante la fase activa

Esta fase se caracteriza por la aparición de signos y síntomas derivados de la inflamación orbitaria. Existen diferentes fenotipos en la OT, por lo que la importancia e incluso presencia o no de ciertos síntomas y signos depende de cada caso, los más importantes son: retracción palpebral (signo más característico de la enfermedad), proptosis y aumento de las bolsas de grasa palpebrales, estrabismo, edema y eritema palpebral, hiperemia y quemosis conjuntival, o hipertensión ocular (fig. 2).

Respecto a los síntomas, en orden de menor a mayor gravedad podemos encontrar: sensación de arenilla, molestias oculares y lagrimeo, diplopía, dolor espontáneo o con los movimientos oculares, disminución de visión. En casos muy graves puede llegarse incluso a la ceguera, normalmente por afectación del nervio óptico en forma de neuropatía óptica distiroidea (NOD).

Clínica durante la fase inactiva

En esta fase pueden persistir como secuelas algunas de las manifestaciones, si el cuadro durante la fase activa es leve, esta fase pasa más desapercibida, pero a medida que

encontramos casos más graves, las secuelas pueden ser mayores. Dentro de los signos más típicos destacamos la retracción palpebral, el exoftalmos, las bolsas palpebrales, la persistencia del estrabismo (de tipo restrictivo), la exposición de la superficie ocular, o la hipertensión ocular (fig. 3).



Figura 2: Diferentes fenotipos de pacientes con Ophthalmopathy Tiroidea activa.

Los síntomas asociados a esta fase son variables. Así, pueden persistir los problemas de superficie ocular, diplopía, pérdida visual, y trastornos psicológicos. Las diferencias que encontramos en cuanto a la presentación de la enfermedad en todos los ámbitos, han hecho que en los últimos años se hable de los diferentes fenotipos de la OT, con casos en los que predominan los síntomas inflamatorios, otros en los que predomina el cuadro muscular con estrabismo y engrosamiento de la musculatura extraocular, o algunos en los que a pesar de encontrarnos en fase inactiva, la congestión orbitaria provoca una falsa sensación de cuadro persistentemente activo, por citar algunos ejemplos (13,14).

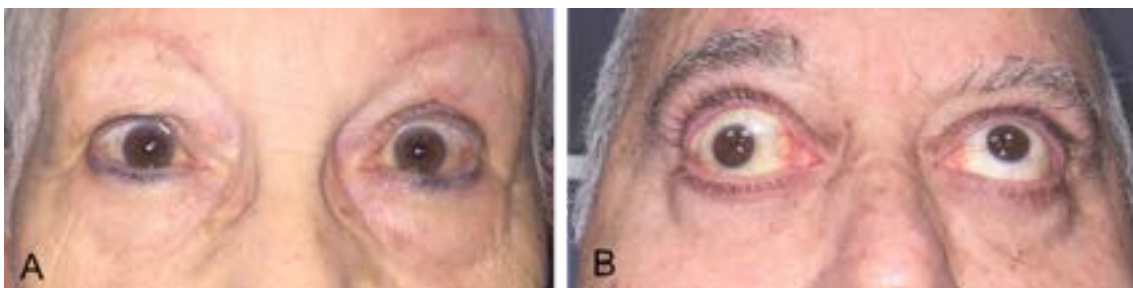


Figura 3: Pacientes con Ophthalmopathy Tiroidea en fase inactiva y diferentes secuelas. A) secuelas de retracción palpebral. B) secuelas de proptosis, retracción palpebral y estrabismo restrictivo.

Evaluación clínica de pacientes con OT

Dada la heterogeneidad de la enfermedad, y la importancia de su correcta caracterización, se han ideado diferentes sistemas de evaluación y gradación de la actividad inflamatoria y la gravedad en la OT. Los sistemas más reconocidos son el VISA, adoptado por la International *Thyroid Eye Disease Society (ITEDS)*, y el del *European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO)*, más usado en nuestro medio. La clasificación de la EUGOGO se basa en la evaluación de la actividad inflamatoria siguiendo la *Clinical Activity Score (CAS)* modificada. La CAS incluye una serie de ítems a los que se le otorga la puntuación de 0 (ausente) o 1 (presente), la puntuación final obtenida nos da una idea del grado de actividad inflamatoria en ese caso, y sirve para valorar la evolución e indicar unos u otros tratamientos (13,15) (tabla 1).

Tabla 1. CAS de la primera visita en pacientes con OT (7 ítems)

1	Dolor orbitario espontáneo
2	Dolor orbitario al movimiento ocular
3	Edema palpebral
4	Eritema palpebral
5	Hiperemia conjuntival (no debida a problemas de superficie ocular)
6	Quémosis conjuntival
7	Edema de carúncula o plica semilunar
	CAS de visitas de seguimiento tras 1 – 3 meses, se añaden 3 ítems
8	Aumento en la proptosis de > 2 mm
9	Disminución de la motilidad ocular en > 8º
10	Disminución de la visión en al menos una línea de Snellen

Clinical Activity Score (CAS) modificado. Se incluyen los 7 ítems de la visita inicial, y los 3 ítems añadidos en las visitas de seguimiento. Se considera enfermedad activa si en la primera visita la puntuación es de al menos 3/7, o de 4/10 en las sucesivas. Permite establecer el grado de actividad de la enfermedad.

Complicaciones de la OT

Las complicaciones asociadas a esta enfermedad afectan a diferentes aspectos y dependen de la gravedad de esta. Así, los trastornos psicológicos, fundamentalmente del espectro depresión-ansiedad, y el impacto en la calidad de vida son muy frecuentes en estos pacientes. No podemos olvidar que estamos ante una enfermedad que afecta a pacientes jóvenes, en edad laboral y de intensas relaciones sociales, y que ésta provoca un impacto enorme en todos estos ámbitos, obligando a bajas laborales prolongadas, aislamiento social, etc. (16). Muchos pacientes quedan con secuelas de tipo estético que requieren cirugía rehabilitadora en la fase inactiva. En los casos más graves pueden aparecer úlceras corneales por exposición, y NOD, presente en un 5% de pacientes, ambas situaciones pueden conllevar pérdidas de visión importantes (5,6,17).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OT se basa en 3 pilares fundamentales: la exploración clínica, el estudio de las alteraciones analíticas, y las técnicas de imagen.

Respecto a la clínica, la mayoría de los casos se presentan con el cuadro característico descrito anteriormente. Este cuadro, a pesar de las posibles variaciones interindividuales, suele ofrecer suficientes datos como para realizar un diagnóstico con un alto grado de sospecha.

Las alteraciones analíticas fundamentales se basan en el estudio de la función tiroidea y los anticuerpos asociados. Los principales anticuerpos conocidos son los TRAbs, TPOAb y los TGAb, los primeros son los que más frecuentemente se asocian a esta enfermedad. El hecho de que la OT representa una manifestación órgano-específica en el contexto de una enfermedad sistémica, hace que cada vez más se recomiende el manejo de estos pacientes en unidades multidisciplinarias, en las que oftalmología y endocrinología juegan un papel predominante.

Las técnicas de imagen no suelen ser necesarias para confirmar el diagnóstico, pero sí pueden ser útiles en casos atípicos, estudiar la evolución, o para plantear tratamientos quirúrgicos orbitarios. Aunque hay descripciones del uso de la ecografía orbitaria en estos pacientes, esta técnica no se usa en la práctica habitual, y las más usadas son la Tomografía computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM). Aunque ambas técnicas son complementarias, el uso de la TC está más extendido, por ser más barata y asequible, y porque permite confirmar el diagnóstico mediante la visualización del engrosamiento muscular, evidenciar la proptosis, y el uso de las ventanas óseas permite la planificación quirúrgica en casos previos a descompresión orbitaria. La RM ofrece la posibilidad de diferenciar entre afectación inflamatoria típica de la fase activa, o cambios fibrosos característicos de la fase inactiva. La inflamación, debido a los cambios de edema e hipervascularización presentes en la grasa orbitaria y los músculos extraoculares, muestra una iso/hipo intensidad en las secuencias potenciadas en T1, hiperintensidad en T2 y secuencias STIR, y realce temprano tras la inyección de gadolinio. En fase inactiva, los cambios fibróticos muestran hipointensidad de las estructuras afectadas en todas las secuencias básicas y realce progresivo tras administración del contraste endovenoso (1,18,19) (fig. 4).

MANEJO DE LA ENFERMEDAD

El manejo de la OT es complejo, debe ser individualizado y seguir las recomendaciones publicadas. En los últimos años, la EUGOGO ha publicado unas guías de consenso en las que se establece la preferencia de manejar estos pacientes en unidades multidisciplinarias, así como la manera de actuar en función de la gravedad, la actividad, y otros factores asociados (20). En líneas generales, el tratamiento puede incluir los siguientes puntos:

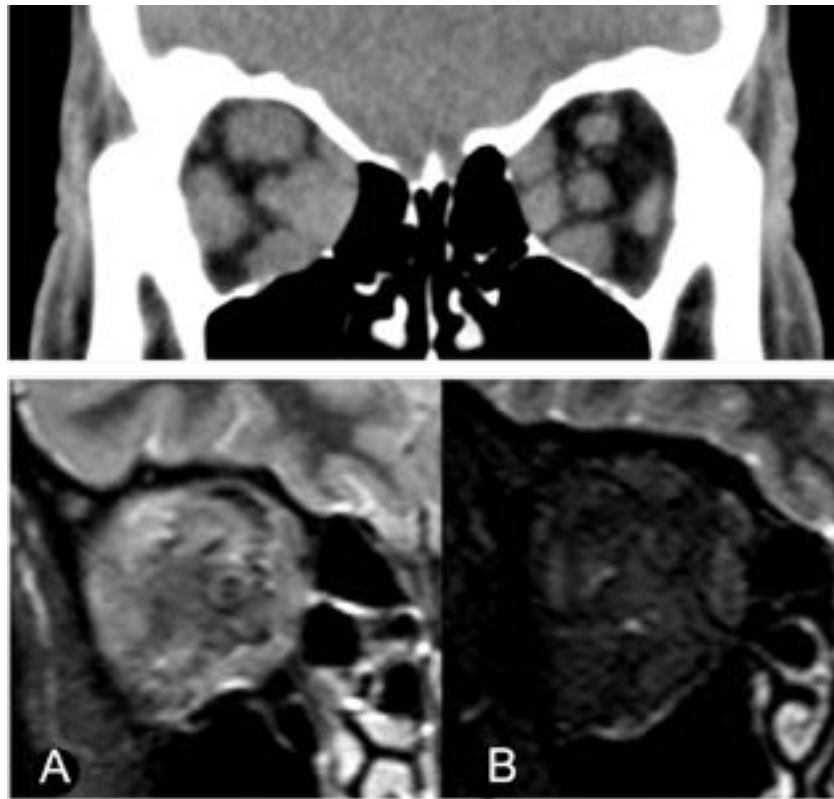


Figura 4: Neuroimagen en OT. Arriba, imagen de TC que muestra engrosamiento de los músculos extraoculares (MEO). Abajo imágenes de RM, A) secuencia STIR donde se aprecia un aumento de señal de la grasa y los MEO indicativa de un proceso inflamatorio agudo, B) misma secuencia en un paciente sin inflamación.

Manejo sistémico y tratamiento ocular sintomático

El control hormonal tiroideo, así como de los factores de riesgo conocidos (tabaquismo, tratamiento con Yodo radiactivo) resulta primordial en estos pacientes. Es importante trabajar junto con los especialistas en endocrinología y médicos de familia para asegurar una buena coordinación en estos casos.

Debido a los problemas de superficie ocular frecuentes en estos pacientes, suele ser necesario realizar tratamiento con lubricantes oculares, así como evitar ambientes muy secos o contaminados. También puede ayudar dormir con la cabeza ligeramente elevada para mejorar los edemas matutinos, o aplicar frío local, que puede mejorar la sintomatología.

Tratamiento médico

El uso de fármacos en el manejo de la OT depende de cada caso y se realiza de manera escalonada. En OT activa leve se indica el uso de Selenio por sus propiedades como inmunomodulador (21), también se pueden usar de manera sintomática antiinflamatorios de tipo AINE. En casos más graves, cuando la actividad se define como moderada o

grave, o en casos de NOD, está indicado el uso de corticosteroides a altas dosis por vía endovenosa (e.v.). La respuesta a corticoides e.v. es buena en el 70-80% de los casos. Los corticoides administrados en vía oral se han asociado con menor eficacia y mayor tasa de efectos secundarios, por lo que no se consideran un tratamiento de elección en estos casos. Para aquellos casos con respuesta insuficiente o recidiva tras la administración de corticoides e.v. se plantean varias opciones según el caso:

- Radioterapia orbitaria. La radioterapia fraccionada a dosis bajas (20 Gy por órbita) ha mostrado beneficios, sobre todo asociada al tratamiento e.v. con corticoides, fundamentalmente en pacientes con actividad y enfermedad de predominio muscular (7,20,22).
- Inmunosupresores. Se han probado muchos, aunque ninguno ha mostrado claramente una alta eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.
- Fármacos biológicos. Se han realizado diversos ensayos clínicos usando este tipo de fármacos, con dianas terapéuticas específicas. Rituximab (anti-CD20), con resultados controvertidos y que no ha llegado a implantarse como tratamiento de elección en estos casos, aunque conviene tenerlo en cuenta para casos en que fallen el resto de las opciones. Tocilizumab, un fármaco anti-receptor de Il-6 ha mostrado ser eficaz y seguro en el control de la fase inflamatoria de la enfermedad. El último en estudiarse, Teprotumumab (anti-receptor IGF1/TSH) ha mostrado unos resultados prometedores en el control del cuadro activo. No obstante, ninguno de estos fármacos se encuentra actualmente aprobado para el tratamiento de la OT, por lo que sus usos se restringen a casos en los que han fallado el resto de las opciones, y se administran de manera *off-label* (4,7,20,22,23).

Tratamiento quirúrgico (24-28)

La cirugía en la OT se reserva para dos situaciones bien definidas.

- Fase activa. En general no se recomienda realizar cirugía en esta fase, ya que el propio trauma quirúrgico puede provocar un empeoramiento del cuadro. Sin embargo, en casos de NOD o proptosis galopante, que amenazan la visión, si el tratamiento con corticoides e.v. a dosis altas no resulta eficaz está indicada la realización de descompresión orbitaria de pared medial (asociada o no a otras paredes) (fig. 5).
- Fase inactiva. La presencia de secuelas puede hacer necesaria la indicación de cirugías de rehabilitación en estos pacientes. En función del caso pueden ser necesarias: cirugía de descompresión orbitaria, consiste en realizar fracturas controladas de las paredes orbitarias (pared medial, lateral o suelo, o combinaciones de éstas), para aumentar el continente y mejorar la proptosis y la congestión orbitarias) (fig. 6), cirugía de estrabismo, o cirugía palpebral (corrección de la retracción palpebral mediante blefarotomías o müllerectomía, blefaroplastias, elevación de párpados inferiores, etc.).

5. Oftalmopatía toroidea

Carlos Gálvez Prieto-Moreno, Santiago Ortiz-Pérez

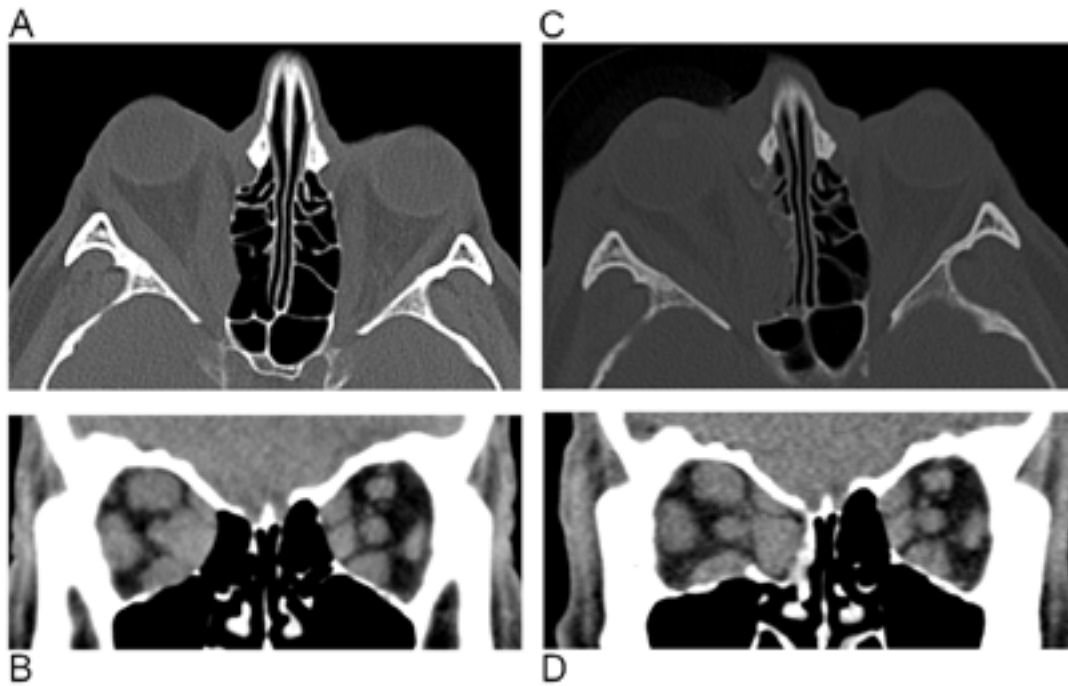


Figura 5: Descompresión orbitaria medial en paciente con NOD. A y B) imágenes preoperatorias donde se aprecia el engrosamiento de los MEO que causan compresión del nervio óptico. C y D) imágenes postoperatorias, se observa la eliminación completa de la lámina papiirácea del etmoides y las celdas etmoidales, hasta la cara anterior del seno esfenoidal, se ve como el recto medial engrosado ha ocupado el espacio creado, liberando la compresión del nervio óptico.



Figura 6: Acceso por párpado superior para la realización de descompresión orbitaria de la pared lateral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis, and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):398-402. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.013.
2. Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: Review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):142-150. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307399.
3. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi:10.3389/fendo.2020.615993.
4. Khong JJ, McNab A. Medical treatment in thyroid eye disease in 2020. *Br J Ophthalmol*. 2020. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316051.
5. Phelps PO, Williams K. Thyroid eye disease for the primary care physician. *Dis Mon*. 2014;60(6):292-298. doi: 10.1016/j.disamonth.2014.03.010.
6. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):726-738. doi:10.1056/NEJMra0905750.
7. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, et al. new insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(2):104-116. doi:10.1038/s41574-019-0305-4.
8. Linquist R a, Symons RCA, O'Bryhim B, Whittaker TJ, Sokol J a. Cytokine profiles in clinical subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Orbit*. 2014;33(5):363-368. doi:10.3109/01676830.2014.937877.
9. Shan SJC, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol*. 2014;34(2):177-185. doi:10.1097/WNO.000000000000132.
10. Naik VM, Naik MN, Goldberg R a, Smith TJ, Douglas RS. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(3):215-226. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.06.009.
11. Leszczynska A, Molins B, Fernández E, Adán A, Ortiz-Perez S. Cytokine production in thyroid eye disease: in vitro effects of dexamethasone and IL-6 blockade with tocilizumab. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(10):2307-2314. doi:10.1007/s00417-019-04419-7.
12. Perros P, Dayan CM, Dickinson AJ, et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: Initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clin Med*. 2015;15(2):173-178. doi:10.7861/clinmedicine.15-2-173.
13. Dolman PJ. Grading Severity and Activity in Thyroid Eye Disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2018;34(4S Suppl 1): S34-S40. doi:10.1097/IOP.0000000000001150.
14. Uddin JM, Rubinstein T, Hamed-Azzam S. Phenotypes of Thyroid Eye Disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2018;34(4S Suppl 1): S28-S33. doi:10.1097/IOP.0000000000001147.
15. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. *J Ophthalmol*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/249125.
16. Lee THB, Sundar G. Quality of Life in Thyroid Eye Disease: A Systematic Review. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2020;36(2):118-126. doi:10.1097/IOP.0000000000001446.
17. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):273-279. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.005.
18. Ferreira TA, Saraiva P, Genders SW, Buchem M V., Luyten GPM, Beenakker JW. CT and MR imaging of orbital inflammation. *Neuroradiology*. 2018;60(12):1253-1266. doi:10.1007/s00234-018-2103-4.
19. Kilcarslan R, Alkan A, Ilhan MM, Yetis H, Aralasmak A, Tasan E. Graves' ophthalmopathy: The role of diffusion-weighted imaging in detecting involvement of extraocular muscles in early period of disease. *Br J Radiol*. 2015;88(1047). doi:10.1259/bjr.20140677.
20. Bartalena 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. doi:10.1159/000443828.
21. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1920-1931. doi:10.1056/nejmoa1012985.

22. Xu N, Cui Y, Xie T, Zheng M. Comparative Efficacy of Medical Treatments for Thyroid Eye Disease: A Network Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/7184163.
23. Perez-Moreiras J V., Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol.* 2018; 195:181-190. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.038.
24. Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): Principles of medical and surgical management. *Eye.* 2013;27(3):308-319. doi:10.1038/eye.2012.284.
25. Naik MN, Nair AG, Gupta A, Kamal S. Minimally invasive surgery for thyroid eye disease. In: *Indian Journal of Ophthalmology.* Vol 63. Medknow Publications; 2015:847-853. doi:10.4103/0301-4738.171967.
26. Jefferis JM, Jones RK, Currie ZI, Tan JH, Salvi SM. Orbital decompression for thyroid eye disease: Methods, outcomes, and complications. *Eye.* 2018;32(3):626-636. doi:10.1038/eye.2017.260.
27. Akbari MR, Mirmohammadsadeghi A, Mahmoudzadeh R, Veisi A. Management of thyroid eye disease-related strabismus. *J Curr Ophthalmol.* 2020;32(1):1-13. doi: 10.1016/j.joco.2019.10.002.
28. Wickwar S, McBain HB, Ezra DG, Hirani SP, Rose GE, Newman SP. What are the psychosocial outcomes of treatment for thyroid eye disease? A systematic review. *Thyroid.* 2014;24(9):1407-1418. doi:10.1089/thy.2014.0037.