

## UPDATE: TRATAMIENTO MEDICO DE LA ORBITOPATÍA DE GRAVES

Toledano Fernández N<sup>1</sup>, Stoica BT<sup>2</sup>, Lapuente Monjas R<sup>2</sup>, Chenoll Barbero L<sup>2</sup>, Buenasmañanas Maeso M<sup>2</sup>, Monja Alarcón N<sup>2</sup>

1. Doctor en Medicina y Cirugía. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid
2. Licenciado en Medicina y Cirugía. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

### INTRODUCCION

La orbitopatía de Graves (OG) es una enfermedad autoinmune producida por autoanticuerpos contra los receptores de la TSH y del IGF-1 (1,2)

Se asocia a enfermedad de Graves (EG) en un 80-90% de los casos, pero también puede aparecer en hipotiroidismo en 1% y asociado a tiroiditis en un 10% de los casos. Sin embargo, sólo un 30% de los pacientes con EG desarrollarán OG.

Cuando se asocia a EG, suele aparecer en un 60% de los casos aproximadamente después de la EG, pero puede coexistir en un 20% con la EG y puede manifestarse antes de la EG en otro 20% de los casos. Cuando aparece tras EG suele observarse entre 0-6 meses desde el inicio de la enfermedad tiroidea (2,3)

La incidencia de la OG oscila entre 16 y 210 casos/millón de habitantes. Es más frecuente en mujeres, pero más grave en varones y suele presentar una incidencia máxima bimodal con picos a los 40 y 60 años (4,5).

Se trata de una enfermedad autolimitada que suele durar entre 1-2 años, con mejoría espontánea en más de un 80% de los casos leves-moderados. La tasa de reactivaciones de la OG oscila entre un 3-5% de los casos, siendo más frecuentes estas reactivaciones entre fumadores (2,6,7).

Por lo tanto, se trata de una enfermedad que pasa por dos fases. Una primera inflamatoria o aguda, en donde se produce inflamación de los tejidos blandos orbitarios y periorculares y otra segunda o cicatricial, en la que predominan los fenómenos de fibrosis y de cicatrización. Existe una curva, denominada de Rundle, en la que se puede apreciar claramente la evolución de la enfermedad (8) (Figura 1)

### CURVA DE RUNDLE

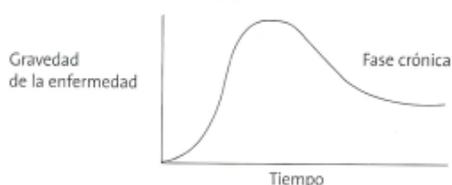


Figura 1. Curva de Rundle.

Del diagnóstico precoz y de la distinción entre las fases aguda y cicatricial de la enfermedad va a depender, en gran medida, el éxito del tratamiento médico, puesto que en la fase cicatricial sólo podremos actuar tratando las secuelas, la mayoría de las veces, quirúrgicamente.

## CONCEPTO DE ACTIVIDAD Y GRAVEDAD EN OG

Estos dos conceptos son claves para entender el tratamiento médico de la OG. Existen diferentes definiciones de ambos conceptos pero nos parece bastante aclaratoria la definición que realiza el EUGOGO ( EuropeanGroupfor Graves Orbitopathy) (2).

De este modo, podemos definir Actividad como el grado de afectación inflamatoria que se está produciendo en los tejidos orbitarios y que es susceptible de tratamiento inmunosupresor.

Por su parte, definimos Gravedad como el grado de afectación de la calidad de vida del paciente, independientemente del momento evolutivo de su OG.

## ¿CÓMO SE VALORA LA ACTIVIDAD Y LA SEVERIDAD DE LA OG?

Existen muchos modos de valorar la **actividad** de la enfermedad en un paciente con OG. La simple observación clínica de la presencia de inflamación palpebral, dolor a los movimientos oculares, de hiperemia conjuntival... nos indican que nos encontramos ante un paciente con una OG activa o aguda. Sin embargo, esta manera de evaluar la actividad de la enfermedad es muy grosera, no permite comparaciones evolutivas y sería difícil de utilizar en estudios o ensayos clínicos.

Por lo tanto, se necesita una manera más exacta de determinar la actividad y su grado.

Las diferentes sociedades científicas han elaborado una serie de criterios para la determinación del grado de actividad de un paciente con OG.

## ACTIVIDAD

*Mourits et al. Clin Endocrinol 1997; 47: 9-14*

### • CLINICAL ACTIVITY SCORE ( CAS)

#### • Mourits MP, 1989

- Dolor o presión retroocular
- Dolor en mirada superior, lateral o inferior
- Eritema palpebral
- Edema palpebral
- Quemosis
- Hiperemia conjuntival
- Inflamación caruncular o de pliegue
- Aumento en > 2 mm en exoftalmos en los últimos 1-3 m
- Disminución de AV en los últimos 1-3 m
- Disminución en los movimientos oculares de > 8° en los últimos 1-3 m

#### • > 3/7-4/10 puntos: Criterio de actividad

#### • DESVENTAJAS:

- Misma puntuación todos los ítems
- Sistema binario ( si / no)
- Muchos pacientes con puntuación límite ( 2-3/7)

**Figura 2.** ClinicalActivity Score. EUGOGO

En Europa se suelen emplear los criterios del EUGOGO utilizando el ClinicalActivity Score (CAS), descrito por Mourits en 1997 (9) (Figura 2). De este modo, basándose en 7 ítems en la primera

visita y en 10 ítems en visitas sucesivas, se establece una puntuación que se considera positiva para actividad si es de más de 3 sobre 7 en la primera visita y de más de 4 sobre 10 en las visitas sucesivas. Es un método bastante sencillo y práctico para determinar si un paciente con OG presenta actividad. Sin embargo, presenta algunos inconvenientes pues se trata de un sistema binario si/no, da el mismo valor a todos los ítems y no considera como activos a pacientes con puntuaciones 2-3, aunque la impresión clínica sea altamente sugestiva de actividad. En estos casos con baja puntuación en el CAS pero con alta sospecha de actividad clínica son de mucha utilidad la petición de los autoanticuerpos (TSIóTRAb) o alguna prueba de imagen como la RNM orbitaria (10,11,12).

En EEUU, por su parte, se usa la clasificación NOSPECS (12) y en Canada, la clasificación VISA de la International Thyroid Eye Disease Society (ITEDS) (14). Cada una de estas clasificaciones ha sido propuesta por una sociedad científica diferente y, en general, valoran más o menos los mismos ítems que el CAS pero con diferentes puntuaciones y consideración de importancia de algunos síntomas o signos sobre otros. Sería deseable trabajar desde las diferentes sociedades científicas en conseguir un método unificado de uso general en todos los países con el fin de poder determinar la existencia o no de actividad y el grado de la misma.

Con respecto a la **severidad**, la mejor clasificación es la establecida por el EUGOGO que establece tres niveles o grados (2):

- Leve: Pacientes cuya OG sólo tiene un impacto menor en su vida diaria, insuficiente para justificar un tratamiento inmunosupresor o quirúrgico (incluye retracción palpebral < 2 mm, afectación leve de tejidos blandos, exoftalmos < 3 mm, diplopia transitoria o ausente y exposición corneal sensible a lubricantes).
- Moderada: Paciente cuya OG tiene impacto en su calidad de vida que justifica tratamiento inmunosupresor o quirúrgico (incluye retracción palpebral > 2 mm, afectación moderada de tejidos blandos, exoftalmos > 3 mm y diplopia inconstante o constante).
- Grave: OG con afectación del nervio óptico, queratopatía por exposición y/o luxación recidivante del globo ocular que requiere intervención inmediata.

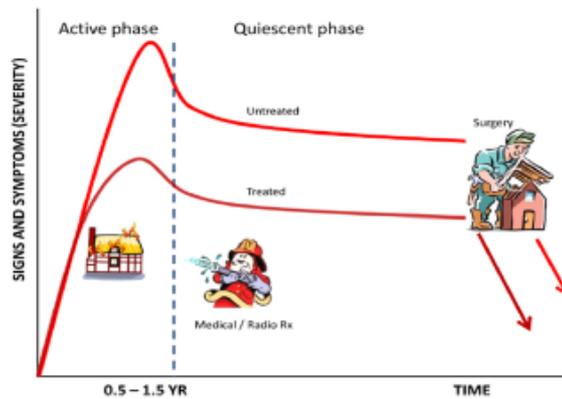
Por lo tanto, una vez que establecemos si el paciente presenta actividad o no, debemos conocer qué gravedad tiene. Así podemos encontrarnos con pacientes activos leves, activos moderados o activos graves y con pacientes no activos leves, no activos moderados y no activos graves.

Por otro lado, cada vez más, la percepción subjetiva de la enfermedad por parte del paciente es tenida en cuenta por lo que cada vez están más extendidos los cuestionarios sobre calidad de vida, siendo los más empleados el GO-Qol y el SF-6 (15,16).

Esta es la base fundamental para poder tratar médicamente a nuestros pacientes pues sólo podremos tratar a los activos sean de la gravedad que sean, mientras que a los no activos sólo les podremos ofrecer un tratamiento rehabilitador que incluya cirugías rehabilitadoras (descompresión orbitaria, cirugía del estrabismo, cirugía palpebral...). Cuanto antes tratemos la OG en fase inflamatoria, antes se reducirá la altura de la curva de Rundle y, por lo tanto, menores secuelas quedarán con lo que la rehabilitación quirúrgica será más fácil o innecesaria (Figura 3).

## CURVA DE RUNDLE

- Enfermedad autolimitada, la fase activa dura entre 3 meses y 3 años



*Dolman PJ, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;26(3):229-48*

**Figura 3.** Reducción de la curva de Rundle con el tratamiento inmunosupresor.

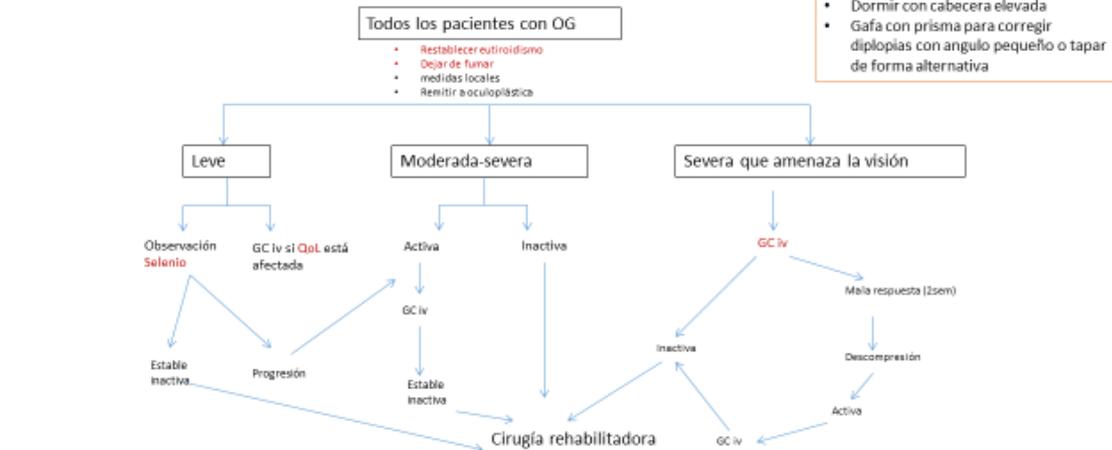
### TRATAMIENTO MEDICO DE LA OG. CONCEPTOS GENERALES

Como se comentó anteriormente, a la hora de enfrentarnos a un paciente con OG activa nos podemos encontrar ante las siguientes situaciones:

- **OG activa leve:** Puede ser manejado con una actitud conservadora. También se puede plantear el uso de selenio o, en caso, de afectación de la calidad de vida utilizar corticoides sistémicos (CS).
- **OG activa moderada:** En estos casos se debe emplear tratamiento inmunosupresor siendo los CS el tratamiento de primera línea. En caso de no respuesta a CS pueden emplearse tratamientos biológicos.
- **OG activa grave:** Hay que tratar con CS. Si no hay respuesta hay que plantearse una descompresión orbitaria y, en función del resultado de la cirugía, tratar de nuevo con CS u otro inmunosupresor.

En las figuras 4y 5 se muestran los protocolos de tratamiento recomendados por EUGOGO para el tratamiento de la OG activa (17).

# MANEJO DE LA OG



The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy, Eur Thyroid J. 2016 Mar;5(1):9-26

Figura 4. Esquema general del tratamiento médico de la OG.

The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy, Eur Thyroid J. 2016 Mar;5(1):9-26

# MANEJO DE LA OG

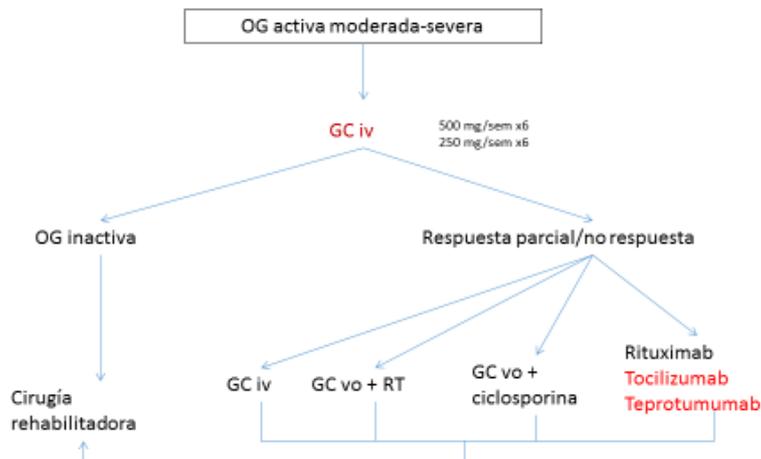


Figura 5. Tratamiento médico de la OG moderada-grave.

Independientemente de la gravedad de la OG, es muy importante añadir medidas complementarias que van a ayudar a disminuir, en parte, la sintomatología de los pacientes. Entre estas medidas destacan: lubricación de la superficie ocular, uso de gafas de sol, compresas frías sobre los párpados, dormir con cabecero de la cama elevado, restringir la ingesta de sal por la noche, diuréticos... (2).

## **OG ACTIVA LEVE**

En esta situación, las opciones más recomendadas son observación o tratamiento con selenio. Únicamente, en pacientes con afectación importante de su calidad de vida, se puede plantear el tratamiento con CS.

- **Selenio:** Actúa como antioxidantes. Se ha demostrado que en la OG los radicales libres pueden tener un importante papel inflamatorio. Diferentes ensayos clínicos randomizados y aleatorizados (EC) han demostrado mejoras en cuanto a la calidad de vida de los pacientes tratados con este fármaco, mediante cuestionarios de calidad de vida, así como mejoras en la motilidad ocular y un menor porcentaje de progresión de formas leves de OG a formas moderadas. La dosis recomendada es de 100 micrógramos/12 h durante 6 meses (18).

## **OG ACTIVA MODERADA- GRAVE**

En estos casos, el tratamiento de primera línea siguen siendo los CS. En casos de no respuesta, necesidad de dosis altas y mantenidas de CS se puede plantear el uso de otros inmunosupresores como son los fármacos biológicos.

### **PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO.**

#### **Corticoides sistémicos:**

Su uso en la OG activa se basa en su efecto anti-inflamatorio. Estudios in vitro han demostrado que los corticoides (CS) provocan una disminución de la síntesis y secreción de glicosaminoglicanos, disminuyen la producción de citoquinas y de anticuerpos interfiriendo con linfocitos T y B y reducen el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos en el lugar de la inflamación.

Aunque existe una gran variedad interpersonal con respecto a la respuesta al tratamiento con CS, se ha descrito una eficacia de entre un 77-89% de los casos. Se calcula que entre un 20-30% de los pacientes responden pobremente a los CS sistémicos.

Aunque no existe una pauta concreta de tratamiento, sí existen unas recomendaciones generales en las que coinciden casi todos los autores. Los EC han demostrado que la mejor vía de administración ha de ser intravenosa (IV) (19,20,21,22,23):

- Se recomienda la administración intravenosa IV con respecto a la oral o a otras formas (como p.e. la peribulbar) debido a un menor riesgo de desarrollo de efectos secundarios.
- Se recomiendan pautas semanales mejor que diarias.
- Se recomiendan dosis < 500 mg de metilprednisolona.
- Se recomienda no sobrepasar una dosis acumulada total de 8 gr de metilprednisolona.

De todas las pautas recomendadas, la más utilizada es la de dosis semanales de 500 mg de metilprednisolona durante 6 semanas, seguido de pautas semanales de 250 mg de metilprednisolona otras 6 semanas.

Antes de comenzar el tratamiento IV con CS, se recomienda realizar una analítica sanguínea con especial atención a las enzimas hepáticas y glucemia. Una vez que comience el tratamiento también se recomiendan controles mensuales de enzimas hepáticas, glucemia y tensión arterial.

La administración IV de CS para el tratamiento de la OG activa se asocia a una mortalidad de un 0,57%. Otros efectos secundarios graves incluyen afectación cardiovascular o daño hepático en un 6,5% de los casos.

Las recomendaciones establecidas en cuanto a pautas y dosis quedan anuladas en caso de neuropatía óptica distiroidea (NOD). En casos de pacientes con pérdida de agudeza visual debida a NOD, las pautas pasan a ser diarias (2-3 veces por semana) y pueden ser superiores a 500 mg de metilprednisolona.

La administración oral de CS está indicada en pacientes con riesgo de activación o empeoramiento de su OG tras tiroidectomía o tratamiento con yodo radioactivo. Se ha visto que entre un 10-37% de los pacientes tratados con yodo radioactivo presentan un empeoramiento de su OG. Si además, el paciente es fumador o presenta niveles elevados de autoanticuerpos, este riesgo es mayor. En estos casos, EUGOGO recomienda tratamiento profiláctico con prednisona oral a dosis de 0,3-0,5 mg/kg, comenzando 1-3 días después de la administración de yodo radioactivo y con reducción progresiva de la dosis en los siguientes 3 meses. Estudios posteriores han demostrado que dosis menores (0,2 mg/kg) y menor tiempo (6 semanas) puede ser igual de efectivo (24,25).

## **SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO.**

**Teprotumumab:** Se trata de un anticuerpo monoclonal humano al 100% que actuaría contra los receptores del IGF-1 que también se encontrarían hiperestimulados por los autoanticuerpos tiroideos. Su empleo en OG ha venido avalado por el EC de Smith TJ y publicado en 2017 (26). Con unas dosis de 10 mg/kg de peso cada 3 semanas durante 3 semanas y 20 mg/kg de peso cada 3 semanas durante 7 semanas y comparando con un grupo placebo, se comprobó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la proptosis, reducción del CAS, mejoría en la diplopia y mejoras en los cuestionarios de calidad de vida (GO-QoL tanto en función visual como en apariencia física). La presencia de efectos secundarios fue menor del 5% e incluían espasmos musculares, náusea e hiperglucemia. El efecto antiinflamatorio sobre la órbita parecía similar al de una descompresión orbitaria (DO). Sin embargo, son necesarios más estudios y con mayor número de pacientes, inclusión de pruebas de imagen para comprobar porqué se produce el efecto descompresivo e inclusión de pacientes con OG leve.

**Rituximab:** Es un anticuerpo humano-murino dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B. Actuaría disminuyendo los niveles de TSI y dificultando la labor presentadora de antígenos de las células B. Es un fármaco ampliamente utilizado en Reumatología para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Tras una serie de estudios preliminares con este fármaco, se diseñaron dos EC. Uno de ellos de Salvi, comparó en un doble ciego el Rituximab con la metilprednisolona (27). El otro, de Stan comparaba Rituximab con placebo (28). El resultado de ambos EC fue contradictorio puesto que, mientras en el EC de Salvi, se objetivó una reducción estadísticamente significativa en el CAS a las 16 semanas, así como una mejoría en la motilidad ocular en el estudio de Stan no se pudo comprobar ninguna mejoría en reducción del CAS, exoftalmos, diplopia o retracción palpebral. En un artículo conjunto publicado por ambos autores, se concluyó que las diferencias tan contradictorias obtenidas entre los dos autores se

debían a diferencias en cuanto a la población seleccionada ya que se comprobó que la edad media de los pacientes del estudio de Salvi era menor y, por lo tanto, con mayor posibilidad de respuesta al Rituximab, y con OG más leves que en el estudio de Stan y, por lo tanto, con mayor posibilidad de respuesta al Rituximab o de mejoría espontánea. En ambos EC, el porcentaje de efectos secundarios fue alto, en torno a un 80%, e incluían aumento de enzimas hepáticas, mialgias y rash cutáneo. Sin embargo, en relación a la OG, la complicación más importante fue la aparición de varios casos de neuropatía, con disminución de agudeza visual y que se pensó estaban en relación con una inflamación orbitaria secundaria a la administración del medicamento. Por este motivo, no se aconseja el uso de Rituximab en paciente con sospecha de OG activa y neuropatía óptica distiroidea. En los estudios se demostró que no había diferencias en cuanto a los resultados entre administrar dos dosis de 500 mg separadas 2 semanas y dos dosis de 1 gr separadas 2 semanas.

**Tocilizumab:** En este caso, se trata de un anticuerpo humano contra el receptor de la IL-6. Se ha demostrado la presencia de fibroblastos activados por los TSI en la OG activa. Estos fibroblastos activados secretan, entre otras sustancias, IL-6. La IL-6 interactúa con los linfocitos T produciendo la síntesis de glicosaminoglicanos y diferenciación de fibroblastos en adipocitos. Es un fármaco también ampliamente usado en Reumatología para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Su indicación en la OG activa deriva de los estudios realizados por el Dr. Pérez Moreiras tanto en estudios preliminares como en un EC multicéntrico (29). En dicho EC se comparó la eficacia del Tocilizumab con placebo. Se empleó una dosis de 8 mg/Kg de peso IV cada 4 semanas con un seguimiento mínimo de 28 semanas. En el EC se objetivó una disminución estadísticamente significativa de los criterios de severidad de EUGOGO, reducción del CAS, reducción del exoftalmos y de la función visual en los cuestionarios de calidad de vida, sin mejoría importante en la diplopia. Entre los efectos secundarios observados se encontraron cefalea, infección del tracto respiratorio y gastroenteritis.

**Radioterapia:** Diferentes ES han demostrado su eficacia en el tratamiento de OG activa leve-moderada con diplopia, aunque no se ha podido determinar si su eficacia es mayor usándola aisladamente o asociada a CS. Se han descrito diferentes pautas de administración de la radioterapia con resultados similares (30,31).

### **Nuevos tratamientos**

Existen nuevas moléculas en investigación como tratamiento de segunda línea de la OG activa moderada-grave.

Entre ellos destacan:

- **Etanercept:** Es un inhibidor de TNF-alfa, que es una citoquina que juega un papel importante en la patogenia de la OG. Es un anticuerpo dimérico contra el receptor de la TNF. Se ha usado con 10 pacientes en un estudio prospectivo, a dosis de 25 mg 2 veces a la semana, por vía subcutánea. Los primeros resultados han mostrado una reducción del CAS de un 60%, pero sin reducción significativa de la proptosis. No hubo efectos secundarios importantes y la mejoría se producía, sobre todos, en las primeras 6 semanas de tratamiento. Tras la suspensión del tratamiento, hubo un 30% de recidivas de la inflamación orbitaria (32).
- **Adalimumab:** Es otro inhibidor anti-TNF. También ha sido probado en 10 pacientes, con mejoría en 6 de ellos pero con empeoramiento en 3. Se notificó un efecto secundario grave (sepsis) (33).

- **Inhibidores de la cascada PIK3/mTORC1:** Estudios in vitro han demostrado que reducen la síntesis de ácido hialurónico y la adipogénesis. Sin embargo, los inhibidores de primera generación como la Wortmannina o la Rapamicina han provocado serios efectos secundarios como neumonitis, estomatitis, infecciones secundarias...que hacen que su uso no sea aconsejable en este momento (34).
- **Inhibidores de la tirosin quinasa:** Inicialmente usado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, se ha visto que su administración produce una disminución en la síntesis de colágeno y fibronectina, además de disminuir, in vitro, la expresión de RNAm de la Hialurónico sintetasa 2 y disminución de los niveles de IL-6 y IL-8. De entre estos inhibidores, se ha usado el Disatinib para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica o esclerosis sistémica y podría ser un tratamiento de futuro para la OG, aunque, por el momento, los efectos secundarios comunicados han sido graves (35).

## BIBLIOGRAFIA

1. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726-728.
2. Genol I, Toledano N. Orbitopatía de Graves. Ed. Glosa, S.L. Barcelona 2011.
3. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 284-290.
4. Nording MA, Byström K, Törring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, Nyström HF, Jörneskog G, Karlsson FA, Nyström E, Ohrling H, Orn T, Hallengren B, Wallin G. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Ophthalmol* 2011; 165: 899-905.
5. Laurberg P, Berman DC, Pedersen IG, Andersen S, Carlé A. Incidence and clinical presentation of moderate to severe graves's orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2325-2332.
6. Bartalena I, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, Loviselli A, Pinchera A. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J endocrinol Invest* 1989; 12: 733-737.
7. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993, 269: 479-482.
8. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 229-248.
9. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koomneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 9-14.
10. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhauser M, Mann K, Lederborg S et al. Thyrotropin receptor auto-antibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3464-3470.
11. Takakura A, Kirkeby K, Earle K, Silkiss RZ. Predicting the development of Orbitopathy in Graves Thyroidopathy patients: The role of TSI testing, *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2015; 31: 369-372.
12. Szucs-Farkas Z, Toth J, Balazs E. Using morphologic parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of GO. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 1005-1010.

13. Chang TC, Huang KM, Hsiao YL, Tzeng SS, Kao SC. Relationships of orbital computed findings and activity scores to the prognosis of corticosteroids therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75: 301-304.
14. Dolman PJ, Rootman J. VISA classification of Graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22: 319-324.
15. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: The GO-QOL. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 773-779.
16. Yeatts R. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy. *Trans Am Ophthalmol* 2005; 103: 368-411.
17. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM, European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *Eur Thyroid J* 2016; 5: 9-26.
18. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas E, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits P, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W, European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *N Engl J Med* 2011; 364: 1920-1931.
19. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, Zhang X, Wang S, Wang W, Ning G. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1999-2007.
20. Bartalena I, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, Boumaud C, Stahl M, Sassi I, Veronesi G, Azzolini C, Borboridis KG, Mourits MP, Soeters MR, Baldeschi L, Nardi M, Curro N, Boschi A, Bernard M, von Arx G, European Group on Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4454-4463.
21. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli M, Vitale M, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 152-158.
22. Aktaran S, Akarsu E, Erbagci I, Araz M, Okurmus S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. Oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 45-51.
23. Gao G, Dai J, Qian Y, Ma F. Meta-analysis of methylprednisolone pulse therapy for Graves's ophthalmopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 2014; 42: 769-777.
24. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Pinatanida E, Tanda ML, Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1333-1337.
25. Watanabe N, Noh JY, Kozaki A, Iwaku K, Sekiya K, Kosuga Y, Matsumoto M, Suzuki M, Yoshihara A, Ohye H, Kobayashi S, Kunii Y, Mukasa K, Sugino K, Inoue T, Ito K. Radioiodine-associated exacerbation of Graves' orbitopathy in the Japanese population: randomized prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2700-2708.
26. Smith T, Kahaly G, Ezra DG, Fleming JC, Daley RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA, Gigantell JW, Couch SM, Shriver E, Hayek BA, Hink EM, Woodward RM, Gabriel K, Magni G, Douglas R. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017; 376: 1748-1761.
27. Salvi M, Vannuchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S, Beck-Peccoz P. Efficacy of B-cell targeted therapy with

- rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 422-431.
28. Stan Mn, Garrity JA, Carranza BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 432-441.
  29. Perez Moreiras JV, Gomez Reino JJ, Maneiro JR, Perez E, Romo A, Rodriguez Alvarez FM, Castillo JM, Del Estad A, Gessa M, España E, Sales M, Tocilizumab in Graves Orbitopathy Study Group. *Am J Ophthalmol* 2018; 195: 181-190.
  30. Ng CM, Yuen HKL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, Tu SC. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J* 2005; 11: 322-330.
  31. Gorman CA, Garrity JA, Bahn VF, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 1523-1534.
  32. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL et al. The effect of etanercepton Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye* 2005; 19: 1286-1289.
  33. Ayabe R, Rootman DB, Hwang CJ et al. Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-satge thyroid eye disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2014; 30: 415-419.
  34. Jerusalem G, Rorive A, Collignon J. Use of them TOR inhibitors in the tratment of breastcancer: anevaluation of factors that influence patient outcomes. *Breast Cancer* 2014; 17: 43-57.
  35. Distler JH, Distler O. Intracellular tyrosinekinases as novel targets for anti-fibrotic therapy in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008; 47: 10-11.