

อาการทางตาจากโรคไทรอยด์

ไพฑูรย์ ประภักฐานวัตร

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Update in Thyroid Eye Disease

Paitoon Pratipanawat

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Srinagarind Hospital, Khon Kaen University

อาการทางตาจากโรคไทรอยด์ หรือ Thyroid Eye Disease (TED) มีชื่อเรียกโรคนี้อีกหลายชื่อเช่น Thyroid orbitopathy, Graves' ophthalmopathy, Graves' orbitopathy (GO), Thyroid-associated orbitopathy (TAO) เป็นต้น อาการทางตาจากโรคไทรอยด์ เป็นโรคหรืออาการที่พบความผิดปกติต่อมไทรอยด์ที่พบบ่อยที่สุดในโรคเกรฟส์ (Graves' Disease) ส่วนใหญ่จะไม่รุนแรง รายที่อาการรุนแรงพบได้น้อย TED เป็นโรคของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีความผิดปกติต่ออวัยวะตัวเอง ทำให้มีการอักเสบของกล้ามเนื้อตาที่ใช้ในการกลอกตา การอักเสบของไขมันที่เบ้าตา เปลือกตาเล็กขึ้น (eyelid retraction) ตาโปน (proptosis) เยื่อตาบวม (chemosis) เปลือกตาบวมทั้งผิวหนังรอบตาบวม (periorbital edema) เห็นภาพซ้อน บางครั้งอาจทำให้ตามัวลง มักพบร่วมกับไทรอยด์เป็นพิษจากโรคเกรฟส์ (Graves' disease) เป็นส่วนใหญ่ และอาจพบร่วมกับภาวะ ระดับไทรอยด์ต่ำ หรือ ไทรอยด์ปกติได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามความรุนแรงของอาการทางตาอาจไม่สัมพันธ์โดยตรงกับระดับไทรอยด์เป็นพิษ การให้การรักษาเป็นความท้าทายโดยเฉพาะรายที่มีความรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้มีการออกแนวทางในการดูแลรักษา TED ล่าสุดมาจากองค์กรที่เกี่ยวข้องกับโรคไทรอยด์ของยุโรป (European Thyroid Association) หรือ ที่รู้จักกันดีในนาม EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy) ในปี ค.ศ. 2016 และมีการออกมาเพิ่มเติม ในปี ค.ศ. 2018 ในแนวทางการดูแลรักษาล่าสุดที่ออกมานี้ ครอบคลุม ทั้งการวินิจฉัย ระยะของโรค รวมทั้งการรักษาในแต่ละระยะ

Thyroid Eye Disease (TED), also known as Thyroid orbitopathy, Graves ophthalmopathy, Graves' orbitopathy (GO) and Thyroid-associated orbitopathy (TAO) has a symptom which frequently results in the glance for Graves' disease. TED is rarely found for severe symptoms. TED is an autoimmune disease. It occurs when the body's immune system attacks the tissues around the eye. It causes the extraocular muscles and orbital fat become inflamed, eyelid retraction, proptosis, chemosis and periorbital edema. This finding can cause double vision and blurred vision in some patients some of TED patients may be associate with hyperthyroidism disease. Some might also result with hypothyroidism. However, the severity of eye symptoms would not directly relate to severity of hyperthyroidism. For patient in serious and unresponsive condition, TED can be a challenging therapeutic. European Thyroid Association, also known as the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) had actualized guideline for TED in 2016 and further in 2018. According to the recent guideline, it's included the guideline, stopper of disease and therapeutic at each stage of disease.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2562; 34(4): . ● Srinagarind Med J 2019; 34(4): .

บทนำ

อาการทางตาจากโรคไทรอยด์ หรือ Thyroid Eye Disease (TED) มีชื่อเรียกโรคนี้อีกหลายชื่อเช่น Thyroid orbitopathy, Graves ophthalmopathy, Graves' orbitopathy (GO), Thyroid-associated orbitopathy (TAO) เป็นต้น สำหรับบทความนี้ จะใช้ชื่อเรียกอาการทางตาจากโรคไทรอยด์ หรือ Thyroid Eye Disease (TED) และขอใช้คำย่อ TED แทนชื่อเต็ม

TED เป็นโรคหรืออาการที่พบความผิดปกติต่อม

ไทรอยด์ที่พบบ่อยที่สุดในโรคเกรฟส์ (Graves' Disease) ส่วนใหญ่จะไม่รุนแรง รายที่อาการรุนแรงพบได้น้อย TED เป็นโรคของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีความผิดปกติต่ออวัยวะตัวเอง ทำให้มีการอักเสบของกล้ามเนื้อตาที่ใช้ในการกลอกตา ไขมันที่เบ้าตา เปลือกตาเล็กขึ้น (eyelid retraction) ตาโปน (proptosis) เยื่อตาบวม (chemosis), เปลือกตาบวมทั้งผิวหนังรอบตาบวม (periorbital edema) เห็นภาพซ้อน บางครั้งอาจทำให้ตามัวลง มักพบร่วมกับไทรอยด์เป็นพิษจากโรคเกรฟส์ (Graves' disease) เป็นส่วนใหญ่ และอาจพบร่วมกับภาวะ

ระดับไทรอยด์ต่ำ หรือ ไทรอยด์ปกติได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม ปรากฏการณ์ความรุนแรงของอาการทางตาอาจไม่สัมพันธ์โดยตรงกับระดับไทรอยด์เป็นพิษ พบ TED ในเพศหญิงมากกว่าชาย คือ พบอัตราส่วน 16 ต่อแสนประชากรในเพศหญิง และ 2.9 ต่อแสนประชากรในเพศชาย¹ หรือ พบในเพศหญิงมากกว่าชาย 2.5-6 เท่า และพบ TED ร้อยละ 20.1 ของจำนวนที่เป็นโรคเกรฟส์² พบมากในช่วงอายุ 40-60 ปี³ TED นั้นส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วยที่เป็นหรือเคยเป็นภาวะไทรอยด์เป็นพิษจากระดับไทรอยด์ฮอร์โมน (Hypothyroidism) ได้เช่นกัน^{4,5}

พันธุกรรม

จากการศึกษาพบว่าความชุกของการเกิดโรค TED จะพบมากในประชากรกลุ่มยุโรปมากกว่าประชากรในกลุ่มเอเชีย โดยร้อยละ 30-60 ของผู้ป่วย TED มีประวัติคนในครอบครัวเดียวกันป่วยเป็นโรคนี้^{6, 7} แต่ยังไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่า ยีนตัวใดเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ TED อันเนื่องมาจากความแตกต่างของภูมิประเทศที่อาศัยอยู่จึงส่งผลให้เกิดการวิวัฒนาการของระบบภูมิคุ้มกันต่อโรคนี้แตกต่างกันออกไป

โดยยีนส่วนใหญ่ของร่างกายที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคเกรฟส์มักอยู่ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น signaling receptors โมเลกุลและเปปไทด์ ยกตัวอย่างยีนที่มีการศึกษา ยีน Pro12 Ala ที่เกี่ยวข้องกับ Y receptor พบว่ามีส่วนที่ทำให้เกิดกระบวนการสร้างเซลล์ไขมัน (adipogenesis) ของ TED ในผู้ป่วย โรคเกรฟส์

การศึกษาในผู้ป่วยโรค TED มักจะพบยีนที่หลากหลายเช่น ยีน BCL2L15 ในประชากรญี่ปุ่น ในขณะที่พบยีน BTG2, CYR61, ZFP36 และ SCD ในผู้ป่วยที่มีภาวะ TED ในประเทศสวีเดน นอกจากนี้ยังมีการค้นพบยีนที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค โดยในลักษณะที่เสริมความรุนแรงของโรคได้แก่ HLA-B8, DR3, DQA*0501 halotype, HLA-DRB1 และ IL-23 ในทางตรงกันข้ามพบว่ายีน HLA-DR B1*07 มีผลในเชิงป้องกันการเกิดโรค TED⁶

พยาธิสภาพ

TED มีสาเหตุมาจากภูมิคุ้มกัน ชนิดการตอบสนองแบบ antibody-mediated ต่อ thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor มาจับกับไฟโบรบลาสต์ภายในเบ้าตา (orbital fibroblast) แล้วมีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ที ลิมโฟไซต์ (T-cell lymphocytes) โดย เซลล์ที ลิมโฟไซต์ นี้ที่จะมีผลไปทำลายเซลล์ของต่อมไทรอยด์ (thyroid follicular cells) และยังไม่ผลต่อไฟโบรบลาสต์ภายในเบ้าตา ซึ่งมีบางส่วนของแอนติเจน ที่คล้ายกับ thyroid-stimulating hormone receptor (TSH-R) การที่มีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ ภายในเบ้าตา ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ (Cytokines) เช่น tumor necrosis factor [TNF], interleukin 1 [IL-1] เป็นต้น ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของ mucopolysaccharides ทำให้เกิดการบวมของกล้ามเนื้อที่ทำให้ที่กรอกตา

เซลล์ที ลิมโฟไซต์ จะเกิดการเพิ่ม proliferation, migration และผลิตแอนติบอดี เมื่อสามารถตรวจจับสิ่งแปลกปลอม โดยเซลล์ที ลิมโฟไซต์ จะสามารถถูกกระตุ้นได้ทั้งจาก

แอนติเจนเองโดยตรง หรือผ่านการเชื่อมกับ CD 40 ที่อยู่บนผิวของเซลล์ที ลิมโฟไซต์⁶⁻⁸

เซลล์ที ลิมโฟไซต์ จะจดจำแอนติเจนผ่าน receptor ที่พื้นผิวที่มีการเชื่อมต่อกับ MHC (Major histocompatibility complex) และ antigen presenting cell และจากนั้นจะมีการส่งสัญญาณออกมา จากการเกิดปฏิกิริยาข้างต้นนี้จะส่งผลให้ เซลล์ที ลิมโฟไซต์ สร้างสารไซโตไคน์ และกระตุ้นเซลล์ที ลิมโฟไซต์เข้าเพื่อให้เกิด immunoglobulin ที่เฉพาะเจาะจงต่อแอนติเจน^{6, 8}

Th 17 ที ลิมโฟไซต์ เกี่ยวข้องกับโรคทางระบบภูมิคุ้มกันหลากหลายชนิด เช่น Multiple sclerosis, arthritis, psoriasis โดยผู้ป่วยโรค TED จะพบเซลล์เหล่านี้เคลื่อนตัวเข้าสู่บริเวณเบ้าตา และผลิตไซโตไคน์ IL-23R ซึ่งเกี่ยวข้องกับระดับความรุนแรงของโรค TED นอกจากนี้ Th 17 ลิมโฟไซต์ จะกระตุ้นให้เซลล์ที ลิมโฟไซต์ ผลิตแอนติบอดีต่อแอนติเจน TSH-R และ IGF-1R ที่มีพบในเซลล์ไฟโบรบลาสต์บริเวณเบ้าตา

ไฟโบรบลาสต์ ในผู้ป่วย TED จะพบTSH-R ได้ที่ผิวของเซลล์ไฟโบรบลาสต์บริเวณเบ้าตา แต่ IGF-R จะพบค่าที่สูงขึ้นในเลือด โดยไฟโบรบลาสต์ที่ถูกกระตุ้นด้วยแอนติบอดีต่อ IGF-R จะผลิตไซโตไคน์ เช่น IL-6, RANTES, CXCL10 ซึ่งจะส่งผลให้เซลล์ที ลิมโฟไซต์ ผลิตไซโตไคน์มากขึ้นตามไปด้วย เช่น IFN γ , TNF α , PGD2, และ 15d-PGJ2 กระบวนการข้างต้นไฟโบรบลาสต์ที่ถูกกระตุ้นจะสร้าง extracellular matrix molecule เช่น hyaluronic acid และไฟโบรบลาสต์อื่น ๆ เหนียวนำไปให้เกิดการสะสมของเนื้อเยื่อไขมันในบริเวณเบ้าตาในผู้ป่วย TED ตามมา⁹

โรคเกรฟส์เป็นกระบวนการภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อต่อมไทรอยด์ส่งผลให้มีการขยายขนาดและมีการผลิตฮอร์โมนที่มากกว่าปกติ การผลิตฮอร์โมนมากกว่าปกติส่งผลให้เกิดการทำงานของแอนติบอดีต่อต้าน TSH-R มากขึ้นตามไปด้วย ยังมีการศึกษาสนับสนุนว่า การเคลื่อนที่ของเซลล์ที ลิมโฟไซต์เข้าไปในเบ้าตาอาจเป็นผลมาจากการเหนียวของระบบภูมิคุ้มกันของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ต่อ immunoglobulin G ของโรคเกรฟส์ (IgG-GD) โดยไฟโบรบลาสต์จะหลั่ง เซลล์ที ลิมโฟไซต์ เคโมไคน์พวก IL-16 และ RANTES นอกจากนี้ไฟโบรบลาสต์ที่เจอบริเวณเบ้าตาของผู้ป่วย TED จะมีการสังเคราะห์ CTGF (connective tissue growth factor) และ hyaluronic acid จำนวนมากเพื่อตอบสนองต่อ IgG-GD และ IGF-1 ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการบวมของเนื้อเยื่อแบบเฉพาะส่วน เมื่อระดับของ IGF-R สูงขึ้นนอกจากจะมีผลกระตุ้นให้เกิดโรคที่เนื้อเยื่อบริเวณเบ้าตาแล้วยังก่อให้เกิดโรคบริเวณหน้าแข้ง (pretibial myxedema) อันเนื่องจากการเคลื่อนตัวไปสะสมของเซลล์ลิมโฟไซต์อีกด้วย

จากการศึกษาในหลายงานวิจัยพบว่า TSH-R mRNA สามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีสุขภาพดีและผู้ป่วยที่เป็นโรค TED^{7, 10} แต่ในผู้ป่วย TED จะพบระดับของ TSH-R ที่มากขึ้นสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกของโรค แม้ว่าในปัจจุบันยังไม่สามารถบอกได้ว่า Trab (anti-TSH-R antibodies) มีการส่งสัญญาณอย่างไรต่อ TSH-R ในเนื้อเยื่อเบ้าตา ด้วยข้อจำกัดทางเทคนิค บอกได้เพียงว่า สามารถเจอ Trab ได้ในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านการ

อักเสบ แต่จะตรวจไม่พบ Trab ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาต้านการอักเสบ^{7, 10, 11}

ปัจจัยทางชีวเคมี

บุหรี เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่ส่งเสริมให้เกิดและทำให้ภาวะ TED แยก^{9, 12} ทั้งในผู้ป่วยที่รักษาด้วย รังสีรักษา ยาต้านไทรอยด์ หรือ สเตียรอยด์ โดยผู้ป่วยโรคเกรฟส์ที่สูบบุหรี มีความเสี่ยงที่จะเป็น TED ประมาณร้อยละ 50 ภายใน 3 ปี และความเสี่ยงจะเพิ่มมากขึ้นแปรผันตามปริมาณบุหรีที่สูบในแต่ละวัน นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคเกรฟส์ในเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปี ที่ได้รับควันทบหรีมือสอง ในประเทศที่มีความชุกของการสูบบุหรีมากกว่าร้อยละ 25 จะมีความเสี่ยงของการเกิดโรค TED ใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ที่สูบบุหรี ค่าจะอยู่ที่ ร้อยละ 52¹⁰

ปัจจัยอื่น ๆ

ตาโปน เกิดขึ้นจากการเคลื่อนตัวของลูกตามาด้านหน้า ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มปริมาตรของไขมันและกล้ามเนื้อตาจากกระบวนการการอักเสบของโรค TED โดยกลไกนี้ร่างกายสร้างมาเพื่อชดเชยให้แรงดันลูกตาอยู่ในระดับที่ปกติ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่า ผู้ป่วยภาวะ TED ที่สายตาสั้น จะพบตาโปนได้มากกว่าผู้ป่วย TED ที่มีสายตาทปกติ¹⁰

รังสีรักษา มีการศึกษาแบบย้อนกลับกล่าวว่า การรักษาด้วยไอโอดีนรังสี มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ TED และการดำเนินของโรคที่รุนแรงขึ้นที่อัตราร้อยละ 15-39¹⁰

ซีลีเนียม อนุภาคซีลีเนียมเป็นหนึ่งในกระบวนการทางชีววิทยาของร่างกายมนุษย์ ซีลีเนียมจะมีผลลดการสร้างของโปรตีน Trx ซึ่งทำให้การอักเสบลดลง โดย Trx เป็นโปรตีนที่กระตุ้นการหลั่งความเครียดและไอโอดีน มีฤทธิ์ทำให้เกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ที่รุนแรง พบว่ามีมากขึ้นในผู้ป่วยโรคเกรฟส์ซึ่งจะถูกปล่อยออกมาจากเซลล์ของต่อมไทรอยด์ (thyroid follicular cells)¹³

มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคเกรฟส์จำนวน 60 ราย ที่มีค่า anti-TPO สูงกว่า 150 IU/mL เป็นเวลา 2 เดือน โดยกลุ่มแรก 30 ราย ให้การรักษา ด้วยซีลีเนียม 200 µg วันละ 1 ครั้ง และกลุ่มที่ 2 จำนวน 30 ราย รักษาด้วยการได้รับยาหลอก ทั้งสองกลุ่มผู้ป่วยจะไม่ได้รับการรักษารักษาอื่นใดที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน ผลปรากฏว่า กลุ่มแรกที่ได้รับซีลีเนียม มีภาวะไทรอยด์ต่ำจำนวน 6 ราย มีภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำแต่ไม่มีอาการ จำนวน 15 ราย มีระดับฮอร์โมนไทรอยด์ปกติจำนวน 6 ราย และอีก 3 ราย มีโรคไทรอยด์เป็นพิษแบบไม่แสดงอาการ สรุปคือ มีผลลดค่า anti-TPO อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ ร้อยละ 49.5 (p<0.013)¹⁴

FOXOs มีบทบาทสำคัญในการควบคุม กระบวนการสร้างเซลล์ไขมัน (adipogenesis) ของไฟโบรบลาสต์ และพรีออดีโพไซต์ ในเบ้าตาของผู้ป่วย TED เมื่อให้ยาเช่น trifluoperazine hydrochloride พบว่า ระดับของ FOXOs ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับกระบวนการสร้างเซลล์ไขมัน ที่ลดลงบริเวณเบ้าตา และอาจจะใช้เป็นยากล่อมภูมิคุ้มกันได้ในอนาคต¹⁵

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย TED โดยมี 2 ข้อ ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้¹⁶

1. เป็นหรือเคยเป็นโรคภูมิคุ้มกันไปมีผลต่อไทรอยด์ (Immune-related thyroid dysfunction) โดยพบอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้

- 1.1. โรคเกรฟส์ ที่มีไทรอยด์สูง (Graves's hyperthyroidism)
- 1.2. โรคไทรอยด์อักเสบชนิดฮัสชิโมโต (Hashimoto thyroiditis)
- 1.3. เจาะเลือดตรวจพบมีแอนติบอดีต่อไทรอยด์ (Thyroid antibodies), thyroid-stimulating hormone-receptor (TSH-R) antibodies, thyroid-binding inhibitory immunoglobulins, thyroid-stimulating immunoglobulins, antimicrosomal antibody.

2. พบอาการดังต่อไปนี้ อย่างใดอย่างหนึ่งหรือ หลายอาการพร้อม ๆ กัน

- 2.1. เปลือกตาเล็กขึ้น อาจเป็นข้างเดียวหรือสองข้าง (eyelid retraction) โดยเฉพาะเปลือกตาเล็กขึ้นมากทางด้านข้าง (temporal flare) ซึ่งอาจพบการหลับตาไม่สนิท (lagophthalmos)
- 2.2. ตาโปน (proptosis) อาจเป็นข้างเดียวหรือสองข้าง
- 2.3. ตาเขชนิดกล้ามเนื้อตาตึงรั้งไว้ (Restrictive strabismus)
- 2.4. พยาธิสภาพที่ประสาทตาจากการถูกกดเบียด (Compressive optic neuropathy)
- 2.5. มีการบวมหรือแดงของเปลือกตาเป็นๆ หายๆ
- 2.6. มีการบวมแดงบริเวณหัวตา (caruncle หรือ plica)

3. พบมีการหนาตัว ใหญ่ขึ้นของกล้ามเนื้อตา จากภาพถ่ายทางรังสี จะพบการใหญ่ของกล้ามเนื้อตาบริเวณตรงกลางของกล้ามเนื้อตา โดยบริเวณที่เป็นเส้นเอ็นบริเวณหัวท้ายของกล้ามเนื้อตาไม่ได้ใหญ่ขึ้น (fusiform enlargement) อาจพบเพียงกล้ามเนื้อตามัดเดียวหรือ หลายมัดดังต่อไปนี้

- 3.1. Inferior rectus muscle
- 3.2. Medial rectus muscle
- 3.3. Superior rectus อาจพบร่วมกับการบวมของ levator muscle
- 3.4. Lateral rectus muscle

การรักษา

การรักษา TED ควรทำควบคู่ไปกับการรักษาภาวะไทรอยด์สูง^{2,4} ถึงแม้การรักษาด้วยยารักษาไทรอยด์สูงจะไม่ผลโดยตรงต่อการรักษา TED แต่ก็ยังมีประโยชน์ทางอ้อมต่อผู้ป่วยที่เป็น TED และถือเป็นการรักษาที่สำคัญในการรักษา TED

การรักษาไทรอยด์สูงด้วย ไอโอดีนรังสี (RAI) อาจทำให้โรค TED เป็นมากขึ้นและโรคแยก⁴ โดยเฉพาะรายที่มีประวัติสูบบุหรีมาก่อนที่จะเป็น TED¹⁷ เพิ่งจะเป็นได้ไม่นาน หลังได้รับการรักษาด้วย ไอโอดีนรังสี(RAI) แล้วเกิดภาวะไทรอยด์ต่ำ^{18,19} และ

ภาวะที่ตรวจพบมีแอนติบอดีต่อ TSH-R สูง²⁰ หากมีภาวะที่กล่าวมาจัดว่าเป็นรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด การแย่งของ TED จากการได้รับไอโอดีนรังสี (RAI) ควรให้การป้องกันด้วยการกินยาสเตียรอยด์^{2, 21} โดยให้ prednisone 0.3-0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักเป็นกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน²²

การตัดต่อมไทรอยด์ (Thyroidectomy) ไม่มีผลต่อการดำเนินโรคหรือ ความรุนแรงของ TED

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญสำหรับ TED คือการสูบบุหรี่²³ ผู้ที่สูบบุหรี่จะมีความรุนแรงของโรคมากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่^{24, 25} โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยไอโอดีนรังสีในรายที่สูบบุหรี่จะพบกันเปลี่ยนแปลงของโรคในทางที่แย่งกว่ารายที่ไม่สูบบุหรี่^{17, 22} การสูบบุหรี่ยังทำให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันได้ผลไม่ดีเมื่อเทียบกับรายที่ไม่ได้สูบบุหรี่ในผู้ป่วย TED²⁶ ดังนั้นควรแนะนำให้หยุดสูบบุหรี่ในผู้ป่วยที่เป็นไทรอยด์เป็นพิษหรือ TED ทุกราย

การรักษา TED ขึ้นกับการดำเนินโรค (activity) และความรุนแรงของโรค (severity) จึงจำเป็นต้องจำแนกแยก severity และ activity ก่อนจึงวางแผนการรักษา

การจำแนกตามความรุนแรง (severity) ตามข้อเสนอแนะของ EUGOGO

1. ความรุนแรงน้อย (Mild)

เป็นกลุ่มที่มีอาการเล็กน้อยไม่รุนแรง ไม่ค่อยมีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน ไม่จำเป็นต้องให้ยากดภูมิคุ้มกันใดใด ไม่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด โดยมีอาการดังต่อไปนี้ไปอย่างใดอย่างหนึ่งหรือ หลายอย่างรวมกัน เปลือกตาเล็กขึ้น (eyelid retraction) น้อยกว่า 2 มิลลิเมตร มีการเปลือกบวมแดงเล็กน้อย เยื่อตาบวมแดงเล็กน้อย ตาโปน น้อยกว่า 3 มิลลิเมตร โดยเทียบกับภาวะปกติ ตามเชื้อชาติ และเพศ ไม่มีหรือไม่พบการเห็นภาพซ้อน (diplopia) และอาจพบกระจกตาเป็นแผลจากการหลับตาไม่สนิท โดยที่ตอบสนองตาจากการใช้น้ำตาเทียมชนิดหยอดดี

2. ความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก (Moderate to severe)

ในระยนี้ยังไม่พบว่าตาบวม แต่มีความรุนแรงถึงขั้นมีผลต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน อาจต้องให้ยากดภูมิคุ้มกัน หากมีการดำเนินโรคที่ยังอยู่ระยะกำเริบ (active) อยู่ หรืออาจได้รับการผ่าตัด หากการดำเนินโรคสงบ (inactive) โดยมีอาการดังต่อไปนี้ไปอย่างใดอย่างหนึ่งหรือ หลายอย่างรวมกัน เปลือกตาเล็กขึ้น (eyelid retraction) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิเมตร มีการเปลือกบวมแดงระดับปานกลางถึงรุนแรง เยื่อตาบวมแดงปานกลางถึงรุนแรง ตาโปน มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิเมตร โดยเทียบกับ ภาวะปกติ ตามเชื้อชาติ และเพศ มีอาการหรือตรวจพบการเห็นภาพซ้อน

3. ความรุนแรงมากจนทำให้มีผลต่อการมองเห็น (Sight-threatening)

เกิดจากเส้นประสาทตาถูกกดเบียดจนการมองเห็นแยลง หรือ กระจกตาเสียหาย (corneal breakdown)

การจำแนกตาม การดำเนินโรค (activity) โดยใช้ Clinical activity score (CAS) กำหนดค่าคะแนนเต็มสำหรับมาในครั้งแรกหรือ เดือนแรก ไว้ที่ 7 คะแนน คือ 7 ข้อแรกใน CAS หากมีคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนถือว่าเป็นระยะกำเริบ (active) และหากเป็นการมาตรวจหลังจากหนึ่งเดือน นับแต่มาครั้งแรกจะมีคะแนนเต็ม 10 คะแนน หากมีคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน ถือเป็นระยะกำเริบ นับคะแนนตามนี้

1. ปวดในเบ้าตา
2. ปวดตาขณะมองขึ้น หรือมองไปด้านข้าง
3. เปลือกตาแดง
4. ตาแดง ระดับตั้งแต่แดงปานกลางขึ้นไป
5. เปลือกตาบวม ระดับตั้งแต่บวมปานกลางขึ้นไป
6. มีการอักเสบของหัวตา (caruncle หรือ plica)
7. เยื่อตาบวม

- สำหรับข้อ 8 ถึง 10 จะใช้ในรายที่มาตรวจซ้ำหลังจาก 1 เดือน
8. ตาโปนเพิ่มขึ้น 2 มิลลิเมตร ภายในเวลา 1 ถึง 3 เดือน
9. การมองเห็นแยลงหนึ่งแถวจากการวัดการมองเห็นภายในเวลา 1 ถึง 3 เดือน
10. กรอกตาที่ใด ๆ ใช้น้อยลง 5 องศา ภายในเวลา 1 ถึง 3 เดือน

การให้การรักษากลุ่มความรุนแรงน้อย (Mild TED) และอยู่ในระยะสงบ (Inactive)

การรักษาในระยนี้ คือการรักษาภาวะไทรอยด์ผิดปกติทั้งไทรอยด์สูงและต่ำร่วมกับการหยุดสูบบุหรี่ ร่วมกับการหยอดน้ำตาเทียม หากจำเป็นต้องให้ไอโอดีนรังสี ก็สามารถให้ได้โดยไม่ต้องให้สเตียรอยด์เพื่อป้องกัน (ตารางที่ 1)

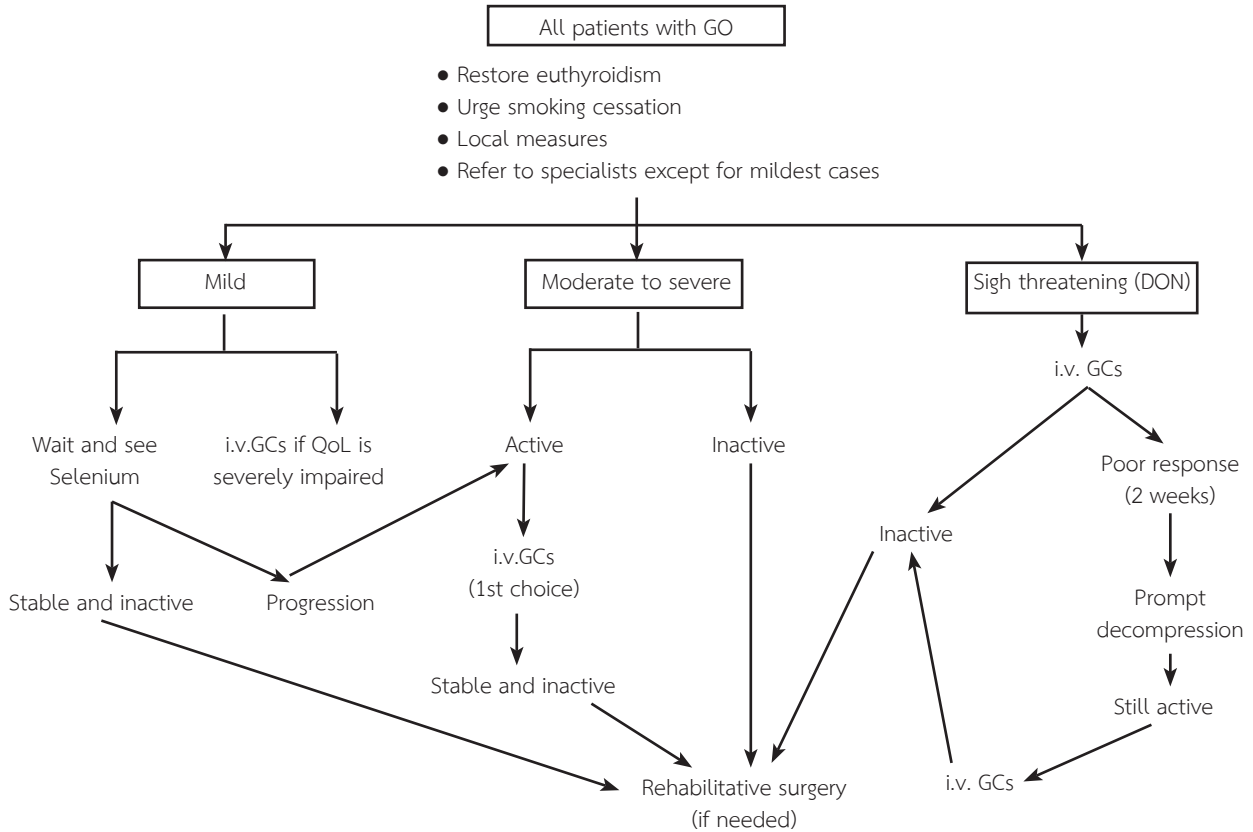
การให้การรักษากลุ่มความรุนแรงน้อย (Mild TED) และอยู่ในระยะกำเริบ (active)

การรักษาภาวะไทรอยด์ผิดปกติทั้งไทรอยด์สูงและต่ำร่วมกับการหยุดสูบบุหรี่ ร่วมกับการหยอดน้ำตาเทียม โดยทั่วไประยนี้ไม่จำเป็นต้องให้สเตียรอยด์ หากจำเป็นต้องให้ไอโอดีนรังสี ควรให้การป้องกันด้วยยากดภูมิคุ้มกันยาสเตียรอยด์^{2, 21} prednisone 0.3-0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักเป็นกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 เดือน²² (ตารางที่ 1)

การให้ยาซีลีเนียม (Selenium) มีการศึกษาในผู้ป่วยไทรอยด์ที่ตาชนิดความรุนแรงน้อยโดยให้ sodium selenite 100 ไมโครกรัมวันละ 2 ครั้งซึ่งมีค่าเท่ากับ 93.6 ไมโครกรัมของซีลีเนียม พบว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้น อาการทางตาลดลง และยังพบว่ากลุ่มที่ได้ซีลีเนียมมีอัตราการเป็น TED ชนิดรุนแรงน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ให้ซีลีเนียมอย่างชัดเจน²⁷ ในระยนี้จึงควรให้ยาซีลีเนียม (รูปที่ 1)

การให้การรักษากลุ่มความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก และอยู่ในระยะกำเริบ (Moderate-to-Severe and Active TED)

การให้การรักษาลำดับแรก (First-Line Treatment) ให้



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดง การให้การรักษ TED ในระยะต่างๆ
ที่มา : Bartalena L, et al.²

methylprednisolone ทางเส้นเลือดโดยให้ขนาด 500 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 6 สัปดาห์ติดต่อกันแล้วให้ต่อด้วย 250 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 6 สัปดาห์ ในรายที่มีความรุนแรงมาก อาจพิจารณาให้ methylprednisolone ขนาดสูงโดยให้ 750 มิลลิกรัม สัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 6 สัปดาห์แล้วตามด้วย 500 มิลลิกรัมสัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน 6

ตารางที่ 1 ตารางแสดง การรักษภาวะไทรอยด์สูงร่วมกับ TED

Degree of severity activity of TED	ATD	RAI	Tx
Mild and inactive	Yes	Yes ¹	Yes
Mild and active	Yes ²	Yes ³	Yes
Moderate-to-severe and inactive	Yes	Yes ¹	Yes
Moderate-severe and active	Yes		No
Sight Threatening	Yes		No

ATD, antithyroid drugs; RAI, radioactive iodine; Tx, total thyroidectomy; TED, Thyroid Eye Disease.

¹ Steroid prophylaxis in selected cases,
² Selenium supplementation for 6 months,
³ Steroid prophylaxis warranted.

ที่มา: George J. Kahaly, et al.⁴

สัปดาห์ รวมขนาดยาทั้งหมดแล้วจะต้องได้ไม่เกิน 8 กรัม มีข้อห้ามในรายที่มีภาวะไวรัสตับอักเสบ มีภาวะการทำงานของตับผิดปกติ โรคทางด้านหัวใจและหลอดเลือด มีโรคทางจิตเวช ควรหลีกเลี่ยงการให้สเตียรอยด์²

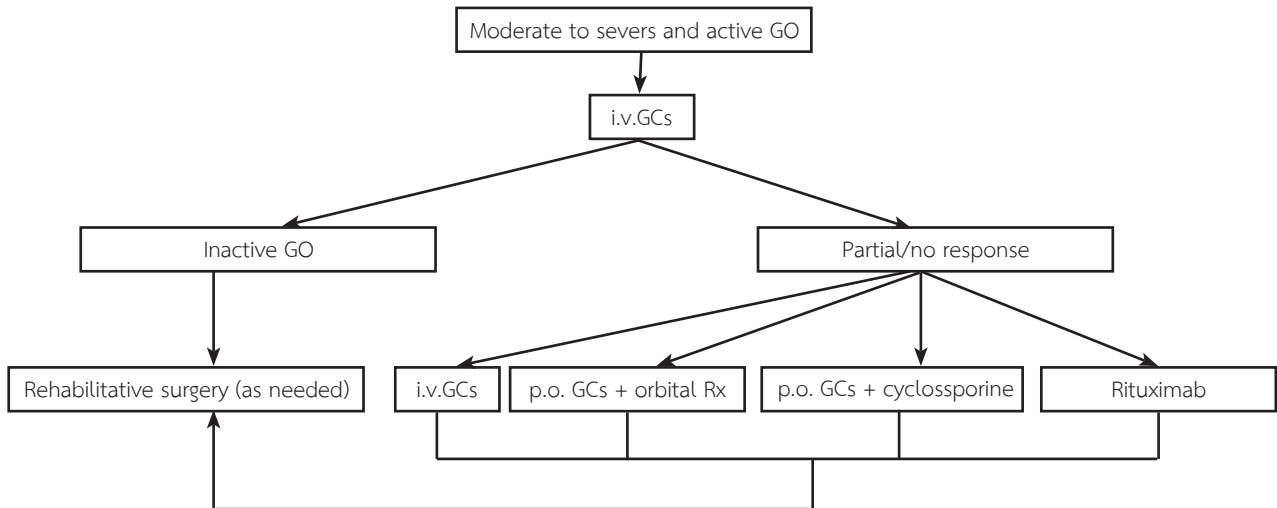
ในระยะนี้ไม่ควรได้รับการรักษาด้วยไอโอดีนรังสี (ตารางที่ 1)

การรักษาลำดับสอง (Second-Line Treatments) ถึงแม้การรักษาด้วย methylprednisolone ส่วนใหญ่จะได้ผลดี แต่ก็มีส่วนน้อยที่ไม่ได้ผลหรือได้ผลเพียงบางส่วน ซึ่งในกลุ่มนี้ การให้ methylprednisolone มีข้อจำกัดที่ให้ขนาดรวมแล้วไม่เกิน 8 กรัม จึงต้องมีรักษาอื่นร่วมด้วย จากรูปที่ 2 แผนภูมิแสดงการให้การรักษในกลุ่มความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ดังนี้

การฉายรังสีไปที่เบ้าตา (Orbital radiotherapy) มีการศึกษาในอดีตแสดงให้เห็นว่าการฉายรังสีไปที่เบ้าตาได้ผลเท่าเทียมกับการกินสเตียรอยด์^{28,29} โดยฉายรังสีให้ได้ขนาดรวม 20 Gy โดยแบ่งฉายรังสี 10 ครั้ง วันละ 1 ครั้ง^{30,31} หรือฉายรังสี 1 Gy สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 20 สัปดาห์^{1,32} การฉายรังสีอาจกระตุ้นให้อาการทางตาเป็นมากขึ้นเล็กน้อย ซึ่งสามารถควบคุมได้โดยการกินสเตียรอยด์ขนาดต่ำ ๆ^{32,33}

การให้ cyclosporine ขนาด 5-7.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก เป็นกิโลกรัมร่วมกับกิน prednisone จะได้ผลดีกว่าการให้กิน prednisone อย่างเดียว^{33,34} และลดโอกาสในการกลับมาเป็นซ้ำ³⁴

Rituximab จัดเป็นยาที่ยังไม่ได้ถูกรับรองให้ใช้ในโรคของ



รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงการให้การรักษาในกลุ่มความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ที่มา : Bartalena L, et al.²

ภูมิคุ้มกัน (off-label in autoimmune disorders) ออกฤทธิ์โดยทำให้ บีเซลล์ ไม่สามารถทำงานได้ ได้เคยมีการศึกษาการให้ Rituximab ในผู้ป่วย TED ความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก และอยู่ระยะกำเริบ (Moderate-to-Severe and Active TED)³⁵⁻³⁷ ได้ผลการรักษาที่ดี การให้ Rituximab เป็นทางเลือกหากการรักษาด้วย methylprednisolone ทางเส้นเลือด ไม่ได้ผล มีข้อพึงระวังคือไม่ควรให้ Rituximab ในรายที่มีแนวโน้มจะเกิด dysthyroid optic neuropathy (DON) เนื่องจากมีรายงานการเกิด DON ในรายที่ได้ Rituximab

การรักษาอื่น ๆ

การฉีดยา triamcinolone acetate (40 mg/ml) เข้าไปรอบ ๆ ดวงตา ช่วยลดการเห็นภาพซ้อน และลดขนาดของกล้ามเนื้อตา^{38, 39} triamcinolone acetate เข้าไปได้เยื่อตาช่วยลดการบวมแดงของเปลือกตา ช่วยลดเปลือกตาลี (retraction)⁴⁰

ส่วนยาอื่น ๆ เช่น azathioprine, ciamexone และ somatostatin analogues ยังไม่มีข้อพิสูจน์ถึงประโยชน์ในการให้ยาดังกล่าวในการรักษา TED

การให้การรักษาในกลุ่มความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก และอยู่ระยะสงบ (Moderate-to-Severe and Inactive TED)

รักษาภาวะไทรอยด์ผิดปกติทั้งไทรอยด์สูงและต่ำร่วมกับการหยุดสูบบุหรี่ ร่วมกับการหยอดน้ำตาเทียม หากจำเป็นต้องให้ไฮโดรคอร์ติซอล ก็สามารถให้ได้โดยไม่จำเป็นต้องให้ สเตียรอยด์เพื่อป้องกัน ถ้าอาการคงที่เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือน พิจารณาให้การรักษาโดยการผ่าตัด หากมีความจำเป็นต้องผ่าตัด

การรักษาโดยการผ่าตัด จะทำในระยะโรคสงบ (Inactive TED) ประกอบด้วย ผ่าตัดลดแรงดันในเบ้าตา (decompression surgery) ผ่าตัดแก้ไขตาเข (strabismus surgery) ผ่าตัดแก้ไขเปลือกตาลี (recession of the lid retractors) และผ่าตัด

เพื่อความสวยงาม (cosmetic periorbital surgeries) การผ่าตัดจะทำหลังจากโรคสงบแล้วไม่น้อยกว่า 6 เดือน หากการผ่าตัดจำเป็นต้องผ่าหลายการผ่าตัด ให้ไล่ลำดับการผ่าตัดจากภายในเบ้าตาออกมา โดยเริ่มจาก ผ่าตัดลดแรงดันในเบ้าตา (decompression surgery) ผ่าตัดแก้ไขตาเข (strabismus surgery) แล้วจึงตามด้วย ผ่าตัดแก้ไขเปลือกตา

ผ่าตัดลดแรงดันในเบ้าตา (decompression surgery) เทคนิคในการผ่าตัด decompression มีหลากหลายเทคนิค วัตถุประสงค์คือการลดแรงดันภายในเบ้าตา (intraorbital pressure) แบ่งเป็นการผ่าโดยเอาไขมันในเบ้าตาออก และการตัดหรือขยายกระดูกเบ้าตา เพื่อเพิ่มพื้นที่ภายในเบ้าตา เช่นการเปิดหรือตัดกระดูกเบ้าตา ทางด้านใน (medial) ด้านข้าง (lateral) หรือ ด้านล่าง (inferior) ผลการผ่าตัดจะลดตาโปน ลดการบวมของเปลือกตา ลดความดันตา ลดอาการปวด ลดภาวะตาเข

ผ่าตัดแก้ไขตาเข (strabismus surgery) วัตถุประสงค์เพื่อรักษาการเห็นภาพซ้อน (diplopia) การผ่าตัดส่วนใหญ่ผ่าตัดที่กล้ามเนื้อเร็กตัสในการกรอกตา (extraocular rectus muscle) มีส่วนน้อยมากที่ต้องผ่า oblique muscles การผ่าตัดสามารถทำได้โดยใช้ยาชาเฉพาะที่ แต่หากการผ่าตัดต้องผ่าตัดกล้ามเนื้อตาหลายมัด ควรพิจารณาการดมยาสลบ

ผ่าตัดแก้ไขเปลือกตา (eyelid Surgery) ผ่าตัดแก้ไขเปลือกตาลี (lid retraction) โดยการถอยร่นของกล้ามเนื้อในการลิ้มตา (recession of the lid retractors) การฉีด Botulinum toxin เป็นหนึ่งในทางเลือกแทนการผ่าตัดแต่ผลของ Botulinum toxin อยู่แค่ชั่วคราว ต้องฉีดซ้ำเมื่อ Botulinum toxin หมดฤทธิ์

การให้การรักษาในกลุ่มความรุนแรงมากจนทำให้มีผลต่อการมองเห็น (Sight-threatening)

ในระยะนี้มีสาเหตุมาจากการที่กระจกตาเป็นแผล (corneal breakdown) หรือ เส้นประสาทตาถูกกด (DON)

ถือเป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องให้การรักษาทันที ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาทันทีอาจสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวร การที่ตาออกมา นอกเบ้าตาเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิดทั้ง DON และ corneal breakdown การรักษา ให้ methylprednisolone ทางเส้นเลือด วันละ 500-1,000 มิลลิกรัม เป็นเวลา 3 วัน อาจให้ติดกัน 3 วัน หรือ เว้นวัน ให้ได้ 3 วันใน 1 สัปดาห์^{40,41} (optic nerve) การผ่าตัด apex decompression จะได้ผลดีกว่าการผ่าตัดเอากระดูกเบ้าตาออก (orbital wall removal)

สรุป

ถึงแม้ TED จะเป็นโรคที่พบได้น้อย และส่วนใหญ่ของ TED จะมีอาการไม่รุนแรงมาก แต่ก็ทำให้คุณภาพชีวิตลดลง ในรายที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง ก็มีผลต่อการมองเห็น บางรายอาจสูญเสียการมองเห็น การให้การวินิจฉัยและรักษาอย่างทันท่วงทีและถูกต้อง เป็นเรื่องสำคัญในการดูแลรักษาโรค TED การป้องกันและการลดโอกาสเกิด TED ชนิดรุนแรง ก็เป็นสิ่งสำคัญไม่แพ้กัน เช่นการงดสูบบุหรี่ การควบคุมภาวะไทรอยด์สูงให้อยู่ในภาวะไทรอยด์ปกติ การให้ซีลีเนียมในรายที่เป็นไม่รุนแรงเพื่อลดความรุนแรง และโอกาสกลับกลายเป็นภาวะที่รุนแรง มียาใหม่ๆ เข้ามาใช้ในการรักษาเช่น Rituximab ในการให้การรักษามีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ถึงแม้ว่าในปัจจุบันการเข้าใจพยาธิกำเนิดของ TED ดีขึ้นกว่าอดีต แต่ก็ยังไม่เข้าใจถึงพยาธิกำเนิดของ TED อย่างถ่องแท้ การศึกษาถึงพยาธิกำเนิดของ TED เป็นสิ่งที่ยังคงดำเนินการศึกษากันต่อไป และเป็นสิ่งที่ท้าทายนักวิจัยในการหาสาเหตุและพยาธิกำเนิด เพื่อให้ได้การรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในระยะ

เอกสารอ้างอิง

1. Bartley GB, Fatourech V, Kadmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. The Incidence of Graves' Ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 511-7.
2. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, J. Kahaly G, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016; 5: 9-26.
3. Laurberg P, Berman DC, Pedersen I, Andersen S, Carlé A. Incidence and Clinical Presentation of Moderate to Severe Graves' Orbitopathy in a Danish Population before and after Iodine Fortification of Salt. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2325-32.
4. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018; 7: 167-86.
5. Karlsson FA, Dahlberg PA, Jansson R, Westermark K, Enoksson P. Importance of tsh receptor activation in the development of severe endocrine ophthalmopathy. *Acta Endocrinologica Supplementum* 1989; 121: 132-41.

6. Carballo MCS, de Sá BPC,, Rocha DRTW, Arbox AK. Pathophysiology of Graves' Ophthalmopathy: A Literature Review. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Disease* 2017; 7: 77-87.
7. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol* 2012; 60: 87-93.
8. Naik VM, Naik MN, Goldberg RA, Smith TJ, Douglas RS. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. *Surv Ophthalmol* 2010; 55: 215-26.
9. Lehmann GM, Feldon SE, Smith TJ, Phipps RP. Immune mechanisms in thyroid eye disease. *Thyroid* 2008; 18: 959-65.
10. Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2010; 20: 777-83.
11. Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22: 385-90.
12. Wiersinga WM. Graves' orbitopathy: Management of difficult cases. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl 2): S150-2.
13. Duntas L. The Evolving Role of Selenium in the Treatment of Graves' Disease and Ophthalmopathy. *J Thyroid Res* 2012; 2012: 736161.
14. Bhuyan AK, Sarma D, Saikia UK. Selenium and the thyroid: A close-knit connection. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(Suppl 2): S354-5.
15. Zhang L, Ji QH, Ruge F, Lane C, Morris D, Tee AR, et al. Reversal of Pathological Features of Graves' Orbitopathy by Activation of Forkhead Transcription Factors, FOXOs. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 114-22.
16. Foster JA. editor. Basic and Clinical Science Course Section 7: Orbit, eyelids, and lacrimal System. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017.
17. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 3700-7.
18. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment. *Eur J Endocrinol* 1994;130:494-7.
19. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5321-3.

20. Kung AW, Yau CC, Cheng A. The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:542-6.
21. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida 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; 95:1333-7.
22. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73-8.
23. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:145-51.
24. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 1989;12:733-7.
25. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993;269:479-82.
26. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:773-6.
27. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011;364:1920-31.
28. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest.* 1991;14:853-60.
29. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:1139-44.
30. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:273-85.
31. Johnson KT, Wittig A, Loesch C, Esser J, Sauerwein W, Eckstein AK. A retrospective study on the efficacy of total absorbed orbital doses of 12, 16 and 20 Gy combined with systemic steroid treatment in patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248:103-9.
32. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:102-8.
33. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest.* 1986;16:415-22.
34. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1989;321:1353-9.
35. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. 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;100:422-31.
36. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Introna M, Rossi S, Bonara P, et al. Small dose of rituximab for Graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:122-4.
37. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:432-41.
38. Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA. Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38:692-7.
39. Ebner R, Devoto MH, Weil D, Bordaberry M, Mir C, Martinez H, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1380-6.
40. Lee SJ, Rim TH, Jang SY, Kim CY, Shin DY, Lee EJ, et al. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251:261-70.
41. Zang S, Ponto KA, Pitz S, Kahaly GJ. Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:876-80.