

甲状腺相关眼病的治疗进展及生活质量研究

梁伊日贵¹, 张春香^{2*}

¹内蒙古民族大学第二临床医学院内分泌科, 内蒙古 呼伦贝尔

²内蒙古林业总医院内分泌科, 内蒙古 呼伦贝尔

收稿日期: 2023年7月4日; 录用日期: 2023年8月1日; 发布日期: 2023年8月8日

摘要

甲状腺相关眼病(TAO)又称Graves眼病(GO), 常见于Graves病, 是一种器官特异性自身免疫性疾病, 是成人最常见的眼眶疾病, 它会导致眼睛鼓胀、复视、视神经受压和视力丧失, 对生活质量有重大影响。TAO的治疗常用糖皮质激素、放疗或手术治疗, 此外, 新型靶向药物逐渐被开发出来, 包括teprotumumab (抗IGF-1R单克隆抗体)和rituximab (抗CD20单克隆抗体)。本文就甲状腺相关眼病治疗进展及生活质量研究进行一简要综述。

关键词

甲状腺相关眼病, 治疗进展, 生活质量

Progress in Treatment and Quality of Life of Thyroid-Associated Ophthalmopathy

Yirigui Liang¹, Chunxiang Zhang^{2*}

¹Department of Endocrinology, The Second Clinical College of Medicine, Inner Mongolia University for Nationalities, Hulun Buir Inner Mongolia

²Department of Endocrinology, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Hulun Buir Inner Mongolia

Received: Jul. 4th, 2023; accepted: Aug. 1st, 2023; published: Aug. 8th, 2023

Abstract

Thyroid associated ophthalmopathy (TAO), also known as Graves' ophthalmopathy (GO), is an organ-specific autoimmune disease commonly seen in Graves' disease. It is the most common orbital disease in adults. Tao causes eye distention, double vision, optic nerve compression and vision

*通讯作者。

loss, which has a significant impact on quality of life. Treatment of TAO is usually treated with glucocorticoids, radiotherapy or surgery, and novel targeted drugs are gradually being developed, including teprotumumab (anti-IGF-1R monoclonal antibody) and rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). This article reviews the progress in treatment and quality of life of thyroid related ophthalmopathy.

Keywords

Thyroid Related Ophthalmopathy, Treatment Progress, Quality of Life

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺相关眼病(TAO), 也称为 Graves 眼病或 Graves 眼眶病, 是一种罕见但使人衰弱的疾病, 涉及疾病活动期眼眶组织的炎症和扩张[1] [2] [3]。它与格雷夫斯病有关, 这是一种导致甲状腺功能亢进的自身免疫性疾病, 约 90%的病例可引起疼痛、眼球突出(眼球突出)、复视(复视)、视神经受压神经, 在严重的情况下, 还会导致视力丧失[1] [2]。TAO 的活动期可能持续 1~3 年, 随后是慢性, 非活动期, 此时炎症似乎消退并且疾病稳定[1] [3]。然而, 包括眼球突出和复视在内的症状可能会持续存在并继续影响生活质量[4] [5]。随着医学模式改变, 生活质量已成为 TAO 患者重要的健康结局指标[6]。TAO 的临床治疗强调以疾病的严重程度和活动性为基础, 采用放射、手术及药物相结合的综合治疗模式[7]。

2. 治疗进展

2.1. 药物治疗

1) 糖皮质激素: 大剂量全身性糖皮质激素常被用作治疗活动性和中度至重 TAO 的一线疗法, 特别是在具有明显炎症体征的个体以及运动障碍和运动障碍高风险的个体中。此外, 它们的给药(剂量为 0.1 至 0.5 mg/kg 体重, 在 6 至 12 周内逐渐减少)被推荐作为甲状腺放射性碘消融术的辅助手段, 以减轻 TED 的恶化或从头发展[1]。但是, 在开始使用糖皮质激素治疗 TED 之前, 应对患者进行风险分层, 包括评估心血管、肝脏和免疫状态。治疗的绝对禁忌症包括显著的心脏病发病率、严重的肝功能障碍或近期病毒性肝炎以及精神疾病; 相对禁忌症包括未控制的糖尿病和高血压[1] [8]。

2) 替妥木单抗(Teprotumumab): 替妥木单抗是一种抑制胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)的单克隆抗体, 是一种新型靶向治疗药。剂量为 8 次静脉输注(起始剂量为 10 mg/kg; 随后为 20 mg/kg) [9]。患有活动性、中度至重度 TAO 的成人的 II 期和 III 期临床试验中, 静脉注射替妥木单抗显著改善了眼球突出反应率和一系列其他 TAO 结果, 包括总体反应率、临床活动评分、复视和疾病特异性生活质量。在停止治疗将近一年后, 大多数患者的临床获益仍然存在。替妥木单抗总体耐受性良好, 大多数不良事件的严重程度为轻度或中度。不良事件包括肌肉痉挛、听力丧失和高血糖等[10]。

3) 利妥昔单抗(rituximab): 利妥昔单抗是一种针对 B 细胞表面表达的 CD20 抗原的嵌合单克隆抗体, 通过耗竭 B 细胞导致免疫抑制。两项双盲、单中心、随机对照试验表明, 就利妥昔单抗对 TAO 的疗效而言, 结果喜忧参半。利妥昔单抗的益处试验证据相互矛盾, 目前尚未解决。副作用包括过敏反应、感

染和癌症[11][12]。目前,它是被认为是近期发病、糖皮质激素耐药、活动性和中度至重度疾病患者的二线治疗,没有甲状腺功能障碍性视神经病变的证据[1]。

4) 环孢素:环孢素是一种免疫抑制剂,可抑制钙调神经磷酸酶,一种蛋白磷酸酶,从而降低T细胞活性和IL-2分泌。在中度至重度TAO中,环孢菌素-口服糖皮质激素联合治疗与环孢菌素或口服糖皮质激素单一疗法相比,改善了临床结果并降低了复发率[13][14]。

5) 托珠单抗:是一种针对白介素6(IL-6)受体的人源化单克隆抗体,可阻碍IL-6的作用,IL-6是一种促炎细胞因子,可通过调节前脂肪细胞促进T细胞和B细胞活化以及眼眶体积扩张[15]。在有限的队列中,静脉内和皮下托珠单抗治疗在临床活动评分和眼球突出方面表现出改善。尽管文献表明该药物可以作为糖皮质激素难治性活动性和中度至重度TAO的二线治疗药物发挥作用,但仍需要概述其有效性和安全性的更多数据[1]。

6) 霉酚酸酯:作为肌苷一磷酸脱氢酶的竞争性和可逆抑制剂,霉酚酸酯会破坏B细胞、T细胞和成纤维细胞的增殖和功能[16]。静脉注射糖皮质激素和霉酚酸酯的联合疗法与糖皮质激素单一疗法相比,在随机对照试验中显示出更高的反应率以及临床体征和生活质量评分的显著改善。此外,联合治疗未能明显增加感染和肝毒性的发生率[17][18][19]。因此,活动性中度至重度眼病的另一种一线治疗选择是静脉注射糖皮质激素和霉酚酸钠(或吗替麦考酚钠)组成的联合治疗[1]。

7) 硫唑嘌呤:硫唑嘌呤的免疫抑制能力归功于抑制嘌呤途径和阻碍细胞增殖。当单独使用时,它在TAO中似乎并不有效。然而,在口服糖皮质激素停药后继续使用时,它可以作为TAO中有效的类固醇保留剂,在这种情况下它已被证明可以减少复发[1]。

2.2. 放射治疗

它在TAO中的假定治疗作用机制是阻碍B和T淋巴细胞、巨噬细胞和眼眶成纤维细胞的功能,以及干扰一氧化氮通路[20]。标准的方案是20 Gy,总疗程为2周,分次提供治疗。但有限的证据表明,在使用长期给药方案(例如20周内每周1 Gy)时,临床反应相似但耐受性更好[21][22]。处于TAO活动期且患有中度至重度或快速进展性疾病的个体已显示出放射治疗的益处。尽管与糖皮质激素联合使用眼眶放疗可能具有更高的疗效,但它也可以单独用于有糖皮质激素禁忌症或有明显副作用的患者。在患有急性压迫性视神经病变的TAO患者中,它可能排除或推迟手术减压的需要[23][24]。辐射引起的视网膜病变虽然罕见,但可能与糖尿病和高血压有关,对于患有这些合并症的活动性TAO患者,应谨慎考虑[25][26]。最后,尽管分析模型估计作为放射治疗并发症的继发性肿瘤形成的终生风险为<1.5%,但对放射治疗接受者的研究未能证明辐射诱发的癌症或与辐射相关的癌症在统计学上显著增加死亡率[23]。尽管如此,年轻患者通常避免使用放射治疗,以尽量减少理论上的致癌性[1]。

2.3. 手术治疗

1) 眼眶减压:眼眶减压术的适应症包括压迫性或充血性视神经病变和伴有或不伴有角膜代偿失调的眼球突出[27]。眼眶减压的目标是通过加宽骨性眼眶和/或去除过多的眼眶脂肪来扩大眼眶空间[28]。轨道减压有多种技术方法。减压可能涉及脂肪去除,或底部、内壁、下内侧复合体或侧壁的骨性眶内减压或这些的组合。眼眶减压通常可有效减少眼球突出,预期结果为减少3~5毫米[17]。副作用和并发症很常见,眼眶减压术应保留用于更严重的病例。新发复视和眼睑位置异常的发生率取决于减压的解剖方法。一般来说,减压后约30%的患者会出现新的或恶化的复视[29]。

2) 斜视手术:如果有指征,斜视手术通常在眼眶减压后TAO的非活动期进行[28],用于有症状的双眼复视和斜视患者。如果患者否认复视、有不稳定斜视或正在等待眼眶减压手术,建议进行观察[30]。

TAO 中斜视手术的目标是最大化单双眼视力, 理想情况下是在初级和下眼中实现单双眼视力[27]。重要的是要告知患者, 单双眼视力通常无法在所有注视方向上实现[28]。接受斜视手术的患者应被告知, 他们可能会在手术后经历眼睑收缩的恶化, 即使已尽一切努力从眼睑牵开器上分离直肌[27]。斜视手术后不常见的术后并发症包括肌肉滑脱和丢失、肌肉嵌顿、眼周感染等[31]。

3) 眼睑手术: 眼睑手术通常要等到 TED 表现出稳定性和不活动(通常至少 6 个月)。手术通常在眼眶减压和斜视手术后对 TAO 患者进行[32]。眼睑收缩修复可以改善角膜暴露, 减少甲状腺凝视外观, 并掩盖少量眼球突出[27]。TAO 患者也可能发生脂肪脱垂和皮肤松弛症, 可能也需要眼睑成形术[32]。

3. 生活质量评估

TAO 对生活质量有重大的负面影响。功能受损可能会对日常活动(阅读、驾驶、计算机工作和看电视)产生负面影响, 并导致干眼症、畏光和眼眶后疼痛[33]。外表的改变可能导致社会心理障碍[34] [35] [36]。一般来说, 对生活质量的负面影响与活动和严重程度相关, 并且可能持续多年[37]。TAO 对 QOL 的影响还取决于每个患者的特定文化和心理社会环境, 并且是影响治疗决策的重要参数。此外, 建议的治疗选择的风险收益比应充分涵盖疾病对患者生活质量的影响。正如我们所见, 一般的 QOL 工具已被证明无法有效地将 TAO 特定疾病的严重程度测量到足以用于临床评估或科学研究的水平。因此, 创建 TAO 专用 QOL 工具成为现代医学的必需品。

3.1. Graves 眼病的生活质量(GO-QOL)

第一个特定疾病的 TAO 相关 QOL 问卷是, GO-QOL, 于 1998 年发布[33], 是被广泛使用和验证[33]。GO-QOL 包含 16 个项目, 分为 2 类: 1) TAO 对视觉功能的影响: 用李克特三分量表(未受损、轻微受损、严重受损)指出受损程度。2) TAO 外貌的社会心理影响: 用三点李克特量表(强烈, 一点, 或没有)指出影响。排除甲状腺功能异常的患者。对于这两个量表, 8 个问题的分数被总结并转换为 0~100, 0 表示最差的健康状态, 100 表示最佳的健康状态[33], 得分越高表明病人生活质量越好。GO-QOL 的标准有效性和纵向有效性都已被广泛记录。在轻度到重度 TAO 中, 多个国家的治疗研究表明, GO-QOL 的视觉功能和外观分量表评分能够显示治疗成功后的改善[38] [39] [40]。

3.2. Graves 眼病生活质量量表(GO-QLS)

Graves 眼病生活质量量表是从 4 种不同类型的问卷中收集的 105 个问题构成, 包括: 1) 总体和精神健康有关的生活质量问题(SF-12); 2) 自我感知和社会功能(根据针对皮肤病的生活质量调查表(DSQL)改编); 3) 通用视觉功能(51 项 NEI-VFQ); 4) 特定于 Graves 眼病的视觉功能。使用缩放比例和其他统计技术, 将 105 个问题配对成对 TAO 具有最高辨别能力的 9 项问卷[41]。GO-QLS 与 TAO 严重程度表现出良好的相关性。然而, 19%的患者在第一次尝试时感到困惑, 12%第二次尝试。故需要更多数据来确定其可靠性、标准有效性、对不同人群的普遍性以及该工具的纵向有效性[42]。

3.3. 甲状腺眼病的生活质量(TED-QOL)

TED-QOL 与 GO-QOL 或 GO-QLS 不同, GO-QOL 或 GO-QLS 的问卷是从其他与健康相关的 QOL 问卷中衍生而来的, 而该问卷不是从其他问卷中衍生而来的。有 3 项措施: 总体生活质量(0~10); 日常工作能力(0~10); 外貌满意度(0~10), 其中 0 表示没有干扰, 10 表示完全干扰。TED-QOL 项目报告为 3 个单项目得分, 没有综合得分。TED-QOL 快速、易于理解、易于完成, 易于评分和分析, 与较长建立的问卷具有相似的效度和测试信度[42]。

4. 结论

TAO 是一种复杂的自身免疫性疾病, 其特征是眶周和眼眶的毁容和功能障碍, 导致眼球突出、眼周水肿、限制性斜视、眼睑退缩等。尽管手术在紧急压迫性视神经病变和慢性康复中起着至关重要的作用, 但有效的药物治疗仍在不断扩展和发展, 现在已成为活动性中重度 TAO 的主要治疗方法。从广泛的研究和临床经验中可看出, TAO 对 QOL 有重大影响。这些年来取得了重大进展, 并且制定了 TAO 特定的 QOL 措施, GO-QOL 是研究最广泛的, GO-QLS 与基线疾病严重程度的相关性最好, TED-QOL 是最容易完成的, 每个都有一些优点和一些缺点。鉴于在人群中 GO-QOL 问卷的有效性, 可靠性和文化适用性, 已成为最佳选择, 用于临床研究和学术环境。

参考文献

- [1] Bartalena, L., Kahaly, G.J., Baldeschi, L., Dayan, C.M., Eckstein, A., Marcocci, C., *et al.* (2021) The 2021 European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Graves' Orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*, **185**, G43-G67.
- [2] Ross, D.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., Greenlee, M.C., Laurberg, P., Maia, A.L., *et al.* (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, **26**, 1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- [3] Patel, A., Yang, H. and Douglas, R.S. (2019) A New Era in the Treatment of Thyroid Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology*, **208**, 281-288. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.07.021>
- [4] Cockerham, K.P., Padnick-Silver, L., Stuetz, N., Francis-Sedlak, M. and Holt, R.J. (2021) Quality of Life in Patients with Chronic Thyroid Eye Disease in the United States. *Ophthalmology and Therapy*, **10**, 975-987. <https://doi.org/10.1007/s40123-021-00385-8>
- [5] Wang, Y., Padnick-Silver, L., Francis-Sedlak, M., Holt, R.J., Foley, C. and Douglas, R.S. (2022) Inflammatory and Non-inflammatory Thyroid Eye Disease: Comparison of Disease Signs, Symptoms, and Quality of Life in Patients in the United States. *Endocrine Practice*, **28**, 842-846. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.06.003>
- [6] 税宇萍, 冯先琼, 曾继红, 等. 甲状腺相关眼病病人生活质量研究进展[J]. 护理研究, 2021, 35(2): 273-276.
- [7] 王星, 叶慧菁, 杨华胜. 甲状腺相关眼病的非手术治疗现状及研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(8): 1288-1292.
- [8] Bartalena, L., Baldeschi, L., Boboridis, K., Eckstein, A., Kahaly, G.J., Marcocci, C., *et al.* (2016) The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *European Thyroid Journal*, **5**, 9-26. <https://doi.org/10.1159/000443828>
- [9] Douglas, R.S., Kahaly, G.J., Patel, A., Sile, S., Thompson, E.H.Z., Perdok, R., *et al.* (2020) Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 341-352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>
- [10] Nie, T. and Lamb, Y.N. (2022) Teprotumumab: A Review in Thyroid Eye Disease. *Drugs*, **82**, 1663-1670. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01804-1>
- [11] Stan, M.N., Garrity, J.A., Carranza Leon, B.G., Prabin, T., Bradley, E.A. and Bahn, R.S. (2015) Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients with Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 432-441. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2572>
- [12] Salvi, M., Vannucchi, G., Currò, N., Campi, I., Covelli, D., Dazzi, D., *et al.* (2015) Efficacy of B-Cell Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 422-431. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3014>
- [13] Kahaly, G., Schrezenmeir, J., Krause, U., Schweikert, B., Meuer, S., Muller, W., *et al.* (1986) Cyclosporin and Prednisone v. Prednisone in Treatment of Graves' Ophthalmopathy: A Controlled, Randomized and Prospective Study. *European Journal of Clinical Investigation*, **16**, 415-422. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1986.tb01016.x>
- [14] Prummel, M.F., Mourits, M.P., Berghout, A., Krenning, E.P., van der Gaag, R., Koornneef, L. and Wiersinga, W.M. (1989) Prednisone and Cyclosporine in the Treatment of Severe Graves' Ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*, **321**, 1353-1359. <https://doi.org/10.1056/NEJM198911163212002>
- [15] Hamed Azzam, S., Kang, S., Salvi, M. and Ezra, D.G. (2018) Tocilizumab for Thyroid Eye Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **11**, CD012984. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012984.pub2>

- [16] Allison, A.C. and Eugui, E.M. (2000) Mycophenolate Mofetil and Its Mechanisms of Action. *Immunopharmacology*, **47**, 85-118. [https://doi.org/10.1016/S0162-3109\(00\)00188-0](https://doi.org/10.1016/S0162-3109(00)00188-0)
- [17] Ye, X., Bo, X., Hu, X., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Patients with Active Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy [Retracted in: *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 May, 98(5): 743]. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **86**, 247-255. <https://doi.org/10.1111/cen.13170>
- [18] Kahaly, G.J., Riedl, M., König, J., Pitz, S., Ponto, K., Diana, T., *et al.* (2018) Mycophenolate plus Methylprednisolone versus Methylprednisolone Alone in Active, Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy (MINGO): A Randomised, Observer-Masked, Multicentre Trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 287-298. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30020-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30020-2)
- [19] Lee, A.C.H., Riedl, M., Frommer, L., Diana, T. and Kahaly, G.J. (2020) Systemic Safety Analysis of Mycophenolate in Graves' Orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*, **43**, 767-777. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01161-z>
- [20] Dolman, P.J. and Rath, S. (2012) Orbital Radiotherapy for Thyroid Eye Disease. *Current Opinion in Ophthalmology*, **23**, 427-432. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e3283560b2b>
- [21] Johnson, K.T., Wittig, A., Loesch, C., Esser, J., Sauerwein, W. and Eckstein, A.K. (2010) 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. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **248**, 103-109. <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1214-3>
- [22] Kahaly, G.J., Rösler, H.P., Pitz, S. and Hommel, G. (2000) Low- versus High-Dose Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: A Randomized, Single Blind Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **85**, 102-108. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6257>
- [23] Godfrey, K.J. and Kazim, M. (2018) Radiotherapy for Active Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, **34**, S98-S104. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001074>
- [24] Sobel, R.K., Aakalu, V.K., Vagefi, M.R., Foster, J.A., Tao, J.P., *et al.* (2022) Orbital Radiation for Thyroid Eye Disease: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, **129**, 450-455. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.10.025>
- [25] Marcocci, C., Bartalena, L., Rocchi, R., Marinò, M., Menconi, F., Morabito, E., *et al.* (2003) Long-Term Safety of Orbital Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**, 3561-3566. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030260>
- [26] Wakelkamp, I.M., Tan, H., Saeed, P., Schlingemann, R.O., Verbraak, F.D., Blank, L.E., Prummel, M.F. and Wiersinga, W.M. (2004) Orbital Irradiation for Graves' Ophthalmopathy: Is It Safe? A Long-Term Follow-Up Study. *Ophthalmology*, **111**, 1557-1562. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.12.054>
- [27] Dagi, L.R., Elliott, A.T., Roper-Hall, G. and Cruz, O.A. (2010) Thyroid Eye Disease: Honing Your Skills to Improve Outcomes. *Journal of AAPOS*, **14**, 425-431. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2010.07.005>
- [28] Naik, M.N., Nair, A.G., Gupta, A. and Kamal, S. (2015) Minimally Invasive Surgery for Thyroid Eye Disease. *Indian Journal of Ophthalmology*, **63**, 847-853. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.171967>
- [29] Goh, M.S. and McNab, A.A. (2005) Orbital Decompression in Graves' Orbitopathy: Efficacy and Safety. *Internal Medicine Journal*, **35**, 586-591. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2005.00933.x>
- [30] Schotthoefler, E.O. and Wallace, D.K. (2007) Strabismus Associated with Thyroid Eye Disease. *Current Opinion in Ophthalmology*, **18**, 361-365. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32827038f2>
- [31] Wan, M.J. and Hunter, D.G. (2014) Complications of Strabismus Surgery: Incidence and Risk Factors. *Seminars in Ophthalmology*, **29**, 421-428. <https://doi.org/10.3109/08820538.2014.959190>
- [32] Bothun, E.D., Scheurer, R.A., Harrison, A.R. and Lee, M.S. (2009) Update on Thyroid Eye Disease and Management. *Clinical Ophthalmology*, **3**, 543-551. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S5228>
- [33] Terwee, C.B., Gerding, M.N., Dekker, F.W., Prummel, M.F. and Wiersinga, W.M. (1998) Development of a Disease Specific Quality of Life Questionnaire for Patients with Graves' Ophthalmopathy: The GO-QOL. *British Journal of Ophthalmology*, **82**, 773-779. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.7.773>
- [34] Gerding, M.N., Terwee, C.B., Dekker, F.W., Koornneef, L., Prummel, M.F. and Wiersinga, W.M. (1997) Quality of Life in Patients with Graves' Ophthalmopathy Is Markedly Decreased: Measurement by the Medical Outcomes Study Instrument. *Thyroid*, **7**, 885-889. <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.885>
- [35] Estcourt, S., Hickey, J., Perros, P., Dayan, C. and Vaidya, B. (2009) The Patient Experience of Services for Thyroid Eye Disease in the United Kingdom: Results of a Nationwide Survey. *European Journal of Endocrinology*, **161**, 483-487. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0383>
- [36] Farid, M., Roch-Levecq, A.C., Levi, L., Brody, B.L., Granet, D.B. and Kikkawa, D.O. (2005) Psychological Distur-

- bance in Graves Ophthalmopathy. *Archives of Ophthalmology*, **123**, 491-496. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.4.491>
- [37] Wang, Y., Sharma, A., Padnick-Silver, L., Francis-Sedlak, M., Holt, R.J., Foley, C., Massry, G. and Douglas, R.S. (2021) Physician-Perceived Impact of Thyroid Eye Disease on Patient Quality of Life in the United States. *Ophthalmology and Therapy*, **10**, 75-87. <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00318-x>
- [38] Marcocci, C., Kahaly, G.J., Krassas, G.E., Bartalena, L., Prummel, M., Stahl, M., *et al.* (2011) Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 1920-1931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012985>
- [39] Kashkouli, M.B., Heidari, I., Pakdel, F., Jam, S., Honarbakhsh, Y. and Mirramandehi, B. (2011) Change in Quality of Life after Medical and Surgical Treatment of Graves' Ophthalmopathy. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, **18**, 42-47. <https://doi.org/10.4103/0974-9233.75884>
- [40] Terwee, C.B., Dekker, F.W., Mourits, M.P., Gerding, M.N., Baldeschi, L., Kalmann, R., *et al.* (2001) Interpretation and Validity of Changes in Scores on the Graves' Ophthalmopathy Quality of Life Questionnaire (GO-QOL) after Different Treatments. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **54**, 391-398. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01241.x>
- [41] Yeatts, R.P. (2005) Quality of Life in Patients with Graves Ophthalmopathy. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, **103**, 368-411.
- [42] Fayers, T. and Dolman, P.J. (2011) Validity and Reliability of the TED-QOL: A New Three-Item Questionnaire to Assess Quality of Life in Thyroid Eye Disease. *British Journal of Ophthalmology*, **95**, 1670-1674. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300487>