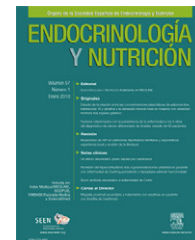




# ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

[www.elsevier.es/endo](http://www.elsevier.es/endo)



## ORIGINAL

## Evaluación de la efectividad del tratamiento con glucocorticoides intravenosos en la oftalmopatía de Graves

María Rosa Alhambra Expósito\*, María Ángeles Gálvez Moreno, Paloma Moreno Moreno, Inmaculada Prior Sánchez, Concepción Muñoz Jiménez y Pedro Benito López

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido el 5 de junio de 2012; aceptado el 3 de septiembre de 2012  
Disponibile en Internet el 22 de noviembre de 2012

### PALABRAS CLAVE

Oftalmopatía de Graves;  
Glucocorticoides intravenosos;  
Efectos adversos

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la efectividad del protocolo de tratamiento intermitente con glucocorticoides a altas dosis por vía intravenosa (i.v.) en la oftalmopatía de Graves (OG) moderada-grave del Hospital Reina Sofía.

**Material y métodos:** Se incluyeron los pacientes con OG tratados con glucocorticoides i.v. en nuestro servicio desde agosto de 2007 a agosto de 2011. Se administró prednisolona i.v. en dosis de 7,5 mg/kg/d 2 d alternos durante 6 semanas alternas y mitad de la dosis durante 6 semanas más.

**Resultados:** Analizamos 18 pacientes (83,3% mujeres) con una edad media de  $43 \pm 11$  años. Cuatro eran fumadores, 5 habían dejado el hábito y el resto nunca habían fumado. El 66,7% presentaban hipertiroidismo por enfermedad de Graves, de los cuales el 41,6% habían recibido radioyodo. La respuesta al tratamiento fue buena en el 72,2%, parcial en 11,1% y mala en 16,7%. En 5 aparecieron efectos secundarios leves. Antes del tratamiento el 83,3% presentaron diplopía, el 33,3% retracción palpebral, el 72,2% dolor ocular y el 44,4% exoftalmos. Después del tratamiento solo el 33,3% continuaron con diplopía ( $p=0,004$ ), el 5,6% con retracción palpebral ( $p=0,063$ ), el 16,7% con dolor ocular ( $p=0,002$ ) y el 11,1% con exoftalmos ( $p=0,031$ ). El 22,2% precisaron radioterapia. La respuesta al tratamiento no se asoció a la enfermedad de base ( $p=0,866$ ) al haber recibido radioyodo previo como tratamiento del hipertiroidismo ( $p=0,447$ ) o al ser fumador ( $p=0,368$ ).

**Conclusiones:** El tratamiento con glucocorticoides i.v. en la oftalmopatía tiroidea reduce significativamente la diplopía, el dolor ocular y el exoftalmos. Los efectos secundarios son leves y poco frecuentes. La respuesta al tratamiento es independiente de la enfermedad de base, de haber recibido radioyodo y de ser fumador.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mralhambra@hotmail.com](mailto:mralhambra@hotmail.com) (M.R. Alhambra Expósito).

**KEYWORDS**

Graves' ophthalmopathy;  
Methylprednisolone;  
Adverse effects

**Clinical efficacy of intravenous glucocorticoid treatment in Graves' ophthalmopathy****Abstract**

**Objective:** To assess the efficacy of intermittent, high-dose treatment with intravenous glucocorticoids (IV GCs) in moderate to severe Graves' ophthalmopathy (GO).

**Materials and methods:** Patients with GO treated with IV GCs from August 2007 to August 2011 at the Endocrinology Department of Reina Sofía Hospital were enrolled into the study. IV pulse prednisolone (7.5 mg/kg/day) was administered twice weekly every two weeks for 6 weeks, and at half the dose for 6 additional weeks.

**Results:** Eighteen patients (mean age, 43+/-11 years) with moderate to severe GO were analyzed (83.3% females). Four were active smokers, five former smokers, and the rest had never smoked. Hyperthyroidism due to Graves' disease was found in 66.7% of patients, 41.6% of whom had received radioiodine therapy. Response to treatment was satisfactory in 72.2%, partial in 11.1%, and poor in 16.7%. Mild side effects were reported by 5 patients. Before treatment, 83.3% had diplopia, 33.3% eyelid retraction, 72.2% eye pain, and 44.4% exophthalmos. After treatment, only 33.3% had diplopia ( $P = .004$ ), 5.6% eyelid retraction ( $P = .063$ ), 16.7% eye pain ( $P = .002$ ), and 11.1% exophthalmos ( $P = .031$ ). Response to treatment was not related to the underlying disease ( $P = .866$ ), prior radioiodine treatment ( $P = .447$ ), or smoking status ( $P = .368$ ). **Conclusions:** Intravenous glucocorticoid therapy decreased activity in patients with moderate to severe active GO, with major improvement occurring in diplopia, eye pain, and exophthalmos. Side effects were mild and uncommon. Treatment response was independent from the underlying disease, prior radioiodine treatment, or smoking status.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La oftalmopatía de Graves (OG) es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad autoinmunitaria del tiroides. No siempre aparece en pacientes hipertiroides. Hasta un 10% de los afectados son pacientes eutiroideos y/o hipotiroideos<sup>1</sup>.

La OG es una enfermedad rara. Ocurre en el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves, aunque solo es clínicamente relevante en el 20-30% de los pacientes, de los cuales solo el 5% presentan pérdida de visión.

La etiopatogenia de la OG no se conoce bien y múltiples estudios han demostrado niveles elevados de anticuerpos antireceptor de TSH (TSI) en la órbita de pacientes con OG. Probablemente la autoinmunidad está mediada por linfocitos T autorreactivos que reaccionan contra uno o varios antígenos presentados en el tiroides y en la órbita (receptores de TSH o receptores del factor de crecimiento insulinoide de tipo I, [IGF-I]), lo que pone en marcha una cascada que incluye la secreción de distintas citocinas que estimulan la proliferación de fibroblastos orbitarios, la expansión del tejido adiposo y la secreción de glicosaminoglicanos hidrófilos por los fibroblastos. Los linfocitos B también están implicados. Actúan como células presentadoras de antígenos y productoras de autoanticuerpos. Los factores genéticos no se conocen. Todas estas alteraciones moleculares incrementan el contenido orbitario, lo que justifica muchos de los síntomas de la OG, tales como exoftalmos, diplopía por disfunción de la musculatura extraocular, cambios estéticos y compresión del nervio óptico.

La progresión de la OG está influida por factores ambientales potencialmente controlables como el tabaco, la función tiroidea y las distintas modalidades de tratamiento<sup>1</sup>.

El tratamiento específico de la OG depende tanto del grado de actividad (tabla 1) como de la gravedad (tabla 2)

de la enfermedad<sup>2,3</sup>. La OG grave que compromete la visión precisa una intervención urgente, ya sea cirugía o glucocorticoides i.v. En la moderada-grave están indicados los glucocorticoides si la enfermedad está activa o la intervención quirúrgica si está inactiva. Y en la leve solo son precisas medidas locales.

El objetivo del tratamiento con glucocorticoides en la OG es disminuir la inflamación y la congestión en la órbita. Los glucocorticoides sistémicos mejoran los síntomas de la OG y la calidad de vida. Son efectivos siempre que se comience el tratamiento en fases precoces de la enfermedad activa, siendo la respuesta a dicho tratamiento inversamente proporcional al tiempo de duración de la enfermedad. En la OG los glucocorticoides i.v. han demostrado ser seguros y efectivos y presentan una menor tasa de recurrencia y menos efectos secundarios que los glucocorticoides por vía oral<sup>1,2</sup>.

Nuestro objetivo es evaluar la efectividad del protocolo de tratamiento intermitente con corticoides a altas dosis por vía i.v. en la OG moderada-grave en el Hospital Universitario Reina Sofía (con base en el protocolo *European Group on Grave's Orbitopathy* [EUGOGO])<sup>3</sup>.

**Tabla 1** Índice de actividad de la oftalmopatía de Graves. La presencia de 3 o más síntomas indica una enfermedad activa

|                                    |
|------------------------------------|
| Dolor retrobulbar espontáneo       |
| Dolor con los movimientos oculares |
| Eritema palpebral                  |
| Inyección conjuntival              |
| Quemosis                           |
| Tumefacción de la carúncula        |
| Edema o tumefacción palpebral      |

Fuente: Bartalena L y Tanda ML<sup>1</sup>.

**Tabla 2** Clasificación de la gravedad de la oftalmopatía de Graves según los criterios EUGOGO

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>GRAVE:</b> (compromiso de la visión): neuropatía óptica distiroidea y/o lesión corneal. Precisa intervención urgente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>MODERADA-GRAVE:</b> pacientes sin oftalmopatía grave pero con enfermedad ocular que afecte a la vida diaria tanto como que justifique el riesgo de inmunosupresión (si la enfermedad está activa) o de intervención quirúrgica (si está inactiva). Tienen uno o más de los siguientes síntomas: retracción palpebral > 2 mm, exoftalmos $\geq 3$ mm por encima del esperado para su sexo y edad, diplopía continua o transitoria y afectación moderada-grave de los tejidos blandos. |
| <b>LEVE:</b> aquellos pacientes con OG con un mínimo impacto en su vida diaria que no justifique el tratamiento inmunosupresor o quirúrgico. Presentan uno o más de los siguientes síntomas: retracción palpebral < 2 mm, exoftalmos < 3 mm por encima del esperado para su sexo y edad, diplopía transitoria o sin diplopía, afectación leve de los tejidos blandos o molestias corneales que responden a lubricantes.                                                                 |

Fuente: Bartalena L et al.<sup>3</sup>.

## Material y métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes tratados con glucocorticoides i.v. en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) desde agosto de 2007 hasta agosto de 2011 con OG moderada-grave activa según los criterios del EUGOGO de 2008<sup>3</sup>. Es decir, pacientes sin oftalmopatía grave pero con una enfermedad ocular que afecte a la vida diaria tanto que justifique el riesgo de inmunosupresión si la enfermedad está activa (índice de actividad clínica [CAS]  $\geq$  de 3 sobre 7).

El protocolo de tratamiento se realiza en 2 fases. En la primera fase se administran 7,5 mg/kg de peso de prednisona diluidos en 250 ml de suero fisiológico en 90 min 2 d a

la semana durante 6 semanas alternas. En la fase 2, a partir de la séptima semana, se administra la mitad de la dosis (3,5 mg/kg de peso) en 2 d alternos durante otras 6 semanas alternas. Un ejemplo se muestra en la [tabla 3](#)<sup>4,5</sup>. Se realiza un control analítico con bioquímica que incluye glucosa, iones, transaminasas, función renal y hormonas tiroideas cada 2 semanas. Antes y después de administrar la medicación se toma la tensión arterial. En pacientes afectados de diabetes mellitus se intensifica el control de la glucemia capilar y se ajusta la pauta de insulina en el caso de que fuera necesario.

Antes de iniciar el tratamiento el paciente firma el consentimiento informado.

Se recogieron variables demográficas (sexo y edad), la causa de la OG y los factores de riesgo de OG (tabaquismo, tratamiento con radioyodo y función tiroidea). Se comparó la presencia de síntomas antes y después del tratamiento con glucocorticoides i.v. (dolor ocular, exoftalmos, retracción palpebral y diplopía) y la respuesta al tratamiento global subjetiva tanto por parte del paciente como por el endocrinólogo debido a que muchos de los pacientes no habían sido valorados por el Servicio de Oftalmología en el momento de la revisión. También recogimos la asociación con la radioterapia y la presencia o no de efectos secundarios. Estudiamos la asociación entre el tabaquismo, haber recibido radioyodo previamente como tratamiento de su hipertiroidismo y la causa de la enfermedad, es decir, la enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto, y la respuesta al tratamiento con glucocorticoides i.v.

En el análisis estadístico realizado con SPSS se obtuvieron los estadísticos chi-cuadrado para tablas de contingencia y el test de Mc-Nemar para la comparación antes y después de las manifestaciones clínicas. Se consideró la  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

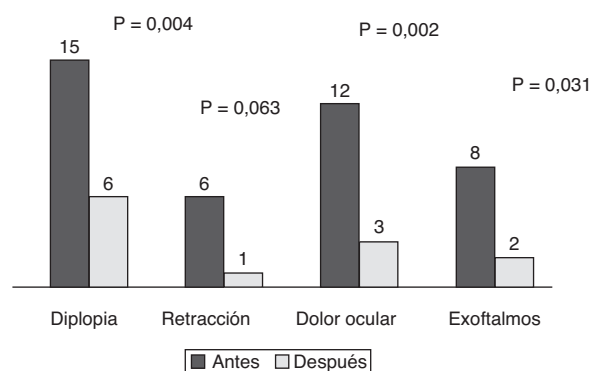
## Resultados

Analizamos 18 pacientes, de los cuales el 83,3% eran mujeres con una edad media de  $43,17 \pm 11,12$  años. El 66,7% (12 pacientes) presentaban hipertiroidismo por enfermedad

**Tabla 3** Protocolo de tratamiento

| Semana | Lunes | Martes    | Miércoles | Jueves    | Viernes |
|--------|-------|-----------|-----------|-----------|---------|
| 1      |       | 7,5 mg/kg |           | 7,5 mg/kg |         |
| 2      |       |           |           |           |         |
| 3      |       | 7,5 mg/kg |           | 7,5 mg/kg |         |
| 4      |       |           |           |           |         |
| 5      |       | 7,5 mg/kg |           | 7,5 mg/kg |         |
| 6      |       |           |           |           |         |
| 7      |       | 3,5 mg/kg |           | 3,5 mg/kg |         |
| 8      |       |           |           |           |         |
| 9      |       | 3,5 mg/kg |           | 3,5 mg/kg |         |
| 10     |       |           |           |           |         |
| 11     |       | 3,5 mg/kg |           | 3,5 mg/kg |         |
| 12     |       |           |           |           |         |

Se realiza en 2 fases: en la primera fase se administran 7,5 mg/kg de peso de prednisona 2 d a la semana durante 6 semanas alternas. En la fase 2, a partir de la séptima semana, se administra la mitad de la dosis (3,5 mg/kg de peso) en 2 d alternos durante otras 6 semanas alternas.



**Figura 1** Frecuencia de síntomas antes-después del tratamiento con glucocorticoides iv (en valor absoluto).

de Graves y el resto (6 pacientes) tenían un hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto. De los pacientes con hipertiroidismo, 5 habían recibido tratamiento con radioyodo (41,6%), 4 de ellos eran fumadores activos, 5 habían dejado el hábito tabáquico en los 4 meses previos al inicio del tratamiento y el resto nunca habían fumado.

Al inicio del tratamiento 15 pacientes presentaban diplopía continua o transitoria, 6 retracción palpebral, 12 dolor ocular (retrobulbar espontáneo o con los movimientos oculares) y 8 de ellos exoftalmos ( $\geq 3$  mm por encima del esperado para su sexo y edad). En la figura 1 se muestra la presencia de síntomas antes y después del tratamiento. La desaparición de los síntomas es significativa en todos los casos, excepto en la retracción palpebral ( $p = 0,063$ ).

La respuesta al tratamiento fue buena en el 72,2% de los pacientes (desaparición de al menos 3 de los 4 síntomas estudiados), parcial en el 11,1% (desaparición de al menos 2 de los 5 síntomas referidos) y mala en el 16,7%. En 5 de ellos (27,8%) aparecieron efectos secundarios leves (tabla 4) y solo en un caso retiramos el tratamiento por presentar taquicardia e hipertensión arterial sin que hubieran mejorado sus síntomas a las 2 semanas de haberlo comenzado.

El 22,2% precisó radioterapia retroorbitaria posterior al tratamiento o durante la administración de corticoides por mejoría parcial o empeoramiento al descender o suspender los corticoides.

La respuesta al tratamiento no se asoció al tabaquismo ( $p = 0,368$ ), a la enfermedad de base (Graves frente a Hashimoto;  $p = 0,866$ ) o al tratamiento previo con radioyodo ( $p = 0,447$ ); tampoco se asoció con haber recibido radioterapia ( $p = 0,226$ ).

**Tabla 4** Efectos secundarios tras el tratamiento con glucocorticoides intravenosos

| Efecto secundario                      | Frecuencia |
|----------------------------------------|------------|
| Herpes simple                          | 1          |
| Hiper glucemia e hipertensión arterial | 1          |
| Necrosis premolar                      | 1          |
| Taquicardia                            | 1          |
| Urticaria                              | 1          |
| Ninguno                                | 13         |

## Discusión

En nuestra serie el tratamiento con glucocorticoides i.v. en la oftalmopatía tiroidea es un tratamiento efectivo que reduce significativamente la diplopía, el dolor ocular y el exoftalmos. A pesar de que la retracción palpebral mejora en muchos pacientes esta mejoría no es significativa estadísticamente.

El grupo europeo de la OG (EUGOGO) está formado por un consorcio multidisciplinario de clínicos procedentes de distintos centros que comparten el compromiso de mejorar el tratamiento de los pacientes con OG para lo cual han elaborado un documento de consenso para el manejo clínico y el tratamiento de la OG<sup>3</sup>. Este documento aconseja la aplicación del «índice de actividad clínica» y de la «clasificación de la gravedad de la OG» para la evaluación clínica del paciente y su posterior seguimiento. Además, propone como tratamiento de elección en la OG moderada-grave la administración de glucocorticoides en pulsos i.v. pues se ha demostrado que de este modo se reduce el número y la gravedad de los efectos secundarios de los glucocorticoides. El consenso EUGOGO recomienda una dosis acumulada inferior a 8 g por tanda y la suspensión de los glucocorticoides i.v. si tras la primera o segunda semana de tratamiento no hay respuesta. La dosis exacta de prednisolona que tiene los efectos terapéuticos buscados sin presentar manifestaciones adversas no se conoce. Con el fin de aclararla el grupo EUGOGO ha proyectado un estudio multicéntrico y randomizado que recientemente acaba de terminar la inclusión de pacientes. Este estudio compara la efectividad de 3 regímenes con dosis diferentes (dosis acumulativa de 2,5 g, 5 g y 7,5 g) cuyos datos están pendientes de publicar.

Se ha publicado un estudio comparando 2 regímenes: el primero utilizó 6 dosis de 0,5 g/semana, seguidas de 6 dosis de 0,25 g/semana con una dosis acumulada de 4,5 g de metilprednisolona i.v. y el segundo con 4 ciclos de 15 mg/kg, seguidos de 4 ciclos de 7,5 mg/kg para una dosis acumulada de 9 g. El primer régimen tuvo menor tasa de recurrencia<sup>3,6,7</sup>.

En nuestro estudio la dosis acumulada es similar (6,75 g) pero se administra 2 veces a la semana en semanas alternas. La respuesta fue buena en el 72% de los casos y parcial en el 11,2%, muy similar a lo recogido en la literatura que oscila entre el 60 y el 77%<sup>8,9</sup>.

Es un tratamiento seguro ya que el porcentaje de complicaciones fue del 16,7%, menor que el descrito (18-56%)<sup>5</sup>. En nuestra serie tuvimos 2 casos de elevación de transaminasas que no duplicaron el límite superior de nuestros valores normales y se resolvieron sin incidencias espontáneamente. Otros efectos secundarios observados fueron en un paciente hiperglucemia e hipertensión arterial y en otro taquicardia que se pueden explicar por el efecto de los glucocorticoides pero que se resolvieron ajustando el tratamiento antihipertensivo y la insulina. Además, registramos un caso de herpes simple y una necrosis de un premolar que podrían ser secundarios a la inmunosupresión que pueden producir los glucocorticoides. En otro de los pacientes se produjo una urticaria leve consistente en prurito y en la aparición de lesiones cutáneas eritematosas en el tronco a las pocas horas de la primera dosis de corticoides i.v. que se autolimitó y desapareció sin necesidad de tratamiento pero que

volvió a aparecer con más gravedad al intentar reiniciar el tratamiento 2 semanas después.

Las características basales de nuestra población son similares a las que se describen en la literatura. Algunos estudios han publicado una mejor respuesta al tratamiento con glucocorticoides en mujeres y en pacientes menores de 50 años que podría estar relacionada con una menor gravedad de la oftalmopatía. En nuestra serie 2 de los pacientes que no respondieron al tratamiento son varones, siendo significativo estadísticamente ( $p < 0,05$ ).

El porcentaje de pacientes con OG y tiroiditis de Hashimoto fue del 33,3%, el triple que en las series previamente publicadas (inferior al 10%)<sup>8</sup>, a pesar de lo cual la respuesta al tratamiento fue similar, lo cual sugiere que la etiología de la OG no es relevante en la respuesta al tratamiento, probablemente porque el mecanismo patogénico es el mismo.

En nuestra serie la respuesta al tratamiento fue independiente del hábito tabáquico y de haber recibido tratamiento con radioyodo. El pequeño tamaño muestral nos impide sacar conclusiones que, por otra parte, no parecen estar de acuerdo con lo descrito en otras publicaciones. Los pacientes que recibieron radioterapia retroorbitaria lo hicieron después de los pulsos de glucocorticoides. Fue en aquellos con una respuesta parcial a los mismos y no tuvieron una mejoría mayor que los que no recibieron radioterapia.

Además del tamaño muestral, otra limitación de nuestro estudio es la de no haber cuantificado con exactitud el «índice de actividad clínica» según los criterios del EUGOGO al inicio del tratamiento<sup>10</sup>, valorándose su respuesta por la mejoría clínica del paciente y su exploración, aunque esta no fue expresada en grados. No hemos utilizado el índice de actividad clínica por varios motivos. Uno de ellos es que la mayoría de los pacientes no habían sido valorados por el oftalmólogo por razones asistenciales. Otro es que es un estudio retrospectivo y no todos los síntomas están reflejados en la historia ya que sabemos que puede suponer una limitación. Sin embargo, recogemos síntomas como la diplopía continua o transitoria o el exoftalmos que forman parte de la escala de gravedad dada por el EUGOGO. El dolor ocular retrobulbar espontáneo o con los movimientos oculares forma parte de la escala CAS. No usamos la proptosis por la imposibilidad de medirla con el exoftalmómetro. No cuantificamos la variación de la retracción palpebral ya que sería medir en milímetros la distancia entre el borde inferior del párpado y la pupila. En lugar de ello, usamos la valoración subjetiva del paciente basada fundamentalmente en el cierre palpebral nocturno.

Nos proponemos diseñar un estudio prospectivo a partir de estas conclusiones teniendo en cuenta los criterios del EUGOGO.

En conclusión, nuestro estudio confirma la efectividad de la administración de corticoides i.v. en pautas alternas en la OG activa y grave como primera línea de tratamiento. En nuestras manos este protocolo ha sido seguro y bien tolerado por el paciente.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2009;360:994–1001.
2. Bahn R. Mechanisms of disease: Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726–38.
3. 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.
4. Menconi F, Marinò M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M, et al. Effects of total thyroid ablation versus near-total thyroidectomy alone on mild to moderate Graves' orbitopathy treated with intravenous glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1653–8.
5. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3562–72.
6. Sánchez-Ortiga R, Moreno Pérez O, González Sánchez V, Arias Mendoza N, Mauri Dot M, Alfayate Guerra R, et al. Tratamiento de la oftalmopatía de Graves con metilprednisolona intravenosa a altas dosis: comparación de dos esquemas. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:118–22.
7. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:320–32.
8. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5234–40.
9. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:229–37.
10. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:9–14.