



Uma análise da doença e Oftalmopatia de Graves

An analysis of Graves' disease and Ophthalmopathy

Un análisis de la enfermedad de Graves y la Oftalmopatía

Livia Maria Calazans de Andrade¹, Jacqueline Sanae Okasaki Padella Alves¹, Gustavo da Silva Oliveira¹, Paola Pereira Teixeira¹, Raquel Penso Furtado Vieira¹, Emilio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Doença de Graves (DG) e da Oftalmopatia de Graves (OG). **Revisão bibliográfica:** A DG é uma síndrome autoimune da tireóide caracterizada pela presença de anticorpos direcionados contra o receptor de TSH (TRAbs), com incidência de cerca de 40/100.000 por ano, maior predição por mulheres e observada com pico em pacientes entre 30 e 50 anos de idade. Além do hipertireoidismo, podem estar presentes manifestações extratireoidianas, incluindo a OG que afeta aproximadamente 50% dos pacientes com DG, dermopatia tireoidiana e acropaquia. O envolvimento ocular varia, ocorrendo antes, com ou após o início da doença evidente da tireóide e se apresenta como inchaço, inflamação, vermelhidão, secura, proptose e retração palpebral. **Considerações finais:** Reestabelecer um estado eutireoidiano é essencial na DG a fim de controlar os seus sintomas e a oftalmopatia quando presente. A terapêutica é feita com medicamentos antitireoidianos como o metimazol e propiltiouracil, radioiodo ou cirurgia que é sempre a última escolha ficando reservada como primeira opção apenas para casos selecionados. Importante ressaltar que a terapia com radioiodo pode piorar a oftalmopatia devendo não ser utilizada em pacientes que apresentem essa condição.

Palavras-chave: Doença de Graves, Oftalmopatia de Graves, Hipertireoidismo.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Graves' Disease (GD) and Graves' Ophthalmopathy (GO). **Bibliographical review:** GD is an autoimmune thyroid syndrome characterized by the presence of antibodies directed against the TSH receptor (TRAbs), with an incidence of around 40/100.000 per year, with a higher incidence in women and observed with a peak in patients between 30 and 50 years of age. In addition to hyperthyroidism, extrathyroidal manifestations may be present, including GO, which affects approximately 50% of patients with GD, thyroid dermopathy and acropachy. Ocular involvement varies, occurring before, with, or after the onset of overt thyroid disease and presents as swelling, inflammation, redness, dryness, proptosis, and eyelid retraction. **Final considerations:** Reestablishing a euthyroid state is essential in GD in order to control its symptoms and ophthalmopathy when present. Therapy involves antithyroid medications such as methimazole and propylthiouracil, radioiodine or surgery, which is always the last choice and is reserved as the first option only for selected cases. It is important to highlight that radioiodine therapy can worsen ophthalmopathy and should not be used in patients with this condition.

Keywords: Graves' disease, Graves' ophthalmopathy, Hyperthyroidism

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Enfermedad de Graves (EG) y la Oftalmopatía de Graves (GO). **Revisión bibliográfica:** La DG es un síndrome tiroideo autoinmune caracterizado por la presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (TRAbs), con una incidencia alrededor de 40/100.000 por año, con mayor incidencia en mujeres y observado con un pico en pacientes entre 30 y 50 años. Además del

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

hipertireoidismo, pueden estar presentes manifestaciones extratiroideas, incluida la GO, que afecta aproximadamente al 50% de los pacientes con EG, dermatopatía tiroidea y acropaquia. La afectación ocular varía y ocurre antes, con o después de la aparición de la enfermedad tiroidea manifiesta y se presenta como hinchazón, inflamación, enrojecimiento, sequedad, proptosis y retracción del párpado. **Consideraciones finales:** Restablecer un estado eutiroideo es fundamental en la EG para controlar sus síntomas y la oftalmopatía cuando esté presente. La terapia incluye medicamentos antitiroideos como metimazol y propiltiouracilo, yodo radiactivo o cirugía, que es siempre la última opción y se reserva como primera opción sólo para casos seleccionados. Es importante resaltar que la terapia con yodo radiactivo puede empeorar la oftalmopatía y no debe usarse en pacientes con esta afección.

Palabras clave: enfermedad de Graves, oftalmopatía de Graves, hipertireoidismo

INTRODUÇÃO

A doença de Graves (DG) é a causa mais comum de hipertireoidismo em áreas repletas de iodo. É caracterizada pela presença de anticorpos direcionados contra o receptor de TSH (TRAbs). A DG tem uma incidência de cerca de 40/100,000 por ano. A DG é mais comum em mulheres do que em homens e observada com mais frequência em pacientes entre 30 e 50 anos de idade. Além do hipertireoidismo, podem estar presentes manifestações extratireoidianas, incluindo oftalmopatia de Graves (OG), dermatopatia tireoidiana e acropaquia. Fatores genéticos e ambientais contribuem para a ocorrência desta doença (EHLERS M, et al., 2019; HUANG Y, et al., 2023).

A DG é uma síndrome autoimune da tireoide prevalente que tem sido associada a uma ampla gama de doenças, incluindo doenças cardiovasculares, disfunção hepática, doenças neurológicas e assim por diante. Entre eles, os transtornos mentais, principalmente a depressão e a ansiedade, estão intimamente relacionados a DG.

Os sintomas da tireotoxicose são frequentemente inespecíficos, portanto os pacientes com DG podem apresentar-se de várias maneiras. Intolerância ao calor, taquicardia, sentimentos inapropriados de ansiedade e apreensão, hiperatividade e perda de peso são comuns. Um bócio difuso pode ser visível ou palpável, com um sopro de fase sistólica encontrado sobre ele. A pressão arterial sistólica pode estar elevada e pode ser observada hepatomegalia ou esplenomegalia (LANZOLLA G, et al., 2021; SONG Y, et al., 2023; JI YK e KIM SH, 2021).

A OG afeta aproximadamente 50% dos pacientes com DG, exibe um proeminente preconceito de gênero feminino. O envolvimento ocular varia, ocorrendo antes, com ou após o início da doença evidente da tireoide e se apresenta como inchaço, inflamação, vermelhidão, secura, proptose, retração palpebral, sensação de corpo estranho e remodelação estromal que pode ser extensa. OG afeta fortemente a qualidade de vida e traz consequências relevantes para a saúde pública, incluindo licenças médicas, incapacidade para o trabalho e custos de terapias (LONGO CM e HIGGINS PJ, 2019; BARTALENA L e TANDA ML, 2022).

Nesse contexto, torna-se essencial o estudo acerca da DG e de sua oftalmopatia a fim de propiciar diagnóstico precoce e tratamento adequado de modo a melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O objetivo do estudo foi analisar as características da Doença de Graves e da Oftalmopatia de Graves.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

O hipertireoidismo é um estado de produção excessiva de hormônios tireoidianos que causa sintomas e sinais de hipermetabolismo. O hipertireoidismo pode ser causado por adenoma tóxico (AT), bócio tóxico multinodular (MNTG) e doença de Graves. A DG é uma doença autoimune que se desenvolve porque os autoanticorpos receptores da tireoide estimulam o receptor do hormônio estimulador da tireoide (TSH) (TSHR) na glândula tireoide. A interação entre anticorpo e receptor resulta em secreção excessiva de hormônio tireoidiano (hipertireoidismo) (LANE LC, et al., 2023; JI YK e KIM SH, 2021; MUDRI D, et al., 2022).

De acordo com dados de incidência, que diferem, a frequência é de aproximadamente 20-50 casos em 100.000 pessoas, ocorrendo principalmente em pessoas entre 30 e 60 anos de idade. É mais comum em mulheres, nas quais o risco de hipertireoidismo é de 3%, em comparação com 0,5% nos homens. A DG é a causa mais comum de hipertireoidismo em crianças e adolescentes, com uma incidência relatada de 0,9 por 100.000 em pacientes com menos de 15 anos de idade na população do Reino Unido. A incidência mundial de DG pediátrica parece estar a aumentar, com incidências globais relatadas entre 1,5 e 6,5 por 100.000. Pode ocorrer em qualquer fase da infância, embora tenda a aumentar em frequência com a idade. Um aumento da incidência é observado entre os afro-americanos (LANE LC, et al., 2023; MUDRI D, et al., 2022; KAHALY GJ, 2020; WIERSINGA WM, 2019).

Fatores genéticos e ambientais, por exemplo, agrupamento familiar, experiências de vida negativas, alta ingestão de iodo e tabagismo, predispõem à DG. É geralmente aceito que a DG tem um forte componente hereditário, implementando um papel significativo de fatores genéticos. Muitos estudos confirmaram que o antígeno leucocitário humano (*HLA*), *CD40*, *CTLA-4*, *PTPN22*, *Tg* e *TSHR* são os principais genes que contribuem para a DG (KAHALY GJ, 2020; EHLERS M, et al., 2019).

Quadro clínico e diagnóstico

As manifestações físicas e psicológicas da DG refletem um estado de hipertireoidismo e podem incluir bócio, sudorese, palpitações, tremor, irritabilidade, alterações comportamentais, labilidade emocional e falta de concentração. Manifestações extratireoidianas envolvendo os olhos e a pele (mixedema pré-tibial) podem ocorrer em crianças, embora sejam mais comumente observadas em adultos. A doença de Graves tende a evoluir ao longo do tempo, como outras doenças autoimunes. Embora a remissão espontânea seja rara em pacientes não tratados, ela foi relatada. O hipertireoidismo não tratado ou não controlado tem efeitos adversos na qualidade de vida e pode levar a muitas complicações e morte. Um estudo relatou que a DG aumentou significativamente o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico, pois o hipertireoidismo acelera a aterosclerose por disfunção endotelial, autoimunidade tireoidiana e hipercoagulabilidade (CHUNG JH, 2021; LANE LC, et al., 2023).

Um diagnóstico de DG pode ser feito clinicamente em um paciente com bócio difuso, elevações na tiroxina sérica (T4) e um valor suprimido do TSH. Se a incerteza persistir após a avaliação inicial, as Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento do Hipertireoidismo e Outras Causas de Tireotoxicose da American Thyroid Association (ATA) de 2016 sugerem que qualquer um ou mais dos três métodos podem ser utilizados, incluindo anticorpo para receptor de TSH (TSH-R). (TRAb), captação de iodo radioativo (RAIU) ou demonstração de vascularização difusamente aumentada na ultrassonografia com fluxo Doppler. O teste TRAb moderno tem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DG, da ordem de 97% e 99%, respectivamente (HOANG TD, et al., 2022).

A DG está associada a incapacidade grave para o trabalho e o desenvolvimento de várias doenças em diferentes sistemas no início da DG foi bem documentado. Estas complicações pioram dramaticamente os resultados clínicos dos pacientes com DG e estão associadas ao aumento da mortalidade e encargos econômicos. Com os recentes avanços na neuroendocrinologia, os transtornos psiquiátricos em pacientes com DG são de interesse crescente para os pesquisadores. Pesquisas relacionaram o hipertireoidismo evidente com distúrbios psiquiátricos, como irritabilidade, ansiedade, mania, insônia e depressão. Nos últimos anos, evidências crescentes têm indicado a alta prevalência de depressão e sintomas relacionados em pacientes com DG. Como o hipertireoidismo da DG se manifesta mais comumente como agitação emocional e irritabilidade e a depressão geralmente está associada ao hipotireoidismo em vez do hipertireoidismo, o mecanismo por trás da DG e da depressão parece muito menos claro em comparação com outros transtornos de humor observados na DG. Estudos previram que o desenvolvimento de depressão na DG pode estar relacionado ao esgotamento da transmissão noradrenérgica (SONG Y, et al., 2023).

A DG pode afetar o sistema esquelético, encurtando o ciclo de remodelação óssea. As fases de formação óssea e reabsorção óssea são interrompidas de forma que a reabsorção óssea supera a formação óssea. Todo o processo pode, em última instância, causar redução na densidade mineral óssea (DMO),

levando à osteopenia ou osteoporose. A perda de DMO em adultos é de 10-20%, principalmente no osso cortical. A doença de Graves quando tratada pode alcançar um estado de eutireoidismo o que pode aumentar a DMO. Mas o período de tempo necessário para conseguir a melhoria na densidade óssea pode ser de duração variável. Os dados atuais mostram apenas uma melhora de 4% na DMO após um período de tratamento de um ano, enquanto em outros estudos ocorreu apenas uma melhora parcial. A restauração da DMO é importante para prevenir consequências esqueléticas negativas, sendo as mais importantes as fraturas ósseas (MUDRI D, et al., 2022).

Oftalmopatia de Graves

A orbitopatia de Graves é uma doença autoimune orbital que constitui a expressão extratireoidiana mais frequente da doença de Graves. A doença completa está associada a características desfigurantes (exoftalmia, olhar fixo), sinais e sintomas inflamatórios, disfunção ocular (diplopia) e, raramente, perda visual devido à neuropatia óptica distireoidiana compressiva (BARTALENA L e TANDA ML, 2022; SUBEKTI I, et al., 2019).

A prevalência global de OG de todos os graus entre pacientes com hipertireoidismo de Graves está entre 25 e 40%, sendo mais comum nas mulheres. A prevalência de OG é maior com a idade (40-60 anos) e atinge o pico na quinta e sexta décadas de vida. Aproximadamente 30% a 50% dos pacientes com DG desenvolvem OG. Lacrimejamento, proptose, edema periorbital e diplopia são os sinais característicos da orbitopatia de Graves. A maioria dos pacientes afetados por GO apresenta doença bilateral, mas GO assimétrica ou mesmo unilateral também pode se desenvolver. Formas assimétricas foram descritas em 4 a 14% dos casos, formas unilaterais em 9 a 34% dos casos (FALLAHI P, et al., 2021; BARTALENA L, et al., 2020; TAYLOR PN, et al., 2020).

Os fibroblastos orbitais (FO) são alvo de uma variedade de respostas autoimunes, que em conjunto induzem proliferação, adipogênese e superprodução da matriz extracelular, que inclui glicosaminoglicanos, resultando em inchaço, congestão e modelagem do tecido conjuntivo. O resultado geral é o aumento do músculo extraocular e a expansão da gordura orbital (FALLAHI P, et al., 2021; BARTALENA L, et al., 2020; HOANG TD, et al., 2022).

O sintoma ocular mais comum da OG leve precoce é a retração da pálpebra superior, coincidente com queixas de sensação de corpo estranho, fotofobia e lacrimejamento. O atraso da pálpebra superior ao olhar para baixo (sinal de Von Graefe) e a incapacidade de fechar completamente as pálpebras (lagofalmo) são outras características diagnósticas, assim como a presença de erosões da córnea e ceratoconjuntivite límbica superior. Na OG moderada, a inflamação e o edema podem causar anormalidades no olhar e miopia; o paciente pode apresentar diplopia vertical ao olhar para cima com comprometimento do movimento do músculo extraocular (MOE) secundário à fibrose. Na doença grave, a expansão da EOM/gordura orbital e a cicatrização progressiva dentro da órbita, concomitantes ao tecido conjuntivo e ao acúmulo de glicosaminoglicanos, manifestam uma piora da proptose e predisõem o nervo óptico à compressão. Queixas crônicas de olho seco agudo e dor, pressão intraocular elevada, déficits de campo visual ou perda de visão são comuns quando o nervo óptico é afetado (LONGO CM e HIGGINS PJ, 2019).

Existe uma estreita relação entre o início do hipertireoidismo de Graves e o início do OG, porque em cerca de 85% dos casos o OG se desenvolve 18 meses antes ou depois do início do hipertireoidismo. Portanto, um estado tireoidiano normal não exclui o diagnóstico de OG, porque o hipertireoidismo pode ocorrer muito depois do desenvolvimento de OG (BARTALENA L, et al., 2020; WANG Y, et al., 2022).

Os glicocorticóides continuam sendo os agentes farmacológicos mais utilizados no tratamento da OG ativa. A European Thyroid Association (ETA) recomenda a dosagem intravenosa de glicocorticóides como tratamento de primeira linha para OG ativa moderado a grave. Eles recomendam uma dose cumulativa de 4,5g de metilprednisolona IV administrada durante 12 semanas. Esses esteróides exercem suas ações antiinflamatórias em grande parte por meio da ativação e repressão da transcrição genética (NEAG EJ e SMITH TJ, 2022).

Tratamento

As opções de tratamento convencional de medicamentos antitireoidianos (DAT), radioiodo (RAI) ou cirurgia permaneceram praticamente inalteradas por muitos anos, apesar da maioria dos jovens ter recaída após um curso de DAT ou necessitar de reposição hormonal da tireoide ao longo da vida após tratamento definitivo (RAI ou cirurgia) (LANE LC, et al., 2023).

Os DATs são eficazes no controle do hipertireoidismo quando administrados em doses adequadas e com adesão do paciente. O metimazol (MMI) deve ser usado em pacientes que escolhem a terapia com DAT para DG, exceto durante o primeiro trimestre da gravidez, quando o propiltiouracil (PTU) é preferido, no tratamento da tempestade tireoidiana e em pacientes com reações adversas menores ao MMI que recusam terapia ou cirurgia com iodo radioativo. As diretrizes práticas atuais sugerem uma dosagem inicial de MMI de 5 a 10 mg por dia se o T4 livre for 1 a 1,5 vezes o limite superior do normal; 10 a 20 mg por dia se o T4 livre for 1,5 a 2 vezes o limite superior do normal; e 30 a 40 mg por dia de T4 grátis 2 a 3 vezes o limite superior do normal. A dose mínima e eficaz de MMI é recomendada para minimizar os efeitos adversos. O MMI pode ser administrado uma vez ao dia em comparação com o PTU, que tem uma duração de ação mais curta e geralmente é administrado na dose de 50 a 150 mg 3 vezes ao dia (HOANG TD, et al., 2022).

Os eventos adversos mais comuns atribuídos à DAT incluem reações alérgicas cutâneas menores, incluindo erupção cutânea (3 a 6%), prurido (2 a 3%) e urticária (1 a 2%), bem como dispepsia (3 a 4%), náusea/desconforto gástrico (2,4%) e artralgia (1,6%). As reações cutâneas à DAT ocorrem precocemente durante a terapia.

Os principais efeitos adversos incluem agranulocitose, hepatotoxicidade, vasculite e relatos discordantes sobre pancreatite. A agranulocitose ocorre em 0,2% a 0,5% dos pacientes em uso de DATs, principalmente dentro de 3 meses após o início da terapia. O início é abrupto com febre alta e faringite grave. A agranulocitose está relacionada à dose em relação ao MMI, mas não com PTU. Os efeitos adversos ocorrem com menos frequência em baixas doses de manutenção de MMI, e a maioria dos casos de agranulocitose e hepatotoxicidade grave ocorrem nos primeiros 3 meses de terapia (HOANG TD, et al., 2022; KAHALY GJ, 2020).

O radioiodo (I^{131}) é um tratamento definitivo seguro e eficaz para a doença de Graves. É geralmente usado como terapia de segunda linha para doenças recidivantes ou persistentes. O I^{131} é captado pela glândula tireoide e incorporado ao hormônio tireoidiano, liberando partículas beta que causam danos ionizantes e necrose tecidual. Isso resulta em eventual ablação do tecido funcional da tireoide. Em média, leva de 6 a 18 semanas para que um estado eutireoidiano ou hipotireoidiano seja alcançado após o tratamento com I^{131} . Após uma dose única de radioiodo, cerca de 15 a 25% dos pacientes permanecem hipertireoidianos e necessitam de tratamento adicional. O hipotireoidismo eventualmente se desenvolve em 80 a 90% dos pacientes (FANNING E, et al., 2018).

As complicações potenciais da terapia com I^{131} incluem agravamento da oftalmopatia de Graves e desenvolvimento de tireoidite por radiação. I^{131} causa uma exacerbação ou nova ocorrência da doença ocular de Graves em 15 a 20% dos pacientes. Os receptores de TSH são encontrados nos fibroblastos orbitais e são o provável alvo autoimune na oftalmopatia de Graves. O risco pode ser mitigado pela profilaxia com glicocorticóides em pacientes com doença leve ou pacientes com múltiplos fatores de risco. O tratamento precoce e imediato do hipotireoidismo também pode prevenir a progressão da doença ocular. A tireoidite por radiação ocorre em 1% dos pacientes após radioiodoterapia; o início habitual ocorre dentro de 2 semanas após a terapia com I^{131} e pode estar associado a sensibilidade e edema no pescoço (FANNING E, et al., 2018; LANE LC, et al., 2023).

A cirurgia é recomendada por menos de 1% dos especialistas em tireoide para o tratamento inicial da DG. As indicações incluem bólios grandes com sintomas compressivos, nódulos tireoidianos suspeitos concomitantes ou hiperparatireoidismo que requerem cirurgia e preferência do paciente (HOANG TD, et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Reestabelecer um estado eutireoidiano é essencial na DG a fim de controlar os seus sintomas e a oftalmopatia quando presente. A terapêutica é feita com medicamentos antitireoidianos como o metimazol e propiltiouracil, radioiodo ou cirurgia que é sempre a última escolha ficando reservada como primeira opção apenas para casos selecionados. Importante ressaltar que a terapia com radioiodo pode piorar a oftalmopatia devendo não ser utilizada em pacientes que apresentem essa condição.

REFERÊNCIAS

1. BARTALENA L, TANDA ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*, 2022; 292(5): 692-716.
2. BARTALENA L, et al. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020; 11:615993.
3. CHUNG JH. Antithyroid Drug Treatment in Graves' Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021; 36(3): 491-499.
4. EHLERS M, et al. Graves' disease in clinical perspective. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2019; 24(1): 35-47.
5. FALLAHI P, et al. Cytokines as Targets of Novel Therapies for Graves' Ophthalmopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021; 12: 654473.
6. FANNING E, et al. Radioiodine treatment for graves' disease: a 10-year Australian cohort study. *BMC Endocr Disord*, 2018; 18(1): 94.
7. HOANG TD, et al. 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022; 51(2): 287-304.
8. HUANG Y, et al. Application of oral inorganic iodine in the treatment of Graves' disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023; 14: 1150036.
9. JI YK, KIM SH. Myopathy Associated with Treatment of Graves' Disease. *Medicina (Kaunas)*, 2021; 57(10): 1016.
10. KAHALY GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020; 105(12): 3704-20.
11. LANE LC, et al. Graves' disease: moving forwards. *Arch Dis Child*, 2023; 108(4): 276-281.
12. LANZOLLA G, et al. Selenium in the Treatment of Graves' Hyperthyroidism and Eye Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021; 11:608428.
13. LONGO CM, HIGGINS PJ. Molecular biomarkers of Graves' ophthalmopathy. *Exp Mol Pathol*, 2019; 106: 1-6.
14. MUDRI D, et al. Impact of graves' disease and antithyroid drug therapy on bone mineral density - pathophysiological mechanisms and clinical relevance. *Acta Clin Croat*, 2022; 61(3): 496-504.
15. NEAG EJ, SMITH TJ. 2021 update on thyroid-associated ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*, 2022; 45(2): 235-259.
16. SONG Y, et al. Graves' disease as a driver of depression: a mechanistic insight. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023; 14: 1162445.
17. SUBEKTI I, et al. Practical Guidelines Management of Graves Ophthalmopathy. *Acta Med Indones*, 2019; 51(4): 364-371.
18. TAYLOR PN, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol*, 2020; 16(2): 104-116.
19. WANG Y, et al. Emerging Insights Into the Role of Epigenetics and Gut Microbiome in the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022; 12: 788535.
20. WIERSINGA WM. Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019; 34(1): 29-38.