

难治性甲状腺功能减退合并甲状腺相关眼病及甲状腺肢端肥大病因分析及研究进展

戴晓晴, 孙亚楠, 咸玉欣, 王 静, 王 芳*

青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月15日; 录用日期: 2024年5月7日; 发布日期: 2024年5月14日

摘 要

目的: 探讨难治性甲状腺功能减退的病因、并发症、治疗和预后。方法: 对难治性甲状腺功能减退合并甲状腺相关眼病及甲状腺肢端肥大患者进行病因分析并总结研究进展。结果: 不规则应用左甲状腺素治疗甲状腺功能减退后出现难治性甲状腺功能减退, 并发甲状腺相关眼病及甲状腺肢端肥大, 调节左甲状腺素用量及糖皮质激素冲击治疗可缓解其症状。结论: 难治性甲状腺功能减退合并甲状腺相关眼病、甲状腺肢端肥大的病例是极少见的, 原因与患者依从性差、吸烟和甲状腺自身抗体阳性等密切相关。此外, 可能还有其他没有观察到的原因。当面对这类病人时, 应该关注其风险因素及调整治疗方案, 必要时启动糖皮质激素冲击治疗。

关键词

难治性, 甲状腺功能减退, 甲状腺相关眼病, 左甲状腺素, 甲状腺肢端肥大

Etiological Analysis and Research Progress of Refractory Hypothyroidism with Thyroid Eye Disease and Thyroid Acropachy

Xiaoqing Dai, Yanan Sun, Yuxin Xian, Jing Wang, Fang Wang*

Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 15th, 2024; accepted: May 7th, 2024; published: May 14th, 2024

Abstract

Objective: To explore the etiology, complications, treatment, and prognosis of refractory hypo-

*通讯作者。

文章引用: 戴晓晴, 孙亚楠, 咸玉欣, 王静, 王芳. 难治性甲状腺功能减退合并甲状腺相关眼病及甲状腺肢端肥大病因分析及研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 801-808. DOI: 10.12677/acm.2024.1451494

thyroidism. Method: Analyze the etiology of refractory hypothyroidism combined with thyroid related ophthalmopathy and acromegaly, summarize the research progress on it. **Result:** Irregular use of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism resulted in refractory hypothyroidism, accompanied by thyroid related eye disease and thyroid acromegaly. Adjusting the dosage of levothyroxine and glucocorticoid shock therapy can alleviate its symptoms. **Conclusion:** Cases of refractory hypothyroidism combined with thyroid related ophthalmopathy and acromegaly are extremely rare, and the reasons are closely related to poor patient compliance, smoking, and positive thyroid autoantibodies. In addition, there may be other reasons that were not observed. When facing such patients, attention should be paid to their risk factors and treatment plans should be adjusted. If necessary, glucocorticoid shock therapy should be initiated.

Keywords

Refractory, Hypothyroidism, Thyroid Eye Disease, Levothyroxine, Thyroid Acropachy

Copyright © 2024 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

难治性甲状腺功能减退是指当患者口服左甲状腺素每日剂量超过 1.9 ug/kg 后仍需要更高剂量, 或者存在临床证据如血清促甲状腺激素(Thyroid-stimulating hormone, TSH)水平在最后一次增加剂量后的 6 周仍高于正常值上限[1]。相较于甲状腺功能亢进患者, 这类患者合并甲状腺相关眼病(Thyroid eye disease, TED)的报道较少。Wyse 等人于 1968 年报告了第一例病例[2]。来自伊朗的一项临床研究报告称, 甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进患者在 TED 的严重程度和活动性方面没有差异[3]。甲状腺肢端肥大是一种罕见的甲状腺外表现, 临床特征是指端、骨干增生和糖胺聚糖沉积引起的周围软组织肥大, 放射学表现为手指的梭状软组织肿胀和手脚骨的骨膜下骨形成, 通常是对称性的双侧病变。本研究通过对难治性甲状腺功能减退合并甲状腺相关眼病及甲状腺肢端肥大患者进行病因分析并总结研究进展, 探讨难治性甲状腺功能减退的病因、并发症及治疗。

2. 临床资料

该患者男, 49 岁, 身高 170 cm, 体重 85 kg, 既往高血压病史 11 年, 长期吸烟史, 无明显其他病史及家族史。于 2014 年 7 月首次来诊, TSH: 44.010 uIU/mL (NR: 0.35~4.94 uIU/m), 游离三碘甲状腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT3) 2.70 pmol/L (NR: 2.63~5.70 pmol/L), 游离甲状腺素(Free thyroxine, FT4) 10.73 pmol/L (NR: 9.01~19.05 pmol/L), 诊断为原发性甲状腺功能减退。给予左甲状腺素治疗后, 复查甲状腺功能正常。此后不规律地进行复诊, 没有听从医生的建议使用药物及戒烟, 反复自行停用左甲状腺素。

2020 年, 他因右侧上睑下垂、复视和视力下降再次就诊。当时, 他已在当地医院进行眼周肌肉注射药物缓解症状, 具体药物不详, 复查 TSH: 16.250 uIU/mL; FT3: 4.69 pmol/L; FT4: 15.03 pmol/L; 抗甲状腺过氧化物酶抗体(Anti-thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab) 461.40 IU/mL; 抗甲状腺球蛋白抗体(Anti-thyroglobulin antibody, TG-Ab) 1785.00 IU/mL (NR: 0~4.11 IU/mL); 抗甲状腺激素受体抗体(Antithyroid-stimulating hormone receptor antibody, TR-Ab) 30.74 IU/L (NR: 0~1.22 IU/L)。眼眶 CT 平扫显示双侧突眼, 双侧上、下直肌增大, 右侧内直肌增大(图 1)。将他的左甲状腺素剂量加量至每天 175 ug,

并再次强调戒烟的重要性，他复查甲状腺功能正常后于当地医院继续治疗。



Figure 1. Plain orbital computed tomography scan

图 1. 普通眼眶 CT 扫描图像

2021 年 10 月 11 日，该患者再次因双眼疼痛、畏光、流泪、双眼分泌物和严重视力丧失再次就诊。此时患者不规律服用左甲状腺素 150 ug/d。复查 TSH: 39.66 uIU/mL, FT3: 3.63 pmol/L, FT4: 12.32 pmol/L, TPO-Ab: 330.70 IU/mL, TG-Ab: 1318.00 IU/mL。眼眶增强磁共振扫描成像显示，双侧眼外直肌增粗较前加重(图 2)。将其左甲状腺素剂量改为 175 ug/d，并收入院治疗。

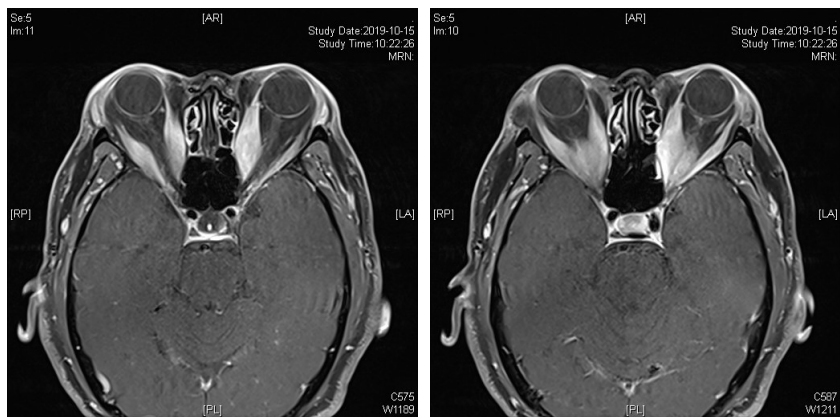


Figure 2. Orbital enhanced scanning magnetic resonance image

图 2. 眼眶增强扫描磁共振图像

入院时体重 85 kg，身高 170 cm，右眼向上旋转明显受限。双眼突出 25 mm，手指和脚趾增厚。根据 EUGOGO (European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy)的标准，他患有威胁视力的 TED [4]。由于 CAS > 3，考虑为活动期 TED (表 1) [5] [6]。此外，磁共振成像显示，该患者近端指骨、双手掌骨和双脚第一跖骨骨皮质增厚粗糙，并观察到骨膜反应(图 3、图 4)。

然而，他的类风湿因子抗环瓜氨酸肽检验结果为阴性。诊断其为甲状腺肢端肥大。该患者的病情符合激素冲击治疗的适应症，给予静脉滴注 500 mg 甲强龙 3 天，并辅以降压、补钙、利尿和其他治疗。同时甲状腺素用量调整为 125 ug 6:00, 100 ug 21:00。病人病情好转后出院。一周后拟行第二个疗程的激素冲击治疗时，他认为右眼睑肿胀加剧。复查 TSH: 0.169 uIU/mL, FT3: 4.54 pmol/L, FT4: 20.20 pmol/L。

再次对患者进行激素冲击治疗，左甲状腺素调整为 100 ug bid。出院后于当地医院继续治疗。电话联系得知他到目前为止除了每天服用 100 或 150 ug 左甲状腺素外，没有进行任何检查或治疗，但其认为视力较最近一次就诊时未见加重。



Figure 3. Magnetic resonance imaging of hands
图 3. 双手磁共振成像



Figure 4. Magnetic resonance imaging of feet
图 4. 双脚磁共振成像

Table 1. Assessment of Graves’ ophthalmopathy: Clinical activity score elements
表 1. Graves 眼病评估：临床活动评分表

症状	每次就诊	与上次就诊相比	得分	该患者	该患者得分
过去 4 周感觉眼球后疼痛	√		1		
过去 4 周眼动疼痛	√		1	√	1
眼睑发红	√		1		
结膜发红	√		1	√	1
眼见肿胀	√		1	√	1

续表

结膜水肿	√	1	√	1
眼球突出度增加 > 2 mm	√	1	√	1
眼球在任何方向上活动度减少 > 5°	√	1	√	1
Snellen 视力表上的视力下降了 1 行	√	1	√	1

该患者就诊期间甲状腺功能检验结果汇总如下(表 2)。

Table 2. The thyroid function test results during the patient's visit

表 2. 该患者就诊期间甲状腺功能检验结果

	2020-05-14	2020-05-22	2020-07-14	2021-10-11	2021-10-26	2021-11-10
TSH (0.35~4.94 uIU/mL)	16.25↑	11.50↑	0.42↓	39.66↑	8.34↑	0.17↓
FT3 (2.63~5.70 pmol/L)	4.69	4.58	5.06	3.63	4.97	4.54
FT4 (9.01~19.05 pmol/L)	15.03	17.55	21.28↑	12.32	14.06	20.20↑
TPO-Ab (0~5.61 IU/mL)	461.40↑	/	/	330.70↑	>1000↑	/
TG-Ab (0~4.11 IU/mL)	1785.00↑	/	/	1318.00↑	222.82↑	/
TR-Ab (0~1.22 IU/L)	30.74↑	/	/	/	32.70↑	/

3. 讨论

不根据上述难治性甲状腺功能减退的标准,该患者体重为 85 kg,2020 年,口服左甲状腺素 175 ug/d,TSH 水平仍高于目标水平上限且合并 TED 和甲状腺肢端肥大。因此,他的诊断是明确的。造成难治性甲状腺功能减退的原因因人而异。用药依从性差通常是危险因素之一[7]。对于该患者来说,不规律的服药和随访无疑加重了他的甲状腺功能减退。而且在一项 20 年的对 Graves's 甲状腺功能亢进症治疗后复发的随访中,约 62% 的患者出现复发性甲状腺功能亢进,8% 的患者出现亚临床甲状腺功能减退,3% 的明显甲状腺功能减退与 TRAb 和 TPO-Ab 阳性有关。该患者 TRAb、TPO-Ab 阳性,合并有自身免疫性甲状腺疾病,进一步导致难治性甲状腺功能减退[8]。此外,其他因素也会降低左甲状腺素的吸收和代谢。例如,患有慢性胃炎、接受质子泵抑制剂治疗、幽门螺杆菌感染、超重或怀孕等[9]。既往肠道手术、乳糖不耐受、自身免疫性胃炎病史,以及左甲状腺素与咖啡、豆制品、纤维、钙或铁补充剂以及肠内营养之间的相互作用,都会降低左甲状腺素的吸收[1] [10] [11]。该患者没有显示出上述因素的证据,其他原因仍需进一步观察。根据 2017 年中华医学会内分泌学会提出的成人甲状腺功能减退诊治指南,左甲状腺素是甲状腺功能减退患者的首选,TSH 是替代治疗充分性的最可靠标志,应为患者制定个体化治疗方案。难治性甲状腺功能减退患者的最常见的治疗方法是通过增加左甲状腺素的剂量或改变左甲状腺素的配方来制定个体化方案[12]。当面对需要异常高剂量左甲状腺素的患者时,医生应谨慎增加左甲状腺素的剂量,以避免超治疗剂量的外源性甲状腺激素引起的副作用,如骨折、心血管疾病、心律失常等[13]。这也进一步增加了医疗资源的使用,降低了对治疗的满意度[7]。还有研究表明,左甲状腺素的新配方:软凝胶和液体对治疗难治性甲状腺功能减退有一定帮助[14]。

TED 是一种自身免疫性疾病,发病率约为 20~30/10 万人/年。甲状腺功能正常、甲状腺功能减退合并 TED 占有 TED 病例的 0.2%~11%,表现出典型指甲和骨膜下变化的 TED 相关肢端肥大患者占 0.3%,

单侧 TED 占 5%~15% [15] [16]。与甲状腺功能亢进合并 TED 相比, 甲状腺功能减退合并 TED 是一种相对罕见的现象, 伊朗的一项临床研究通过比较甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进患者的 Rundle TED 分类, 发现两组患者在 TED 的严重程度方面没有统计学差异(Rundle 分类 A: 20.3% vs 26.1%; 分类 B: 54.2% vs 60.8%; 分类 C: 19.2% vs 8.6%; 分类 D: 6% vs 4.3%; $P = 0.5$) [3]。尽管其潜在的发病机制尚不清楚, 目前认为它与 Grave 眼病可能相同, 后者是遗传和环境因素之间复杂相互作用的结果, 一般认为 TRAb 水平高是主要原因[17]。在 TRAb 和 T 细胞的刺激下, 成纤维细胞启动糖胺聚糖和脂肪生成, 导致眼外肌肉肿胀[18] [19]。其他危险因素, 如发病年龄增加、吸烟史、免疫抑制药物的应用和放射性碘治疗史也不能忽视[20] [21]。中国的一项研究表明, ABO 血型与 TED 的发生也存在一定相关性, O 型血为 TED 的易感因素[22], 但遗憾的是该患者当时未检测血型。

TED 的治疗取决于疾病的严重程度。首先, 每个患者都需要支持性措施: 通过润滑性滴眼液、眼罩等来确保足够的眼部润滑。根据 2022 年中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南, 所有 TED 患者均应戒烟、控制高胆固醇血症、保持甲状腺功能正常和补充相关微量元素和维生素[23]。对于那些患有轻度疾病的人来说, 戒烟是非常有用的, 还应该避免使用硫代酰胺、放射性碘治疗或手术[17] [24]。胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)受体已被证明在降低眼球突出和临床活动评分方面有效[25]。对于活动期患者(CAS = 3 分或以上), 一线治疗是糖皮质激素(Glucocorticoids, GCs)冲击治疗。GCs 治疗最常见的周是每周 6 次, 每次 0.5 g, 然后每周 6 次, 每次 0.25 g。然而, 对于威胁视力的 TED 患者, 通常需要连续 2 周每周多次给予高剂量(0.5~1.0 g)的 GCs [26]。对于该患者, 他的视力受到威胁, 经过两个疗程的 GCs 冲击治疗后, 建议在他的病情恶化的情况下进行手术, 但后期他认为症状并未出现加重, 没有接受手术, 证明治疗是有效的。对于非活动期的患者, 可应用二线药物包括其他免疫调节剂, 如利妥昔单抗和霉酚酸酯、眼眶外放射或眼眶减压手术也被证明有效[17]。

该患者合并近端指骨、双手掌骨和双脚第一跖骨骨皮质增厚粗糙和典型的骨膜反应, 考虑诊断甲状腺肢端肥大。甲状腺肢端肥大是一种罕见的甲状腺外表现, 常继发于 TED 和甲状腺皮肤病。尽管它更常见于合并甲状腺功能亢进的患者, 但少数患者合并甲状腺功能正常的 Graves 病或甲状腺功能减退。Graves 病中甲状腺肢端肥大的患病率约 0.3%, 所有导致 TED 的危险因素如吸烟等都可能引起甲状腺肢端肥大, 甲状腺肢端肥大的发病机制尚不清楚, 有研究证明骨膜成纤维细胞的自身免疫激活和粘蛋白沉积可能与其发病有关[26]。在大多数情况下, 甲状腺肢端肥大是无症状的, 但主要的临床表现是指端皮肤紧绷, 通常伴有关节疼痛、软组织水肿和骨膜反应, 也可能存在手指和指甲的皮肤变化[27]。这种疾病主要影响上肢和下肢的掌指骨和近端指间区域, 尤其是脚踝和跖骨关节; 甲状腺肢端肥大有时会被误诊为类风湿性关节炎。可以通过类风湿因子阴性来区分该患者和类风湿性关节炎患者。尽管肢端肥大没有特效治疗方法, 但 TED 得所有预防措施都适用于甲状腺肢端肥大, 如戒烟等。甲状腺原发疾病的治疗也很重要。也有研究表明, 应在疾病早期开始局部皮质类固醇治疗, 以防止纤维化和淋巴管阻塞等继发过程。此外, 在严重的情况下, 理疗、手动淋巴引流、按摩也是有益的, 但应避免手术切除以防止病情恶化[28] [29] [30] [31], 其他更有效的治疗方法仍在研究中。

从这个病人身上, 可以获得一些治疗经验, 应该充分告知患者病情的严重程度以增加其依从性。对于 TED 患者来说, 必须尽快戒烟, 对于那些有威胁视力的 TED 患者, 必须尽早应用糖皮质激素冲击治疗。

4. 结论

与其他案例相比, 本案例具有复杂性。目前没有观察到任何类似的难治性甲状腺功能减退合并 TED 及甲状腺肢端肥大的病例。用药依从性差、吸烟和甲状腺自身抗体阳性与之密切相关。可能还有其他没

有观察到的原因。当面对这类病人时, 应该关注其危险因素及调整治疗方案, 必要时启动糖皮质激素冲击治疗。

参考文献

- [1] Centanni, M., Benvenaga, S. and Sachmechi, I. (2017) Diagnosis and Management of Treatment-Refractory Hypothyroidism: An Expert Consensus Report. *Journal of Endocrinological Investigation*, **40**, 1289-1301. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0706-y>
- [2] Wyse, E.P., McConahey, W.M., Woolner, L.B., et al. (1968) Ophthalmopathy without Hyperthyroidism in Patients with Histologic Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **28**, 1623-1629. <https://doi.org/10.1210/jcem-28-11-1623>
- [3] Kashkouli, M.B., Pakdel, F., Kiavash, V., et al. (2011) Hyperthyroid vs Hypothyroid Eye Disease: The Same Severity and Activity. *Eye*, **25**, 1442-1446. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.186>
- [4] Bartalena, L., Baldeschi, L., Boboridis, K., 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>
- [5] Bahn, R.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., et al. (2011) Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocrine Practice*, **17**, 456-520. <https://doi.org/10.4158/EP.17.3.456>
- [6] Mourits, M.P., Koornneef, L., Wiersinga, W.M., et al. (1989) Clinical Criteria for the Assessment of Disease Activity in Graves' Ophthalmopathy: A Novel Approach. *British Journal of Ophthalmology*, **73**, 639-644. <https://doi.org/10.1136/bjo.73.8.639>
- [7] Ernst, F.R., Barr, P., Elmor, R., et al. (2017) The Economic Impact of Levothyroxine Dose Adjustments: The CONTROL HE Study. *Clinical Drug Investigation*, **37**, 71-83. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0462-3>
- [8] Wiersinga, W.M. (2019) Graves' Disease: Can It Be Cured? *Endocrinology and Metabolism*, **34**, 29-38. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.29>
- [9] Virili, C., Antonelli, A., Santaguida, M.G., et al. (2019) Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocrine Reviews*, **40**, 118-136. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00168>
- [10] Wiesner, A., Gajewska, D. and Pasko, P. (2021) Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review. *Pharmaceuticals*, **14**, Article 206. <https://doi.org/10.3390/ph14030206>
- [11] Huang, L.L., Deng, J.H., Xie, J.X., et al. (2021) Integrin-Linked Kinase (ILK) Regulates Urinary Stem Cells Differentiation into Smooth Muscle via NF- κ B Signal Pathway. *Stem Cells International*, **2021**, Article ID: 6633111. <https://doi.org/10.1155/2021/6633111>
- [12] 中华医学会儿内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2), 167-180.
- [13] Flynn, R.W., Bonellie, S.R., Jung, R.T., et al. (2010) Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration and Morbidity From Cardiovascular Disease and Fractures in Patients on Long-Term Thyroxine Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 186-193. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1625>
- [14] Virili, C., Trimboli, P., Romanelli, F., et al. (2016) Liquid and Softgel Levothyroxine Use in Clinical Practice: State of the Art. *Endocrine*, **54**, 3-14. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1035-1>
- [15] Smith, T.J. and Hegedus, L. (2016) Graves' Disease. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1552-1565. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1510030>
- [16] Kahaly, G.J., Bartalena, L., Hegedus, L., et al. (2018) 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*, **7**, 167-186. <https://doi.org/10.1159/000490384>
- [17] Fox, T.J. and Anastasopoulou, C. (2021) Graves Orbitopathy. Stat Pearls, Treasure Island.
- [18] Valyasevi, R.W., Erickson, D.Z., Harteneck, D.A., et al. (1999) Differentiation of Human Orbital Preadipocyte Fibroblasts Induces Expression of Functional Thyrotropin Receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **84**, 2557-2562. <https://doi.org/10.1210/jc.84.7.2557>
- [19] Barrio, J., Sabater, A.L., Bonet-Farriol, E., et al. (2015) Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management. *Journal of Ophthalmology*, **2015**, Article ID: 249125. <https://doi.org/10.1155/2015/249125>
- [20] Khong, J.J., Finch, S., De Silva, C., et al. (2016) Risk Factors for Graves' Orbitopathy: The Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 2711-2720. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4294>

-
- [21] Drui, D., Du Pasquier Fediaevski, L., Vignal Clermont, C., *et al.* (2018) Graves' Orbitopathy: Diagnosis and Treatment. *Annales d'Endocrinologie*, **79**, 656-664. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.08.005>
- [22] 闫春芳, 张朝霞, 罗燕, 等. ABO 血型与甲状腺相关眼病的相关性研究[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2023, 45(6): 440-444.
- [23] 中国医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组, 中华医学会内分泌学分会甲状腺学组. 中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022)年[J]. 中华眼科杂志, 2022, 58(9): 646-668.
- [24] Marcocci, C., Kahaly, G.J., Krassas, G.E., *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>
- [25] Smith, T.J., Kahaly, G.J., Ezra, D.G., *et al.* (2017) Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 1748-1761. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>
- [26] Bartalena, L. and Fatourechì, V. (2014) Extrathyroidal Manifestations of Graves' Disease: A 2014 Update. *Journal of Endocrinological Investigation*, **37**, 691-700. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0097-2>
- [27] Fatourechì, V., Ahmed, D.D. and Schwartz, K.M. (2002) Thyroid Acropachy: Report of 40 Patients Treated at a Single Institution in a 26-Year Period. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 5435-5441. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020746>
- [28] Schwartz, K.M., Fatourechì, V., Ahmed, D.D., *et al.* (2002) Dermopathy of Graves' Disease (Pretibial Myxedema): Long-Term Outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 438-446. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8220>
- [29] Takasu, N., Higa, H. and Kinjou, Y. (2010) Treatment of Pretibial Myxedema (PTM) with Topical Steroid Ointment Application with Sealing Cover (Steroid Occlusive Dressing Technique: Steroid ODT) in Graves' Patients. *Internal Medicine*, **49**, 665-669. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2617>
- [30] Susser, W.S., Heermans, A.G., Chapman, M.S., *et al.* (2002) Elephantiasic Pretibial Myxedema: A Novel Treatment for an Uncommon Disorder. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **46**, 723-726. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.119655>
- [31] Vannucchi, G., Campi, I., Covelli, D., *et al.* (2013) Treatment of Pretibial Myxedema with Dexamethazone Injected Subcutaneously by Mesotherapy Needles. *Thyroid*, **23**, 626-632. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0429>