

Protocolo en la orbitopatía tiroidea

Protocol in thyroid-associated orbitopathy

ACOSTA ACOSTA B¹, RODRÍGUEZ GIL R¹, NIETO HORNES JL²,
AFONSO RODRÍGUEZ A¹, DELGADO MIRANDA JL¹

RESUMEN

La oftalmopatía de Graves (OG) es una patología autoinmune que afecta al 25-50% de los pacientes con enfermedad de Graves, presentándose con mayor frecuencia en mujeres de 35-50 años de edad.

En el manejo de esta patología es importante conocer cuáles son los factores de riesgo, así como los signos y síntomas que nos indican gravedad para poder tratar adecuadamente al paciente o remitirlo a un centro especializado.

En la actualidad, el tratamiento de la OG se basa en medidas locales, glucocorticoides intravenosos, radioterapia y/o cirugía. Dado que la afectación ocular pasa por diversos estadios que requieren diferentes pautas de tratamiento, con la intención de unificar criterios, la Sección de Órbita, oculoplástica y vía lagrimal ha elaborado un algoritmo terapéutico basado en una revisión de la bibliografía actual para facilitar el manejo de esta patología en nuestra práctica clínica diaria.

Palabras clave: Orbitopatía, graves, protocolo.

SUMMARY

Graves' ophthalmopathy (GO) is an autoimmune disorder that affects 25-50% of patients with Graves' disease, occurring most often in women between 35-50 years old.

In the management of this disorder it is important to identify risk factors, signs and symptoms that indicate its seriousness in order to offer our patients a proper treatment or to refer them to a specialized center.

At the present time the treatment of GO is based on local treatment, intravenous corticosteroids, radiotherapy and surgery. Ocular involvement goes through several stages that require different treatment regimens, with the intention of unifying criteria, the Orbit, Oculoplastic and Lacrimal Section has developed a treatment algorithm based on a review of the current literature to facilitate the management of this disease in our clinical practice.

Key words: Orbitopathy, Graves', protocol.

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria.

¹ Licenciado en Medicina y Cirugía. Servicio de Oftalmología

² Licenciado en Medicina y Cirugía. Servicio de Rehabilitación

Correspondencia:

Bárbara Acosta Acosta bia262@hotmail.com

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Ntra. Sra de La Candelaria
Carretera Del Rosario, 145. 38010-Santa Cruz De Tenerife. España

INTRODUCCIÓN

La Oftalmopatía u orbitopatía de Graves (OG) es una patología autoinmune de etiología desconocida. Se trata de una enfermedad edematosa e inflamatoria crónica y a veces subaguda o aguda, cuyas características principales son edema palpebral, úlceras corneales, hipertensión ocular, exoftalmos generalmente bilateral, estrabismo restrictivo, diplopía y neuropatía óptica (1).

En lo referente a la epidemiología, señalar que suele presentarse en la tercera-cuarta década de la vida y es más frecuente en mujeres en proporción 8:1. La oftalmopatía tiroidea afecta al 25-50% de los pacientes con enfermedad de Graves, la mayoría presentan una oftalmopatía incipiente que requiere seguimiento periódico y sólo un 5% una forma severa o grave, que precisa tratamiento específico (2).

Debido al considerable aumento del número de pacientes con manifestaciones avanzadas de OG que se presentan en nuestra consulta, hemos considerado la necesidad de revisar esta patología y crear un protocolo con pautas e indicaciones a seguir para facilitar nuestra práctica clínica diaria tanto a nivel hospitalario como ambulatorio.

FISIOPATOLOGÍA

La OG consiste en una alteración autoinmune de naturaleza desconocida. El hipertiroidismo está producido por la interacción de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI) con los receptores de TSH, existiendo un autoantígeno común al tejido tiroideo y a los tejidos orbitarios. En la OG nos encontramos con un aumento de volumen de los músculos extraoculares, de la grasa y del tejido conectivo al que se llega por un mecanismo de reconocimiento del antígeno que comparten tiroides y tejidos orbitarios por parte de los linfocitos T autorreactivos y los linfocitos T CD4+, segregando estos últimos citocinas que van a activar a los CD8+ y los fibroblastos que secretan glucasaminoglucanos, produciendo un efecto osmótico que edematiza el espacio retroorbitario, con el consiguiente edema periorbitario y muscular que conduce a la aparición de proptosis (1). Por otro lado, se produce un aumento del te-

jido graso de la órbita debido a la transformación hormono-dependiente de los fibroblastos en adipocitos; además existe una infiltración muscular de linfocitos, macrófagos y mastocitos que producen desestructuración-atrofia de dicha musculatura que altera su función. Como resultado final de este proceso nos vamos a encontrar con un paciente que presenta inflamación de los tejidos orbitarios.

FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo de la OG están la disfunción tiroidea (hipertiroidismo y tiroiditis de Hashimoto), el tabaquismo y el tratamiento con iodo radioactivo.

Respecto al tabaco señalar que es el principal factor de riesgo de desarrollar una OG cuando un existe enfermedad de Graves, puede empeorar una OG preexistente y el riesgo aumenta con el número de cigarrillos y disminuye al dejar de fumar (3,4).

CLINICA

Los signos y síntomas más frecuentes en la OG son los indicados en la tabla I.

La hiperemia epibulbar es un signo indicativo de actividad inflamatoria. Puede haber queratoconjuntivitis límbica superior y/o queratoconjuntivitis seca secundaria a infiltración de las glándulas lagrimales.

La retracción palpebral ocurre con mayor frecuencia en párpado superior, por hipertonia simpática del músculo de Müller y fibrosis-adherencias en retractores palpebrales, así como por hiperfunción del complejo

Tabla I. Signos y síntomas OG

Córnea conjuntiva	Hiperemia bulbar Queratoconjuntivitis: límbica superior/seca Úlceras corneales
Párpados	Edema Retracción palpebral (signos palpebrales)
Músculos extraoculares	Miopatía restrictiva
Grasa	Aumento de volumen
Glándula lagrimal	Engrosamiento/hipertrofia Ojo seco
Nervio óptico	Neuropatía óptica Alteración de colores Defecto pupilar aferente

recto superior-músculo elevador secundaria a fibrosis del recto inferior (1). Se observa el margen del párpado superior por encima del limbo, permitiendo que se vea la esclerótica.

Dentro de los signos palpebrales presentes en la retracción palpebral los más significativos son los siguientes: 1) Signo de Dalrymple: retracción palpebral en mirada primaria; 2) Signo de Kocher: mirada fija, con aspecto de temor, especialmente marcada en la fijación atenta; 3) Signo de Von Graefe: descenso retardado e incompleto del párpado superior en mirada hacia abajo.

La miopatía restrictiva ocurre entre el 30 y 50% de pacientes con OG, existe restricción de movimientos en un principio por edema inflamatorio y finalmente por fibrosis.

El engrosamiento e hipertrofia de la glándula lagrimal, es de consistencia firme, móvil, no dolorosa a la palpación, y a veces se hernia simulando mayor edema palpebral. El ojo seco es debido a la destrucción de acinos que provoca alteraciones en superficie ocular. El aumento de volumen de grasa se produce en los compartimentos intra, extracónico y preseptal, por infiltración celular y edema.

La neuropatía óptica es una complicación poco frecuente (4-7%) y muy grave producida por la compresión del nervio óptico por la musculatura engrosada cerca del anillo de Zinn. Las alteraciones más precoces del nervio óptico son la alteración en la percepción de los colores, trastorno pupilar aferente, alteración en potenciales evocados y defectos campimétricos similares a los de otras neuropatías por compresión.

CLASIFICACIÓN

Existen múltiples clasificaciones de la OG en función de diferentes criterios. Se puede clasificar desde punto de vista de la actividad:

1. Estadio o fase activa. Signos y síntomas de inflamación en párpados (edema, hipertrofia, hiperemia, inyección), conjuntiva (quemosis, hiperemia, inyección), alteración de visión (con o sin neuropatía), motilidad ocular (normal, alterada, restrictiva) con o sin diplopía temporal o permanente, córnea (queratopatía- úlceras por exposición), papila (edema, hiperemia) y exoftalmos (cualquier medida).

2. Estadio o fase inactiva. No presenta inflamación ni actividad inflamatoria, la ha tenido anteriormente o proviene de una fase activa más inflamatoria

La EUGOGO (5) establece parámetros para la puntuación de actividad clínica (PAC) que otorga 1 punto a cada uno de los elementos presentes, considerando una OG activa si $PAC \geq 3$ (tabla III).

A continuación exponemos la Clasificación de la gravedad en la OG de la Declaración de Consenso del Grupo Europeo sobre Orbitopatía de Graves (EUGOGO) (tabla II) (5):

Finalmente, para facilitar la comprensión de la gravedad de la OG, Perez Moreiras JV (1), clasifica la gravedad en oftalmopatía incipiente, moderada y severa, que es la clasificación que utilizamos actualmente en nuestro servicio:

– **OG incipiente:** Pequeña retracción palpebral (1-2 mm), mínima exoftalmía (20 mm),

Tabla III. Medidas de actividad inflamatoria. Puntuación de la actividad clínica (PAC)

Dolor retrobulbar espontáneo
Dolor al subir/bajar vista
Enrojecimiento de los párpados
Enrojecimiento de la conjuntiva
Inflamación de los párpados
Inflamación de carúncula y/o pliegues
Edema conjuntival

Tabla II. Clasificación de la gravedad en la OG (EUGOGO)

OG con amenaza para la vista: pacientes con neuropatía óptica distiroidea (NOD) y/o rotura corneal. Esta categoría requiere una intervención inmediata.
OG moderada a grave: pacientes con OG con amenaza para la vista cuya enfermedad ocular tiene un impacto suficiente en la vida diaria para justificar los riesgos de la inmunosupresión (si está activa) o de la intervención quirúrgica (si está inactiva). Los pacientes con una OG moderada a grave habitualmente tienen uno o más de los siguientes: Retracción palpebral 2 mm, afección de los tejidos blandos moderada o grave, exoftalmos 3 mm por encima de lo normal para la raza y el sexo, diplopía inconstante o constante.
OG leve: pacientes cuyas características de OG tienen solamente un impacto menor en la vida diaria, insuficiente para justificar el tratamiento inmunosupresor o quirúrgico. Habitualmente tienen sólo uno o más de los siguientes: Retracción palpebral menor (<2 mm), afección leve de los tejidos blandos, exoftalmos <3 mm por encima de lo normal para la raza y el sexo, diplopía transitoria o ausente y exposición corneal sensible a los lubricantes.

ausencia patología muscular o mínima restricción no dolorosa en posiciones extremas, y visión normal (10/10), fotofobia, lagrimeo y visión algo borrosa al despertar (esporádico).

– **OG moderada:** Puede ser de tipo crónico o tener una pequeña actividad inflamatoria. Se caracteriza por retracción de 2-3 mm, exoftalmos 20-23mm, alteración de la motilidad con diplopía sobre todo por las mañanas con cierto grado de edema en los párpados de tipo crónico sin inflamación, puede existir visión reducida a 5/10, lo que evidencia pequeña compresión sobre el nervio óptico. Puede haber lagrimeo y queratopatía por exposición.

– **OG severa:** Habitualmente tienen uno o más de los siguientes: edema palpebral e hipertrofia grasa, alteraciones musculares con diplopía y restricción acompañada de dolor, signos de sufrimiento corneal por lagofthalmos, exoftalmos superior a 23/24 mm y visión inferior a 4-5/10 por neuropatía compresiva y alteración en el campo visual. Se observa afectación de tejidos blandos, edema periorbitario, hiperemia conjuntival y quemosis.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Lo primero a destacar es señalar la importancia de mantener una estrecha relación entre el médico endocrino y el médico oftalmólogo para conocer el estado del paciente, dado que sin un correcto control endocrino no va a ser posible un buen control oftalmológico.

El papel del endocrino es fundamentalmente determinar los valores de hormonas tiroideas e hipofisarias (T3, T4, TSH), y el tratamiento más adecuado al estado del paciente: fármacos antitiroideos, yodo radiactivo y/o tiroidectomía total o subtotal para conseguir el eutiroidismo (6).

Dentro de las tareas a desarrollar por parte del oftalmólogo, dependiendo del estado del paciente, están las siguientes:

- Historia clínica y oftalmológica detallada.
- Medida de agudeza visual.
- Medida grado exoftalmos (exoftalmometría de Hertel, técnica de Segni).
- Lámpara de hendidura: detectar alteraciones de superficie ocular.
- Tonometría: posición primaria y en supraducción (Test de Braley).
- Exploración de fondo de ojo.

– Evaluación retracción palpebral superior e inferior.

– Evaluación de motilidad ocular extrínseca e intrínseca.

– Test de colores (si sospecha neuropatía óptica).

– Campo visual: búsqueda escotomas centrales o paracentrales.

– Fotografía en posición primaria y de perfil (en caso de alteración motilidad ocular fotografías en las 9 posiciones diagnósticas).

– Ecografía ocular: valorar edema muscular.

– TAC orbitario: diagnóstico: valoración de exoftalmos (línea interzigomática mediante técnica de Segni), musculatura, para casos de duda diagnóstica con pseudotumor, tumor orbitario; y terapéutico: en la planificación quirúrgica en casos de descompresión.

Tras una valoración del paciente se debe decidir si el paciente debe ser evaluado y tratado por un centro especializado o se puede prescindir de una nueva exploración oftalmológica. A continuación exponemos determinados criterios (7) que nos pueden ayudar a tomar esa decisión:

– No remitir pacientes con antecedentes de enfermedad de Graves que no tienen síntomas ni signos de OG.

– Remitir pacientes con presentaciones poco habituales (OG unilateral o OG eutiroides), aunque sus síntomas o signos sean leves, para hacer un diagnóstico exacto.

– Derivación urgente:

- Deterioro inexplicable de la visión, conciencia de cambio en la intensidad o en la calidad de la visión del color en uno o en ambos ojos o antecedentes de subluxación ocular repentina.

- Opacidad evidente de la córnea, córnea expuesta cuando se cierran los párpados o inflamación de la papila óptica.

– Derivación no urgente:

- Ojos anormalmente sensibles a la luz, arenosos que no mejoran tras 1 semana de lubricantes tópicos, dolor detrás de los ojos, detección de un cambio progresivo en el aspecto de los ojos y/o los párpados en los últimos 1-2 meses causando preocupación en el paciente, diplopía.

- Existencia de retracción palpebral, inflamación o enrojecimiento anormal de párpado o conjuntiva, restricción de movimientos oculares, inclinación de la cabeza para evitar la visión doble.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

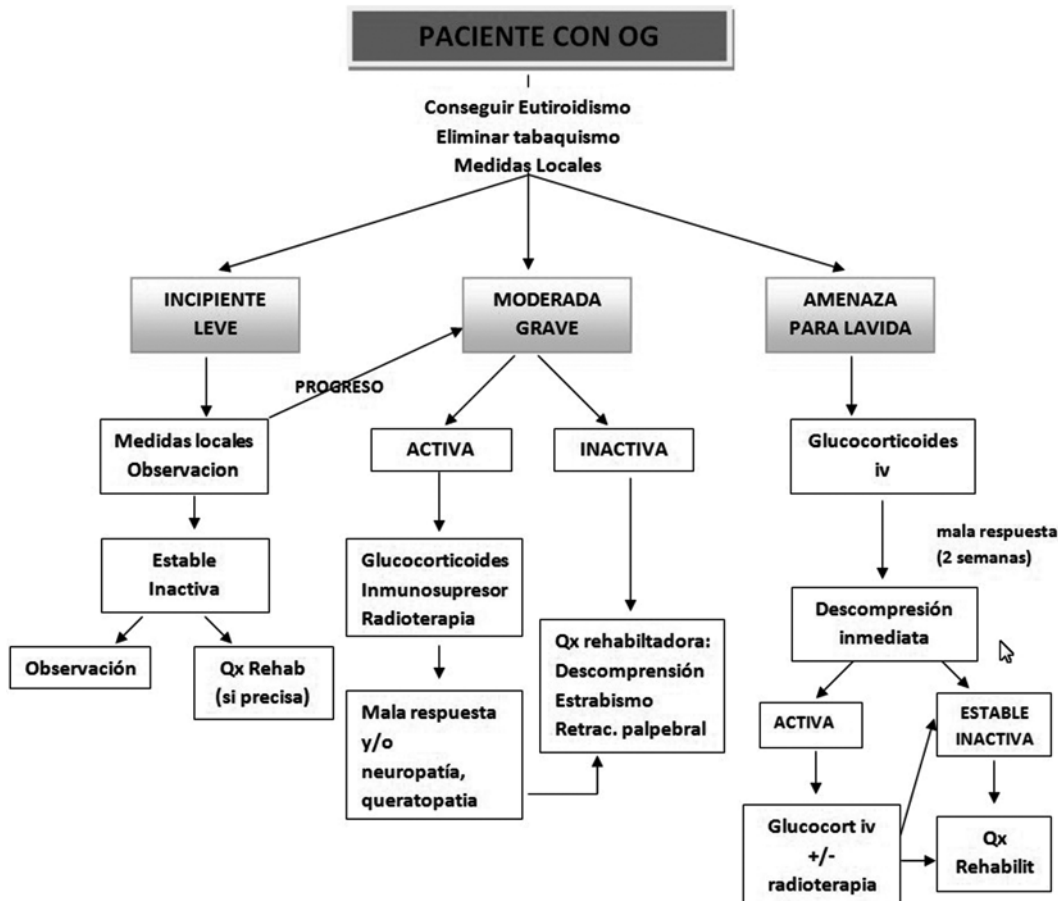
Ante un paciente con OG seguiremos la conducta descrita en el Algoritmo 1 que exponemos a continuación:

Dentro de las medidas locales en un paciente con oftalmopatía incipiente se utilizan principalmente lubricantes tópicos (lágrimas artificiales y pomada durante la noche) (8). Si el paciente se encuentra estable y con la enfermedad inactiva podemos mantenerlo simplemente con observación y en aquellos casos en los que persista una retracción palpebral se puede realizar cirugía para corregirla siempre que se haya mantenido estable mínimo un año.

En los pacientes que presentan una orbitopatía moderada-severa (y en los que han progresado desde una leve) en actividad, se administrarán corticoides intravenosos (i.v.) en forma de pulsos de metilprednisolona 1gr/día durante 3 días (máximo 8 grs) y al cuarto día se comienza con glucocorticoides orales

120 mg, no menos de 1 mg/kg/día en pauta descendente durante 3-4 meses (9). Como alternativa se podría administrar 500 mg/semana i.v. sin asociar vía oral [500 mg: 6 ciclos de 3 días (1,5 gr)], de esta forma se consigue también el efecto disminución de la actividad de los linfocitos, pero sin llegar a dosis inmunosupresoras. Antes de tratar a los pacientes, se debe descartar disfunción hepática, hipertensión arterial, antecedentes de úlcera, diabetes mellitus, infección urinaria y glaucoma. Para preservar la calidad ósea se asocia al tratamiento calcio, bifosfonatos, vitamina D y omeprazol para minimizar los efectos secundarios de los glucocorticoides.

En pacientes con enfermedad activa que presenten diplopía o una motilidad restringida a pesar de un correcto tratamiento, podemos recurrir a la radioterapia (RT) con o sin corticoides orales simultáneos. La RT con dosis acumuladas inferiores (10 Gy) puede ser tan eficaz y mejor tolerada a que la RT con dosis mayores (20 Gy). Hay que tener



Algoritmo 1. Tratamiento OG.

precaución en pacientes menores de 35 años, con la retinopatía diabética y en hipertensos graves (10).

Dentro de la cirugía rehabilitadora se pueden realizar diferentes procedimientos en el siguiente orden siempre que sea necesario: descompresión orbitaria, cirugía de músculos extraoculares para corregir miopatía restrictiva y diplopía si existiese y finalmente, cirugía palpebral.

En pacientes con alto riesgo para la viabilidad ocular, bien sea por peligro de perforación ocular por lagofthalmos debido a gran proptosis o por neuropatía óptica distiroidea, habrá que tratar inmediatamente con glucocorticoides intravenosos y si no hay mejoría proceder a la descompresión orbitaria. La utilización de lubricantes oculares, cámara húmeda, blefarorrafia o recubrimiento con membrana amniótica están indicados cuando existe riesgo de perforación.

Hoy en día, se está empezando a utilizar terapias biológicas con Rituximab, Micoferolato o Tocilizumab como alternativa a los glucocorticoides intravenosos o si falla la RT, de momento las indicaciones son como uso compasivo, pero parece que su uso en pacientes seleccionados (diabéticos, hipertensos,...) puede ser en un futuro próximo una alternativa eficaz en el tratamiento de la OG.

CONCLUSIÓN

La OG es una patología que vemos a menudo en nuestra consulta y que en muchas ocasiones pasa desapercibida, como en los casos de pacientes que acuden por conjuntivitis de repetición u ojo seco, en los que podría existir una OG subyacente. Por esta razón es importante mantener un alto nivel de sospecha.

Una vez diagnosticada la OG es fundamental establecer un tratamiento adecuado en base a las características y la gravedad del paciente ante el que nos encontramos, por eso la utilización de protocolos de tratamiento nos facilita nuestra práctica clínica diaria.

En la actualidad el tratamiento de la OG se basa en medidas locales, glucocorticoides intravenosos, radioterapia y/o cirugía, depen-

diendo del estadio de la enfermedad; y en un futuro próximo parece que las nuevas terapias biológicas van a tener un mayor protagonismo en el tratamiento de la OG.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perez Moreiras JV, Prada Sánchez C. Oftalmopatía distiroidea. Patología orbitaria. Tomo II. 949-990.
2. Jack J. Kanski. Oftalmología clínica. 6ª edición. 168-169.
3. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye*. 2006; 20: 1-11.
4. 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*. 2004; 87: 773-6.
5. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, et al. Declaración de consenso del Grupo europeo sobre la orbitopatía de Graves (EUGOGO) sobre el tratamiento de la orbitopatía de Graves (OG). *Endocrinol Nutr*. 2008; 55 (8): e1-e13.
6. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998; 338: 73-8.
7. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *European J Endocrinol*. 2006; 155: 387-9.
8. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000; 21: 168-99.
9. Kauppinen-Makelin R, Karmi A, Leinonen E, Loyttyniemi E, Salonen O, Sane T, et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002; 80: 316-21.
10. Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *Ophthalmology*. 2001; 108: 1523-34.