



Declaración de consenso del Grupo europeo sobre la orbitopatía de Graves (EUGOGO) sobre el tratamiento de la orbitopatía de Graves (OG)

LUIGI BARTALENA^a, LELIO BALDESCHI^b, ALISON DICKINSON^c,
ANJA ECKSTEIN^d, PAT KENDALL-TAYLOR^e, CLAUDIO MARCOCCI^f,
MAARTEN MOURITS^g, PETROS PERROS^h, KOSTAS BOBORIDISⁱ,
ANTONELLA BOSCHI^j, NICOLA CURRO^k, CHANTAL DAUMERIE^l,
GEORGE J. KAHALY^m, GERASIMOS E. KRASSASⁿ,
CAROL M. LANE^o, JOHN H. LAZARUS^p, MICHELE MARINÒ^q,
MARCO NARDI^r, CHRISTOPHER NEOH^c, JACQUES ORGIAZZI^r,
SIMON PEARCE^s, ALDO PINCHERA^t, SUSANNE PITZ^t,
MARIO SALVI^u, PAOLO SIVELLI^v, MATTHIAS STAHL^w,
GEORG VON ARX^x Y WILMAR M. WIERSINGA^y

^aDepartment of Clinical Medicine. University of Insubria. Varese. Italia.

^bDepartment of Ophthalmology. Academic Medical Center. Amsterdam. Países Bajos.

^cDepartment of Ophthalmology. Royal Victoria Infirmary. Newcastle Upon Tyne. Reino Unido.

^dDepartment of Ophthalmology. University of Essen. Essen. Alemania.

^eMedical School. University of Newcastle Upon Tyne. Newcastle Upon Tyne. Reino Unido.

^fDepartment of Endocrinology. University of Pisa. Pisa. Italia.

^gDepartment of Ophthalmology. Orbital Center. Academic Medical Center. Amsterdam. Países Bajos.

^hDepartment of Endocrinology. Freeman Hospital. Newcastle Upon Tyne. Reino Unido.

ⁱUniversity Department of Ophthalmology. Ahepa Hospital. Tesalónica. Grecia.

^jDepartment of Ophthalmology. Université Catholique de Louvain. Cliniques Universitaires. Bruselas. Bélgica.

^kDepartment of Ophthalmology. University of Milan. Milán. Italia.

^lCliniques Universitaires. Université Catholique de Louvain. Bruselas. Bélgica.

^mDepartment of Medicine I. Gutenberg University Hospital. Mainz. Alemania.

ⁿDepartment of Endocrinology. Panagia General Hospital. Tesalónica. Grecia.

^oCardiff Eye Unit. University Hospital of Wales. Cardiff. Reino Unido.

^pSchool of Medicine. Llandough Hospital. Cardiff University. Cardiff. Reino Unido.

^qDepartment of Neuroscience. Section of Ophthalmology. University of Pisa. Pisa. Italia.

^rDepartment of Endocrinology. Centre Hospitalier Lyon-Sud. Lyon. Francia.

^sSchool of Clinical Medical Sciences. Newcastle University. Newcastle Upon Tyne. Reino Unido.

^tDepartment of Ophthalmology. Johannes Gutenberg-University. Mainz. Alemania.

^uDepartment of Medical Sciences. University of Milan. Milán. Italia.

^vDepartment of Ophthalmology. University of Insubria. Varese. Italia.

^wDepartment of Endocrinology. Solothurner Spital. Olten. Suiza.

^xInterdisziplinäres Zentrum für Endokrine Orbitopathie. Olten. Suiza.

^yDepartment of Endocrinology. Academic Medical Center. Amsterdam. Países Bajos.

Publicado previamente en Eur J Endocrinol. 2008;158:273-85 y Thyroid. 2008;18:281-2.

Los autores declaran que no ha habido apoyo financiero a este estudio ni conflicto de intereses que afecte a su imparcialidad.

Correspondencia: L. Bartalena.

Correo electrónico: l.bartalena@libero.it; luigi.bartalena@uninsubria.it

INTRODUCCIÓN

La orbitopatía de Graves (OG) constituye un desafío importante tanto clínico como terapéutico^{1,2}. La OG es un trastorno autoinmunitario y la manifestación extra-tiroidea más habitual y más importante de la enfermedad de Graves, pero puede ocurrir en pacientes sin un hipertiroidismo actual o previo (eutiroides o enfermedad de Graves oftálmica) o en pacientes que son hipotiroideos debido a una tiroiditis autoinmunitaria crónica (Hashimoto)^{3,4}.

Aunque la patogenia de la OG⁵⁻⁹ está más allá del ámbito de este documento, se llama la atención sobre la relación entre la órbita y el tiroides, que tiene implicaciones importantes tanto clínicas como terapéuticas. El tratamiento óptimo de la OG requiere un abordaje coordinado y dirigido tanto a la disfunción tiroidea como a la orbitopatía^{10,11}.

La OG a menudo es leve y autolimitada y probablemente se esté reduciendo su frecuencia, con sólo un 3-5% de casos que representan una amenaza para la visión^{3,4}. La aparición y el progreso de la OG están influidos por factores que son potencialmente controlables, como fumar cigarrillos, la disfunción tiroidea y la elección de las modalidades de tratamiento para el hipertiroidismo^{12,13}.

El tratamiento inadecuado de los pacientes con OG parece estar muy extendido². El objetivo de este documento es proporcionar una información práctica para el tratamiento de los pacientes con OG, tanto para los no especialistas como para aquellos con un interés especial y experiencia en este trastorno, y de esta forma mejorar el pronóstico de los pacientes con OG. Esperamos que el documento también sea útil para los enfermeros especialistas, los optometristas y los que estén implicados en funciones directivas y que proporcione un punto de partida para la valoración y la investigación.

En este campo son poco frecuentes los ensayos clínicos aleatorizados (ECA). El documento, por lo tan-

to, debe ser considerado una declaración de consenso, más que una directiva.

MÉTODOS

El grupo europeo en OG (EUGOGO, del inglés European Group on Graves Orbitopathy) está formado por un consorcio multidisciplinario de clínicos procedentes de centros europeos, que comparten el compromiso de mejorar el tratamiento de los pacientes con OG (www.eugogo.org). En noviembre de 2006 se formó un grupo de trabajo y se mantuvo su primera reunión.

Las discusiones posteriores tuvieron lugar por vía electrónica y en una reunión posterior en mayo de 2007. Después de la revisión, se sometió el documento a la European Thyroid Association (ETA) y a las páginas en internet de la European Society of Ophthalmic Reconstructive and Plastic Surgeons para una consulta más amplia. El documento se presentó en la Reunión anual de la ETA en Leipzig, Alemania, en septiembre de 2007.

Los artículos relevantes se identificaron por búsqueda en MEDLINE utilizando los términos oftalmopatía u orbitopatía de Graves, oftalmopatía u orbitopatía relacionada con el tiroides y enfermedad ocular tiroidea. La definición de los tipos de evidencia y el grado de recomendaciones utilizado se ajustan a los de la Agency for Health Care Policy and Research, actualmente Agency for Healthcare Research and Quality (www.ahrq.gov) (tabla 1).

Este artículo se ha publicado también en el número de marzo de la revista *Thyroid*.

RECOMENDACIONES

Remisión a una clínica combinada tiroidea ocular y valoración inicial

a. ¿Debe remitirse a todos los pacientes con OG a una clínica combinada tiroidea ocular¹⁰? (cuadro 1).

– Todos los pacientes con OG, excepto los casos más leves, deben ser tratados por un médico con expe-

TABLA 1. Tipos de evidencia y grados de las recomendaciones

Nivel	Tipo de evidencia	
Tipo de evidencia (basado en la Agency for Health Care Policy and Research [AHCPR 1992])		
Ia	Evidencia obtenida por el metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	
Ib	Evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado y aleatorizado	
IIa	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado y bien diseñado sin aleatorización	
IIb	Evidencia obtenida de al menos otro tipo de estudio bien diseñado y cuasiexperimental	
III	Evidencia obtenida por estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles	
IV	Evidencia obtenida por informes u opiniones de comités de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas	
Grado	Niveles de evidencia	Descripción
Grado de las recomendaciones, basado en la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ 1994)		
A	Ia, Ib	Requiere al menos un ensayo controlado y aleatorizado como parte del cuerpo de literatura médica con buenas calidad general y coherencia dirigido a la recomendación específica
B	IIa, IIb, III	Requiere la disponibilidad de estudios clínicos bien dirigidos, pero no de ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación
C	IV	Requiere la evidencia de informes u opiniones de comités de expertos y/o la experiencia clínica de autoridades respetadas. Indica la ausencia de estudios de buena calidad con aplicación directa
Punto de buena práctica recomendado por el grupo de desarrollo del consenso.		

CUADRO 1. Herramientas para la remisión de pacientes con OG a una clínica combinada tiroidea ocular

Los médicos de asistencia primaria, los médicos generales, los internistas generales y los especialistas sin experiencia particular en el tratamiento de una OG deben remitir a los pacientes con OG, a excepción de los casos más leves, a una clínica combinada tiroidea ocular para su evaluación y tratamiento (IV, C).

Evaluación y criterios para la remisión recomendados por EUGOGO (IV, C):

- Pacientes con antecedentes de enfermedad de Graves que no tienen síntomas ni signos de OG, no requieren evaluaciones oftalmológicas posteriores y no necesitan ser remitidos a una clínica combinada tiroidea ocular.
- Los pacientes con presentaciones poco habituales (OG unilateral o OG eutiroidea) deben ser remitidos, aunque sus síntomas o signos sean leves, para hacer un diagnóstico exacto.
- Todos los demás casos deben ser examinados según el protocolo indicado más abajo (IV, C), como habrían recomendado previamente Wiersinga et al¹.

Remitir urgentemente ante cualquiera de los siguientes:

Síntomas	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
	Antecedentes de ojo(s) que se “salen” repentinamente (subluxación ocular)
Signos	Opacidad evidente de la córnea
	Córnea aún visible cuando los párpados se cierran
	Inflamación de la papila óptica

Remitir no urgentemente ante cualquiera de los siguientes:

Síntomas	Ojos anormalmente sensibles a la luz: molestias o deterioro en los últimos 1-2 meses
	Ojos excesivamente arenosos y que no mejoran después de 1 semana de lubricantes tópicos
	Dolor en o detrás de los ojos: molestias o deterioro en los últimos 1-2 meses
	Cambio progresivo en el aspecto de los ojos y/o los párpados en los últimos 1-2 meses
	El aspecto de los ojos ha cambiado y ha causado preocupación en el paciente
	Visión de dos imágenes separadas cuando sólo debería haber una
Signos	Retracción palpebral molesta
	Inflamación o enrojecimiento anormal del párpado(s) o de la conjuntiva
	Restricción de los movimientos oculares o estrabismo manifiesto
	Inclinación de la cabeza para evitar la doble visión

Se remite al lector a la tabla 1 para la explicación del sistema de graduación de las recomendaciones.

riencia particular en el tratamiento de la OG o, mejor, ser remitidos a una clínica combinada tiroidea ocular para evaluación y tratamiento posterior.

– Muchos pacientes con OG nunca llegan a la clínica combinada tiroidea ocular o son remitidos demasiado tarde para beneficiarse de los tratamientos². Esta práctica no es deseable y puede ocasionar un resultado inadecuado y a veces la pérdida de la visión.

– En el cuadro 1 se recomienda y se resume una herramienta simple¹ para que los médicos generales evalúen a los pacientes.

PROBLEMAS DEL TRATAMIENTO DE LA OG QUE DEBEN SER ABORDADOS TANTO POR ESPECIALISTAS COMO POR NO ESPECIALISTAS

Tabaquismo y OG

a. ¿Está relacionado el tabaquismo con la aparición, la gravedad y la evolución de la OG? (cuadro 2).

– Hay relación constante y firme entre el tabaquismo y la OG¹²⁻²⁴.

– Los fumadores sufren OG más graves^{14,15,17} que los no fumadores.

– Se ha demostrado una relación dosis-respuesta entre el número de cigarrillos fumados a diario y la probabilidad de que se desarrolle una OG²¹.

CUADRO 2. Tabaquismo y OG

Se debe informar a todos los pacientes con enfermedad de Graves sobre los riesgos del tabaquismo para la OG (IV, C) haciendo hincapié en los efectos dañinos del tabaquismo sobre:

- El desarrollo de una OG (IIb, B)
- El deterioro de una OG preexistente (IIb, B)
- La eficacia de los tratamientos para la OG (IIb, B)
- El progreso de una OG tras el tratamiento con yodo radiactivo (Ib, A)

Si el consejo solo es ineficaz, hay que considerar la remisión a las clínicas para dejar de fumar u otras estrategias para acabar con el tabaquismo (IV, C).

– El tabaquismo aumenta la probabilidad de evolución de una OG después de terapia con yodo radiactivo para el hipertiroidismo²⁵⁻²⁷.

– Hay algunos indicios de que el tabaquismo retrasa o empeora los resultados de los tratamientos para la OG^{28,29}.

– Existen algunas pruebas retrospectivas de que el abandono del tabaco se relaciona con un mejor pronóstico de la OG^{19,21}.

Tratamiento del hipertiroidismo en pacientes con OG

a. ¿Es importante la corrección de la disfunción tiroidea para la OG? (cuadro 3).

– Los pacientes con una función tiroidea descontrolada (tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo) tie-

CUADRO 3. Tratamiento del hipertiroidismo y de la OG

El eutiroidismo debe restablecerse inmediatamente y mantenerse estable en todos los pacientes con OG (III, B).

Es imperativo el control frecuente del estado tiroideo (cada 4-6 semanas) en las fases iniciales del tratamiento cuando se esperan cambios en el estado de la tiroides (IV, C).

Se debe ofrecer a los pacientes con una OG activa a quienes se haya administrado yodo radiactivo una cobertura profiláctica con esteroides (comenzando con 0,3-0,5 mg de prednisona/kg de peso corporal diarios por vía oral, 1-3 días después del yodo radiactivo y reduciendo progresivamente la dosis hasta su retirada unos 3 meses más tarde) (Ib, A). Períodos más cortos (1-2 meses) de terapia con glucocorticoides pueden ser igualmente protectores (IV, C).

Los pacientes con una OG inactiva pueden recibir de forma segura yodo radiactivo sin cobertura esteroidea, en tanto se evite el hipotiroidismo (Ib, B), sobre todo si otros factores de riesgo de evolución de la OG, como el tabaquismo, están ausentes (IV, C).

nen más probabilidad de tener una OG grave que los pacientes en eutiroidismo³⁰⁻³².

b. ¿Hay alguna relación entre la modalidad de tratamiento del hipertiroidismo y la evolución de la OG?

– La terapia con fármacos antitiroideos (FAT)^{27,30,33} y la tiroidectomía no afectan a la evolución de la OG^{26,34-36}, aunque el papel de la segunda precisa de más estudios.

– No se ha demostrado que algún FAT o régimen o algún tipo de tiroidectomía (total o subtotal) tenga ventajas en el pronóstico de la OG.

– Los pocos ECA disponibles sobre los efectos de la terapia con yodo radiactivo en la OG muestran que una determinada proporción de pacientes (~15%) contraen una enfermedad ocular nueva o experimentan la evolución de una OG preexistente en los 6 meses después de la terapia con yodo radiactivo²⁵⁻²⁷. En un 5% de los pacientes, el empeoramiento se mantuvo al año y precisó de tratamiento adicional²⁵. El riesgo está casi eliminado dando una tanda corta (~3 meses) de glucocorticoides orales (GC) tras la terapia con yodo radiactivo^{25,27} y evitando el hipotiroidismo después del tratamiento³². Una administración más corta de GC orales (1-2 meses) puede dar la misma protección.

– El riesgo de exacerbación de una OG preexistente consecutiva a la terapia con yodo radiactivo es despreciable y la cobertura con esteroides puede evitarse en pacientes con enfermedad ocular inactiva, en tanto se evite el hipotiroidismo tras el yodo radiactivo^{37,38} y otros factores de riesgo para la evolución de la OG, como el tabaquismo²⁸ y los valores elevados de anticuerpos contra el receptor de la tirotrópina (> 7,5 UI/l)³⁹, estén ausentes⁴⁰.

OTRAS MEDIDAS SIMPLES QUE PUEDEN ALIVIAR LOS SÍNTOMAS

a. ¿Existen medidas sencillas y válidas que puedan aliviar parte de los síntomas de la OG? (cuadro 4).

CUADRO 4. Medidas simples que pueden aliviar los síntomas de la OG

Se recomienda el uso de colirios lubricantes durante el día y/o pomadas lubricantes durante la noche a todos los pacientes con OG que tengan síntomas de exposición corneal (III, B).

Los pacientes con diplopía sintomática deben utilizar prismas ópticos si es necesario (IV, C).

Se puede considerar la inyección de toxina botulínica para la retracción del párpado superior en centros que tengan experiencia con esta técnica (IV, C).

CUADRO 5. Valoración de la actividad y de la gravedad en la OG

EUGOGO recomienda las siguientes valoraciones para los pacientes con OG en los centros especializados (IV, C), como han notificado anteriormente Wiersinga et al¹:

a. Medidas de la actividad basadas en las características clásicas de la inflamación: la puntuación de la actividad clínica (PAC) es la suma de todos los elementos presentes^{43,44}:

- Dolor retrobulbar espontáneo
- Dolor al intentar subir o bajar la vista
- Enrojecimiento de los párpados
- Enrojecimiento de la conjuntiva
- Inflamación de los párpados
- Inflamación de la carúncula y/o de los pliegues
- Edema conjuntival
- Una PAC = 3/7 indica una OG activa

b. Medidas de la gravedad:

- Apertura de los párpados (distancia entre los márgenes del párpado en milímetros con el paciente mirando en posición primaria, sentado relajado y con fijación a distancia)
- Inflamación de los párpados (ausente/equívoca, moderada, grave) (www.eugogo.org)
- Enrojecimiento de los párpados (ausente/presente) (www.eugogo.org)
- Enrojecimiento de la conjuntiva (ausente/presente) (www.eugogo.org)
- Edema de la conjuntiva (ausente, presente) (www.eugogo.org)
- Inflamación de la carúncula o de los pliegues (ausente, presente) (www.eugogo.org)
- Exoftalmos (medido en milímetros utilizando el mismo exoftalmómetro de Hertel y la misma distancia intercántica para cada paciente individual)
- Puntuación subjetiva de la diplopía (0 = sin diplopía; 1 = intermitente, es decir, diplopía en la posición primaria de la mirada, cuando se está cansado o al despertarse por primera vez; 2 = inconstante, es decir, diplopía en posiciones extremas de la mirada; 3 = constante, es decir, diplopía continua en posición primaria o leyendo)
- Afección del músculo ocular (separación en grados) (www.eugogo.org)
- Afección corneal (ausente/puntiforme, queratopatía/úlceras)
- Afección del nervio óptico (agudeza visual con la mejor corrección, visión de color, papila óptica, defecto pupilar aferente relativo –ausente/presente–, más campos visuales si se sospecha compresión del nervio óptico)

– Los síntomas de la exposición corneal (sensación de arenilla, lagrimeo y fotofobia) a menudo acompañan a la OG activa y pueden persistir si la retracción palpebral es grave. Tales pacientes se pueden beneficiar del uso de lubricantes^{3,4}.

– La pomada nocturna es muy beneficiosa para el cierre incompleto de los párpados, siempre que la córnea esté protegida^{3,4}. De lo contrario será necesaria la intervención urgente.

– Los prismas pueden controlar la diplopía intermitente o constante y dormir con la cabeza sobreelevada puede reducir la inflamación matinal de los párpados. Los diuréticos son muy poco útiles.

– Las inyecciones de toxina botulínica pueden reducir la retracción del párpado superior⁴¹, pero este procedimiento debe realizarse en centros especializados.

PROBLEMAS DE TRATAMIENTO DE LA OG QUE DEBEN TRATARSE EN CENTROS ESPECIALIZADOS

Graduación de la gravedad y actividad de la OG

a. ¿Qué protocolo debe seguirse para una evaluación detallada de los pacientes con OG en los centros especializados? (cuadros 5 y 6).

– La toma de decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con OG requiere una evaluación detallada de los ojos, el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, la perspectiva sobre el impacto de la OG en el paciente individual⁴² y la valoración de la eficacia y los efectos secundarios de las terapias.

b. ¿Es útil evaluar la gravedad de la OG?

– La evaluación de la gravedad de la OG está llena de dificultades; sin embargo, la clasificación de los

CUADRO 6. Clasificaciones de la gravedad en la OG

EUGOGO recomienda la siguiente clasificación de pacientes con OG (IV, C):

1. OG con amenaza para la vista: pacientes con neuropatía óptica distiroidea (NOD) y/o rotura corneal. Esta categoría requiere una intervención inmediata.
2. 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.
3. 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.

pacientes en categorías amplias facilita la toma de decisiones (fig. 1).

– La evaluación cuidadosa del impacto de la OG en la calidad de vida (CdV) con un cuestionario específico de la enfermedad (OGCdV)⁴² es fundamental a la hora de decidir si los tratamientos utilizados para la OG moderada a grave (véase más adelante) están justificados en los pacientes con una OG leve.

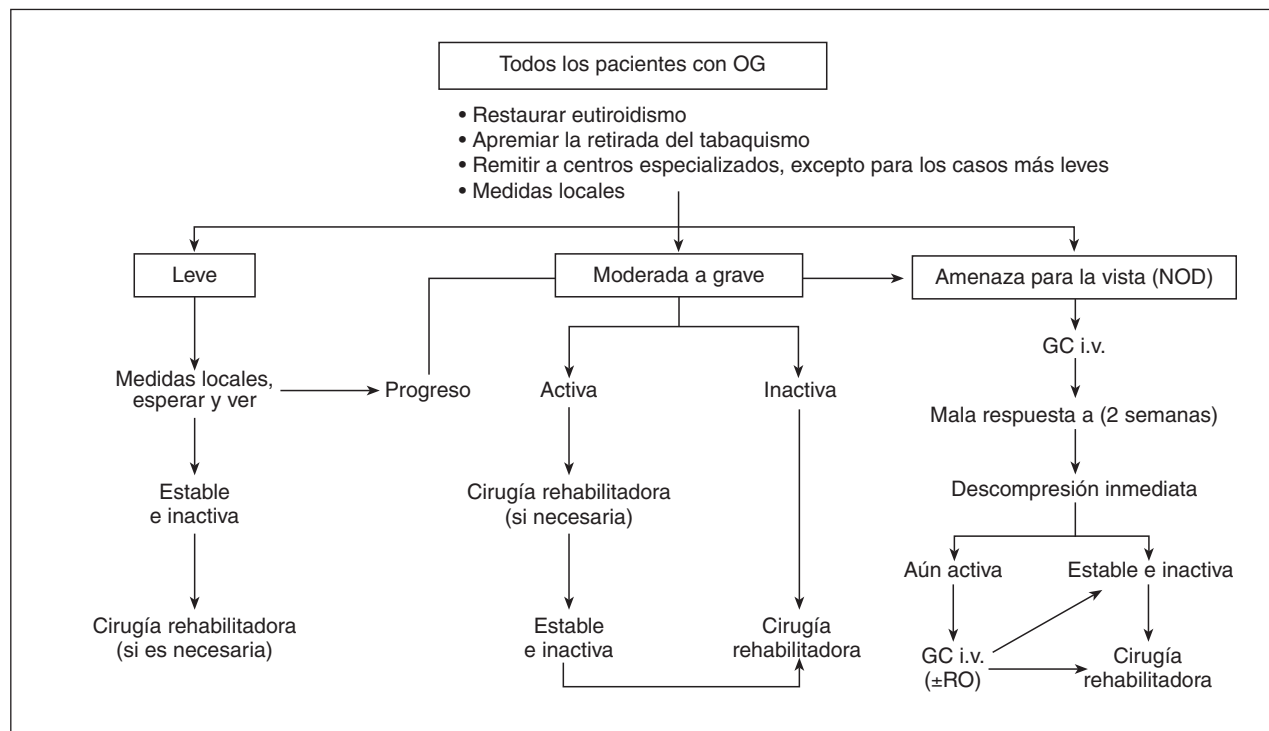


Fig. 1. Tratamiento de la orbitopatía de Graves. La cirugía rehabilitadora consiste en descompresión orbitaria, cirugía del estrabismo, alargamiento del párpado y blefaroplastia/frontoplastia. Para las definiciones de la gravedad y la actividad de la OG, véase el texto. GC i.v.: glucocorticoides intravenosos; NOD: neuropatía óptica distiroidea; RO: radioterapia orbitaria.

c. ¿Es útil evaluar la actividad de la OG?

– La evaluación de la actividad de la OG también está llena de dificultades; sin embargo, la clasificación de los pacientes en categorías de OG activa/inactiva a menudo es posible y facilita enormemente la toma de decisiones (fig. 1). Hay que considerar que los pacientes con una puntuación de actividad clínica (PAC) = 3/7 tienen una OG activa^{43,44}.

TRATAMIENTO DE LA OG CON AMENAZA PARA LA VISTA

a. ¿Cómo se puede identificar a los pacientes con OG con amenaza para la vista? (cuadros 7 y 8).

– La OG con amenaza para la vista se presenta habitualmente en el contexto de una neuropatía óptica distiroidea (NOD).

– El riesgo de rotura corneal y de perforación es significativo cuando el lagofthalmos se asocia con un fenómeno de Bell malo⁴⁵.

– La visión también puede estar amenazada en pacientes con OG en las siguientes circunstancias raras: subluxación del globo ocular, formas graves de globo ocular congelado en presencia de lagofthalmos, pliegues coroides y oscurecimiento visual postural⁴⁶.

– Las entidades clínicas mencionadas precisan el reconocimiento y la atención médica inmediata¹. El cuadro 1 puede utilizarse para identificar a los pacientes con OG con amenaza para la vista.

b. ¿Cuál es el tratamiento de elección para la NOD?

– La NOD puede tratarse con GC sistémicos, cirugía o ambos.

– La radioterapia orbitaria no está recomendada en el caso de NOD, a menos que se utilice como ayuda de terapias comprobadas.

– Los GC intravenosos administrados a altas dosis de forma pulsátil son más eficaces y se asocian con menos efectos adversos que los esteroides orales o retrolbulares^{3,4,47-51} (tabla 2).

– Se puede esperar una mejoría de la función del nervio óptico tras la administración de dosis altas de GC intravenosos en 1-2 semanas⁵².

– La recaída de la NOD puede ocurrir cuando los GC sistémicos se retiran demasiado deprisa (véase “Tratamiento de la OG moderada a grave”)^{3,4}.

– La cirugía de descompresión puede producir una resolución rápida de la NOD, con un perfil aceptable de efectos adversos. Sin embargo, frecuentemente se necesita de los GC y la cirugía para el estrabismo y en ocasiones es necesaria una cirugía de descompresión posterior⁵³. La cirugía de descompresión inmediata como terapia de primera elección no ofrece unos mejores resultados, en comparación con los GC intrave-

CUADRO 7. Glucocorticoides y descompresión orbitaria en NOD

Los glucocorticoides (GC) y la descompresión quirúrgica de la órbita son los únicos tratamientos que se han demostrado eficaces en los pacientes con NOD (III, B).

Los GC i.v. a altas dosis son la primera línea de tratamiento preferido para la NOD (III, B).

Si no hay respuesta a los GC i.v. o es mala después de 1-2 semanas, o la dosis/duración de los esteroides requeridos induce efectos secundarios significativos, se debe realizar una descompresión orbitaria inmediata (IV, C).

Se debe ofrecer inmediatamente la descompresión orbitaria a los pacientes con NOD o con rotura corneal que no puedan tolerar los GC (III, B).

Tanto la terapia con GC i.v. como la descompresión orbitaria quirúrgica deben realizarse únicamente en centros con la experiencia adecuada (IV, C).

CUADRO 8. Rotura corneal con amenaza para la vista en la OG

La rotura corneal con amenaza para la vista debe ser tratada como una emergencia (IV, C).

El tratamiento de la rotura corneal con amenaza para la vista consiste en: lubricantes tópicos frecuentes (lubricantes tópicos sin conservantes para los pacientes hiperalérgicos), cámaras de humedad, blefarorrafia, tarsorrafia u otras medidas temporales hasta que la córnea haya cicatrizado (IV, C).

Consideración de los GC sistémicos o de la descompresión quirúrgica cuando las medidas anteriores solas sean ineficaces (IV, C).

En el caso de una perforación corneal/ulceración grave, se debe considerar los antibióticos adecuados y el pegado de emergencia, la membrana amniótica como protección o el injerto corneal (IV, C).

Una vez se haya controlado la rotura corneal, es imperativo ofrecer un tratamiento para mejorar el cierre palpebral para evitar otros episodios de rotura corneal (IV, C).

nosos como primera elección, ni elimina la necesidad de tratar después con GC⁵⁴.

c. ¿Cuál es el tratamiento de elección para la rotura corneal con amenaza para la vista?

– En la rotura corneal grave con amenaza para la vista, cuando la córnea no puede protegerse con el cierre del párpado, están indicados los lubricantes tópicos cada hora; sin embargo, esta intervención por sí sola puede ser insuficiente para prevenir la ulceración, la disminución del espesor y la perforación. En tales casos, se necesitan medidas específicas para mejorar el cierre palpebral.

– Una cámara húmeda o un cierre ocular temporal por blefarorrafia o tarsorrafia o las inyecciones de toxina botulínica pueden ayudar a ganar tiempo hasta que se produzca la cicatrización corneal⁵⁵.

– Nunca se ha estudiado específicamente el efecto de los GC en la exposición corneal grave.

– La mayoría de los estudios sobre los efectos de la descompresión orbitaria notifican una reducción de los síntomas relacionada con una queratopatía por ex-

TABLA 2. Ensayos clínicos aleatorizados de la metilprednisolona intravenosa frente a la prednisona oral

Aleatorización del tratamiento		Tasas de respuesta (%)		p	Bibliografía
Grupo A	Grupo B	Grupo A (%)	Grupo B (%)		
Metilprednisolona i.v. ^a + radioterapia ^b (n = 41)	Prednisona oral ^c + radioterapia ^b (n = 41)	88	63	< 0,02	Marcocci et al ⁴⁷
Metilprednisolona i.v. ^d (n = 35)	Prednisona oral ^c (n = 35)	77	51	< 0,01	Kahaly et al ⁵⁰

^a15 mg/kg durante cuatro ciclos; después, 7,5 mg/kg durante cuatro ciclos; cada ciclo consistió en dos infusiones a días alternos a intervalos de 2 semanas.

^b20 Gy en 10 dosis diarias de 2 Gy en 2 semanas.

^c100 mg diarios durante 1 semana; después, reducción semanal hasta 25 mg diarios y después reducción progresiva de 5 mg cada 2 semanas.

^d500 mg una vez a la semana durante 6 semanas, 250 mg una vez a la semana durante 6 semanas; período total de tratamiento, 12 semanas.

^e100 mg diarios como dosis de partida, reducción progresiva de 10 mg por semana; período total de tratamiento, 12 semanas.

posición; en raras ocasiones, las úlceras corneales graves pueden persistir tras la cirugía por descompresión si persiste el lagofthalmos⁵⁶.

TRATAMIENTO DE LA OG MODERADA A GRAVE

a. ¿Es necesario el tratamiento en todo paciente con una OG moderada a grave? (cuadros 9 y 10).

– Muchos pacientes en esta categoría deben ser tenidos en cuenta para el tratamiento, a excepción de los pacientes que son asintomáticos o que no desean ser tratados.

– Los pacientes con una OG moderada a grave y activa (PAC = 3/7) deben tratarse con modalidades inmunosupresoras, mientras que los que tienen una OG inactiva se pueden beneficiar de una cirugía rehabilitadora (véase más adelante) (fig. 1).

b. ¿Cuáles son los tratamientos no quirúrgicos de elección para la OG moderada a grave?

– Glucocorticoides. La terapia con GC se ha utilizado en el tratamiento de la OG por vía oral, local (retrobulbar o subconjuntival) o intravenosa³⁵. La terapia con GC orales (dosis de inicio, 80-100 mg de prednisona o ~1 mg/kg de peso corporal o equivalente) requiere dosis elevadas durante períodos prolongados. No se han realizado estudios aleatorizados controlados con placebo. Los ensayos abiertos o los estudios aleatorizados en los que se comparaban los GC con otros tratamientos^{47,48,50,57-62} muestran una respuesta favorable en un 33-63% de los pacientes, sobre todo para los cambios en los tejidos blandos, la afección del músculo ocular de reciente aparición y la NOD. Frecuentemente la enfermedad ocular reaparece al reducir progresivamente o retirar los GC. Los efectos secundarios son frecuentes. El tratamiento prolongado con GC orales conlleva riesgo de osteoporosis⁴⁹, que puede reducirse utilizando bisfosfonatos u otros fármacos antirreabsortivos^{63,64}. La terapia con GC retrobulbares o subconjuntivales es menos eficaz que con GC orales⁶⁵. La terapia con GC intravenosos pulsada es más eficaz que con GC orales (tasas de respuesta,

CUADRO 9. Tratamiento de la OG moderada a grave que esté activa

El tratamiento de elección para la OG moderada a grave activa (PAC = 3/7) consiste en glucocorticoides (GC) i.v. pulsados (Ib, A). Este tratamiento debe realizarse en centros con la experiencia adecuada (IV, C).

La dosis total acumulada de metilprednisolona no debe exceder los 8 g en una tanda de tratamiento (III, B).

Antes de tratar a los pacientes con GC i.v. a altas dosis, se debe explorarlos en busca de disfunción hepática, hipertensión arterial, antecedentes de úlcera, diabetes mellitus, infección urinaria y glaucoma y después controlar los efectos secundarios (IV, C).

Cuando se utiliza terapia con GC orales (dosis media diaria > 5 mg de prednisona o equivalente) a largo plazo (> 3 meses) están recomendados los bisfosfonatos (Ia, A). Es razonable indicar también la utilización de agentes antirreabsortivos cuando se utilizan los GC i.v. (IV, C).

Se debe considerar la irradiación orbitaria (RO) en pacientes con enfermedad activa que presenten diplopía o una motilidad restringida (Ib, A).

La RO con dosis acumuladas inferiores (10 Gy) puede ser tan eficaz y mejor tolerada a que la RO con dosis mayores (20 Gy) (Ib, A).

Las dosis > 20 Gy no están recomendadas (IV, C).

Hay que tener precaución antes de administrar la RO a pacientes menores de 35 años; se debe evitar la RO en pacientes con retinopatía diabética o hipertensión grave (III, B).

La combinación de GC orales con RO es más eficaz que cualquiera de los tratamientos aislados (Ib, A), pero faltan ensayos clínicos aleatorizados que demuestren que la combinación de GC i.v. con RO es mejor que los GC i.v. solos (IV, C).

un 80 frente a un 50%) (tabla 2)^{3,4,47-51,66}. Faltan las pruebas sobre la superioridad de cualquiera de los diferentes programas con GC intravenosos (tabla 2). Aunque los GC intravenosos se toleran mejor que los orales^{47,50}, se ha notificado daño hepático agudo y riesgo de insuficiencia hepática con riesgo vital en relación con dosis acumuladas muy elevadas^{67,68} en un 0,8% de los pacientes⁶⁸. Los GC intravenosos son seguros si la dosis acumulada es < 8 g de metilprednisolona en una tanda terapéutica⁶⁹. En los pacientes que reciben GC intravenosos hay que tener en cuenta los bisfosfonatos, aunque ningún ECA ha tratado específicamente este problema.

– Radioterapia orbitaria (RO). La tasa de respuesta notificada a la RO en los ensayos abiertos es de un 60%^{3,4,66}. Habitualmente se utiliza una dosis acumula-

CUADRO 10. Momento adecuado y secuencia de la cirugía para la OG

El momento adecuado y la secuencia de las intervenciones quirúrgicas debe ser cuidadosamente planificado (IV, C).
El tratamiento quirúrgico debe realizarse en el siguiente orden: descompresión orbitaria, cirugía del estrabismo y alargamiento del párpado con o seguido por blefaroplastia/frontoplastia, ya que los efectos secundarios de la etapa precedente pueden interferir en la etapa siguiente (III, B).
La cirugía rehabilitadora debe realizarse únicamente en pacientes que han tenido una OG inactiva durante al menos 6 meses (III, B).
La cirugía rehabilitadora debe realizarse únicamente en centros con la experiencia adecuada (IV, C).

da de 20 Gy por órbita, fraccionada en 10 dosis en un período de 2 semanas⁷⁰; sin embargo, un régimen alternativo de 1 Gy por semana en un período de 20 semanas fue igual de eficaz y se toleró mejor⁷¹. Las dosis mayores no son más eficaces⁷². Se ha encontrado que una dosis acumulada < 10 Gy es tan eficaz como el régimen estándar de 20 Gy⁷¹. La respuesta a la RO no fue diferente de la obtenida con la prednisona oral en un ECA⁶⁰. Dos ECA recientes han demostrado que la RO es más eficaz que la irradiación simulada para mejorar la diplopía y la motilidad muscular ocular^{73,74}. Otro ECA ha cuestionado la eficacia de la RO⁷⁵. La RO se tolera bien habitualmente, pero puede ocasionar una exacerbación transitoria de los síntomas oculares, que es evitable con la administración concomitante de GC^{3,66}. Los datos sobre la seguridad a largo plazo son tranquilizadores⁷⁶⁻⁷⁸, pero se mantiene la preocupación teórica sobre la carcinogénesis en los pacientes más jóvenes, sobre todo los que tienen menos de 35 años^{70,76-78}. Aunque después de una RO pueden aparecer cataratas más precozmente que de forma natural, son fácilmente tratables con cirugía. Se han detectado anomalías microvasculares retinianas en una minoría de pacientes⁷⁹, principalmente en aquellos con hipertensión arterial grave o con una retinopatía diabética concomitantes, comorbilidades que se considera contraindicaciones absolutas para la RO^{80,81}. Es posible que la diabetes mellitus, incluso en ausencia de retinopatía, represente un factor de riesgo de cambios retinianos después de una RO⁷⁸, pero las pruebas no son tan claras²⁷. Por lo tanto, se puede considerar que la diabetes mellitus sin retinopatía es una contraindicación relativa para la RO (cuadro 12). La combinación de GC (ya sea oral o localmente) con RO es más eficaz que cualquiera de los dos tratamientos aislados^{57,82}. No está claro si los GC intravenosos con RO son más eficaces que los GC intravenosos solos. Los tratamientos con un valor marginal o no demostrado incluyen los análogos de la somatostatina⁸³⁻⁸⁶, azatioprina⁸⁷, ciamexona⁸⁸ e inmunoglobulinas intravenosas^{62,89}. Dos estudios han demostrado la superioridad de la combinación de GC orales y ciclosporina sobre cualquiera de los dos tratamientos aislados^{58,59}. Estudios abiertos han indicado la utilidad potencial de los

agentes inmunomoduladores, como rituximab⁹⁰ o etanercept⁹¹, pero hasta ahora no se ha realizado ningún ECA.

c. ¿Los tratamientos no quirúrgicos reducen la posterior necesidad de la cirugía rehabilitadora o interfieren de forma adversa con ella?

– No se han realizado ECA para investigar específicamente si los tratamientos no quirúrgicos reducen la posterior necesidad de la cirugía rehabilitadora, por lo que esta importante pregunta permanece sin respuesta.

– La teórica preocupación de que la fibrosis inducida por la radiación pueda reducir la función orbitaria y después comprometer las posteriores terapias no se sustenta en las pruebas disponibles^{92,93}.

d. ¿Cuál es el papel de la cirugía en la OG moderada a grave?

– La cirugía rehabilitadora consiste en uno o más de los procedimientos siguientes: a) descompresión orbitaria (las indicaciones habituales son exoftalmos desfigurante, dolor/malestar ocular molesto y/o sensación de arenilla relacionada con una queratopatía mínima por exposición no tratable con terapias tópicas⁹⁴; b) corrección del estrabismo; c) alargamiento palpebral, y d) blefaroplastia/frontoplastia. Si se requiere más de un procedimiento, la secuencia debe ser como la indicada más arriba.

– Es mejor aplazar la descompresión orbitaria para el exoftalmos desfigurante hasta que la orbitopatía esté inactiva durante al menos 6 meses. Sin embargo, también se puede considerar la descompresión orbitaria en pacientes con una OG activa que no toleren o no respondan a los GC, si la espera para la inactivación espontánea de la OG representa un peligro potencial para la función visual.

– Casi todos los estudios muestran la eficacia y la seguridad relativa de la descompresión orbitaria^{46,94-101}; sin embargo, los estudios disponibles no permiten ninguna comparación significativa de las técnicas presentes^{93,94,100,101}.

– Las cirugías del párpado y del músculo ocular son tratamientos eficaces para corregir la diplopía y mejorar la función palpebral y el aspecto.

– La cirugía rehabilitadora ofrece los mejores resultados cuando la OG es inactiva. La duración muy larga de la OG no es una contraindicación para la descompresión rehabilitadora¹⁰⁰.

e. ¿La descompresión orbitaria compromete la posterior terapia no quirúrgica?

– En el raro caso de que se reactive una OG tras la cirugía rehabilitadora, los GC sistémicos y/o la RO pueden utilizarse con la eficacia habitual esperada⁹⁹.

CUADRO 11. Tratamiento de la OG leve

Los glucocorticoides raramente están justificados en la OG leve, ya que los riesgos superan a los beneficios (IV, C).
La espera en observación es adecuada para la mayoría de los pacientes con una OG leve (IV, C).
En una minoría de pacientes con enfermedad leve, la calidad de vida puede estar tan profundamente afectada que justifique la utilización de los tratamientos para la enfermedad moderada a grave (IV, C).

TRATAMIENTO DE LA OG LEVE

a. ¿Están indicados o son útiles los GC y/o la radioterapia orbitaria en la OG leve? (cuadro 11).

– Aunque los GC y la RO tienen un valor potencial en la enfermedad leve^{60,73,74}, habitualmente no están recomendados, ya que los riesgos sobrepasan a los beneficios. Las medidas sencillas (cuadro 4) por lo general son suficientes.

b. ¿Es una estrategia razonable “esperar y ver”?

– La OG es una enfermedad autolimitada. En ausencia de tratamientos eficaces con mínimos efectos secundarios, la espera en observación es apropiada para la mayoría de los pacientes con enfermedad leve, sobre todo aquellos con una CdV satisfactoria, valorada mediante el cuestionario EUGOGO (www.eugogo.org).

c. ¿Cómo y cuándo se debe tratar la retracción palpebral, la inflamación de los tejidos blandos y el exoftalmos leves en el curso de la enfermedad orbitaria?

– A veces incluso la retracción palpebral, la inflamación de los tejidos blandos o el exoftalmos leves tienen un impacto profundamente negativo en el funcionamiento psicosocial y la CdV, dependiendo de las circunstancias de cada individuo^{102,103}.

– Se puede ofrecer tratamiento a estos pacientes si la consideración cuidadosa de los riesgos y los beneficios favorece la intervención.

SITUACIONES ESPECIALES

a. ¿Cómo se debe tratar a un paciente diabético o hipertenso con una OG moderada a grave o con amenaza para la vista? (cuadros 12 y 13).

– Los GC sistémicos pueden inducir o exacerbar la diabetes mellitus y/o la hipertensión arterial. Sin embargo, las indicaciones para la utilización de esteroides en pacientes con diabetes mellitus y/o hipertensión arterial no son diferentes que en el resto de los pacientes. El estrecho seguimiento del control de la glucemia y presión arterial es importante. Se debe utilizar con precaución los diuréticos tiacídicos o del asa durante la terapia con GC a dosis elevadas para evitar

CUADRO 12. Diabetes mellitus o hipertensión arterial y OG

La diabetes mellitus y/o la hipertensión arterial no deben ser consideradas contraindicaciones para los GC o los tratamientos quirúrgicos para la OG (IV, C).
La retinopatía diabética y/o la hipertensión arterial grave son contraindicaciones absolutas para la RO (III, B).
La diabetes mellitus sin retinopatía es una contraindicación relativa para la RO, pero las pruebas son menos claras (IV, C).

CUADRO 13. OG en niños

Se debe restaurar inmediatamente y mantener el eutiroidismo en los niños como en los adultos (III, B).
Los niños con OG deben tratarse de manera conservadora si no hay amenaza para la vista (IV, C).
Pueden utilizarse medidas simples para tratar los síntomas específicos como en el caso de los adultos (cuadro 4) (IV, C).
Se debe evitar los glucocorticoides en los niños (IV, C).
La radioterapia orbitaria está contraindicada en los niños (IV, C).
Se debe evitar la exposición al tabaquismo activo y, posiblemente, pasivo (IV, C).

la hipopotasemia. El mismo principio es válido para los tratamientos quirúrgicos.

– La RO puede aumentar el riesgo de retinopatía en los pacientes diabéticos e hipertensos^{77,78,80,81}, al menos utilizando una dosis acumulada de 20 Gy.

– La diabetes mellitus y/o la hipertensión arterial no son contraindicaciones para la descompresión orbitaria quirúrgica u otros tratamientos quirúrgicos para la OG.

b. ¿Cuál es la mejor estrategia terapéutica para la OG en la infancia?

– La OG es rara en la infancia debido a la baja incidencia de la enfermedad de Graves en ese grupo de edad^{104,105}. La enfermedad ocular habitualmente es más leve en los niños que en los adultos y a menudo se estabiliza y finalmente se resuelve sin intervención¹⁰⁵.

– Conseguir y mantener el eutiroidismo son objetivos tan importantes como en los pacientes adultos.

– Es probable que la exposición al tabaquismo (activa y, posiblemente, pasiva) sea tan perjudicial como en los adultos¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

– Debido a los efectos en el crecimiento, se debe evitar los GC a menos que haya una NOD. La RO está contraindicada en los niños. En casos aislados se ha utilizado análogos de la somatostatina, pero faltan ECA sobre su eficacia y su seguridad¹⁰⁹.

– En los casos de exoftalmos grave puede ser necesaria la cirugía orbitaria, pero para la mayoría de los pacientes es adecuada una estrategia conservadora y expectante.

RESUMEN DEL CONSENSO

a. Todos los pacientes con OG deben (fig. 1):

- Ser referidos a centros especializados.
- Ser animados a dejar el tabaquismo.
- Recibir tratamiento inmediato para restaurar y mantener el eutiroidismo.

b. Los pacientes con OG con amenaza para la vista deben tratarse con GC intravenosos como tratamiento de primera línea; si la respuesta es mala después de 1-2 semanas, deben someterse a una descompresión quirúrgica urgente.

c. El tratamiento de elección para la OG moderada a grave son los GC intravenosos (con o sin RO) si la orbitopatía está activa; si la orbitopatía está inactiva, hay que considerar la cirugía (descompresión orbitaria, cirugía del estrabismo y/o cirugía palpebral, en ese orden).

d. En los pacientes con una OG leve, las medidas locales y una estrategia expectante son suficientes en la mayoría de los casos, pero el tratamiento puede estar justificado si la CdV está afectada de forma significativa.

IN MEMÓRIAM

Este documento está dedicado a la memoria de Mark Prummel (1956-2005), uno de los fundadores de EUGOGO, quien contribuyó enormemente a ampliar nuestro conocimiento de los aspectos clínicos y terapéuticos de la OG.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A, Kahaly GJ, et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *European Journal of Endocrinol.* 2006;155:207-11.
3. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000; 21:168-99.
4. Perros P, Dickinson AJ. Ophthalmopathy. In Werner's and Ingbar's *The Thyroid – A Fundamental and Clinical Text*, edn 9, pp 474-487. Eds. LE Braverman & RD Utiger, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (ch 23B).
5. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000;343: 1237-48.
6. Wiersinga WM, Prummel MF. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy – current understanding. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:501-3.
7. Ludgate M, Baker G. Inducing Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27:211-5.
8. Lazarus JH, Marino M. Orbit-thyroid relationship. In *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach*, pp 27-33. Eds. WM Wiersinga & GJ Kahaly, Basel: Karger, 2007 (ch 2).
9. Orgiazzi J. Pathogenesis. In *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach*, pp 41-56. Eds. WM Wiersinga & GJ Kahaly, Basel: Karger, 2007 (ch 4).
10. Wiersinga WM. Combined thyroid-eye clinics. In *Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach*, Eds. WM Wiersinga & GJ Kahaly, Basel: Karger, 2007 (ch 4).
11. Bartalena L, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Pinchera A. Relationship between management of hyperthyroidism and course of the ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27:288-94.
12. Wiersinga WM, Bartalena L. Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002; 12:855-60.
13. Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? *European J Endocrinol.* 2002; 146:457-61.
14. Hagg E, Asplund K. Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *BMJ.* 1987; 295:634-5.
15. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 1989;12:733-7.
16. Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet.* 1990; 335:1261-4.
17. Prummel MF & Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *J Am Med Assoc.* 1993. 269:479-82.
18. Winsa B, Mandahl A, Karlsson FA. Graves' disease, endocrine ophthalmopathy and smoking. *Acta Endocrinol.* 1993; 128:156-60.
19. O'Hare JA, Georghegan M. Cigarette smoking as a promoter of Graves' disease. *European J Inter Med.* 1993;4:289-92.
20. Nunery WR, Martin RT, Heinz GW, Gavin TJ. The association of cigarette smoking with clinical subtypes of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery.* 1993; 9:77-82.
21. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol.* 1996;45:477-81.
22. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders – a meta-analysis. *European J Endocrinol.* 2002;146:153-61.
23. Hegedus L, Brix TH, Vestergaard P. Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:265-71.
24. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye.* 2006;20:1-11.
25. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1989;321:1349-52.
26. Tallstedt L, Lundell G, Terring O, Wallin G, Ljunggren J-G, Blomgren H, et al. Thyroid Study Group. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 1992; 326:1733-8.
27. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998;338:73-8.
28. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Inter Med.* 1998; 129: 632-5.
29. 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.
30. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol.* 1989;121:185-9.
31. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Effect of abnormal thyroid func-

- tion on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Inter Med.* 1990;150:1098-101.
32. Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, Bring J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy? *European J Endocrinol.* 1994;130:494-97.
33. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Pinchera A. Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid.* 1992;2:171-8.
34. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near-total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol.* 1999;51:503-6.
35. Menconi F, Marino M, Pinchera A, Rocchi R, Mazzi B, Nardi M. 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.
36. Jarhult J, Rudberg C, Larsson E, Selvander H, Sjövall K, Winsa B. Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy – long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. *Thyroid.* 2005;15:1157-64.
37. Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, Frewin S, Dickinson J. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5321-3.
38. Dederichs B, Dietlein M, Jenniches-Kloth B, Schmidt M, Theissen P, Moka D, et al. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism in patients without pre-existing ophthalmopathy: can glucocorticoids prevent the development of new ophthalmopathy? *Exp Clin Endocrinol Diab.* 2006; 114:366-70.
39. Eckstein AE, Plicht M, Lex H, Neuhauser M, Mann K, Lederbogen S, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3464-70.
40. Bartalena L. Glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy: how and when. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5497-9.
41. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology.* 2002;109:1183-7.
42. Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy. *Brit J Ophthalmol.* 1998;82:773-9.
43. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, Prummel MF, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Brit J Ophthalmol.* 1989;73:639-44.
44. Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol.* 1997; 47:9-14.
45. Dickinson AJ, Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. *Clin Endocrinol.* 2001;55:283-303.
46. Rose GE. Postural visual obscurations in patients with inactive thyroid eye disease; a variant of 'hydraulic' disease. *Eye.* 2006;20:1178-85.
47. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi E, 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;86:3562-7.
48. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24:152-8.
49. 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.
50. 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.
51. Ng CM, Yuen HKL, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, et al. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J.* 2005;11:322-30.
52. Hart Frantzco RH, Kendall-Taylor P, Crombie A, Perros P. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome. *J Ocu Pharmacol Ther.* 2005;21:328-36.
53. Soares-Welch CV, Fatourehchi V, Bartley GB, Beatty CW, Gorman CA, Bahn RS, et al. Optic neuropathy of Graves disease: results of transantral orbital decompression and long-term follow-up in 215 patients. *Am J Ophthalmol.* 2003; 136:433-41.
54. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial *Clinical Endocrinology.* 2005;63:323-8.
55. Akamizu T, Kaneko H, Noguchi N, Kashii S, Nakao K. Moisture chamber for management of corneal ulcer due to Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2000;10:1123-4.
56. Heinz C, Eckstein A, Steuhl HP, Meller D. Amniotic membrane transplantation for reconstruction of corneal ulcer in Graves' ophthalmopathy. *Cornea.* 2004;23:524-6.
57. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri A, Andreani D, et al. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:1139-44.
58. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schwikert B, Meuer S, Muller W, et al. Cyclosporin and prednisone vs. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *European J Clin Invest.* 1986; 16:415-22.
59. Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1989;321:1353-9.
60. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout L, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet.* 1993;342:949-54.
61. Kung AW, Michon J, Tai KS, Chan FL. The effect of somatostatin versus corticosteroids in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 1996;6:381-4.
62. Kahaly GJ, Pitz S, Muller-Forell W, Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol.* 1996;106:197-202.
63. Anonymous. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44: 1496-503.
64. Compston J on behalf of Guidelines Writing Group. Glucocorticoid-induced osteoporosis guidelines for prevention

- and treatment. Royal College of Physicians of London, UK 2002.
65. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. *Clin Endocrinol*. 1987; 27:33-42.
66. Wiersinga WM, Prummel MF. Graves' ophthalmopathy: a rational approach to treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2002; 13:280-7.
67. Weissel M, Hauff W. Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe eye disease. *Thyroid*. 2000;10:521.
68. Marino M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2004; 14:403-406.
69. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P, Regensburg N, Mourits MP, Wiersinga WM. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2007;17:357-62.
70. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Rocchi R, Mazzi B, Barbesino G, et al. Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2002;12:245-50.
71. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:102-8.
72. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, Morita M, Tamaru M, Ohnishi T, et al. Graves' ophthalmopathy: MR evaluation of 10 Gy vs. 24 Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. *Radiology*. 1995;196:857-62.
73. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2000;355:1505-9.
74. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:15-20.
75. Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi 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.
76. Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, Katkuri S, Levin PS, MacManus PS, et al. Long-term results of irradiation for patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:766-74.
77. Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marino M, Menconi F, Morabito E, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:3561-6.
78. Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: is it safe? A long-term follow-up study *Ophthalmology*. 2004;111:1557-62.
79. Robertson DM, Buettner H, Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, et al. Retinal microvascular abnormalities in patients treated with external radiation for Graves ophthalmopathy. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:652-7.
80. Wiersinga WM. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism*. 2007;3:396-404.
81. Viebahn M, Marricks ME, Osterloh MD. Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *Brit J Ophthalmol*. 1991;75:29-32.
82. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high-dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than orbital radiotherapy alone: results of a prospective study. *J Endocrinol Invest*. 1991;14:853-60.
83. Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide longacting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5910-5.
84. Wemeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borsion-Chazot F, et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical results of a fourmonth, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:841-8.
85. Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, Woog JJ, Bahn MM, Brennan MD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clinical Endocrinol Metab*. 2006; 91:4817-24.
86. Chang T-C, Liao SL. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:413-22.
87. Perros P, Weightman DR, Crombie AL, Kendall-Taylor P. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Endocrinol*. 1990;122:8-12.
88. Kahaly G, Lieb W, Muller-Forell W, Mainberger M, Beyer J, Vollmar J, et al. Ciamezone in endocrine orbitopathy. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Endocrinol*. 1990;122:13-21.
89. Antonelli A, Saracino A, Alberti B, Canapicchi R, Cartei F, Lepri A, et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol*. 1992; 126:13-23.
90. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Dazzi D, Simonetta S, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *European J Endocrinol*. 2007;156:33-40.
91. Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, Krenning EP, van Hagen PM. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye*. 2005;19:1286-9.
92. Mourits P, Koornneef L, van Mourik-Noordenbos AM, van der Meulen-Schott HM, Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Extraocular muscle surgery for Graves' ophthalmopathy: does prior treatment influence surgical outcome? *Brit J Ophthalmol*. 1990;74:481-3.
93. Baldeschi L, MacAndie K, Koetsier E, Blank L, Wiersinga WM. The influence of previous orbital irradiation on the outcome of rehabilitative decompression surgery in Graves' ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008 (In Press).
94. Baldeschi L. Decompression surgery for thyroid-related orbitopathy: state of the art and unresolved issues. In *Essentials in Ophthalmology: Orbit and Oculoplastic*, Edn 9. Eds R Guthoff & J Katovitz. Berlin: Springer, 2007 (ch 9) 143--151.
95. Goldberg RA, Christenbury JD & Shorr N. Medial entropion following orbital decompression for dysthyroid ophthalmopathy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery* 1988;4: 81-5.
96. Rose GE & Lund VJ. Clinical features and treatment of late enophthalmos after orbital decompression: a condition suggesting cause for idiopathic 'implosion antrum' (silent sinus syndrome). *Ophthalmology*. 2003;110:819-26.
97. McCormick CD, Bearden WH, Hunts JH & Anderson RL. Cerebral vasospasm and ischemia after orbital decompression for Graves ophthalmopathy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004;20:347-51.
98. Carrasco JR, Castillo I, Bolyk R, Probitkin EA, Savino PJ. Incidence of infraorbital hypesthesia and sinusitis after orbital decompression for thyroid-related orbitopathy: a comparison of surgical techniques. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005;21:188-91.

99. Baldeschi L, Lupetti A, Vu P, Wakelkamp IM, Prummel MF, Wiersinga WM. Reactivation of Graves' orbitopathy after rehabilitative orbital decompression. *Ophthalmology*. 2007; 114:1395-402.
100. Baldeschi L, Wakelkamp IM, Lindeboom R, Prummel MF, Wiersinga WM. Early versus late orbital decompression in Graves' orbitopathy: a retrospective study in 125 patients. *Ophthalmology*. 2006;113:874-8.
101. Baldeschi L, MacAndie K, Hintschich C, Wakelkamp IM, Prummel MF, Wiersinga WM. The removal of the deep lateral wall in orbital decompression: its contribution to exophthalmos reduction and influence on consecutive diplopia. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:642-7.
102. Wiersinga WM, Prummel MF, Terwee CB. Effects of Graves' ophthalmopathy on quality of life. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27:259-64.
103. Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol*. 2005; 63:395-402.
104. Wiersinga WM. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 1:513-7.
105. Krassas GE, Gogakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease – clinical, endocrine and therapeutic aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19:1193-206.
106. Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM. Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *European J Endocrinol*. 2005;153:515-20.
107. Krassas GE, Wiersinga WM. Smoking and autoimmune thyroid disease: the plot thickens. *European J Endocrinol*. 2006; 154:777-80.
108. Krassas GE, Perros P. Prevention of thyroid-associated ophthalmopathy in children and adults: current views and management of preventable risk factors. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 4:218–24.
109. Krassas GE. Thyroid eye disease in children and adolescents: new therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:97-100.