

PATOGENIA Y TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ORBITOPATÍA DE GRAVES

PATHOGENESIS AND MEDICAL TREATMENT OF GRAVES' ORBITOPATHY

DRA. SOLEDAD HIDALGO V. (1)

1. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, ENDOCRINOLOGÍA, CLÍNICA LAS CONDES.

Email: shidalgov@gmail.com

RESUMEN

La Orbitopatía de Graves se presenta clínicamente en aproximadamente 50% de los casos de Enfermedad de Graves. La mayoría de las veces es leve y sólo en menos del 5% pone en riesgo la visión, pese a lo cual deteriora significativamente la calidad de vida de los pacientes. Hasta el momento no se conoce totalmente la patogenia, siendo posiblemente el receptor de TSH el blanco de la autoinmunidad.

En cuanto al tratamiento, las medidas preventivas como lograr el eutiroidismo y la suspensión del tabaco son útiles en los distintos grados de la enfermedad. Para los casos más severos se han investigado diferentes medicamentos pero ninguno ha demostrado ser superior a los Glucocorticoides.

Actualmente los consensos concuerdan en que es imprescindible clasificar al paciente según grado de actividad y severidad para orientar la terapia con mayor eficacia. Las investigaciones en curso pretenden encontrar una droga que supere el rendimiento existente.

Palabras clave: Orbitopatía de Graves, Oftalmopatía de Graves, Enfermedad de Graves.

SUMMARY

Graves' orbitopathy occurs clinically in approximately 50% of Graves' Disease. Most often it is mild and only less than 5% can threaten vision, despite which it significantly impairs

the quality of life of this patients. So far its pathogenesis is not completely understood, but possibly TSH receptor is the target of autoimmunity.

In relation to treatment, preventive measures such as achieving euthyroidism and the suspension of tobacco are useful in varying degrees of the disease. For more severe cases, different drugs have been investigated but none has shown superior efficacy to that of Glucocorticoids.

Currently, different consensus agrees that it is essential to classify the patient according to levels of activity and severity to guide therapy more effectively. Ongoing investigations aim to find a drug that exceeds the existing performance.

Key words: Graves' Orbitopathy, Graves' Ophthalmopathy, Graves' Disease.

INTRODUCCIÓN

La Orbitopatía de Graves es una expresión de autoinmunidad relacionada con Enfermedad de Graves. Ésta generalmente ocurre en forma simultánea con la Enfermedad de Graves, pero puede precederla o también originarse un tiempo después (1, 2). En raras ocasiones puede ocurrir sin hipertiroidismo concurrente o presentarse en un paciente con Tiroiditis Crónica de Hashimoto. Clínicamente está presente en un 25 a 50% de los pacientes con hipertiroidismo por Graves, pero si se realiza TAC o RNM de órbita, puede detectarse en el 70% de los casos o más (3).

Las mujeres se ven más afectadas que los hombres, sin embargo ellos tienden a presentar los casos más severos. La distribución por edad es bimodal existiendo un aumento de la frecuencia en la quinta y séptima década de vida.

El principal factor de riesgo, muy relacionado con la ocurrencia y severidad de la Orbitopatía de Graves, es el tabaquismo. Varios trabajos han demostrado su efecto negativo, siendo significativamente mayor el número de pacientes fumadores con Orbitopatía de Graves que aquellos que no fuman y con una correlación positiva entre número de cigarrillos y severidad del compromiso ocular (2, 4, 5). Aún no queda clara cuál es la causa, invocándose desde una agresión inmunológica hasta el efecto local dado por el calor (6).

Si bien es cierto que la mayoría de las veces la orbitopatía no es severa, ya que en menos del 5% puede comprometer la visión (1, 2), ésta afecta negativamente a los o las pacientes deteriorando su calidad de vida (7).

ETIOPATOGENIA

En la Enfermedad de Graves hay un proceso autoinmune que se desarrolla a partir de la generación de auto anticuerpos estimuladores dirigidos contra el receptor de TSH (r-TSH) en las células foliculares de la tiroides, el cual desencadena un aumento en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas en forma no controlada, cuya consecuencia clínica es el hipertiroidismo (8). La asociación de Enfermedad de Graves con Orbitopatía, ha llevado a pensar en un proceso común, sin embargo hasta el día de hoy no se ha probado con certeza cuál sería el factor etiopatogénico en la órbita. La mayoría de las evidencias apuntan al r-TSH, ya que hay una relación directa entre éste y la presencia y gravedad de la orbitopatía (9, 10). Además se ha encontrado un aumento de r-TSH en las células grasas y fibroblastos de la órbita (8, 11).

Se piensa que los anticuerpos anti r-TSH se unirían a su receptor en fibroblastos orbitarios, los cuales reaccionarían de dos maneras diferentes según la subpoblación que se vea afectada mayoritariamente, desarrollándose un mayor compromiso muscular o adiposo (7, 12).

El fibroblasto activado por la acción de citokinas secreta una gran cantidad de glicosaminoglicanos, los cuales atraen agua por sus propiedades hidrofílicas y esto genera un aumento de volumen importante en la matriz de las células de los músculos extraoculares, sin afectar la miofibrilla, provocando el compromiso muscular. Si el fibroblasto activado es un pre adiposo, entonces se desarrolla un proceso de adipogénesis (13), aumentando el tejido graso en la órbita. Ambos efectos, tanto el aumento de volumen en la musculatura extra ocular como en la grasa retro orbitaria, provocan un aumento en la presión dentro de la órbita, secundario a lo cual disminuye el retorno venoso, provocando la proptosis y los signos inflamatorios locales tales como quemosis y edema peri orbitario. La protrusión del globo ocular ocurre en gran medida porque la órbita es una cavidad ósea inexpandible y es en cierto modo beneficioso ya que evita la compresión del nervio óptico. Aquellos pacientes que poseen un gran engrosamiento de los músculos extra oculares y no presentan proptosis son más proclives

al compromiso visual por compresión del nervio óptico (13).

La historia natural de esta enfermedad no es totalmente conocida, pero sí se ha observado un período de actividad inflamatoria inicial progresiva tras el cual la gran mayoría de los pacientes mejoran, un 20% se mantiene sin cambios y un 14% empeora (2). El tiempo que dura la fase activa en la mayoría de los pacientes es entre 2 y 5 años. Posterior a esto lo que se encuentra en el ojo son cambios fibrosos, secuelas de la inflamación (9).

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Se han realizado diferentes escalas de graduación de actividad y severidad de la Orbitopatía de Graves, lo cual ha sido útil para homogeneizar criterios y estandarizar terapias. La Tabla 1 muestra la escala de actividad más utilizada, que es la CAS (Clinical Activity Score) (14). Los pacientes que tienen un índice CAS > 3/7 en esta escala suponen una enfermedad ocular activa. La Tabla 2 muestra la clasificación de severidad que se aplica en el consenso del Grupo Europeo de Orbitopatía de Graves (EUGOGO) (14). Ambas clasificaciones son de gran utilidad para enfrentar el tratamiento.

TABLA 1. EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD EN ORBITOPATÍA DE GRAVES

Dolor retrobulbar espontáneo
Dolor en la mirada hacia arriba o abajo
Eritema palpebral
Eritema de conjuntiva
Edema palpebral
Inflamación de la carúncula
Edema Conjuntival

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD EN ORBITOPATÍA DE GRAVES (OG)

1.	Riesgo Visual en OG: Pacientes con Neuropatía Óptica distroídea y/o disrupción corneal.
2.	OG Moderada a Severa: Presenta uno o más de los siguientes signos: Compromiso de tejido blando moderado o severo, exoftalmo > 3 mm. sobre el normal para raza y sexo, retracción palpebral > 2 mm, diplopia inconstante o constante.
3.	OG Leve: Presenta uno o más de los siguientes signos: Compromiso leve de tejido blando, exoftalmo < 3 mm. sobre el normal para raza y sexo, retracción palpebral < 2 mm, sin diplopia o diplopia transitoria.

TRATAMIENTO

La terapia utilizada dependerá del grado de actividad de la patología ocular y de la severidad, medidas por los índices referidos previamente. Esto se debe a que si hay un importante compromiso inflamatorio secundario al daño inmunológico, la respuesta a los glucocorticoides y drogas con actividad inmunosupresora será mayor. Por el contrario, si el grado de actividad es bajo, es probable que los signos oculares estén dados fundamentalmente por fibrosis y en este caso la terapia médica no tiene mucho sentido, beneficiándose los pacientes de la cirugía reparadora.

Las medidas generales se aplican a todos los pacientes, y la sintomática ayuda a aliviar molestias locales. En pacientes con Orbitopatía de Graves leve, que son la mayoría, esto es lo único que se utiliza (15, 16).

MEDIDAS GENERALES

1-Suspensión del Tabaco:

Como ya se ha mencionado, hay una fuerte correlación entre tabaquismo, Enfermedad de Graves y Orbitopatía de Graves. Existe un 48% de fumadores entre los pacientes con Enfermedad de Graves, siendo mayor a lo que ocurre en la población normal y un 64% entre los con Orbitopatía de Graves (2, 15, 17). Esto es más frecuente mientras mayor el número de cigarrillos diarios y los fumadores presentan una orbitopatía severa con mayor frecuencia que los no fumadores.

También existe una relación entre tabaco y efecto de la terapia. Se ha demostrado que pacientes fumadores tienen una menor respuesta a la terapia con glucocorticoides y radioterapia y además está descrito que aquellos cuya orbitopatía se agrava con el uso de radioyodo, son con mayor frecuencia fumadores (18).

Aún no hay estudios que demuestren claramente que dejar de fumar mejora la orbitopatía, sin embargo hay varios que lo sugieren, sumado al hecho epidemiológico que muestra que la orbitopatía es probablemente menos prevalente y menos severa en aquellos países que han disminuido sus niveles de tabaquismo.

Por todos estos motivos, la suspensión del tabaco parece ser una medida razonable y debería estimularse desde el momento del diagnóstico.

2-Manejo de la Función Tiroidea:

La disfunción tiroidea, tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo favorece la orbitopatía cuando se compara con pacientes eutiroideos, por este motivo es muy importante que el paciente controle rápidamente la función tiroidea (14, 15).

En cuanto al manejo del hipertiroidismo, no se ha demostrado que exista diferencia en el curso de la orbitopatía con el uso de drogas anti tiroideas, ni con la cirugía. Hay estudios que demuestran que la orbitopatía se agrava en algunos pacientes, sobre todo fumadores, luego de la terapia con radioyodo, sin embargo esto puede prevenirse con el uso de Prednisona en forma profiláctica (19). Es muy importante prevenir el hipotiroidismo

que ocurre como consecuencia del yodo radioactivo ya que también puede perjudicar la evolución del compromiso ocular, por lo tanto se debe detectar y tratar precozmente.

Tratamiento Sintomático:

Es de utilidad sobre todo en pacientes con Orbitopatía de Graves leve, según la clasificación ya mencionada. Es importante tener en cuenta que este tipo de paciente tiene una evolución favorable, y que no se justifica el uso de tratamientos más agresivos cuyos efectos adversos pueden ser importantes.

El uso de lágrimas artificiales con el objeto de lubricar el ojo, es útil para aliviar síntomas derivados de la exposición corneal, como la sensación de cuerpo extraño y la fotofobia. Esta también puede beneficiarse con el uso de lentes oscuros (14, 15).

Los prismas pueden usarse, en general, en aquellos pacientes con diplopia constante o intermitente asociada a estrabismos pequeños.

Glucocorticoides:

La terapia con Glucocorticoides ha sido utilizada para Orbitopatía de Graves desde la década del 60, por su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Se utilizan en forma profiláctica para evitar el efecto negativo que pudiera causar el radioyodo en la patología ocular en pacientes con Enfermedad de Graves y orbitopatía, en dosis de 0.4 a 0.5 mg/Kg de peso, durante un período aproximado de 3 meses desde la ingesta del I 131 (19).

Los Glucocorticoides se usan de preferencia por vía endovenosa y están indicados en compromiso ocular activo y severo y en la mayoría de los pacientes con orbitopatía activa, moderada a severa. En el caso de Neuropatía Óptica compresiva, se recomienda el uso durante 1 a 2 semanas y si no hay respuesta, ésta es escasa o hay efectos adversos importantes se recomienda la cirugía destinada a descomprimir (14).

La efectividad de los Glucocorticoides administrados en altas dosis por vía oral (1 mg/ Kg de peso) es de un 60% aproximado (15), y es útil en enfermedad activa. Tiene el inconveniente de los múltiples efectos adversos y la frecuente recurrencia al disminuir las dosis. Su efecto se ve potenciado al sumarle radioterapia orbitaria.

El uso de pulsos de Metilprednisolona administrados por vía endovenosa, según diversos esquemas dados en la literatura (20, 21), tiene un rendimiento significativamente mayor, 75% aproximado, comparado con la vía oral (15, 21). Además tiene la ventaja de presentar menos complicaciones, si se tiene la precaución de usar dosis acumulativas menores de 8 gramos, ya que con dosis mayores puede desarrollarse en un 0.8% daño hepático severo (22). También ha sido recomendada la monitorización de la función hepática durante el tratamiento y descartar aquellos pacientes que tengan alguna patología previa (23).

Radioterapia:

La Radioterapia también se utiliza en Orbitopatía de Graves activa. Tiene

una efectividad muy similar a la de los Glucocorticoides orales (60%). Su uso en conjunto, es decir asociada a corticoides, mejora el rendimiento y se ve beneficiada por su efecto antiinflamatorio, ya que en un primer momento la radioterapia puede exacerbar la inflamación (15). Dentro de sus complicaciones están las cataratas, que pueden ocurrir en forma más temprana y en una minoría de pacientes se ha detectado alteraciones microvasculares de la retina. Está contraindicada en hipertensos severos y diabéticos con retinopatía. Se sugiere no administrar en menores de 35 años por el riesgo de carcinogénesis y en diabéticos sin retinopatía (14).

Análogos de Somatostatina:

Se ha demostrado en diferentes estudios la presencia de receptores de somatostatina expresados en linfocitos y fibroblastos orbitarios (15). Esto, sumado al hecho de que existe una correlación positiva entre actividad de la enfermedad y captación de análogos de somatostatina marcados en la citigrafía orbitaria (24), ha llevado a usar este tipo de medicamentos en Orbitopatía de Graves. Existen cuatro trabajos que comparan estos medicamentos con placebo. Los resultados son positivos ya que disminuyen el CAS en orbitopatía moderada a severa, sin embargo no muestran efecto en la proptosis ni diplopia. En un 60% los pacientes presentan efectos adversos, especialmente molestias gastrointestinales (25).

Debido a su alto costo, sumado a una escasa efectividad y a un alto porcentaje de efectos adversos, estos medicamentos no se recomiendan como de primera línea en Orbitopatía de Graves por el momento. En el futuro puede que nuevas drogas dirigidas con mayor afinidad a otros de los receptores de Somatostatina sean más útiles.

Otros Medicamentos:

Otras terapias que se han intentado y que hasta el momento no han mostrado tener una gran utilidad son Azatioprina, Ciclosporina e inmunoglobulinas (14, 15, 25).

El uso de inmunomoduladores como los inhibidores del factor de necrosis tumoral α o el Rituximab, anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando la activación y diferenciación de las células B parece promisorio en estudios realizados con escasa casuística (13, 26). Se esperan resultados de trabajos prospectivos y controlados para evaluar correctamente cuál sería su rol en Orbitopatía de Graves.

CONCLUSIÓN

La Orbitopatía de Graves rara vez representa una amenaza visual, sin embargo la mayoría de las veces es la principal preocupación de los pacientes con Enfermedad de Graves y deteriora en forma importante su calidad de vida. Por desgracia, mientras no se conozca completamente la patogenia de esta enfermedad, es difícil que contemos con medicamentos que logren una mejoría total. Por el momento, lo que sí podemos hacer es prevenir que progrese mediante la suspensión del tabaco y el manejo adecuado de la disfunción tiroidea. En aquellos pacientes con enfermedad activa catalogados como severos o moderados a severos, el uso de Metilprednisolona endovenosa en dosis acumulativas menores a 8 grs. sería el tratamiento de elección. Otras alternativas para este último grupo de pacientes son la Radioterapia y los glucocorticoides orales, solos o combinados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barley G. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 477-588.
2. Wiersing W, Bartalena L. Epidemiology and Prevention of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 855-860.
3. Kahaly G. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 107-118.
4. Shine B, Fells P, Edwards O, Weetman A. Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *Lancet* 1990; 335: 1261-1263.
5. Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45 (4): 477-481.
6. Cawood T, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 59-64.
7. Terwee C, Wakelkamp I, Tan S, Dekker F, Prummel M, Wiersinga W. Long-term effects of Graves' ophthalmopathy on Elath-related quality of life. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 751-757.
8. Weetman A. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-1248.
9. Prabhakar B, Bahn R, Smith T. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003; 24: 802-835.
10. Gerding M, Van der Meer J, Broenink M, Bakker O, Wiersinga W, Prummel M. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 267-271.
11. Mengistu M, Lukes Y, Nagy E, Burch H, Carr F, Lahiri S et al. *J Endocrinol Invest* 1994; 17: 437-441.
12. Bahn R. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (5): 1939-1946.
13. Bahn R. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726-738.
14. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18(3): 333-346.
15. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21: 168-199.
16. Perros P, Crombie A, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42 (1): 45-50.
17. 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 (10): 733-737.

18. Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier A, Hoermann R, Mann K, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 773-776.

19. 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: 1349-1352.

20. Van Geest R, Sasim I, Kippeschaar H, Kalmann R, Stravers S, Bijlsma W, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 229-237.

21. Kahaly G, 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: 5234-5240.

22. Marino M, Morabito E, Brunetto M, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2004; 14: 403-406.

23. Bartalena L. Editorial: glucocorticoids for Graves' Ophthalmopathy: how and when. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5497-5499.

24. Postema P, Krenning E, Wijngaarde R, Kooy P, Oei H, Van den Bosch W, et al. (111In-DTPA-D-Phe1) octreotide scintigraphy in thyroidal and orbital Graves' disease: a parameter for disease activity? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1845-1851.

25. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2708-2716.

26. Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Curro N, Dazzi D, Simonetta S, et al. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD 20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 33-40.

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.