

## OFTALMOPATÍA DE GRAVES (Juan Carlos Percovich Hualpa).

### I. PREGUNTAS

---

#### • CASO 1.

Mujer de 41 años, diagnosticada de enfermedad de Graves con oftalmopatía leve. Prefiere tratamiento con antitiroideos. Fuma 10 cigarrillos por día desde hace 20 años. ¿Qué argumentos usarías para que deje de fumar?

#### • CASO 2.

Hombre de 54 años, diagnosticado de enfermedad de Graves con oftalmopatía moderada-severa. El hipertiroidismo estaba bastante controlado con antitiroideos desde hace dos años y su oftalmopatía está inactiva después del tratamiento. Pero desde que suspendió los antitiroideos aproximadamente hace tres meses su hipertiroidismo ha recidivado. Estamos considerando tratamiento con  $I^{131}$  y el paciente ha dejado de fumar hace un año y está orgulloso de ello. ¿Este paciente necesita un tratamiento preventivo con esteroides después del tratamiento con  $I^{131}$ ?

#### • CASO 3.

Hombre de 55 años, con hipotiroidismo bien sustituido después de tiroidectomía por enfermedad de Graves. Tuvo una oftalmopatía moderada-severa tratada con esteroides iv con éxito. Se encuentra de baja por las secuelas de su oftalmopatía que incluye un exoftalmos significativo y diplopía inconstante. También tiene daño del nervio óptico (DON). La función visual y la proptosis han mejorado después de la descompresión orbitaria pero la agudeza visual ha empeorado tres meses más tarde. Al hacer un TAC se ve que la descompresión ha sido adecuada. Es incapaz de parar de fumar. Su oftalmopatía es aún activa con constante diplopía. ¿Qué harías en esta oftalmopatía con resistencia al tratamiento?

### II. ACTUALIZACIÓN

---

Las guías para el diagnóstico y tratamiento de la oftalmopatía de Graves están publicadas en European Group on Graves Orbitopathy y en American Thyroid Association of Clinical Endocrinologists.

#### SIGNIFICADO DEL PROBLEMA CLÍNICO.

Con los cuestionarios de calidad de vida adaptados QoL a los 10 años el 32% de los pacientes menciona que sus ojos aún no tienen una apariencia normal y que el 28% no se encuentra satisfecho con la apariencia de los mismos.

El hipertiroidismo tiene una prevalencia de un 0,5% y los endocrinólogos están familiarizados con el problema, pero se tiene menos experiencia con la oftalmopatía de Graves.

Un estudio realizado en Italia (Tanda ML J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:1443-1449) vio que de 346 pacientes diagnosticados de enfermedad de Graves y seguidos durante 8 años, un 20% tenían una leve e inactiva oftalmopatía de Graves y un 6% una moderada a severa y activa oftalmopatía. Entre los 18 meses de seguimiento de los que no tenían oftalmopatía al inicio el 10% empezó de forma leve y el 2,6% moderada a severa. En los pacientes con leve oftalmopatía al inicio remitió un 58%, un 40% no tuvo cambios y un 2,4% pasó a ser moderada-severa.

Muchos pacientes con enfermedad de Graves no desarrollan oftalmopatía y en muchos casos los que desarrollan una forma leve se resuelve de una forma espontánea.

Un estudio en Alemania mostró que los pacientes con oftalmopatía mostró que un 21,9% fueron temporalmente discapacitados, un 5,6% permanentemente, 2,3% perdieron el trabajo y el 4,2% lo perdió tempranamente. La media de duración por baja laboral fue de 22 días. Los costos indirectos por enfermedad oscilaron entre 4.100-48,000 dólares por paciente.

#### BARRERAS PARA UNA PRÁCTICA ÓPTIMA.

El problema es muchas veces la falta de experiencia en reconocer y clasificar desde el inicio la actividad y severidad (2 tipo de Score) y que la oftalmopatía leve puede cambiar de curso aunque también remitir, sin embargo la moderada-severa necesitará de una actuación con inmunosupresores desde el inicio. Los signos claves de la muy severa (neuropatía óptica) será la disminución de la agudeza visual entre otros.

#### DIAGNÓSTICO.

Está basado en tres puntos:

##### 1. Investigación de la función tiroidea y la autoinmunidad.

La presencia de enfermedad de Graves es el mejor antecedente para la sospechar la etiología de la oftalmopatía, pero 10-15% de pacientes con oftalmopatía de Graves tienen la función tiroidea conservada y 3% tienen hipotiroidismo. Los TSI se detectan en la mayoría de los pacientes y este dato iría a favor que la oftalmopatía es una oftalmopatía de Graves. También se sabe que a mayor valor de TSI se tendrá mayor riesgo de desarrollar oftalmopatía de Graves y de severidad, el corte de mayor riesgo es con un valor de 10,67 U/L.

##### 2. Investigación clínica de los cambios oculares en cuanto a la actividad y severidad.

Para severidad hay dos escalas y para actividad una. Para actividad está el CAS (clinical activity score) basado en signos de inflamación conocidos por todos (dolor, rojez y swelling, lagrimeo) y otros menos conocidos. Un CAS  $\geq 3$  y una corta duración de los cambios oculares (<18 meses) incrementa la posibilidad de actividad de la oftalmopatía de Graves. Los signos oculares estables por más de 6 meses indican inactividad.

##### 3. Pruebas de imagen.

El TC o RM orbitarios no lo requieren la mayoría de pacientes con oftalmopatía de Graves pero si se recomienda en los siguientes casos

- Oftalmopatía unilateral (descartar otras enfermedades como meningioma, linfoma no hodking, miositis orbitaria y enfermedad orbitaria inflamatoria idiopática)
- Pacientes con eutiroidismo o hipotiroidismo
- Sospecha de DON (neuropatía óptica distiroidea)
- Pensando en descompresión orbitaria.

La actividad de la oftalmopatía de Graves también se puede ver en la RM o octreoscan, pero son métodos caros y si se realizan tendrían que pedir ante la duda de un score CAS.

Actualmente se está estudiando el TC con 18 FDG para ver los músculos extraoculares y la actividad.

#### TRATAMIENTO.

Está basado en tres puntos

##### 1. Abandono del tabaco.

Esto ayudará tanto en la oftalmopatía de Graves como en el curso del hipertiroidismo. No se basa con la simple recomendación sino que se debe ir más allá (estrategias para dejar de fumar JAMA 2012; 308: 1573-1580)

–Remitir a una “Unidad de tabaquismo”

##### 2. Restaurar el eutiroidismo y mantenerlo.

Las recomendaciones basadas en la evidencia por oftalmopatía de Graves e hipertiroidismo por enfermedad de Graves son limitadas. Los antitiroideos y la tiroidectomía aparentemente tienen un efecto neutro respecto al curso de la oftalmopatía de Graves pero el tratamiento con  $I^{131}$  acarrea un riesgo de empeoramiento especialmente en presencia de algunos factores de riesgo

como son los fumadores, hipertiroidismo severo ( $T_3 > 5$  nmol/L), oftalmopatía de Graves activa). El riego podría ser reducido con esteroides.

Si se elige el tratamiento con  $I^{131}$ , se puede considerar tratamiento con esteroides orales en dosis bajas si la actividad es leve y con esteroides iv en dosis altas si la actividad es moderada-severa, aunque en el estudio reciente con EUGOGO se ve una eficacia de tratamiento iv vs oral de 74% vs 51% y efectos adversos de 56% vs 81%.

La tiroidectomía estaría recomendada si coexiste enfermedad de Graves y oftalmopatía de Graves con progresión y no se han visto diferencias entre total y sub total.

Algunos estudios muestran éxito al combinar la tiroidectomía junto al tratamiento con  $I^{131}$  pero algunos de estos pacientes también recibieron esteroides (Moleti M (J Clin Endocrinol Metab 20143; Jan 16

### 3. Restaurar la función visual y la apariencia.

Este punto depende de la severidad y actividad. Medidas locales, lágrimas artificiales, gafas de sol.

1. Oftalmopatía de Graves leve (actividad y severidad). Habrá una tendencia a la recuperación espontánea y esperar y ver podría estar justificado. Alternativamente se podría dar selenio 100 ug cada 12 hs, dependiendo del CAS, apertura ocular, y otros signos leves así se ha visto la prevención de progresión comparado con placebo (Marccocci C Selenium and the course of mild Graves orbitopathy. New Engl J Med. 2011;364:1920-1931. Este estudio fue realizado en varios países de Europa donde la ingesta de selenio era baja pero los mismos resultados se obtuvieron en otros países donde la ingesta de selenio es normal.

2. *Neuropatía óptica distiroidea*. Una disminución de la agudeza visual, *remitir inmediatamente*.

3. Oftalmopatía de Graves Moderada a severa. La inmunosupresión está indicada cuando es activa:

*Esteroides*: Pulsos iv son más efectivos y tienen menos efectos adversos que altas dosis de prednisona oral. La dosis es de 500 mg iv una vez por semana por seis semanas seguido de 250 mg iv una vez por semana otras seis semanas. La dosis acumulada sería de 8 g. Las contraindicaciones son una reciente hepatitis, disfunción hepática, morbilidad cardiovascular, hipertensión severa, manejo inadecuado de la diabetes y glaucoma. Un estudio reciente comparó dosis acumulada de 2,25, 5 y 7,5 g demostrando mayor efecto aunque con mayores efectos adversos a la dosis de 7,5 g. Si la respuesta no se ha demostrado a las 6-8 semanas no se sugiere continuar.

*Radiación retrobulbar*: Es efectiva, especialmente en la diplopía y motilidad ocular. Como siempre viendo riesgo beneficio en pacientes con retinopatía diabética, hipertensión severa o menores de 35 años. Es más efectivo si se combina con prednisona oral que únicamente usar prednisona

*Rituximab*: En 43 pacientes con Oftalmopatía de Graves tratados con Rituximab, la enfermedad se inactivo en 39 de ellos (91%), no cambió en tres y en uno empeoró. Lo interesante es que se usaron dosis pequeñas, 1 g dos veces con dos semanas de intervalo. Un trabajo realizado por la clínica MAYO no demostró ser más efectivo que placebo, otro de Milano demostró ser más efectivo que los esteroides IV. Por lo tanto por ahora podría ser reservado para casos resistentes.

## CONCLUSIONES.

### *Diagnóstico.*

1. Intentar definir el grado de severidad y actividad con los dos SCORE. El de actividad es mucho más fácil y con un CAS  $\geq 3$  empezar Selenio 100 mg cada 12 hs

2. Evidenciar si los TSI son positivos (especialmente relevante si el paciente se encuentra normotiroideo o hipotiroideo)

3. Realizar pruebas de imagen como una RM orbitaria para excluir otras causas si el paciente tiene una oftalmopatía unilateral y se encuentra normotiroideo o hipotiroideo.

### *Tratamiento.*

1. Dejar de fumar, explicar las razones y derivar a la Unidad de tabaquismo

2. Restaurar el eutiroidismo y mantenerlo (los antitiroideos y la tiroidectomía parecen tener un efecto neutro respecto al curso de la oftalmopatía y el Tratamiento con  $I^{131}$  acarrea un riesgo de

empeoramiento y se deberá prevenir con esteroides)

3. Restaurar la función visual y la apariencia (terapia inmunosupresora en la actividad y cirugía si no se encuentra activa)

*Mejoría de resultados.*

1. Si referimos oportunamente a los pacientes excepto a los que tengan una oftalmopatía leve, si asumimos el manejo de la oftalmopatía leve se sobreentiende que debemos pautar Selenio, lágrimas artificiales (con metilcelulosa), gafas de sol, levantar la cabeza durante la hora de dormir y dependiendo de la apertura ocular medidas de taponamiento ocular nocturno.

2. Pasando un test de calidad de vida para identificar a los pacientes que necesitan soporte psicológico.

### III. RESPUESTAS

#### • CASO 1.

Argumentos con evidencia para que dejen de fumar. Muy bien por las respuestas sobre los argumentos a utilizar para que dejen de fumar, lo de que si no lo dejan van a tener que utilizar corticoides y van a engordar no lo había pensado. Bueno hay algunos argumentos más (los marco):

- *Después de un ciclo de antitiroideos la recurrencia de recurrencia en pacientes con enfermedad de Graves (no digo oftalmopatía) es más alta en fumadores que en no fumadores,*
- *Si se llegara a necesitar tratamiento con  $I^{131}$  por recurrencia de enfermedad de Graves el riesgo de empeoramiento de la oftalmopatía es cuatro veces más alta en fumadores que en no fumadores,*
- *La severidad de la oftalmopatía es dosis dependiente*
- *El resultado del tratamiento de la oftalmopatía con esteroides o irradiación retrobulbar es peor en fumadores que en no fumadores.*

Insisto que remitirlos a la unidad antitabaco es fundamental y es muy fácil!!!

#### • CASO 2.

Se encuentra con una enfermedad activa y los antitiroideos y la cirugía tienen un efecto neutro sobre la oftalmopatía por lo tanto la cirugía puede ser una opción como bien dice Víctor, pero en este caso lo que se quiere recalcar es que si se elige el tratamiento con yodo estaría o no indicado el tratamiento posterior con corticoides y como bien dice Susana y María en patología activa se debe de dar, en el caso de ser inactiva y se tenga que dar por el hecho de seguir con hipertiroidismo (recidiva y antecedentes de oftalmopatía pero inactiva: CAS < 3) que puede ser un caso común, no hay evidencia sobre si el no dar esteroides pueda ser seguro por lo tanto se podrías plantear a pesar de que había dejado de fumar (a favor de que no empeore la oftalmopatía).

#### • CASO 3.

La respuesta es sobre un caso real: Este paciente fue tratado con 20 mg de prednisona oral por día en combinación con ciclosporina y también recibió tratamiento con irradiación retrobulbar. Su oftalmopatía ha mejorado un poco y empezó a inactivarse después de un año. En aquel entonces, primero la ciclosporina y después la prednisona fue discontinuada. El paciente no quiere cirugía por sus probables complicaciones y porque la diplopía es inconstante y los signos oculares son suaves. Actualmente es un candidato para tratamiento con Rituximab  
En definitiva el Rituximab parece ser que incluso podría reemplazar al tratamiento esteroideo en la fase activa y por ahora se debería usar en los casos en que los pacientes hayan probado los tratamientos más convencionales como es el caso y promete ser una opción de segunda línea. Dejar de fumar es indispensable.

# Oftalmopatía de Graves

# ¿Qué podría hacer un endocrinólogo?

## Diagnóstico

- Realizar Score de actividad (CAS)

- Realizar Score de severidad

## Tratamiento

- Oftalmopatía leve

- Oftalmopatía moderada – severa (remitir)

# Score de la actividad (CAS: Clinical Activity Score)

Score: máximo: 7. Si es  $\geq 3$  indica actividad de  
oftalmopatía de Graves

1. ¿Tiene dolor ocular espontaneo?(Dolor retrobulbar espontáneo)
2. ¿Tiene dolor al mover los ojos? (Dolor a los movimientos oculares)

3. Eritema palpebral  
(inyección conjuntival)



4. Eritema conjuntival



5. Edema de párpados



6. Edema de carúncula



7. Edema conjuntival  
(quemosis)



Score de la severidad

## Score de severidad

|                                       | Leve        | Moderada a severa | Amenaza la visión |
|---------------------------------------|-------------|-------------------|-------------------|
| Retracción palpebral                  | < 2 mm      | $\geq$ 2 mm       | -                 |
| Afectación de los tejidos blandos (2) | Leve        | Moderada          | -                 |
| Proptosis                             | < 3 mm      | $\geq$ 3 mm       | -                 |
| Diplopia                              | Score 0 - 1 | Score 2 -3        | -                 |
| Exposición corneal                    | Ausente     | Leve              | *                 |
| Nervio óptico                         | normal      | Normal            | Compresión        |

## Preguntas para interpretar severidad

No signos o síntomas

Sólo signos, no síntomas

Afectación de los tejidos blandos

Proptosis

Afectación de los músculos extraoculares

Afectación corneal

Pérdida de visión (a consecuencia de afectación del nervio óptico)

La abertura de la línea media del párpado en mm

Hinchazón y enrojecimiento de los párpados y conjuntiva

En mm

Reducción de la musculatura ocular, diplopia (0: NO; 1 intermitente; 2: inconstante; 3: constante)

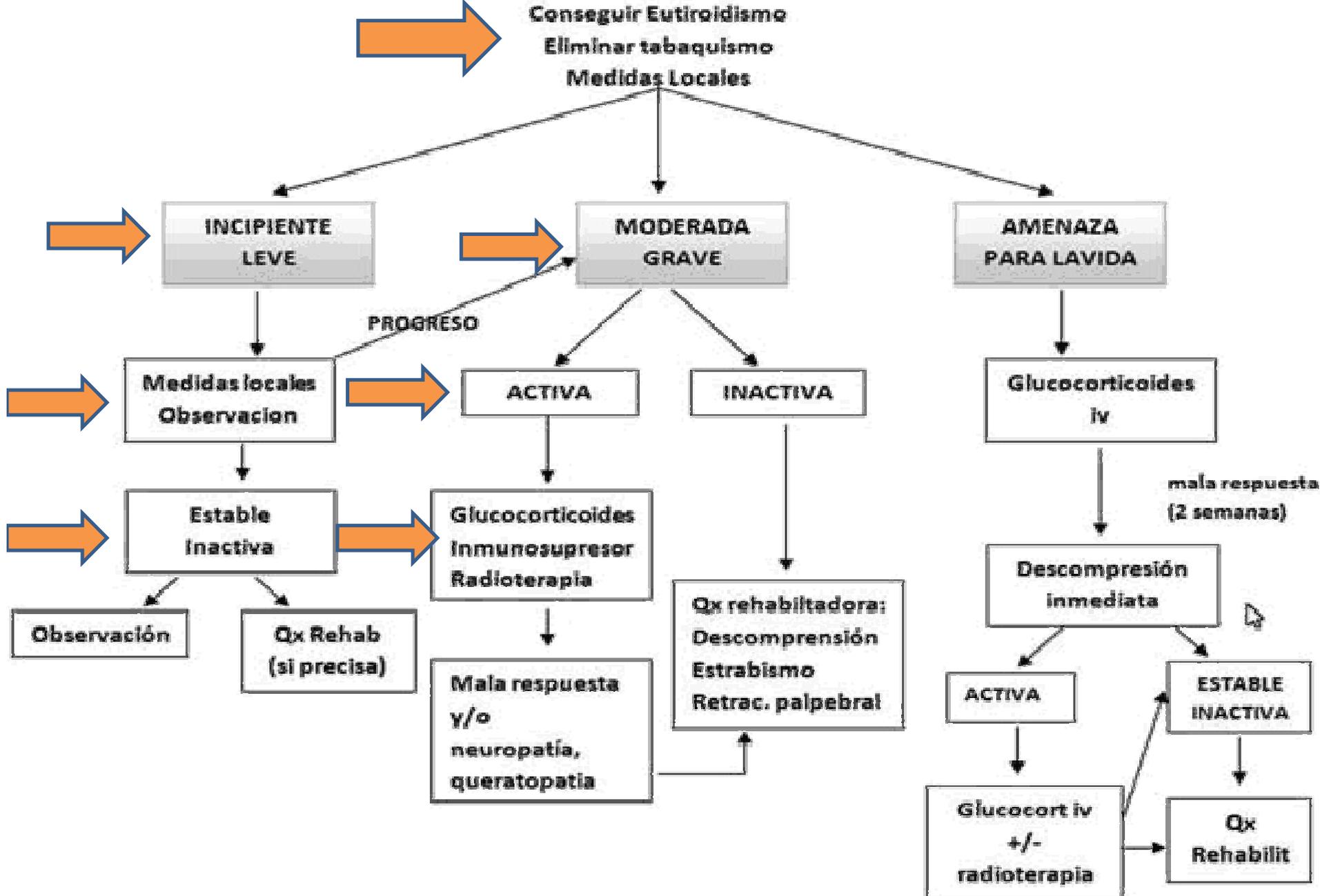
Queratopatía, úlceras

Visión de colores, disco óptico,

Tratamiento

# PACIENTE CON OG

Conseguir Eutiroidismo  
Eliminar tabaquismo  
Medidas Locales



# Oftamopatía leve: CAS $\geq 3$

- Esperar y ver o iniciar Selenio 100 mcg cada 12 hs por seis meses (por ejemplo: marca Selenium laboratorio Solgar)
- Cubrir los ojos por la noche (antifaz para dormir)
- Dormir con el cabecero a 45 grados
- Usar gafas de sol
- Gotas oculares cada 4 – 6 hs (por ejemplo: Systane)
- Remitir a “Unidad de tabaquismo”

# Oftamopatía moderada - severa

- Remitir al oftalmólogo
- El mismo tratamiento de la leve
- Metilprednisolona IV (urbason sol iny 250 mg)

Primeras 6 semanas:

- 500 mg por semana (2 ampollas diluidas en su respectivo disolvente)

Segundas 6 semanas:

- 250 mg por semana (1 ampolla diluidas en su respectivo disolvente)

**Nota: si en seis semanas no hay respuesta no se sugiere continuar**

# Oftamopatía moderada - severa

- Si fallan los corticoides IV, combinar dosis bajas de esteroides con irradiación retrobulbar o ciclosporina
- En casos desesperados Rituximab

# WEB de interés

- European Group on Graves Orbitopathy y en American Thyroid Association of Clinical Endocrinologic
- [www.eugogo.eu](http://www.eugogo.eu)