

ENFERMEDAD
DE
GRAVES-BASEDOW
ESTUDIO DE LA ORBITOPATÍA EN
CIRUGÍA OCULOPLÁSTICA:
ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS Y
OTROS MARCADORES
INFLAMATORIOS.

JUAN MARTÍNEZ GUTIÉRREZ

2007



ÍNDICE

	<u>Pág.</u>
1.- INTRODUCCIÓN.....	10
2.- RECUERDO HISTÓRICO.....	14
3.- FISIOLÓGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES Y SU HOMEOSTASIS.....	16
3.1.- Biosíntesis de las hormonas tiroideas.....	18
3.2.- Regulación de la hormonogénesis.....	20
3.3.- Patogenia del hipertiroidismo. Tirotoxicosis.....	21
3.4.- Patogenia de la enfermedad de Graves-Basedow.....	22
4.- INMUNOLOGÍA EN LA ORBITOPATÍA TIROIDEA.....	26
4.1.- Antígenos	
4.1.1.- Receptores de TSH.....	28
4.1.2.- Antígeno G2.....	32
4.1.3.- Flavoproteínas.....	34
4.1.4.- Proteína ID.....	35
4.1.5.- Calsecustrina.....	35
4.1.6.- Flavín adenín dinucleótido (FAD).....	36
4.1.7.- Antígenos UACAS.....	37
4.1.8.- Colágeno XIII.....	38
4.1.9.- Proteínas ICAM-1.....	39
4.1.10.- Mieloperoxidasas (TPO).....	40
4.1.11.- Tiroglobulinas (Tg).....	41
4.1.12.- Receptor de Somatostatina.....	42
4.2.- Célula diana	
4.2.1.- Fibroblastos.....	43
4.2.2.- Células musculares.....	47
5.- ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	49

6.- FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS.....	54
6.1.- Relación entre función tiroidea y orbitopatía.....	55
6.2.- Relación con tratamientos ablativos sobre la glándula tiroides	
6.2.1.- Radioyodo.....	57
6.2.2.- Tratamiento quirúrgico.....	59
6.3.- Otros factores epidemiológicos asociados	
6.3.1.- Tabaco.....	60
6.3.2.- Miastenia Gravis.....	61
6.3.3.- Diabetes.....	62
6.3.4.- Radioterapia.....	62
6.3.5.- Factores psicosociales.....	63
7.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	64
7.1.- Partes blandas.....	65
7.2.- Músculo.....	70
7.3.- Malposición palpebral y estética.....	76
7.4.- Superficie ocular.....	79
7.5.- Síndrome clínico de compresión de ápex orbitario.....	80
8.- MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS.....	84
8.1.- Miopatía tiroidea.....	85
8.1.1.- Plano de medición.....	87
8.1.2.- Delimitación muscular.....	88
8.1.3.- Error de medición.....	89
8.2.- Neuropatía compresiva. Síndrome radiológico de compresión apical.....	90
8.3.- Proptosis.....	91
8.4.- Otras manifestaciones radiológicas.....	92
9.- CIRUGÍA EN LA ORBITOPATÍA TIROIDEA.....	93
9.1.- Cirugía descompresiva orbitaria.....	95
9.1.1.- Abordaje transcaruncular.....	96
9.1.2.- Abordaje lateral.....	98
9.1.3.- Abordaje transconjuntival de Paridaens.....	100
9.1.4.- Abordaje endoscópico.....	101

9.1.5.- Abordaje coronal.....	104
9.1.6.- Cirugía transcraneal.....	105
9.1.7.- Cirugía de aumento orbitario.....	106
9.1.8.- Descompresión de grasa orbitaria (Olivari).....	107
9.2.- Cirugía de estrabismo.....	108
9.3.- Cirugía palpebral.....	109
10.- CLASIFICACIÓN DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA.....	111
10.1.- Clasificación NOSPECS.....	112
10.2.- Clasificación CAS.....	114
10.3.- Clasificación VISA de la orbitopatía tiroidea.....	116
10.3.1.- Visión.....	117
10.3.2.- Inflamación.....	118
10.3.3.- Estrabismo.....	118
10.3.4.- Aparición/exposición.....	118
10.4.- Clasificación TAOS.....	121
11.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	124
12.- OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	128
12.1.- Objetivo primero.....	129
12.2.- Objetivo segundo.....	131
12.3.- Objetivo tercero.....	132
12.4.- Objetivo cuarto.....	133
12.5.- Objetivo quinto.....	134
13.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	135
13.1.- Material	
13.1.1.- Criterios de inclusión.....	137
13.1.2.- Criterios de exclusión.....	137
13.2.- Métodos	
13.2.1.- Estudio clínico.....	139
13.2.1.1.- Historia clínica.....	139
13.2.2.- Estudio inmunológico: Fundamentos del Radioinmunoensayo.....	149
13.2.2.1.- Principios del test.....	150
13.2.2.2.- Material.....	151
13.2.2.3.- Procedimiento.....	152

13.2.3.- Estudio radiológico: Fundamentos del TC helicoidal.....	155
13.2.3.1.- Protocolo radiológico empleado.....	157
13.2.3.2.- Introducción.....	158
13.2.3.3.- Principios básicos de la tomografía computerizada.....	161
13.2.3.4.- Empleo práctico de la tomografía computerizada.....	165
13.2.3.5.- Diseño de un sistema de TC helicoidal.....	169
14.- RESULTADOS.....	173
14.1.- Análisis descriptivo de la muestra.....	174
14.1.1.- Datos epidemiológicos.....	174
14.1.2.- Datos clínicos.....	181
14.1.3.- <i>Clinical activity score</i> (CAS).....	190
14.1.4.- Índice TAOS.....	191
14.1.5.- Anticuerpos TSI.....	191
14.1.6.- Estudio radiológico descriptivo.....	192
14.2.- Estudio analítico de la muestra.....	194
14.2.1.- Objetivos principales	
14.2.1.1.- Objetivo primero.....	195
14.2.1.2.- Objetivo segundo.....	198
14.2.1.3.- Objetivo tercero.....	200
14.2.1.4.- Objetivo cuarto.....	200
14.2.1.5.- Objetivo quinto.....	207
14.2.2.- Datos epidemiológicos	
14.2.2.1.- Sexo y antecedentes familiares.....	207
14.2.2.2.- Tabaco.....	207
14.2.3.- Datos clínicos	
14.2.3.1.- Exoftalmos.....	208
14.2.3.2.- Retropulsión ocular.....	208
14.2.3.3.- Alteración de la motilidad ocular.....	209
14.2.3.4.- Alteraciones corneales.....	209
14.2.3.5.- Neuropatía óptica.....	210
14.2.3.6.- Otros.....	210
15.- DISCUSIÓN.....	211
15.1.- Resultados epidemiológicos.....	212
15.2.- Etiopatogenia de la orbitopatía tiroidea.....	213

15.3.- Clasificación de la orbitopatía tiroidea.....	216
15.4.- Manifestaciones clínicas en la orbitopatía tiroidea.....	221
15.5.- Técnicas diagnósticas en la orbitopatía tiroidea.....	223
15.6.- Tratamiento de la orbitopatía tiroidea.....	225
15.7.- Objetivos	
15.7.1.- Objetivo primero.....	227
15.7.2.- Objetivo segundo.....	229
15.7.3.- Objetivo tercero.....	233
15.7.4.- Objetivo cuarto.....	233
15.7.5.- Objetivo quinto.....	236
15.7.5.1.- Manejo clínico-terapéutico de la orbitopatía tiroidea.....	237
16.-CONCLUSIONES.....	243
17.- BIBLIOGRAFÍA.....	247

AGRADECIMIENTOS

Al profesor José Abelairas Gómez, Jefe de sección de Oftalmología del Hospital La Paz y director de este proyecto de Tesis Doctoral, por su apoyo incondicional.

A todos y cada uno de los miembros del servicio de Oftalmología del Hospital 12 de Octubre por estos años de convivencia como residente y su ayuda en este trabajo.

A la doctora Juana María Estenoz y al resto del servicio de Medicina Nuclear; al servicio de Radiología: al doctor José María Millán, Jefe de sección de Neurorradiología, y la doctora Patricia Díaz; al servicio de Endocrinología; a la unidad de Investigación, al doctor Javier de la Cruz, y a todo aquel que de alguna forma haya contribuido en este proyecto.

A todos los miembros del tribunal de Tesis por aceptar la invitación

A mi familia, a los que ya se marcharon, que lo son todo para mí.

Para Ana...

1.-INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves es una alteración de la glándula tiroidea que se caracteriza por 3 manifestaciones principales: hipertiroidismo con bocio, oftalmopatía y dermatopatía.

Su prevalencia es mayor en mujeres que en hombres, en relación 7/1 en zonas bociógenas y menores en zonas no bociógenas, y su aparición se suele dar en el tercer o cuarto decenio de la vida. La prevalencia es de 1-2 mujeres por cada 5.000 a 10.000 personas/año y en 3-4 varones por 50.000-100.000 habitantes/año y las formas graves de orbitopatía ocurren sólo en un 4-5% de los pacientes afectados de tiroidopatía Graves.

(1,2)

La orbitopatía asociada a la enfermedad de Graves se conoce desde hace más de 200 años, y fue descrita por primera vez en el año 1.835 por Graves (3), y 5 años más tarde por Von Basedow (4).

Actualmente, se tiende a usar el término de enfermedad de Graves, sobre todo en literatura anglosajona, para referirnos a la enfermedad sistémica, y como enfermedad de Basedow específicamente para la dermatopatía.

Se trata de una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, y es la causa más frecuente de enfermedad orbitaria en la actualidad, representando alrededor de un 50-60 % del espectro nosológico aunque la mayoría de pacientes no presentan orbitopatía o ésta es leve y autolimitada (65%) en los tres primeros años y sólo un 4-5% presentan formas severas. (5)

Afecta a enfermos con hipertiroidismo por enfermedad de Graves, pero también puede presentarse en eutiroideos, o incluso hipotiroideos y en la tiroiditis de Hashimoto.

Consiste en un proceso inflamatorio y edematoso, generalmente crónico aunque a veces subagudo o agudo, caracterizado por producir, en la mayoría de los casos, exoftalmos bilateral acompañado de retracción palpebral, edema, alteración de la motilidad extrínseca, diplopia, úlceras corneales, hipertensión ocular y, en los casos severos, neuropatía óptica.

Aún hoy en día sigue siendo ésta, una enfermedad enigmática llena de áreas no bien conocidas tanto a nivel etiopatogénico, donde encontramos multitud de distintas hipótesis ninguna de ellas plenamente aceptada por la comunidad científica, epidemiológico, o incluso nomenclatural, recibiendo distintos nombres como orbitopatía tiroidea u orbitopatía por Graves.

La historia natural ^(6,7) de la orbitopatía, suele acompañarse en su inicio con evidencias de enfermedad tiroidea, ya sea analítica o clínicamente y consiste en proptosis unilateral o bilateral más frecuentemente dentro de los primeros 18 meses del inicio de la enfermedad sistémica.

La evolución después del brote agudo es, en general, hacia la resolución tras un periodo de actividad de entre 18 y 36 meses, aunque existe un porcentaje de casos que se estabilizan como crónicos y otros permanecen con actividad o empeoran de forma tardía, incluso después de 5 años del inicio.

El manejo de estos pacientes consiste en el control o regresión del brote de actividad inicial, la prevención o tratamiento del daño ocular y reparación de las aberraciones estéticas características para evitar, en la medida de lo posible, las frecuentes y a veces graves consecuencias funcionales y psicológicas asociadas.

Aún hoy en día, el criterio de mayor peso específico en cuanto al diagnóstico de orbitopatía activa sigue siendo clínico y por lo tanto subjetivo a expensas de la pericia clínica del observador, lo cual nos lleva a discrepancias interobservador en función de los criterios personales que se usen.

De esta impresión clínica debe determinarse una actitud terapéutica activa o conservadora en el paciente con lo que ello supone en cuanto a los posibles efectos secundarios derivados de aplicar dosis de esteroides muy elevadas en forma de pulsos orales o intravenosos combinados o no con radioterapia en los casos más severos (neuropatía óptica, no respuesta a esteroides, contraindicación de dosis altas de esteroides y otros.) del tipo de osteoporosis, descompensación del equilibrio tiroideo, glucémico o neurológicas.

Las pruebas complementarias empleadas en estos pacientes no deben modificar esta decisión sino servirnos como ayuda complementaria en casos de duda diagnóstica, al plantearnos un diagnóstico diferencial dudoso o la planificación quirúrgica (TC helicoidal), o verificar una actividad inflamatoria localizada en el tejido adiposo o muscular (RNM con contraste de Gadolinio o técnicas radionucleares).

Para unificar criterios en cuanto al diagnóstico clínico de actividad orbitaria se han usado muchas escalas internacionales de las que destacan dos: la clasificación NOSPECS de la ATA (*American Thyroid Association*) descrita por Werner en 1.969 (8,9) (fig.29) que tiene en cuenta síntomas y signos referentes a la severidad del cuadro orbitario (neuropatía óptica, úlcera corneal, grado de proptosis, etc.) y otros de inflamación (edema o quemosis.), el índice de actividad CAS (*Clinical Activity Score*) propuesto en 1.997 por Mourits (10,11) (fig.30), que es la de uso más extendido atendiendo a las últimas publicaciones, que se centra únicamente en síntomas y signos inflamatorios y no de severidad de la enfermedad.

Por todo ello, es importante encontrar herramientas útiles en el manejo del paciente con orbitopatía tiroidea, que nos sirva de ayuda en la toma de decisiones clínicas o terapéuticas, con el menor consumo de recursos sanitarios posible.

2.- RECUERDO HISTÓRICO

En 1.773 Saint Yves es el primer cirujano oftalmólogo que hace referencia a la orbitopatía tiroidea y unos años más tarde, en 1.786, Parry describió la asociación de bocio y exoftalmos en una publicación póstuma, además de elaborar el primer tratado sobre la angina de pecho y la relación entre la compresión carotídea y la bradicardia. (7,12)

Como hemos mencionado, en 1.835 Graves hace la primera publicación de tres casos en mujeres con exoftalmos que les impedía el cierre de los párpados (13,14,15), y en 1.840 es Basedow quien insiste en esta asociación de exoftalmos y anomalías tiroideas. (4,16)

Pero no es hasta principios del siglo XX, cuando se asocia en un mismo cuadro endocrinológico los hallazgos previos de cretinismo (siglo XIX) y mixedema adquirido o postquirúrgico junto a la tiroidopatía de Graves con el siguiente esquema:

Una glándula, una secreción interna y una terapia sustitutiva con un extracto orgánico asociado a una afectación orbitaria paralela.

Con la aparición de la Bioquímica en el siglo XX, se identificó la primera hormona tiroidea, la Tiroxina (17,18) y su receptor, y se trabajó en tratamientos médicos dirigidos a bloquear la secreción glandular, lo que condujo al uso del radioyodo y compuestos antitiroideos en 1.940.

De 1.940 a 1.970, la aplicación de radioyodo, se reflejó en las teorías fisiopatogénicas, por el estudio de los mecanismos de transporte, recepción, acción y sus efectos terapéuticos así como técnicas de imagen basadas en este. (19)

Más recientemente, los paradigmas inmunológicos y moleculares han cambiado, en cuanto a la relación de la enfermedad sistémica y la orbitopatía, con la aparición de numerosos autoanticuerpos que se presentan como un nuevo abanico de posibilidades.

3.- FISIOLÓGÍA DE LA GLÁNDULA

TIROIDES Y SU HOMEOSTASIS

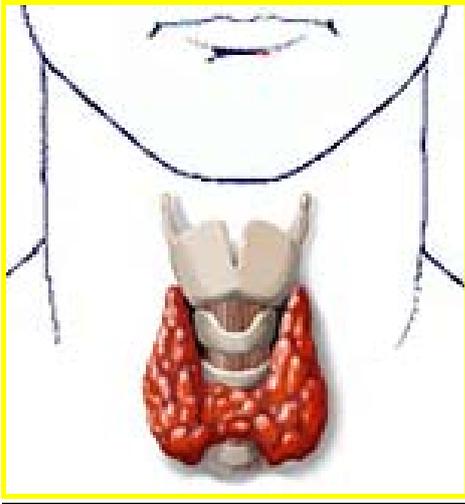
El tiroides (Fig.1) es una glándula de secreción interna que produce dos hormonas: la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3). Estas hormonas son esenciales para el metabolismo general del organismo pues regulan el consumo de oxígeno en la mayoría de las células e intervienen en el metabolismo de las proteínas, de los lípidos y los hidratos de carbono. (20,21)

La mayoría de las acciones de las hormonas tiroideas se producen a través de su unión a receptores específicos, situados en el núcleo de las células que actúan sobre la transcripción. Por este mecanismo, se origina un incremento de la actividad oxidativa de las mitocondrias, de la termogénesis, de la lipogénesis, de la glucogénesis-glucólisis y de la síntesis de proteínas.

Los receptores son específicos pero se consideran miembros de una superfamilia en la que se incluyen los receptores para hormonas esteroideas, para vitamina D y para retinoides.

La hormona que realmente se une y estimula al receptor es la T3. Desde este punto de vista, la T4 puede ser considerada como una pro-hormona que en los tejidos se convierte en T3. (22)

Fig. 1



Glándula tiroides en su localización pretraqueal. Se puede observar su anatomía típica con dos lóbulos unidos por el istmo.

3.1.- BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

La T4 es producida exclusivamente en el tiroides, mientras que la T3 puede ser producida tanto en el tiroides como en localizaciones extratiroideas que son capaces de producir la desyodización de la T4. (23,24)

La unidad funcional productora de hormona es el folículo tiroideo. Éste está constituido por una capa monocelular de células epiteliales (tirocitos) dispuestas de tal modo que conforman un espacio interior, luz del tirocito. Este coloide está compuesto en su mayor parte por una sustancia coloide.

Esta sustancia coloide, está compuesta por una glicoproteína sintetizada específicamente por las células epiteliales del folículo. Esta glicoproteína es la tiroglobulina (Tg.).

La biosíntesis de ésta, se realiza en la célula epitelial del folículo de modo similar a la de cualquier glicoproteína y está estimulada por la hormona tirotrópica o TSH (hormona estimuladora del tiroides), a través de un mecanismo que detallaremos más adelante.

Las hormonas tiroideas (T3, T4), van a formarse a partir de la tiroglobulina que puede ser considerada como una pro-hormona. El primer paso de esa transformación es la yodación de la tiroglobulina. (23)

Este proceso es realizado en su totalidad por el tirocito. La célula epitelial del folículo tiroideo tiene la capacidad de captar yodo circulante y de concentrarlo en su interior. También es capaz de transportarlo desde su superficie externa (membrana basal) hasta la que está en contacto con el interior del folículo (membrana apical).

En esta última zona, en la interfase constituida por la membrana apical del tirocito y el coloide, que llena la cavidad del folículo es donde se produce la incorporación del yodo a la molécula orgánica de la tiroglobulina.

A partir de esta tiroglobulina yodada se sintetizan la T3 y T4 que quedan almacenadas en el interior del folículo. Gracias a este almacenamiento, las hormonas tiroideas pueden ser segregadas rápidamente sin necesidad de ser sintetizadas en ese momento.

Debe tenerse en cuenta que la proporción importante de T3 circulante y producida cada día es originada fuera del tiroides a través de la desyodación de la T4 en el hígado y el riñón. (25,26)

3.2.- LA REGULACIÓN DE LA HORMONOGÉNESIS

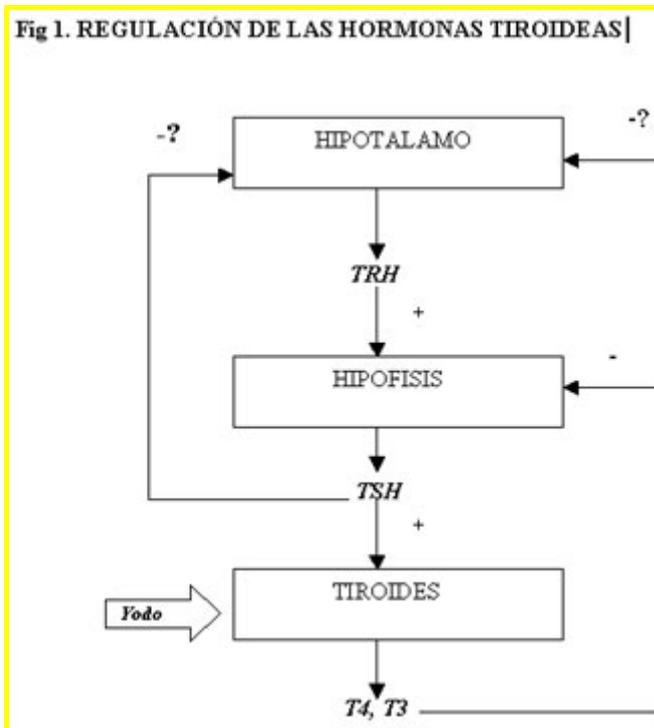
La biosíntesis y la secreción de las hormonas tiroideas están reguladas por un sistema de *feed-back* negativo gracias al cual los niveles de T3 y T4 circulantes se mantienen con pocas variaciones. El sistema regulador funciona según el esquema siguiente: (27,28)

- En los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo se sintetiza una hormona llamada TRH (*thyrotrophin-releasing hormone*, hormona liberadora de tirotropina). Después de ser almacenada en el hipotálamo llega al lóbulo anterior de la hipófisis a través de la circulación portal hipofisaria. En la hipófisis la TRH se une a los receptores que poseen las células tirotropas, estimula su metabolismo y las células responden sintetizando su producto específico: la hormona tirotrópica también conocida como TSH (*thyroid-stimulating hormone*). (Fig.2)

- En el tiroides la TSH se une a los receptores específicos que poseen las células epiteliales de los folículos (tirocitos) y activa todos los procesos relacionados con la biosíntesis de las hormonas tiroideas (captación y transporte de yodo, yodación de la tiroglobulina del folículo, proteólisis de la tiroglobulina yodada hasta llegar a T3 y T4). Las hormonas pasan a la sangre en la que circulan unidas a proteínas del suero. Estas proteínas son la TB6 (globulina de unión a la tiroxina), la TTR (transferrina) y la albúmina. (29)

- El aumento del nivel de las hormonas tiroideas circulantes actúa sobre la hipófisis frenando la producción de la TSH. Los tirocitos, dejan así de ser estimulados y disminuye la síntesis y liberación de hormonas. Este arco hipotálamo-hipofisario-tiroideo funciona por lo tanto, como un servomecanismo con retroalimentación negativa que garantiza el ajuste entre las necesidades de consumo de hormonas y su producción manteniendo los niveles de T3 y T4 circulantes dentro de escasas variaciones.

Fig. 2



Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y su autorregulación

3.3.- PATOGENIA DEL HIPERTIROIDISMO. TIROTOXICOSIS.

En algunas condiciones patológicas, la producción de hormonas tiroideas se escapa de la regulación del servomecanismo. La glándula se vuelve autónoma, y produce T3 y T4 sin necesidad de ser estimulada por la TSH pero el tiroides sigue segregando hormonas lo que origina la aparición del síndrome clínico y bioquímico del hipertiroidismo o tirotoxicosis. (30,31)

Las alteraciones del tiroides capaces de producir hipertiroidismo son muy variadas: enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis ectópica o el carcinoma tiroideo.

Este exceso de hormonas circulantes, produce un aumento general del metabolismo y el funcionamiento acelerado de múltiples sistemas del organismo.

Este proceso, se expresa clínicamente a través de signos y síntomas conocido como hipertiroidismo. Por este mecanismo aparece nerviosismo, inestabilidad emocional, sudoración, intolerancia al calor, taquicardia, palpitaciones, temblor en los dedos de las manos, fatiga, incremento del apetito y pérdida de peso.

La causa más frecuente, es la enfermedad de Graves que además es la más relacionada con una verdadera orbitopatía.

3.4.- PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

La cuestión clave consiste en, conocer por qué en un momento dado el tiroides comienza a producir una cantidad excesiva de hormonas tiroideas y por qué esa función no puede ser frenada por el servomecanismo descrito anteriormente.

Hasta mediados del siglo XX, se pensó que la causa de la hiperfunción del tiroides en la enfermedad de Graves, radicaba en el lóbulo anterior de la hipófisis. Una secreción excesiva de hormona tirotrópica (TSH) estimularía la producción de T3 y T4 por el tirocito originándose así la tirotoxicosis. (17,20,21,32,33)

Con el perfeccionamiento de las técnicas de determinación de hormonas, se vio sin embargo, que la hormona tirotrópica no sólo no está aumentada, sino que está disminuida por el efecto de la supresión que los niveles altos de T3 y T4 circulantes ejercen sobre su producción en la hipófisis (efecto *feed-back* negativo).

En esa misma época, se supo que en los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow existía una inmunoglobulina circulante capaz de estimular el tiroides y pudo ser medida.

Esta IgG fue denominada LAST *long-acting thyroid stimulator*. Poco a poco se fue abriendo paso la evidencia de que la clave del proceso, consistía en una alteración inmunológica, en la que se producían autoanticuerpos contra el tiroides que estimulaban su función.

A favor del carácter autoinmune del proceso argumentan los hechos siguientes:

- La infiltración linfocitaria es la alteración histológica más característica en los órganos diana (glándula tiroides, músculos orbitarios). (34)
- En las fases activas de la enfermedad puede demostrarse la actividad del sistema inmunológico (anticuerpos contra el tiroides, células T activadas etcétera).
- Existe cierta relación entre la enfermedad y la presencia de antígenos de histocompatibilidad clase II (HLA-DR3), así lo demuestran trabajos como los desarrollados por Pichurin P y col (35), o Hodge y col (36).

Aunque muchos datos son todavía contradictorios, la situación actual de la cuestión se podría resumir del modo siguiente:

En personas genéticamente predispuestas, con más frecuencia en las mujeres que en los varones en la tercera década de la vida aproximadamente, el tiroides recibe un insulto constitucional o ambiental.

A partir de este momento, aparecen anticuerpos que van a unirse a las células del tiroides estimulando su función (TSAb o TSI). En las fases activas de la enfermedad, en el 95% de los casos puede demostrarse la presencia de estos anticuerpos circulantes.

(37,38)

Son inmunoglobulinas IgG que se unen específicamente a los receptores para TSH que poseen los tirocitos.

Al ocupar esos receptores los activan “imitando” la función de la TSH. La correlación entre los niveles en suero de anticuerpos circulantes (TSI) con la gravedad de la tirotoxicosis y con el volumen total del tiroides es muy estrecha.

Se ha demostrado que estos anticuerpos estimulan la proliferación de las células tiroideas cultivadas.

En la enfermedad de Graves, se ha demostrado también la existencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPOAb) y contra la tiroglobulina (TgAb) pero no parece que estos anticuerpos influyan en la patogénesis.

Pero desconocemos totalmente por qué en un momento dado fragmentos del receptor para TSH son reconocidos y procesados como material extraño, como antígenos.

El esquema del proceso es el siguiente: tendrían que existir linfocitos B capaces de producir anticuerpos contra el tiroides. Esta capacidad puede ser congénita, a través de un clon de células B prohibido que no hubiese sido suprimido por las células T supresoras en el primer momento de la maduración inmunológica.

Aunque también podría ser una reacción adquirida, como la autoinmunidad encontrada entre lipoproteínas sintetizadas por *Yersinia Enterocolítica* (39,40), y los receptores de TSH por su similitud.

En estas células infectadas, se ve un aumento de la expresión de HLAB7, un factor de coestimulación en las células infectadas que potenciaría la presentación del receptor de TSH como antígeno a través de complejos de histocompatibilidad tipo CMH-II.

Para ser activados estos linfocitos B productores de autoanticuerpos, y para que su actividad sea persistente, necesitan de la presencia de unas interleuquinas y citoquinas producidas por linfocitos T helper. Para que el linfocito T produzca esas citoquinas, necesita que fragmentos del antígeno se combinen con moléculas del antígeno de histocompatibilidad clase II (HLA-D) y ese complejo se una a los receptores de la célula T helper inductora (CD4).

Los tirocitos de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow expresan de modo aberrante ese antígeno HLA-D mientras que no lo hacen los tirocitos de los sujetos

normales. A partir del momento en que los linfocitos T helper reconocen al complejo antígeno + antígeno de histocompatibilidad en la superficie de la célula que presenta al antígeno, se produce una cascada de acontecimientos que activa a todo el sistema inmunológico.

La infiltración linfocitaria, la producción de linfoquinas y de autoanticuerpos se perpetúa. Los anticuerpos así producidos, ocupan los receptores para la TSH y estimulan la producción de adenosín monofosfato (AMP) a través del sistema adenil ciclasa.

El resultado es el aumento de la vascularización y del tamaño del tiroides, así como el incremento de la hormonogénesis. Los niveles séricos de T3 y T4 aumentan, en virtud del servomecanismo frenan la producción de TSH en la hipófisis y de la TRH en el hipotálamo pero el tiroides sigue produciendo hormonas en exceso porque la estimulación a través de los anticuerpos lo ha convertido en autónomo con respecto al sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides, que lo regula en condiciones normales.

4.-INMUNOLOGÍA DE LA **ORBITOPATÍA TIROIDEA**

La patogénesis de la orbitopatía de Graves es muy discutida y no bien conocida, dentro del contexto de una enfermedad o desorden autoinmune acompañando a la tiroidopatía sistémica, más frecuentemente hipertiroidea, en la que se produce un aumento del volumen de los músculos extraoculares, de la grasa y del tejido conectivo.

Se evidencia un acúmulo de glucosaminoglucanos (GAG) y de linfocitos T CD4+, macrófagos y linfocitos B en los tejidos orbitarios. (41,42)

Se cree que los linfocitos autorreactivos, que reconocen un antígeno presente en la glándula tiroidea y en la órbita, desencadenan la reacción inmune con activación de células T y B a través de linfoquinas.

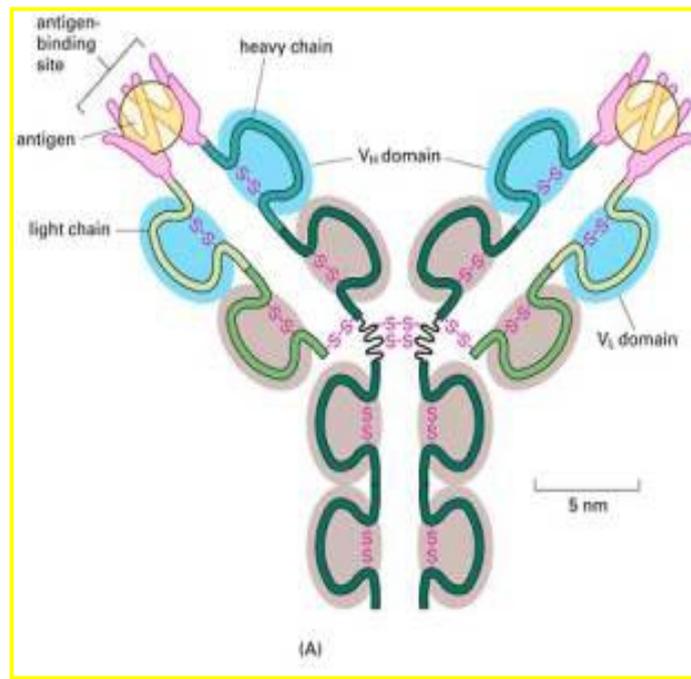
Dada la intervención de las células B en la cadena inmunológica, es lógico pensar que, una depleción de la respuesta de estas células producirá una reducción en la actividad orbitaria inmunitaria.

Así lo demuestra Salvi y col. (43) que, estudió los tejidos orbitarios de pacientes inactivos tras ser sometidos a radioterapia externa y un anticuerpo monoclonal, el anti-CD20 (Rituximab).

Demostó la ausencia de linfocitos autorreactivos, tanto en sangre periférica como en los tejidos orbitarios de estos pacientes, a lo que atribuyó la buena evolución de los pacientes.

Por tanto, el corazón de la patogénesis de la enfermedad y principal enigma, es reconocer y aislar el antígeno común que genera la reacción en los dos órganos, la órbita y la glándula tiroidea. Nos referiremos a cada una de las hipótesis que se han formulado hasta hoy día

Fig. 3



Esquema de la unión antígeno anticuerpo donde vemos los sitios de unión al antígeno situados en el anticuerpo.

4.1-ANTÍGENOS

4.1.1- RECEPTORES DE TSH:

TSI (Inmunoglobulina estimulante del Tiroides)

TBII (Inmunoglobulina inhibitoria de unión al Tiroides)

La primera línea teórica, y la más aceptada en la actualidad esgrime que ese antígeno primario es la TSHr o receptor de hormona estimulante del tiroides (fig.3), siendo reconocidas sus células portadoras por el sistema inmune como extrañas y por ello, atacadas, produciéndose la reacción inflamatoria destructora mediada por la liberación de citoquinas responsables de la clínica orbitaria.

En existe una fuerte correlación entre el grado de actividad inflamatoria orbitaria y los niveles en suero de anticuerpos antitiroideos, sobre todo los TSI o *thyroid stimulating immunoglobulin* si bien en las publicaciones más recientes, también se ha demostrado la asociación con los TBII o *thyroid binding inhibitory immunoglobulin*, en pacientes con formas de orbitopatía activa a nivel clínico y/o radiológico. (37,38,44,45,46,47,48,49)

En los casos pediátricos, la expresión inmunológica de la enfermedad orbitaria es igual a la encontrada en los adultos, de hecho se ha demostrado que los niveles de TSI y TBII son buenos marcadores de la actividad inflamatoria. (50)

La infiltración inflamatoria y la necrosis secundaria, podrían causar la expresión de numerosas proteínas intracelulares circulantes y sus correspondientes autoanticuerpos como las procedentes del músculo extraocular (de 63 a 67 kDa y de 72 kDa), que se han detectado en los sueros de los pacientes con infiltración muscular extraocular marcada.

La respuesta local a las citoquinas, radicales libres y factores de crecimiento fibrogenético conduce a la estimulación de los fibroblastos que aumentan la producción de GAG, crecimiento celular y diferenciación preadipocítica con activación de la vía lipogénica por expresión de moléculas inmunomoduladoras.

El resultado de este proceso es, un aumento de sustancias hidrófilas, aumento de volúmenes musculares y grasos, edema, daño muscular, y proceso de cicatrización que son los responsables de los signos clínicos de la enfermedad. (Fig.4)

Esta línea de investigación, que durante unos años se puso en tela de juicio por la aparición de nuevos anticuerpos relacionados con la enfermedad, es actualmente la más aceptada en la comunidad científica, aunque sigue encontrando algunos detractores (51,52)

Boschi y col. (38), ha estudiado recientemente relación entre la severidad de la orbitopatía con la cantidad de receptores de TSH en los tejidos orbitarios mediante técnicas inmunohistoquímicas, y a su vez con los niveles de anticuerpos anti-TSI circulantes en suero.

Los resultados demostraron una fuerte correlación entre ambas variables además de localizar la célula portadora de los receptores para la TSH en unas células elongadas similares a los fibroblastos *fibroblast-like cells* situadas entre las células musculares que se encontraban en los casos con actividad separadas entre si por un intenso edema.

La existencia en tejidos orbitarios de receptores de TSH, ha sido probada por Agretti y col. (53). La hipótesis de trabajo sostiene que en la orbitopatía de Graves se produce una diferenciación de los fibroblastos en adipocitos que desencadena una expresión de RNA mensajero que codifica proteínas receptoras de TSH en estos fibroblastos diferenciados a adipocitos.

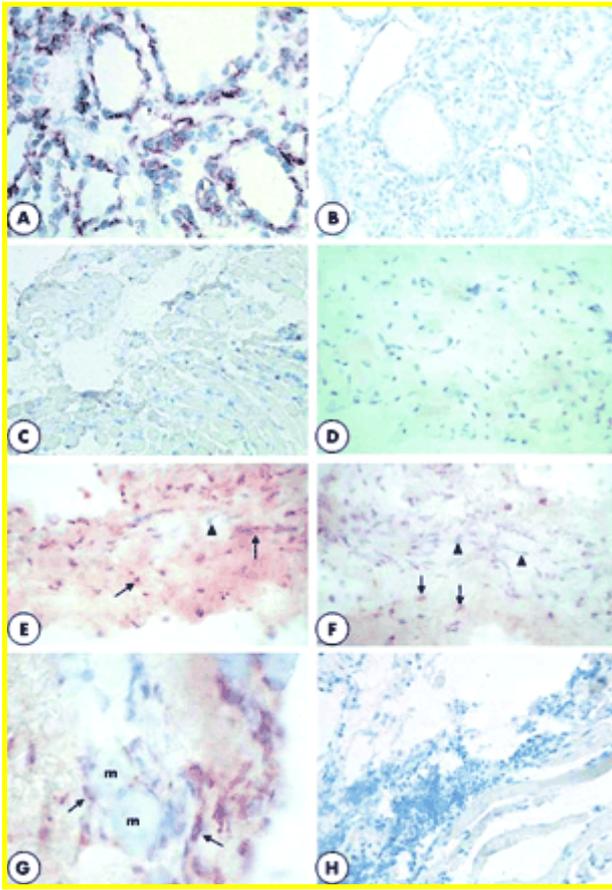
Según Agretti, en los tejidos orbitarios de pacientes sanos, la expresión de receptores de TSH es casi nula y es sólo ante un estímulo desconocido cuando sobreexpresa receptores de membrana para la TSH, que a su vez son atacados por los anticuerpos anti-TSH circulantes en sangre, preformados al contactar previamente el sistema inmunitario con éstos en la glándula tiroides.

Para confirmar esto, se estudiaron muestras de tejido muscular orbitario de pacientes sometidos a cirugía descompresiva y se cultivaron sus fibroblastos, sometidos a estímulos para la diferenciación hacia adipocitos.

Los resultados demostraron que existía una expresión de este receptor que no existe en los fibroblastos normales, y que la unión de TSH o TSI a éstos, desencadena una activación celular mediada por el AMPc que a través de la activación del receptor de proliferación en los peroxisomas (PPAR-Gamma) induciría la adipogénesis y

diferenciación hacia células adipogénicas junto con destrucción celular y actividad inflamatoria. (54)

Fig. 4 (38)



Cortes histológicos de glándula tiroides en pacientes sanos y con enfermedad de Graves-Basedow

A y B- Tiroides humano normal. Los receptores de TSH se localizan en el polo basolateral de los tirocitos.

C y D.- Músculo extraocular de paciente sano. No se encuentran células receptor-TSH positivas.

E.- Paciente con fase aguda de orbitopatía tiroidea. Abundantes células con receptores de TSH marcados situadas entre las células musculares separadas por edema. Las flechas indican los núcleos de los miocitos teñidos de rojo.

F.- Paciente en fase crónica de orbitopatía tiroidea. Las células con receptores de TSH teñidas de rojo (flechas) son más escasas que en fase activa.

G.- Paciente en fase crónica de orbitopatía tiroidea. Las células teñidas presentan forma elongada con apariencia de fibroblastos. Se localizan en el tejido fibroso que separa las células musculares.

H.- Paciente en fase aguda de tiroidopatía orbitaria en la que se omite el anticuerpo contra el receptor de TSH.

4.1.2- ANTÍGENO G2

Salvi y Mizokami ⁽¹⁴⁾ y Gunji en 1.998 ⁽⁴⁴⁾ en el año 2.004, relacionaron los anticuerpos contra la proteína G2 con la infiltración muscular y de partes blandas con prevalencias de hasta el 50%. El antígeno G2 es una proteína muscular de 220 *kDa*, que se ha localizado sólo en el músculo extraocular y algunos otros tejidos, que actuaría como diana de los linfocitos T sensibilizados y/o anticuerpos producidos.

En un principio se creyó que era una proteína de membrana celular muscular, aunque tras conseguir secuenciar la proteína completa han demostrado que se trata del aminoácido en posición 141 del extremo amino-terminal del factor de transcripción FOXP18, una proteína intracelular.

Por ello, actualmente se relega a un papel secundario en la respuesta citotóxica, ya que existe un consenso generalizado en que dicho antígeno primario debe ser una proteína de membrana celular.

Como hemos mencionado, se trata de una proteína intracelular, y éste es el principal motivo por el que su expresión en suero debe ser consecuencia del daño inicial provocado por el sistema inmune estimulado por un antígeno de membrana aún por descubrir, según indica el propio Salvi.

Otras investigaciones de Gunji y col (55), basadas en las dos enfermedades autoinmunes que afectan al músculo extraocular, la Miastenia Gravis y la enfermedad de Graves ya apoyaban la idea de que la inmunorreactividad contra las proteínas del músculo esquelético en la primera enfermedad, más allá de deberse a los receptores de acetilcolina en el desarrollo de la debilidad muscular en los pacientes con anticuerpos negativos en suero para este antígeno, debían implicar algún otro antígeno.

Esto explicaría la asociación frecuente de Miastenia y Graves seronegativos para receptores de acetilcolina.

Es más probable que ambos desórdenes estén mediados por células T citotóxicas que reconocen ese antígeno desconocido, y de esta forma los niveles de anticuerpos frente a antígenos musculares intracelulares (SDH, Fp o Calsecustrina) serían expresión de la reacción inmune y la necrosis celular.

Otra línea de investigación nace de la fusión de las estas dos principales hipótesis, la relacionada con los receptores de TSH y la Proteína G2. Así lo reflejan Yamada y col en 2.002 (56), basándose en los resultados obtenidos de muestras celulares sensibilizadas genéticamente con genes del receptor de TSH y de la proteína G2 introducidos en el genoma mediante vectores virales.

Este autor enuncia como modelo que ambos, tanto el receptor de TSH como la proteína G2, son antígenos primarios, aunque el primer evento es la reacción contra el receptor de TSH, y que los niveles de otros anticuerpos como los anti Fp y G2 resultan de la liberación antigénica secundaria o *antigen spreading* y es la que justifica la destrucción muscular.

4.1.3- FLAVOPROTEÍNAS

Los anticuerpos anti-Fp (57), o subunidad de la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa, también llamada proteína 64kDa, es otro de los llamados anticuerpo anti músculo extraocular al igual que la proteína G2.

Se trata de una proteína de la membrana mitocondrial, con un peso exacto de 67 kDa.

Los anticuerpos Anti-Fp se han detectado en un 73% de pacientes con orbitopatía activa con evidencias de afectación muscular y en sólo un 25% de los pacientes que presentan formas congestivas (35) y en otros estudios con la infiltración muscular en un 32%.

La prevalencia de este anticuerpo anti Fp en suero, ha sido en algunos estudios del 67% en pacientes con orbitopatía en comparación con un 11% detectado en pacientes sanos.

Esto convierte a los anticuerpos anti-Fp en un buen marcador de la afectación muscular en la TAO *Thyroid Associated Orbitopathy*, si bien tampoco se puede sostener que esta sea una proteína de primera línea en la reacción inmunológica, sino más bien secundaria a todo el proceso.

4.1.4- PROTEÍNA 1D

Pocos estudios se han dirigido en este sentido, entre ellos el dirigido en 1.998 por Kromminga (58). Se trata de un autoantígeno recombinante, una proteína de 85 kDa, cuyo DNA es únicamente expresado en las células musculares extraoculares. En este estudio se encontró diferencias significativas entre el grupo de casos con orbitopatía de Graves (82%) y los controles sanos (5%).

4.1.5- CALSECUESTRINA

Es una proteína de 63 kDa perteneciente también al grupo de los anticuerpos anti músculo extraocular, identificada como una proteína de unión al calcio. Los anticuerpos contra ésta, se han encontrado en un 40% de los pacientes con orbitopatía activa y en ninguno de los sujetos normales usando antígenos extraídos de músculo extraído de cerdos según estudios de Gunji y col.en 1.998 (44)

Kubota y col en 1.998 (59) coincide en estos resultados con los anticuerpos contra la Calsecuestrina, con correlaciones de 38 y 17 % respectivamente comparando pacientes con y sin orbitopatía activa.

Gunji y col. (55) en la investigación referida con anterioridad, sobre pacientes con Miastenia Gravis ocular OGM (en la que el daño muscular extraocular se debe a una reacción autoinmune con producción de anticuerpos frente a los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular), se descubrió que la prevalencia de anticuerpos contra la calsecuestrina en pacientes con la forma ocular, en comparación con aquellos con la

forma sistémica era de 21% frente a 0% respectivamente, con lo cual se demostró que existe una correlación fuerte.

No obstante, la valoración actual de estos resultados postula que este antígeno es secundario a la reacción primaria desconocida y no guarda relación directa con la inmunohistopatogénesis de la enfermedad por lo que es otra línea de investigación sin interés científico.

4.1.6- FAD

(FLAVIN ADENÍN DINUCLEÓTIDO)

Antígeno perteneciente a los anticuerpos anti músculo extraocular, y cofactor de numerosas enzimas mitocondriales, incluida la SDH.

Se ha podido verificar una relación entre sus niveles y la severidad de la patología tiroidea siendo la más fuerte con el hipertiroidismo (24%), y con la enfermedad de Hashimoto (30%), siendo en pacientes normales de un 6%. (57)

La asociación de esta proteína y la severidad de la orbitopatía se deben meramente a lo que conocemos como *antigen spreading*.

4.1.7- ANTÍGENOS UACAS

Actualmente se añaden nuevos antígenos al espectro inmunológico de la orbitopatía tiroidea, como los anticuerpos UACAS o *uveal autoantigen with coiled coil domains and ankyrin repeats*, presentado en 2.004 por Tsuyoshi Ocurra y col. ⁽⁶¹⁾ y confirmado en 2.006 por Gopinath y col. ⁽⁶²⁾.

Se trata de un canal de calcio codificado por un RNA mensajero, más frecuente en los tejidos musculares extraoculares, así como en coroides, retina y los melanocitos de la epidermis que en cualquier otra localización.

Esta proteína actúa como autoantígeno en pacientes con panuveítis por enfermedades como Vogt-Koyanagi-Harada, Beçet o la Sarcoidosis ⁽⁶³⁾. En esta estos pacientes, se han encontrado títulos elevados de anticuerpos anti-UACAS en un 19,6-28,1% frente a 0% en pacientes sanos por lo que podría ser el origen de este proceso autoinmune.

Este antígeno fue inicialmente clonado del tejido tiroideo de perro tras estimulación mediada por la TSH.

No obstante, la conclusión final del propio autor fue que se trata de otro de los autoanticuerpos creados secundariamente al daño celular y las posibilidades de ser el antígeno primario de la reacción son muy remotas.

4.1.8- COLÁGENO XIII

El colágeno XIII es una proteína transmembrana celular poco expresada en la mayoría de los tejidos conectivos, que representa la forma soluble de la molécula de adhesión intracelular ICAM-1, la cual se cree que desarrolla un papel decisivo en la infiltración linfocitaria de la órbita en la enfermedad de Graves, así como en la diseminación metastásica de los tumores. (64,65)

En el terreno oftalmológico, se encuentra en la membrana basal corneal formando uniones intercelulares, con conocido papel en la génesis del queratocono y de los procesos cicatriciales corneales. (66,67)

En investigaciones encabezadas por De Bellis y col. (68), publicadas en 2.005, se intentó descifrar el significado de esta proteína y su autoantigenicidad en la orbitopatía tiroidea, mediante la medición en suero de pacientes afectos los niveles de anticuerpos contra esta proteína transmembrana, expresada en células conectivas orbitarias mediante la técnica de ELISA.

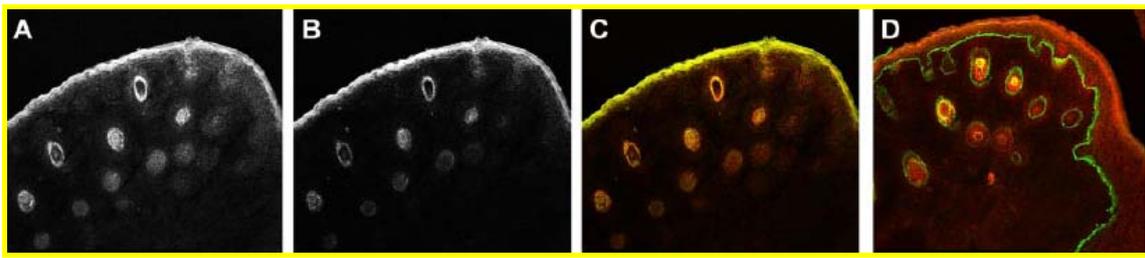
Los resultados demostraron una correlación entre sus niveles y el grado de inflamación orbitaria, medido usando el índice de actividad inflamatoria CAS o *Clinical Activity Score*, pero no con los niveles de hormonas tiroideas.

Por lo tanto, podría ser un buen marcador de procesos inflamatorios que involucran el tejido adiposo y conectivo, donde encontramos altas concentraciones de estas proteínas de adhesión celular, pero no así el tejido muscular, donde estas proteínas son casi inexistentes.

En concreto, podría demostrar un aumento en la expresión de esta proteína en las membranas de los fibroblastos modificados activados en la órbita de los pacientes con orbitopatía tiroidea.

Este antígeno, en conclusión podría explicar los casos de orbitopatía congestiva, como hemos visto, pero en ningún caso las formas miopáticas de la enfermedad, por lo tanto cabría pensar que los mecanismos etiopatogénicos para ambas formas son distintos y paralelos.

Fig.5 (64)



Cortes de epitelio facial murino teñidos con anticuerpos anti-colágeno XIII procedentes de cerdo de Guinea (A), de conejo (B), anticuerpos policlonales de conejo tiñen las uniones celulares mediante colágeno XIII (C y D)

4.1.9.- PROTEÍNAS ICAM-1

Las proteínas ICAM-1 son moléculas de adhesión intercelular. En 2.007 de Cawood y col. (69), centrado en la influencia de las proteínas de adhesión ICAM-1 sobre la producción de glucosaminoglicanos (GAG) en el proceso inmune orbitario, estudió su relación con el efecto del consumo de tabaco, frecuente en los casos severos de orbitopatía.

Se cultivaron poblaciones linfocitarias bajo la influencia del tabaco y se comprobó que existe un aumento de producción de GAG y de Interleucina-1 por estimulación de la lipogénesis del 44% con niveles de ICAM-1 normales.

Esto indica que, los ICAM-1 no se ven influidos por el consumo de tabaco, pero propone como elemento decisivo a la Il-1, y por ello, una posible herramienta terapéutica sería el bloqueo de la producción de esta citoquina, a través de anticuerpos contra los receptores de dicha citoquina o Il-1ra como indica Luo y col. (70), quien demostró la reducción de la producción *in vitro* de ácido hialurónico y GAG por bloqueo de estos receptores en los fibroblastos.

4.1.10- MIELOPEROXIDASA (TPO)

Se trata de uno de los primeros autoanticuerpos detectados en relación con la orbitopatía de Graves y corresponde con inmunoglobulinas dirigidas contra una proteína mitocondrial, el enzima peroxidasa, llamado en nomenclatura anglosajona MsAb (anti-microsomal antibody). (48,71,72,73,74)

El uso de estos anticuerpos, se centra en el estudio de la glándula tiroides y su afectación autoinmune, el diagnóstico de la enfermedad de Graves, y como factor predictivo de desarrollo de hipotiroidismo durante la enfermedad tiroidea en fase subclínica. (72)

Aunque, su mayor utilidad se encuentra en el diagnóstico de la enfermedad de Hashimoto, y la monitorización de la respuesta a los tratamientos por la negativización de sus niveles. (74)

No obstante, en cuanto a la asociación con la orbitopatía, los resultados son pobres. Así en un estudio realizado en 1.990 (75), en el que se pretendía relacionar los niveles de estos anticuerpos con la orbitopatía tiroidea, a través de la afectación muscular,

mediante los hallazgos radiológicos usando TC, los resultados concluyeron que no existían relación alguna con el engrosamiento muscular.

Tampoco existía asociación con el aumento de glándula lagrimal, edema papilar, o el aumento de grasa orbitaria en relación con los grupos control.

4.1.11- TIROGLOBULINA (Tg)

La tiroglobulina es una proteína de 660 kDa, cuyo papel es crucial en la síntesis de hormonas tiroideas: sirviendo como almacén donde se acoplan o transfieren de forma enzimática los grupos yodados para la posterior excisión y formación de las hormonas funcionantes, la tetrayodotironina (T4) y la triyodotironina (T3). Su utilidad de centra en el terreno oncológico. (76,77,78)

Se emplean sus niveles en la monitorización, detección de enfermedad residual tras la cirugía y de recidivas en el cáncer diferenciado de Tiroides, sobre todo tras estimulación con TSH, lo cual aumenta su sensibilidad.

En las enfermedades autoinmune de la glándula tiroides, se producen anticuerpos circulantes que ayudan al diagnóstico de la enfermedad.

En cuanto a la patología orbitaria, estos anticuerpos carecen de utilidad dada la nula correlación entre la actividad inflamatoria orbitaria medida usando los índices de inflamación más usados, el CAS y el NOSPECS con estos anticuerpos (75,79)

4.1.12.- RECEPTOR DE SOMATOSTATINA

La Somatostatina es una hormona hipotalámica cuya función es inhibir la secreción hipofisaria de GH u hormona del crecimiento. La detección de receptores para la hormona Somatostatina en los tejidos orbitarios ha tomado relevancia en los últimos años, formando parte de las nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de la orbitopatía en fase aguda. (80,81,82)

El mecanismo exacto por el que, el uso de análogos de la Somatostatina, es útil en el control de la orbitopatía tiroidea, es aún desconocido.

Krassas y col. (81,82,83), postula sobre una posible inhibición de los efectos mediados por el IGF-I, o factor de crecimiento parecido a la Insulina. Un segundo mecanismo sería la inhibición de la liberación de linfoquinas mediadoras de la inflamación desde los linfocitos T, y por último, podrían actuar de forma directa sobre receptores específicos para la somatostatina en las membranas celulares de ciertas células diana.

Así, se han experimentados terapias como el uso de análogos de la somatostatina como el octreótido o el lanreótido como inmunosupresores para reducir el uso de esteroides sistémicos, aunque con resultados discretos.

Previamente, medimos la densidad de receptores detectados en los tejidos, mediante técnicas como el *Octreo-scan* o el SPECT, y en caso de encontrar captación elevada las posibilidades de respuesta son elevadas, en estos pacientes seleccionados.

4.2- CÉLULA DIANA

Otro punto de controversia y carente de consenso hasta ahora en la patogenia de esta enfermedad, es identificar la célula primaria localizada en los tejidos orbitarios “diana” de la cascada inmunológica, causante de la inflamación y la infiltración orbitaria.

4.2.1- FIBROBLASTOS

El mayor consenso en este aspecto, atribuye a los fibroblastos orbitarios como el objetivo de la respuesta inmune, dado que pueden expresar receptores de inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI) ^(84,85,86,87,88,89), y atribuye a estos fibroblastos y a los adipocitos orbitarios, la capacidad para la adipogénesis, ya que se presume que el aumento de grasa y glucosaminos (GAG) hidrofílicos también producidos por fibroblastos, juegan un papel primordial en la expansión del volumen orbitario.

También se involucran otras células, como participantes de la reacción inmune como los linfocitos T activados, células B, plasmocitos y mastocitos.

La producción de citoquinas por parte de estas células induciría una activación de los fibroblastos y una perpetuación de la actividad inflamatoria.

En esta línea, se ha podido demostrar que el contacto de determinadas citoquinas con fibroblastos induce su proliferación y la diferenciación hacia adipocitos con producción de GAG.

Agretti en 2.005 ⁽⁵³⁾, ya mencionado anteriormente, realizó un estudio sobre la posibilidad de la adipogénesis como causante de la infiltración orbitaria dado el aumento de volumen graso que se evidencia en estos pacientes.

Para ello cultivó tejido orbitario de pacientes que iban a ser sometidos a cirugía descompresiva, y sometió a estos a diferenciación adipogénica durante 10 días. Se determinó el total de RNA mensajero (RNA-m) mediante técnicas de retrotranscripción, junto con los niveles de AMPc mediante RIA.

Se evidenció un aumento de expresión de RNAm para TSHr en las poblaciones de fibroblastos sometidas a adipogénesis, y estas poblaciones diferenciadas respondieron a la estimulación con TSH con niveles de AMPc, mucho más elevados que en la población de células no diferenciadas. Estos niveles se veían disminuidos si se empleaba la TBII u hormona inhibidora del receptor.

Este estudio, podría apoyar la hipótesis de que esos fibroblastos modificados en realidad fueran preadipocitos y vemos que en condiciones de laboratorio se puede inducir los cambios que provocan la enfermedad (la expresión de receptores de TSH y la activación de la adipogénesis mediado por el AMPc).

Por tanto, debemos buscar cuál es ese “factor” que despierta la adipogénesis y con ello la expresión de receptores para TSH en pacientes afectados de orbitopatía de Graves y no en sanos.

Siguiendo las teorías más aceptadas actualmente sobre los receptores de TSH, como antígeno primario y su sobreexpresión como la causa de la enfermedad orbitaria, el hecho de que la mayor concentración de dichos receptores encontradas en estudios inmunohistoquímicos sobre tejidos de pacientes afectados se localice en unos fibroblastos localizados en el espesor de los vientres musculares entre los miocitos, identificados como fibroblastos modificados confirma esta hipótesis. ⁽³⁸⁾

Estos fibroblastos, células diana, presentan una morfología modificada y expresan mayor concentración de receptores de TSH tras el estímulo adipogénico desconocido.

(Fig.8)

Estas células diana, se localizan entre las células musculares, que estaban separadas por edema en la fase aguda y por fibrosis en la crónica. También se encontraron mastocitos en las fases crónicas, en proximidad de los adipocitos.

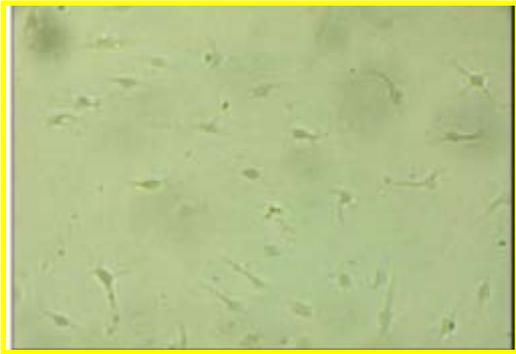
Bahn y col. 1.998 ⁽⁹⁰⁾ descubren por primera vez, que se puede demostrar in vitro que la diferenciación de fibroblastos bajo estímulos adipogénicos se traduce en un aumento de la expresión de receptores de membrana para la TSH, con lo que se demuestra la involucración de este proceso en la reacción inmune orbitaria.

Estas células adipocíticas en humanos no escapan al control inmunológico y poseen antígenos HLA-DR (antígeno leucocitario humano) y moléculas de adhesión intracelular (ICAM) junto a linfocitos T activados.

Por tanto, la gran incógnita ahora sería descubrir el mediador inflamatorio que active dicha adipogénesis en los fibroblastos orbitarios de pacientes con enfermedad tiroidea sistémica. Dado que la adipogénesis está mediada en las células por los transcritores PPAR-Gamma (receptores de activación peroxisomal activados) se estudiaron los efectos de sus agonistas, las pioglitazonas, usados como antidiabéticos orales, y sus antagonistas. Estas producen un aumento en la actividad adipogénica con los agonistas y disminución con los antagonistas de forma significativa.

Esta puede ser una línea terapéutica novedosa para el tratamiento de la orbitopatía, aplicado sus antagonistas de forma local para evitar los efectos sistémicos hiperglucemiantes.

Fig. 6 (53)



Fibroblastos sometidos a diferenciación (izda.) y no sujetos a diferenciación adipocítica en laboratorio en pacientes con orbitopatía tiroidea aguda. Vemos la pérdida de la forma típica elongada.



Cortes histológicos del mismo paciente de tejido cutáneo donde no vemos diferenciación adipocítica tras estímulo adipogénico en laboratorio.

4.2.2- CÉLULAS MUSCULARES

Existen trabajos clásicos, desarrollados previamente al empuje de las hipótesis centradas en los fibroblastos, donde se implica a los miocitos como diana inmune, compartida por muy prestigiosos científicos como Mikoizumi, Gunji, y otros (44,57,91,92...)

No obstante, hasta hoy, sólo se han identificado, en estos tejidos, a antígenos secundarios al proceso de destrucción celular (Flavoproteínas, SDH.)

Además, estas hipótesis sobre el miocito no explicarían las formas congestivas de la enfermedad, donde existe ausencia de infiltración muscular y sólo encontramos infiltración de tejido conectivo y graso.

Por tanto, esta explicación es parcial y por ello, inadecuada para explicar la patogénesis de la enfermedad orbitaria.

Fig. 7 (92)



Análisis inmunohistoquímico de la proteína del receptor de TSH usando un anticuerpo dirigido contra el dominio extracelular (aminoácidos 23-41). A, control positivo; B, células orbitarias diferenciadas procesadas con el anticuerpo primario reemplazado con TBS-Tw-20; C, Células orbitarias de un paciente con células de orbitopatía tiroidea cultivadas para diferenciación adipocítica; D, células orbitarias indiferenciadas de una muestra de paciente cultivada en un medio control con un 10% de FBS.

5.-ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los músculos extraoculares son infiltrados por una población relativamente paucicelular de linfocitos, especialmente tipo T, incluyendo subpoblaciones CD4+ y CD8+, aunque pueden encontrarse macrófagos, linfocitos B, células plasmáticas y mastocitos. (32,33,38)

Los linfocitos T y sus productos estimulan el efecto de los fibroblastos retrooculares, elaborando varias citoquinas como el interferón gamma. El infiltrado rodea principalmente las fibras musculares estriadas, dispuestos a veces en acúmulos sin llegar a ser verdaderos folículos linfoides, con centros germinales claros, como sucede en pacientes con inflamación orbitaria idiopática o pseudotumor orbitario. (87,88,89)

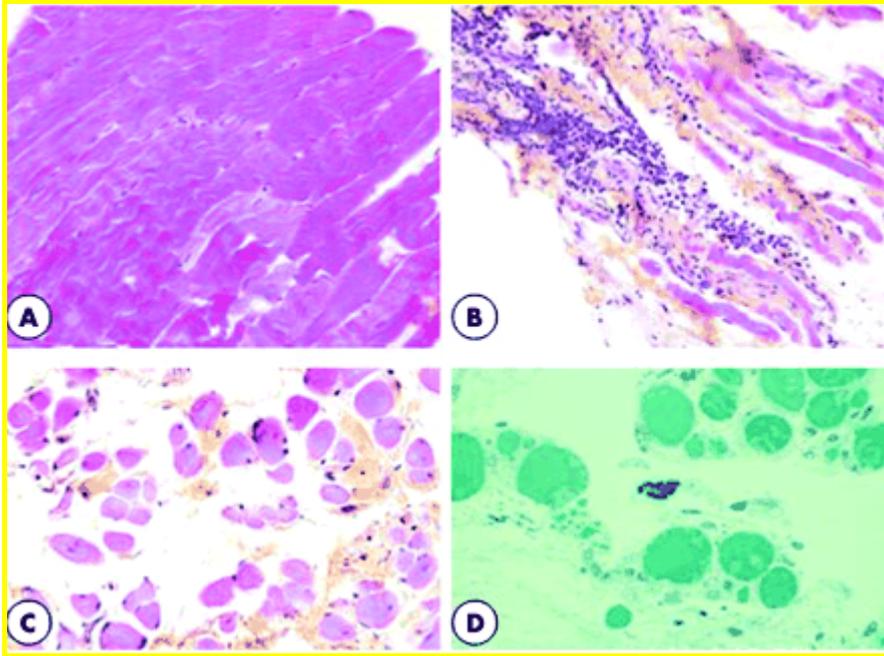
Además, existe un depósito de mucopolisacáridos hidrófilos que se sitúan entre las fibrillas musculares junto con edema inflamatorio que refleja el efecto sobre los fibroblastos del endomisio y del mismo músculo. (42)

La patología varía dependiendo de la intensidad y el estadio de la orbitopatía; así en tejidos de pacientes de larga evolución encontramos un incremento del depósito de colágeno estromal, degeneraciones musculares, y en estadio quiescente, sustitución del músculo por tejido graso.

El aspecto macroscópico de los músculos afectados, muestra un aumento de 2 a 8 veces su tamaño normal, con coloración rojo oscuro y de consistencia dura y en material quirúrgico se puede observar infiltración grasa y fibrosis en el músculo de Müller.

Además, la glándula lagrimal sufre una moderada infiltración de linfocitos y células plasmáticas, con edema intersticial pero no con fibrosis. Los tendones musculares y las vainas meníngeas no suelen estar afectados.

Fig. 8 (38)



A.- Corte de 5 micrómetros de espesor (tinción Hematoxilina-eosina) de pacientes de cirugía de estrabismo sanos. Las células musculares están estrechamente unidas.

B.- Corte de 5 micrómetros de espesor de paciente en fase activa de orbitopatía tiroidea. Las células musculares están separadas por edema y un infiltrado inflamatorio celular.

C.- Corte de 0,5 micrómetros (tinción de Toluidina). Paciente en fase crónica de orbitopatía tiroidea. Mastocitos abundantes en proximidad a los adipocitos.

Todos estos cambios anatomopatológicos descritos se traducen en hallazgos o manifestaciones clínicas, siendo los factores primarios el grado de inflamación durante la fase activa: (1,2,5)

El efecto masa, producido por el engrosamiento de los músculos extraoculares y el aumento de la grasa orbitaria y los cambios musculares, conducen a restricciones en la motilidad ocular que es objetivable en la exploración orbitaria.

Los que podríamos llamar factores secundarios, quedan representados por la elasticidad orbitaria o *compliance* y la carencia de circulación linfática que produciría grados variables de congestión.

La inflamación induce el engrosamiento muscular y de los tejidos blandos, y contribuye a signos clínicos como lagrimeo, inyección, molestias, y edema periorbitario. El engrosamiento muscular se localiza en el tercio medio y posterior orbitario, y cuando progresa conduce a efecto masa, es decir, proptosis, cicatrización y daño muscular que conduce a restricción de movimientos, incluido retracción palpebral, neuropatía óptica y lesiones oculares por exposición.

Los efectos secundarios de la enfermedad, están mediados por la interacción de inflamación, efecto masa, y la “*compliance*” (endurecimiento de la caja orbitaria incluyendo el sistema septal), que conduce a la obstrucción venosa y aumento de la congestión ayudado por la ausencia ya mencionada de linfáticos.

Esta congestión venosa, conduce a un desproporcionado aumento de los signos de hinchazón de las estructuras anteriores para favorecer el drenaje a través de los linfáticos de los tejidos palpebrales y conjuntivales.

Debido a la localización posterior en la caja orbitaria, de la mayoría de la actividad de la enfermedad y a la estrechez de la misma, el engrosamiento de los vientres musculares es el principal factor en el desarrollo del déficit neuropático que podría no ser proporcional al grado de inflamación o al aparente efecto masa global, pero normalmente si se correlaciona con el grado de proptosis y especialmente con el grado de severidad de la miopatía.

Uno de los aspectos inusuales de esta orbitopatía es la posibilidad de afectación según cada caso de uno, varios o todos los músculos extraoculares, lo cual refleja la variedad de presentación de la miopatía.

6.-FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

La prevalencia de formas severas entre los pacientes diagnosticados de enfermedad de Graves es del 3-5%. Se han identificado diversos factores relacionados con el proceso orbitario, como la edad, el sexo y la raza. (93,94)

Los pacientes jóvenes generalmente, presentan orbitopatías más leves mientras que, a mayor edad, se tiende a mayor severidad. Los hombres tienden a presentar mayor gravedad que las mujeres y más tardía aparición. Otro importante factor es el tipo de comienzo de la enfermedad, de manera que pacientes que presentan una historia de inicio agudo, es decir, de unas semanas de significantes signos orbitarios, tienden a desarrollar cuadros más severos que aquellos con comienzo insidioso y con menos signos y síntomas con hasta cuatro veces más probabilidad. (5,7)

6.1-RELACIÓN ENTRE FUNCIÓN TIROIDEA Y ORBITOPATÍA

La orbitopatía de Graves, puede aparecer en asociación con hipotiroidismo o eutiroidismo pero la mayoría de los casos se relacionan con estados de hipertiroidismo por Graves. Alrededor del 20% de las orbitopatías por Graves ocurren antes de la aparición del hipertiroidismo, el 40% de forma sincrónica, y alrededor del 40% después de la aparición de éste. (1,2,5)

El desorden puede ser detectado en pruebas de imagen, mediante engrosamiento de los músculos extraoculares, proptosis o alteraciones de partes blandas, en alrededor del 90% de los pacientes. (22,75,95,96)

La historia natural (6,7), en un año demuestra que aproximadamente el 22% de pacientes mejoran significativamente, 42% levemente, 22% permanecen estables y sobre un 14% empeoran.

Existe una clara correlación entre la severidad del hipertiroidismo y la orbitopatía, y esto podría ser un factor predictivo a tener en consideración a la hora del tratamiento primario de la enfermedad.

El control y tratamiento precoz y eficaz de la enfermedad sistémica, conlleva una menor incidencia de orbitopatía y un más fácil manejo de éstas.

El tratamiento con drogas supresoras de la glándula tiroides, se asocia con reducida frecuencia y severidad de la orbitopatía así como ocurre en las tiroidectomías.

Otro aspecto a tener en cuenta es el tiempo de evolución del hipertiroidismo. En general, el comienzo de la orbitopatía, junto a la enfermedad sistémica (algo antes o algo después), se asocia con la posibilidad de progresión tras el brote inicial y la posibilidad de requerir de tratamiento.

En ocasiones, se observan en casos de evolución desde el hipertiroidismo hacia el hipotiroidismo espontáneos, una mejoría en la severidad de la orbitopatía .

La asociación de mixedema pretibial (2) con la orbitopatía también es significativa y se relaciona su presencia con un aumento en la probabilidad y severidad de la orbitopatía, y podría ser parte de la valoración inicial de cada paciente. Este hecho se podría extender a otros hallazgos como la acropaquia y la “redundancia” facial.

6.2.-RELACIÓN CON TRATAMIENTOS ABLATIVOS SOBRE LA GLÁNDULA TIROIDES

6.2.1.- RADIOYODO

En el manejo de la enfermedad de Graves, se emplean a menudo tratamientos que destruyen la glándula tiroides para conseguir el control definitivo de la enfermedad.

Entre ellos, destacan la ablación de la glándula tiroides con yodo radiactivo y la cirugía de extirpación o tiroidectomía como medios para el control definitivo de la enfermedad sistémica. (97,98,99)

Clásicamente, se ha considerado que el tratamiento con radioyodo está contraindicado en mujeres embarazadas y en niños aunque, actualmente esto está siendo revisado, de acuerdo con las últimas publicaciones de la mano de Rivkees (100,101)

En el caso de la población pediátrica se produce, de forma espontánea, remisión en el 30% de los casos, por lo que la mayoría de ellos necesitan de terapias definitivas como el radioyodo o la cirugía.

El tratamiento con radioyodo, conduce a una alta tasa de curaciones y pocos efectos secundarios a corto plazo (fallo hepático y supresión de médula ósea). A largo plazo, la posibilidad del cáncer de tiroides, sobre todo al aplicar bajas dosis durante mucho tiempo, y el daño genético son puntos a estudiar.

Por tanto, en la población pediátrica, el uso de radioyodo es una opción válida, recomendándose el empleo de dosis elevadas, en lugar de dosis bajas.

En general, el tratamiento con radioyodo se asocia a una mayor tasa de éxito que el tratamiento médico con fármacos antitiroideos, con dosis entre 13-15 mCi.

No obstante, aquellos pacientes con concentraciones de T3 libre elevadas y, aquellos con orbitopatía en el momento del inicio tienen más probabilidad de responder mal a dicho tratamiento, por lo que, en estos pacientes, se recomienda utilizar una dosis superior.

Es bien conocida la relación entre los tratamientos antitiroideos y la evolución de la enfermedad orbitaria. En concreto, las terapias yodo-ablativas y la aparición o empeoramiento de la orbitopatía asociada es una asociación descrita.

Se ha demostrado en estudios (97,99) con un gran número de pacientes (más de 140) la reducción de dicho riesgo al asociar en el tratamiento con radioyodo a bajas dosis de esteroides en aquellos pacientes con orbitopatía manifiesta o en aquellos que, sin orbitopatía, presentan factores de riesgo como el consumo de tabaco.

Bartalena y col. (102), estudiando 443 pacientes a los que se les aplicó aleatoriamente radioyodo, radioyodo asociado a esteroides o metamizol y su evolución posterior.

Demostró que la aplicación de radioyodo, se acompaña de la aparición o el empeoramiento de la orbitopatía más frecuentemente que con la aplicación de metimazol, y que el empeoramiento de la orbitopatía en casos preexistentes, es transitoria y se puede prevenir con la aplicación de dosis de prednisona coadyuvante.

En nuestra experiencia, encontramos 3 pacientes (12,5%) que fueron sometidos a tratamiento con radioyodo en el curso de su enfermedad con empeoramiento de su orbitopatía en todos ellos y, en la actualidad, se mantienen activos de forma crónica. Además, existe un paciente varón y fumador cuyo inicio del cuadro orbitario de gravedad moderada, se precedió en algunos meses de la aplicación de radioyodo, lo cual confirma lo descrito en este apartado.

6.2.2.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La tiroidectomía es otra opción para conseguir el control definitivo de la enfermedad de Graves, sus indicaciones más frecuentes son la presencia de bocio, la presencia de nódulo/s tiroideo/s o la orbitopatía, existiendo cierta tendencia a la realización de tiroidectomía total y no subtotal en la actualidad. (103,104,105)

Esta opción terapéutica es la más adecuada, sobre todo en pacientes en los que se requiere un control duradero de su hipertiroidismo, en el caso de cáncer tiroideo o sospecha de cáncer y puede estabilizar o revertir la orbitopatía. (104)

En el manejo de hipertiroidismo en el niño, las últimas publicaciones indican que la tiroidectomía casi-total es la técnica de elección, obteniendo remisión de todos los casos en la serie presentada por Sherman y col. (106).

En este estudio, se sometieron a pacientes menores de 18 años a tiroidectomía subtotal o casi-total de forma aleatoria, obteniéndose un 4% de recurrencias en el primer grupo. De entre los pacientes con orbitopatía, el 85% mejoraron y sólo un paciente experimentó un empeoramiento (3%) y un 5% desarrolló una orbitopatía *de novo* tras la cirugía.

En nuestro estudio, 6 pacientes (18,75%) fueron sometidos a tiroidectomía, la mayoría subtotal asociada a radioyodo. Un caso, varón de 46 años y fumador, desarrolló un empeoramiento de su orbitopatía tras la cirugía, con aparición de neuropatía óptica que precisó de tratamiento combinado de esteroides intravenosos y radioterapia, con reducción final de la agudeza visual de 20/40 en el ojo afecto.

6.3-OTROS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS

6.3.1-TABACO

La enfermedad de Graves se asocia al consumo de tabaco, constituye el principal factor de riesgo modificable de la misma y está ligada a una mala evolución y mala respuesta al tratamiento médico. (107,108,109)

Los pacientes que fuman tienden a desarrollar cuadros progresivos, más severos, y deberían ser aconsejados de las ventajas de abandonar el hábito tabáquico. (69,110,111)

El número de cigarrillos fumados por día, es un factor determinante independiente para la incidencia de proptosis y diplopia.

El hábito tabáquico, en todos los grupos de edad incluidos los adolescentes, se asocia a una peor respuesta a esteroides en el tratamiento del brote agudo orbitario, así como a la radioterapia, en comparación con no fumadores. (112)

Los mecanismos por los que el tabaco afecta a la enfermedad orbitaria son desconocidos, aunque se postula la posibilidad de la interacción de ciertos receptores de citoquinas como el Interferón Gamma (IFN-Gamma), el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) alpha y, más recientemente con la Interleucina-1 (IL-1) (69)

6.3.2-MIASTENIA GRAVIS

La Miastenia Gravis es un desorden autoinmune órgano específico causado por un ataque mediado por autoanticuerpos contra el músculo esquelético, y en concreto contra los receptores nicotínicos para la acetil-colina (AChR) en la unión neuromuscular. (113,114)

La debilidad de los músculos extraoculares y la doble visión se presenta en alrededor del 90% de pacientes y son la queja predominante en alrededor del 20%, en los conocidos como Miastenia Gravis ocular (OMG) y, en ocasiones, se asocia a la enfermedad de Graves y su orbitopatía en un mismo paciente.

En alrededor de un tercio de estos pacientes, los títulos en suero de anticuerpos contra el receptor nicotínico son negativos, lo que sugiere que la forma sistémica de la enfermedad y la ocular son dos entidades separadas. (55)

Los estudios basados en la búsqueda de nexos de unión en común entre la patología tiroidea y la Miastenia indican la posibilidad de que las lesiones en el caso de la “OMG” pueda ser una reacción de tipo autoinmune dirigida contra un antígeno común, mediado por linfocitos T citotóxicos.

6.3.3-DIABETES

La diabetes es un co-factor negativo en la enfermedad ocular. Estos pacientes tienden a presentar una orbitopatía mucho más severa y más difícil de manejar. (115,116,117)

En particular, el efecto de los corticosteroides en la diabetes en estos pacientes limita al terapeuta el uso de este agente, y por tanto necesitan de otros inmunorreguladores para su manejo. La radioterapia en estos pacientes está contraindicada por el riesgo de progresión de la retinopatía.

Kalmann y col. en 1.999 (115), realizó un estudio sobre las interacciones entre diabetes y orbitopatía de Graves, en el que empleó casi 500 pacientes con orbitopatía Graves, de corte prospectivo en el que se vigiló la evolución de la enfermedad orbitaria.

Presentaban Diabetes Mellitas en un 3%, 1,7% del tipo insulín-dependiente y 1,4% no insulín-dependientes. De estos desarrollaron neuropatía óptica compresiva la mayoría, mientras que en la población no diabética (482 pacientes), sólo 19 (3,9%) desarrollaron la forma severa de neuropatía compresiva.

6.3.4-RADIOTERAPIA

La radiación aplicada sobre el cuello en el tratamiento de trastornos como el carcinoma de la enfermedad de Hodgkin puede asociarse con el espontáneo desarrollo de orbitopatía, si bien la mayoría de los casos son leves presentaciones de la orbitopatía. (1)

6.3.5-FACTORES PSICOSOCIALES

Existe una relación clara entre la aparición de la enfermedad de Graves y los eventos vitales estresantes, los rasgos de personalidad hipocondríacos, la depresión, el trastorno paranoico, la fatiga mental, y los problemas diarios. (118,119)

Estos son factores de mal pronóstico en la evolución de la enfermedad tiroidea y de mala respuesta al tratamiento antitiroideo.

Kahali y col. en 2.005 (71), realizó un estudio con más de 100 pacientes afectos de orbitopatía Graves donde midió el estrés emocional, técnicas de adaptación y grados de calidad de vida usando la escala de ansiedad y depresión hospitalaria, con formularios de 36 preguntas.

Comparando los resultados a los de la población alemana de referencia, se encontró un menor índice de calidad de vida en los pacientes afectos de orbitopatía, sobre todo en aquellos con formas activas de la enfermedad.

Se contabilizaron 46 casos de estrés emocional, la mayoría con orbitopatía activa y a su vez relacionada con pobre calidad de vida, 41 casos de ansiedad y depresión respectivamente. El síntoma más importante asociado a estos casos fue la diplopia.

En relación al inicio de la enfermedad, más de 70 pacientes experimentaron experiencias estresantes vitales en los 6 meses previos al mismo.

Los sujetos con neuropatía óptica habían sufrido más eventos estresantes que el resto.

7.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los aspectos clínicos de la orbitopatía tiroidea (1,2,5,7,9,84,93,120,121,122,123,124,125,126,127), se pueden dividir en signos y síntomas en relación a los tejidos blandos como son inflamación e infiltración (aspectos inflamatorios), en relación con la miopatía, la compresión apical (afectación visual) y las anomalías de la posición del globo ocular y los párpados.

En general, todas estas características tienden a formar un “todo” de forma sincrónica en el tiempo. La valoración de cada paciente requiere de la consideración de la constelación de síntomas y signos de la enfermedad para así poder determinar si el paciente está manifestando actividad o por el contrario fase de secuelas.

7.1.- PARTES BLANDAS

Los signos de afectación de tejidos blandos en la órbita, consisten en general en lagrimeo, edema palpebral, quemosis, prolapso graso, molestias faciales, congestión vascular, y engrosamiento de la glándula lagrimal.

A medida que la órbita está más inflamada, el paciente comienza a notar sensación molesta que refiere detrás del globo ocular o sensación de dolor frecuentemente descrito como “algo que empuja el ojo hacia adelante”.

También pueden notar dolor con los movimientos oculares en ejes con restricción a la motilidad, lo cual sugeriría la existencia de una miopatía. En las orbitopatías más severas, esos signos suelen aparecer con un curso agudo o subagudo (en semanas o hasta en tres o cuatro meses), mientras que las formas más insidiosas, que tienen un comienzo más indolente y progresivo (en cuatro meses o más), suelen ser formas más leves de la enfermedad. La afectación de las partes blandas puede ser intermitente y variable en cuanto a su curso.

En general, se trata de un cuadro bilateral, aunque en ocasiones existe cierta asimetría entre órbitas. No obstante, existen casos de orbitopatía unilateral sin afectación contralateral o con cambios mínimos en el inicio, que suelen evolucionar posteriormente a la bilateralización.

En nuestro estudio, hemos encontrado algunos casos con asimetrías marcadas y diferencias en las mediciones de proptosis significativas, como el caso de la paciente de la figura 9, que presenta un cuadro de 1 año de evolución de proptosis marcada de O.D. En su O.I solo encontramos signos de partes blandas y una retracción palpebral.

En la exploración de la motilidad se observa una limitación de la elevación de la mirada del O.D y en la imagen de TC helicoidal vemos el gran engrosamiento muscular, sobre todo del músculo recto inferior, así como de recto medial más marcado en el O.D.

Fig. 9

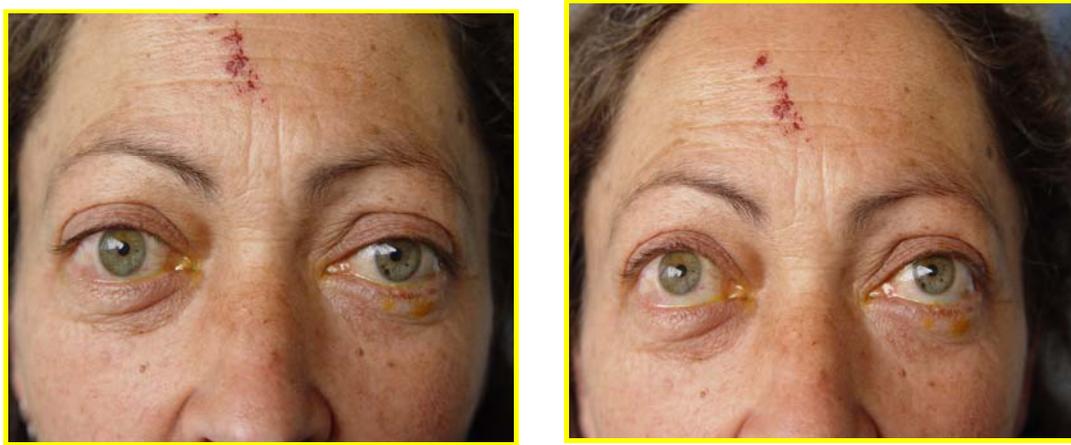


Imagen de la derecha: mirada en posición primaria, discreta exotropia bilateral, marcado exoftalmos de O.D y signos inflamatorios palpebrales discretos.
Imagen de la izquierda: elevación de la mirada con limitación en O.D y exotropia.



Imagen de la derecha: TC Helicoidal de la paciente anterior, en un corte axial donde vemos el engrosamiento extremo de músculo recto medial de O.D con afectación intensa del resto de grupos musculares.
 Imagen de la izquierda: corte coronal donde se observa el engrosamiento muscular intenso de ambos grupos musculares inferiores.

A continuación mostramos el caso de un paciente que presenta una proptosis moderada de su O.I con mínimos cambios de su O.D que en la evolución posterior desarrolló una proptosis contralateral simétrica, del que podemos observar el siguiente TC. (Fig.10)

Fig. 10



Caso de orbitopatía unilateral en el inicio del proceso orbitario, que posteriormente se bilateralizó.

Existen algunas claves para un diagnóstico precoz de la afectación orbitaria. Los pacientes a menudo se presentan en la consulta refiriendo edema de párpados intermitente con patrón diurno, sobre todo por las mañanas, o después de dormir en decúbito prono durante la noche.

Esto puede conducir erróneamente al diagnóstico de enfermedad alérgica. En comparación con la alergia, estos pacientes refieren malestar retrobulbar, visión borrosa intermitente, lagrimeo, y fatiga ocular (sobre todo en la lectura).

Además, no suelen presentar reacción folicular conjuntival ni otros signos alérgicos. Otro punto importante es que, la orbitopatía suele manifestarse como un proceso asimétrico, con una órbita más afectada que la otra. La inflamación, infiltración y proptosis afectan a las estructuras conjuntivales y produce eritema, inyección, y una excesiva secreción mucosa. Esto unido a la malposición palpebral conduce a la obstrucción física o funcional del sistema de drenaje lagrimal, lo cual conduce a la aparición de epífora.

Ocasionalmente, se pueden encontrar pacientes con un desproporcionado grado de inflamación palpebral, en comparación con sus síntomas miopáticos y de compresión apical (disminución de agudeza visual), normalmente con distensión del párpado inferior de aspecto pálido, edematoso, sin inyección, que suelen responder satisfactoriamente a tratamiento antiinflamatorio, poniendo de manifiesto un posible problema de retorno circulatorio.

El manejo de estos pacientes es difícil, ya que puede conducir a pensar en la existencia de actividad inflamatoria, en cuyo caso se verificaría una ausencia total de respuesta a los corticosteroides.

El grado de prolapso de grasa, debe ser evaluado de forma separada al resto de síntomas palpebrales cutáneos ya que pueden coexistir grandes bolsas grasas con escasez de síntomas inflamatorios.

En la orbitopatía tiroidea, se produce un aumento del tejido adiposo orbitario y esto se traduce en aumento de las “bolsas” preexistentes tanto en el párpado superior como en el inferior. En la cavidad orbitaria existen tres lugares de localización de la grasa: intraconal (dentro de la cavidad cónica formada por los músculos extraoculares como paredes externas, el globo como pared anterior y el anillo de Zinn como vértice posterior), extraconal (entre el periostio orbitario o periórbita y los músculos extraoculares) y las bolsas grasas palpebrales (situadas detrás del septum orbitario o tabique fibroso que delimita la órbita por delante), que son dos en el párpado superior, y tres en el inferior.

El aumento de la grasa orbitaria, es la traducción de una lipogénesis intensa en el tejido graso, en el conectivo y entre las fibras musculares además del intenso edema tisular que provoca que estos paquetes grasos se prolapsen y hagan relieve en el párpado.

Existen varias escalas que nos ayudan a traducir los signos y síntomas inflamatorios de partes blandas de forma aislada como el llamado Índice inflamatorio (*Inflamatory Index*) (fig. 13)

Fig. 11



Retracción palpebral típica en la orbitopatía de Graves, bolsas grasas, y edema palpebral.

La infiltración, edema, fibrosis y cicatrización de los músculos generalmente se manifiesta como diplopia con limitación de los movimientos extraoculares que es típicamente intermitente en el inicio del proceso, progresivo en los casos más severos, raramente repentino y constante y en raros casos reversible de forma espontánea.

7.2.- MUSCULO

La miopatía, se asocia frecuentemente con signos inflamatorios difusos de partes blandas, pero afectar a sólo unos grupos musculares y a otros no, y también con mínima inflamación.

Uno de los síntomas iniciales de la miopatía es la incapacidad para leer durante mucho tiempo, a modo de cansancio y malestar. Además, los pacientes se quejan de visión borrosa transitoria con los movimientos sacádicos, que describen como una niebla momentánea de la visión en los movimientos verticales y horizontales.

Esto quizás se deba a la reducción en la velocidad de estos músculos directamente proporcional al engrosamiento de sus vientres. Los síntomas de inicio de la enfermedad orbitaria típicamente suelen estar relacionados con la afectación de los músculos verticales manifestándose como diplopia vertical, sobre todo manifestándose en forma de molestias en las horas del día donde el edema es máximo (por las mañanas y al final del día).

Por tanto, la diplopia se hace consciente sobre todo al estar tumbados en la cama, al ser esta una posición que fuerza la musculatura extraocular vertical. En casos más severos de miopatía, el paciente nota una sensación de tirantez y más tarde dolor con los movimientos oculares.

En los estadios iniciales, la diplopia se manifiesta sobre todo al inicio del día sobre todo en las miradas extremas y a medida que la enfermedad aumenta en intensidad se hace peor al final del día, sobre todo en las miradas extremas, y constante al afectar a la mirada en posición primaria.

Estos pacientes con afectación continua, tienen restricción en todos los ejes de la mirada de forma simétrica y por ello a veces sin diplopia en la mirada al frente. Es importante resaltar que, estos pacientes con miopatía severa y restricción de todos los ejes de la mirada son los más propensos a desarrollar neuropatía óptica compresiva, por compromiso de espacio en el ápex orbitario.

La afectación muscular, típicamente provoca engrosamiento de los vasos en las inserciones a nivel de la esclera visibles a nivel subconjuntival. A medida que los músculos engrosan su diámetro, en las miradas extremas comprimen el globo ocular y provocan subida de presión intraocular (PIO) lo cual supone un signo de severidad.

Las alteraciones en la PIO de estos pacientes, no es debida a alteraciones en el drenaje del humor acuoso a nivel trabecular, como sucede en el Glaucoma crónico simple, sino por elevada presión en las venas episclerales por alteraciones retrógradas por la compresión orbitaria. (128,129,130,131)

El tratamiento más adecuado en estos casos, será la descompresión orbitaria, que consigue en la mayoría de casos un descenso de la PIO estable. Otras maniobras son la cirugía de recesión muscular o la inyección intramuscular de toxina botulínica.

Una subida de más de 4 mmHg, al comparar presiones en el eje del músculo agonista y del antagonista es un signo típico de orbitopatía tiroidea severa. Una diferencia de más de 9 mmHg de PIO entre dos mediciones, en distintas posiciones de la mirada se correlaciona con la existencia de neuropatía óptica.

Existe un grupo pequeño de pacientes, que debutan con un síndrome fulminante inflamatorio y miopático que se asemeja a la miositis aguda. Se caracterizan por un inicio muy brusco de inflamación, congestión, quemosis, inyección, y limitación dolorosa de los movimientos.

En todos los aspectos, este síndrome se asemeja a la miositis aguda idiopática excepto en el antecedente de alteración tiroidea subyacente. Esta categoría de pacientes son extremadamente sensibles a los tratamientos con corticosteroides con respuestas muy rápidas.

En otros casos, el estrabismo restrictivo puede ser el único signo clínico de la orbitopatía. Esta presentación es frecuente en los ancianos, que podrían tener previamente una orbitopatía subclínica no detectada. En estos pacientes, se encuentra en el estudio de imagen mediante TC un engrosamiento muscular con infiltración grasa, signo éste de cronicidad.

Se conoce la asociación, aunque poco frecuente, entre la orbitopatía tiroidea y la Miastenia Gravis. (55,113,114). Debe sospecharse ésta en pacientes que presentan una ptosis variable, una desviación de globo ocular atípica o cambiante, sobre todo exoducciones, test de ducción forzada negativo (la tracción directa del músculo con una pinza a través de la conjuntiva no presenta la resistencia típica de los músculos fibrosados), test del frío positivo (mejoría de la función muscular tras aplicar frío por inhibición del bloqueo de receptores nicotínicos), o un test de Tensilon positivo (tras la administración de un fármaco anticolinesterásico mejoría inmediata de la función muscular).

También se asocia en algunos pacientes con miopatía por enfermedad de Graves, la aparición de fosfenos o *flashes* de luz particularmente al elevar la mirada con estiramiento del recto inferior.

Fig. 12



Limitación de la elevación de ojo izquierdo en la paciente anterior.

Fig. 13 ⁽¹⁾

SÍNTOMA/SIGNO	PUNTUACIÓN	GRADO
Quemosis conjuntival	0	Ausente
	1	Leve(hasta línea gris)
	2	Moderado(borde libre)
	3	Severo(sobrepasa)
Inyección conjuntival	0	Ausente
	1	Presente
Inyección palpebral	0	Ausente
	1	Presente
Edema palpebral	0	Ausente
	1	Leve
	2	Moderado
	3	Severo
Dolor espontáneo ocular	0	Ausente
	1	Presente
Dolor en los movimientos oculares	0	Ausente
	1	Presente

Fig. 14



Imagen de RMN de órbita en paciente con orbitopatía aguda bilateral de nuestro estudio. Véase la hiperintensidad muscular con respecto de las inserciones tendinosas, e infiltración inflamatoria de partes blandas.

El estudio de la miopatía en la orbitopatía tiroidea se puede apoyar en técnicas radiológicas como el TC y la RMN. Las diferencias entre ambas técnicas se pueden determinar desde muchos puntos de vista.

En primer lugar a nivel operativo, el uso del TC es más rápido, menos costoso, y por tanto más accesible en la práctica clínica diaria. Por otro lado, existen algunas consideraciones en cuanto al rendimiento de cada técnica en la valoración de los distintos aspectos de la orbitopatía tiroidea.

En 1.994 Nianiaris y col. (84) realizaron un estudio comparativo entre los resultados del TC y la RMN en pacientes con actividad inflamatoria mediante el estudio de cinco parámetros: cambios musculares, de partes blandas del ápex orbitario, cambios en el nervio óptico y proptosis.

Las conclusiones fueron que la RMN es más útil que el TC en dos mediciones, el grado de infiltración grasa (una medida de compresión del nervio óptico) y el índice mínimo del nervio óptico (una medida de espesor del mismo), ambos referidos al ápex orbitario. Con esto concluían que, la RMN es superior en el estudio del ápex orbitario y la patología compresiva óptica y similar en el resto de mediciones incluida la miopatía extraocular.

Bijlsma y col. (132) han profundizado recientemente en este tema y concluyen que tanto el TC helicoidal como la RMN son muy efectivos en el estudio de la miopatía en la orbitopatía tiroidea siempre que se emplee la técnica de segmentación de los valores de grises en el TC, y el señalado manual de cada músculo por separado en la RMN.

7.3.- MALPOSICIÓN PALPEBRAL Y ESTÉTICA.

La malposición palpebral, (133,134,135,136) particularmente del párpado superior, es la alteración más característica del paciente con orbitopatía tiroidea. No obstante, la retracción del párpado inferior, la ptosis, y el entropión son signos que se pueden encontrar.

La malposición palpebral contribuye a la exposición, el lagrimeo, el astigmatismo y la deformidad cosmética de la orbitopatía tiroidea.

El principal mecanismo para la retracción palpebral, es la fibrosis y la contractura de los complejos músculo-aponeuróticos superiores (músculo de Müller) y en menor medida inferiores.

En el análisis de estos músculos se detecta una fibrosis intensa, con abundantes macrófagos y disminución de mastocitos, así como un aumento de tamaño del complejo músculo recto superior-elevador del párpado.

Se ha demostrado en laboratorio, sobre ratas ⁽¹³⁶⁾, que la estimulación de receptores alfa-adrenérgicos de las células musculares del músculo de Müller, provoca retracción palpebral en estos animales.

Además, la proptosis contribuye a la retracción palpebral y la exposición escleral.

El grado de retracción, por tanto, está sometido al tono simpático sistémico, y puede variar por factores como la sobremedicación, el nivel de ansiedad o en la tirotoxicosis, y mejorar con el uso de beta-bloqueantes como el atenolol.

La retracción del párpado superior es a menudo el síntoma de inicio del proceso orbitario. A veces se asocia con signos de inflamación palpebral. Hay tendencia a mostrar un arqueamiento lateral típico. En la mirada inferior, se puede ver retraso en el descenso del párpado o el lagoftalmos.

El grado de retracción, se puede clasificar en leve (hasta el borde libre sobre el limbo esclero-corneal), moderado (de 2 a 4 mm de exposición escleral) y severo (más de 4mm). ⁽²⁾. En general, a medida que la retracción es mayor la función del músculo elevador decrece.

El paciente que solo presenta retracción palpebral, nos conduce al diagnóstico diferencial con procesos neurológicos como el síndrome de Parinaud (asociación de alteraciones motoras extraoculares y nistagmus), efecto de fármacos simpático-miméticos, causas congénitas o postraumáticas.

Además de la retracción palpebral, un porcentaje de pacientes pequeño desarrollan ptosis. La causa es el estiramiento de las estructuras capsulopalpebrales o la asociación infrecuente con la Miastenia Gravis.

Los casos severos y de larga evolución de proptosis, conducen a la ptosis palpebral como resultado del estiramiento de las estructuras que componen el músculo elevador, con adelgazamiento de la aponeurosis, ausencia de pliegue palpebral superior, función elevadora disminuida en la mirada superior y alargamiento general del párpado.

Tras la descompresión orbitaria se puede producir cambios que abarcan desde la retracción palpebral hasta la ptosis por reducción del globo ocular.

En combinación, la proptosis y la quemosis provocan lagrimeo y epífora, típico de la orbitopatía tiroidea. La malposición que produce este proceso, conduce a la alteración en la circulación normal de la lágrima hacia los puntos lagrimales y por ello a la acumulación y epífora.

En algunos pacientes con proptosis severa, se puede verificar la tendencia del párpado inferior a adoptar una forma especial, una intrusión del párpado con inversión de la línea de pestañas por acortamiento horizontal al parpadear.

Esta contracción del párpado puede asociarse con desplazamiento de la línea del párpado por detrás de la línea ecuatorial del globo ocular, lo que conduce a una luxación aguda de globo que puede ser reducida con la relajación del párpado a la vez que se aplica una presión suave con la mano en sentido posterior.

Existen diferencias entre razas ^(137,138) en cuanto a las manifestaciones de la orbitopatía tiroidea. Así en pacientes chinos, taiwaneses, coreanos, japoneses, iraníes o hindúes los valores de proptosis son menores que en la población caucasiana o afro-americana, e intermedios en la población mejicana.

En los asiáticos, existe la tendencia a desarrollar problemas corneales por la combinación de un septum orbitario tenso epicantus marcados y retracción de la lamela posterior que permite el enrollamiento de la lamela anterior sobre el margen palpebral y crea así una inversión de pestañas, con el consiguiente trauma a la córnea.

7.4.- SUPERFICIE OCULAR

De forma secundaria a la exposición corneal, provocada por la proptosis y la retracción palpebral, se producen lesiones típicas en el tercio inferior por exposición o pérdida de protección de los párpados sobre la córnea, así como por alteración del sistema de drenaje lagrimal.

La forma más frecuente es como queratitis punteada inferior, (captación de tinción de fluoresceína de forma puntiforme y difusa en el tercio inferior de la córnea visible al iluminar la superficie ocular con luz azul cobalto).

En formas más graves, se puede formar una ulceración o defecto epitelial que se puede ver como zona carente de epitelio con o sin infiltración inflamatoria de los bordes.

En los casos más graves se puede llegar, a través de una úlcera profunda que llegue a adelgazar todo el espesor corneal, a la perforación, situación, esta última muy grave para la integridad del globo ocular, y generalmente asociada a un cuadro de orbitopatía severa.

7.5.- SÍNDROME CLÍNICO DE COMPRESIÓN DEL ÁPEX ORBITARIO.

La infiltración creciente de partes blandas orbitarias, el dolor retrobulbar o la sensación de presión orbitaria sugieren un aumento de presión en el contenido orbitario. Esta presión y plenitud en un espacio tan reducido como el vértice de la órbita puede conducir a la neuropatía óptica, que es una consecuencia grave en la orbitopatía tiroidea. Los hallazgos radiológicos (22,139), entre los pacientes que presentan dicha neuropatía óptica, muestran una infiltración de estructuras en torno al nervio óptico unido a un vértice orbitario, por lo general más agudo que en otros pacientes. Aunque existe un pequeño grupo de pacientes con neuropatía óptica por elongación de nervio óptico a consecuencia de la proptosis severa sin evidencias de compresión neural.

Este síndrome afecta a aproximadamente un 6% de los casos de orbitopatía tiroidea (5,7,124)

Clínicamente, la principal manifestación del síndrome de compresión del ápex orbitario es la neuropatía óptica pero existen otras características relacionadas, como la proptosis, aumento de tamaño palpable de glándulas lagrimales, aumento significativo de la presión intraocular en la mirada superior (>8mmHg), limitación severa de la motilidad extraocular sobre todo en la mirada superior, y la congestión venosa.

Este grupo de pacientes, presentan un grado de miopatía severo, inflamación y congestión venosa en comparación con otros pacientes.

Los pacientes con neuropatía óptica suelen ser de edad avanzada y por lo general varones. Los pacientes diabéticos parecen tener un riesgo más elevado de neuropatía óptica y un curso más brusco y grave de la enfermedad. (115)

Fig. 15



Imagen de RMN del paciente de la figura 17 de nuestro estudio, con neuropatía óptica derecha. Se observa un gran aumento de diámetro muscular extraocular e hiperintensidad de la señal radiológica de partes blandas apicales orbitarias.

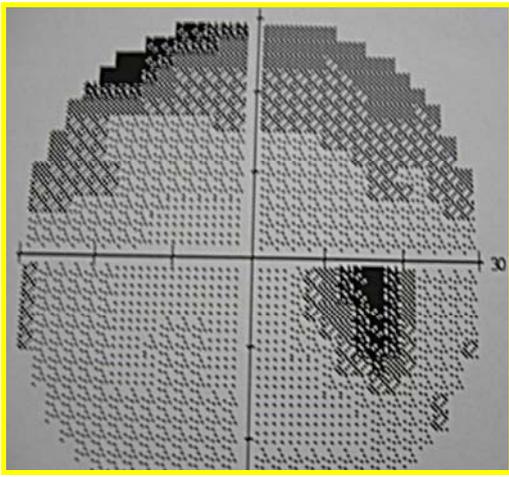
La restricción de la motilidad, que se encuentra en estos pacientes es bilateral pero a menudo asimétrica. Un signo constante es la proptosis marcada, en relación con el aumento del volumen de los músculos extraoculares, aunque existe un subgrupo de pacientes con neuropatía óptica que no presentan una proptosis significativa pero que poseen unas órbitas con menor angulación, esto último es típico de los pacientes asiáticos.

La exploración mediante oftalmoscopia del nervio óptico, es un indicador poco consistente, encontrándose a veces papilas con excavaciones normales en pacientes, con agudeza visual conservada, en las fases iniciales. No obstante, otros signos como la palidez papilar o la hiperemia sí son signos significativos.

La existencia de un defecto pupilar aferente, se puede encontrar si la enfermedad es asimétrica, no obstante su ausencia puede reflejar una compresión bilateral.

La afectación del campo visual, incluye aumento de la mancha ciega, escotoma paracentral, central o centrocecal y/o constricción generalizada.

Fig. 16



Campo visual del paciente anterior con escotoma superior.

En la mayoría, el defecto de fibras nerviosas es inferior. El estudio de la afectación en el test de colores (Fig.17) es un elemento muy sensible para la detección precoz de neuropatía óptica, fácil de obtener y que podría aplicarse en la práctica clínica de forma rutinaria.

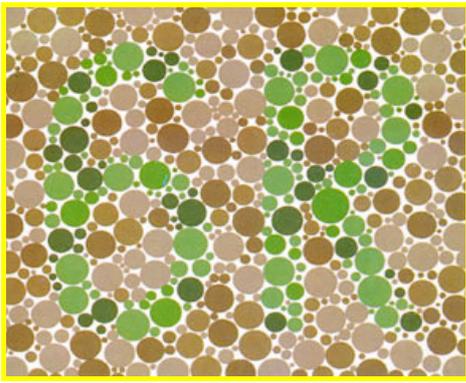
Algunos pacientes con importante congestión venosa, presentan ingurgitación de coroides con signos como estrías de polo posterior y progresiva hiperopia.

En resumen, la neuropatía óptica es frecuentemente subclínica, enmascarada entre otros síntomas orbitarios.

El perfil de paciente de riesgo es: varón de edad avanzada con inicio tardío de su orbitopatía, fumador y con frecuencia diabético.

En la exploración física, presentan proptosis severa, importante desviación vertical, y más severa limitación de los movimientos extraoculares. A medida que la miopatía es más severa, aumenta la diferencia en la presión intraocular en la mirada superior.

Fig. 17



Plantilla de test de colores estandar tipo Ishihara.

Fig. 18



Exoftalmometría de 30 mm en paciente con neuropatía óptica compresiva por orbitopatía de Graves y buftalmos congénito.

8.- MANIFESTACIONES

RADIOLÓGICAS

8.1 MIOPATÍA TIROIDEA

Las manifestaciones radiológicas (61,96,140,141,142), mediante el uso del TC helicoidal en el estudio de la orbitopatía tiroidea se centran en la miopatía tiroidea orbitaria, expresión principal de este proceso y causante de las complicaciones más severas, la neuropatía óptica.

En la miopatía tiroidea (22,132,143,144,145,146), se observa un engrosamiento muscular, que típicamente no afecta a la porción tendinosa de los músculos, hecho que lo diferencia de la inflamación idiopática del pseudotumor orbitario en el que vemos una deformidad “en pata de elefante” de las porciones tendinosas de dichos músculos.

Los grosores musculares considerados como normales en el TC se ven recogidos en el apartado de material y métodos, referido al protocolo radiológico seguido en este estudio.

Es comúnmente aceptado que es el grupo inferior el más frecuentemente afectado, y por ello el estrabismo más frecuente es la hipotropía, seguido del recto medial, el grupo superior y en último lugar el recto lateral, el más delgado de todos ellos en condiciones fisiológicas.

El grupo más afectado será el superior, si tenemos en cuenta en bloque el conjunto M. elevador-recto superior en las mediciones (132). Quizás estas diferencias se deban más bien a distintas formas de medición de estos músculos ya que, no existe un consenso en el modo de realización de estas determinaciones.

Esto fue resaltado por Bijlsma y col. (96) que considera que existen problemas en cuanto a la elección del plano donde medimos, la delimitación de los músculos y otros errores de medida.

Fig. 19



Imágenes de TC Helicoidal de la paciente de las figuras 11 y 12. Corte axial de órbitas con exoftalmos bilateral moderado, y engrosamiento marcado muscular.

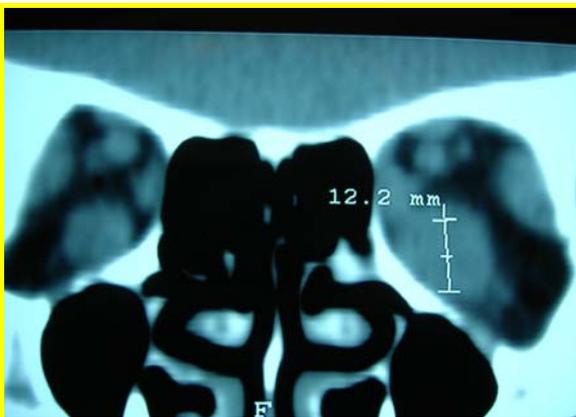


Imagen coronal donde observamos el gran engrosamiento de ambos músculos rectos inferiores, con 12,2 mm de diámetro máximo en O.I.

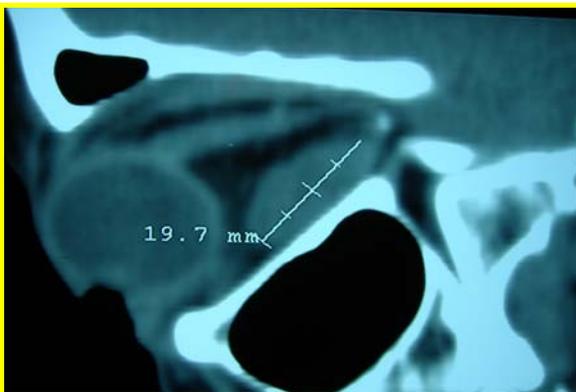


Imagen sagital donde se puede demostrar la miopatía de músculo recto inferior con respecto típico del tendón de inserción escleral.

En estas imágenes podemos observar el caso correspondiente a las figuras 11 y 12 de nuestro estudio. Vemos la correspondencia de la limitación de la elevación de la mirada, más marcada en el ojo izquierdo con una intensa miopatía de músculos rectos inferiores.

8.1.1.- PLANO DE MEDICIÓN

En cuanto a la elección de plano, en general es el plano coronal el elegido para medir los músculos verticales y horizontales. No obstante, algún investigador ⁽⁹⁶⁾ prefiere medir los músculos rectos verticales en el plano sagital y los rectos horizontales en el plano axial.

El plano coronal, es más perpendicular a los cuatro músculos rectos, lo cual en teoría infravalora los grosores musculares. A su vez el plano coronal se ve afectado en mayor medida por los artefactos dentales. Por todo ello es preferible realizar todas las mediciones en el plano axial, como hemos realizado en este trabajo de investigación.

Los músculos oblicuos son los más complicados, a la hora de ser medidos en cualquier plano dado que intersectan todos los planos de forma oblicua y por su tamaño reducido, lo cual también ocurre en el estudio de los rectos laterales en menor grado.

No obstante ⁽¹⁴³⁾, los volúmenes medidos en distintos planos no son comparables entre sí al diferir significativamente.

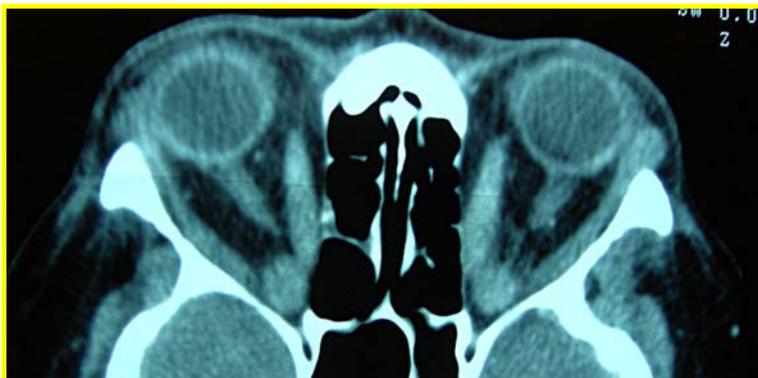
8.1.2.- DELIMITACIÓN MUSCULAR

Resulta difícil en un TC en la práctica distinguir de forma exacta entre el músculo elevador del párpado y el recto superior, o encontrar el músculo oblicuo superior (lo cual es más sencillo en la RMN) así como distinguir entre el músculo recto inferior y oblicuo inferior. (144,145)

De igual forma ocurre, con la vena oftálmica superior que debido a su proximidad con el complejo muscular superior, es difícil de distinguir.

Por ello la mayoría de los investigadores miden algunas estructuras de forma conjunta como el llamado grupo superior, comprendido por el recto superior, elevador del párpado y el oblicuo superior, y el complejo inferior que engloba el recto inferior y el oblicuo menor.

Fig. 20



TC helicoidal con corte axial de órbitas de otro paciente de nuestro estudio: proptosis severa y gran infiltración de músculos, sobre todo mediales y engrosamiento de glándula lagrimal izquierda.

En esta imagen de TC, vemos un corte axial donde se pueden apreciar claramente los músculos rectos horizontales engrosados así como el origen en el tendón de Zinn del complejo superior y el nervio óptico. A su vez, podemos ver la glándula lagrimal discretamente engrosada sobre todo en el ojo izquierdo y las relaciones interanatómicas entre el contenido orbitario y el esqueleto óseo órbito-facial.

8.1.3.- ERROR DE MEDICIÓN

Es evidente que si intentamos medir músculos ⁽¹⁴⁷⁾, estos presentarán distinto grosor según estén relajados o en contracción. Además según la posición del paciente existirá un tono muscular que diferirá de unos grupos musculares a sus antagonistas.

A esto hay que añadir el error inherente a la técnica de escaneo (ruido o efectos de volumen parcial).

Mantener al paciente con los ojos fijos en posición primaria puede minimizar los movimientos musculares. Los niños son más propensos a este tipo de error por la menor colaboración.

8.2.- NEUROPATÍA COMPRESIVA. SÍNDROME RADIOLÓGICO DE COMPRESIÓN APICAL

En el estudio radiológico (96,120,122,148,149), podemos encontrar signos directos referidos al propio nervio y las alteraciones encontradas en él (diámetro o engrosamiento de la vaina perineural), o signos indirectos relacionados con el proceso de compresión del ápex orbitario.

Existe una correlación significativa entre el grado de compresión del ápex y la neuropatía. (143)

El prolapso de grasa intracraneal a través de la hendidura esfenoidal mayor se ha descrito recientemente como un marcador de neuropatía tiroidea (148)

La dilatación de la vena oftálmica también es un indicador de neuropatía óptica (150). Esta dilatación se cree que está causada por compresión del retorno venoso en el ápex orbitario por expansión de partes blandas orbitarias.

La compresión crónica, no obstante, produciría una normalización del retorno venoso. De acuerdo con esta afirmación, el hallazgo en un TC de un aumento significativo de la vena oftálmica superior se relacionaría con la existencia de una neuropatía óptica.

8.3.- PROPTOSIS

La proptosis ha mostrado una relación significativa con la neuropatía (120), aunque no existe un consenso en este extremo (151). Sobre todo la proptosis severa o marcada, se relaciona fuertemente de forma consensuada con la existencia de neuropatía óptica.

La proptosis, de acuerdo con los hallazgos en el TC helicoidal, podemos clasificarla en tres grupos a estos pacientes con proptosis: (144,152)

- En primer lugar, se encuentran aquellos con incremento del volumen muscular extraocular y de la grasa orbitaria.
- Otro grupo lo constituyen aquellos con aumento del volumen de músculos sin aumento de grasa orbitaria
- En último lugar aquellos con volumen muscular normal y aumento de grasa orbitaria.

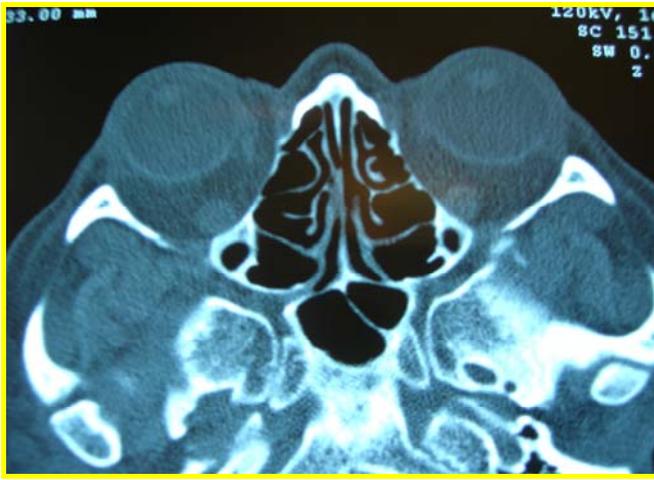
En pacientes jóvenes y/o aquellos con fibrosis intensa, se producirá menos proptosis y por tanto, se desarrollará una mayor hiperpresión orbitaria.

Estos pacientes, a menudo se quejan de dolor, presión y sensación de opresión detrás del globo, y característicamente presentan, al ser intervenidos quirúrgicamente, unos tabiques septales muy resistentes y endurecidos.

Debemos prestar especial atención, en relación al estudio de la proptosis, que existen algunos pacientes, que presentan un grado de proptosis elevado, debido a que poseen unas órbitas más cóncavas o de menor angulación que el resto de la población.

Por ello, al tener una menor capacidad de albergar el aumento de volumen que se produce en la orbitopatía tiroidea, (en condiciones normales unos 30 cc.), hace proyectar de manera más intensa el contenido infraorbitario, como vemos en la siguiente imagen de una paciente de nuestro estudio con marcada proptosis justificada por lo explicado.

Fig.21



TC Helicoidal donde vemos la arquitectura cóncava y poco angulada de unas órbitas superficiales.

8.4.- OTRAS MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS

El aumento de tamaño de la glándula lagrimal es infrecuente, y nos debe orientar hacia otros procesos en los que este hallazgo es más habitual, como en las colagenopatías tipo Wegener, la histiocitosis X, o procesos de etiología idiopática como el pseudotumor orbitario manifestado frecuentemente como dacrioadenitis aguda o crónica. (61,140,141)

9.- CIRUGÍA EN LA ORBITOPATÍA

TIROIDEA

Un tema controvertido en el manejo del paciente tiroideo con afectación orbitaria es el campo de las terapias quirúrgicas y sus indicaciones.

Se pueden establecer dos ámbitos diferenciales en cuanto al manejo quirúrgico del paciente con orbitopatía tiroidea:

Por una parte, se encuentran aquellas indicaciones de cirugía en orbitopatías agudas en los siguientes casos: (153)

- Orbitopatías severas resistentes a cualquier tratamiento médico sobre todo con neuropatía óptica compresiva
- Orbitopatías severas con compromiso de la superficie ocular grave: ulceraciones severas o perforaciones oculares.

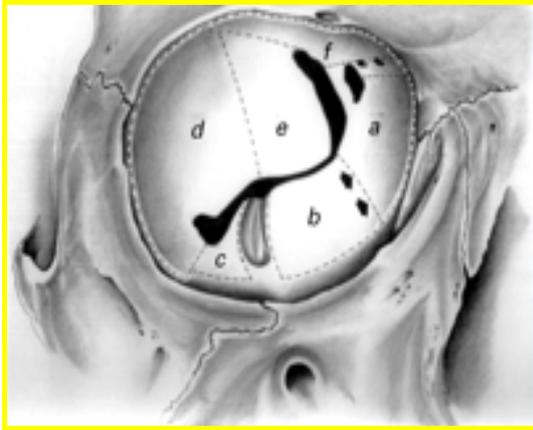
En estos casos la cirugía será la descompresión ósea orbitaria.

En segundo lugar, aquellas indicaciones con fines reparadores-estéticos en fase inactiva de la enfermedad orbitaria. En este caso, abordaremos la orbitopatía desde tres frentes:

- Descompresión orbitaria
- Reparación de alteraciones palpebrales
- Cirugía de Estrabismo

9.1.- CIRUGÍA DESCOMPRESIVA ORBITARIA

Fig. 22 (154)



Esqueleto óseo orbitario mostrando anatomía quirúrgica descompresiva.

Rootmann, principal precursor de la cirugía descompresiva, ha publicado en revistas como *Ophthalmology o Neurosurgery* (155, 156) sus resultados en cirugía descompresiva. En uno de ellos se mostraban los resultados de la cirugía reparadora orbitaria con fines estéticos en los casos con orbitopatía tiroidea, para acallar a aquellos que sólo apoyaban ésta en casos extremos con riesgo visual.

Como resultados, el retroceso medio del globo ocular fue de 4mm en un 85% de pacientes con una diferencia de 1mm o menos entre cada ojo. Como complicaciones se encontraron diplopia en un 18% que se solucionó con cirugía de estrabismo en todos los casos e hipoestesia de la rama infraorbitaria.

Con esto se demostraba que la cirugía descompresiva orbitaria podía ser, en manos expertas segura, y con escasas complicaciones.

A continuación describiremos las distintas técnicas quirúrgicas en cirugía descompresiva orbitaria:

9.1.1.- ABORDAJE TRANSCARUNCULAR

Son muchos los autores que han defendido este tipo de cirugía de elección en la mayoría de los casos de orbitopatía tiroidea (153,157), sobre todo en aquellos casos con compresión óptica por su fácil abordaje del ápex orbitario.

Esta técnica se puede considerar como la evolución del clásico abordaje de Lynch, en el que se accedía a la pared medial mediante una incisión en semiluna en la región del canto medial rechazando el saco lagrimal y la inserción del tendón cantal medial.

En algunos trabajos (154,155,156) se describe la técnica con un porcentaje de complicaciones quirúrgicas escasas, con recuperación visual en la mayoría de los casos evidenciado mediante recuperación de agudeza visual o en registros de potenciales evocados retinianos.

Es una técnica que presenta ventajas por la ausencia de cicatriz externa, conservación del canto medial y escasas complicaciones posquirúrgicas.

Consiste en una incisión conjuntival a través de la cual se accede al espacio entre el músculo recto medial y la periórbita siguiendo el plano de grasa extraconal.

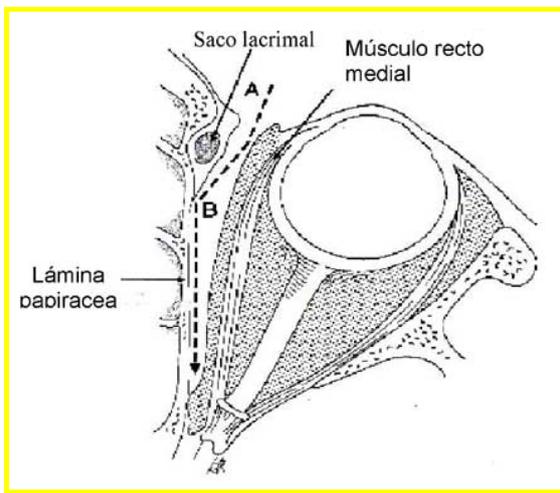
Pérez-Moreiras y col. (2) describen en su tratado algún caso de fístulas de líquido céfalo raquídeo durante la cirugía sin complicaciones posteriores en su amplia serie de casos de más de 300 órbitas intervenidas mediante este abordaje.

Graham. y col. en 2.002 (157) , en 49 pacientes y 58 órbitas sólo reporta un caso de diplopia con este tipo de abordaje, por lo que se confirma este abordaje como seguro y cómodo, pudiendo incluso extenderse no sólo a la pared medial sino al suelo orbitario como vemos en la figura.

Fig. 23 (156)



Abordaje transcaruncular y transconjuntival. Obsérvese músculo oblicuo inferior entre ambos planos.



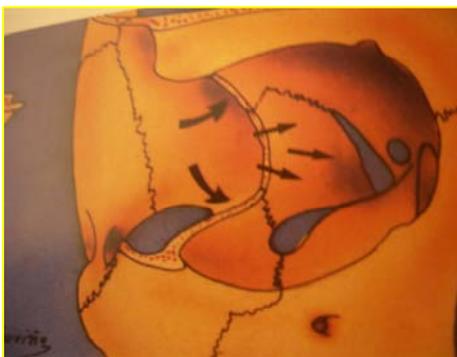
9.1.2.- ABORDAJE LATERAL

Se trata del abordaje clásico en la orbitopatía tiroidea, conocido como Krönlein y descrito en este tipo de pacientes en 1911 por Doellinger pero abandonada en la actualidad por la escasa regresión del exoftalmos que, con su empleo, se consigue.

Se trata de un abordaje a través del pliegue palpebral superior o incisión de Wright a través de la que se accede a la pared lateral orbitaria. (158,159)

Se procede a disecar el periostio orbitario o periórbita y se rechaza la inserción del tendón cantal lateral. En este momento se fractura dicha pared lateral a distinto nivel según los requerimientos de cada caso como se describe en la siguiente figura. Si se requiere se fresa la pared postero-lateral del esfenoides hacia la hendidura esfenoidal para conseguir algún milímetro más de reducción de la proptosis.

Fig. 24 (2)





Esquema didáctico de la orbitotomía lateral clásica (arriba) y un caso real donde vemos el fragmento de marco lateral orbitario.

Larsen y col. en 2006 ⁽¹⁵⁸⁾ realiza un estudio donde describe los resultados tras más de 30 descompresiones orbitarias usando este abordaje clásico. En él se concluye que esta técnica ayuda en el control de la neuropatía óptica, la diplopia y el exoftalmos con escasa tasa de complicaciones en manos expertas.

No obstante, debido a la eliminación del lugar de apoyo del exoftalmómetro no se puede cuantificar esto último de forma cuantitativa.

Hoy en día esta técnica está en desuso, y ha sido reemplazada por otras como veremos a continuación aunque autores como Baldeschi y col. ⁽¹⁵⁹⁾ siguen teniéndola en cuenta en abordajes orbitarios por vía coronal en casos severos de exoftalmos como apoyo en la reducción del mismo.

9.1.3.- ABORDAJE TRANSCONJUNTIVAL DE PARIDAENS

Paridaens y col. ⁽¹⁵⁴⁾ describen en el año 2.000 un nuevo abordaje de la pared lateral *ab interno* a través del fornix inferior con cantotomía inferior en 19 pacientes. Mediante este abordaje se abarca pared lateral con conservación de reborde orbitario, suelo orbitario y el tercio anterior de la pared medial.

Destaca como ventajas la conservación del arco orbitario lateral, con menor morbilidad postoperatoria, mínima desinserción del músculo temporal y, por tanto, menor grado de atrofia muscular y dificultad para la masticación, como ocurre en los abordajes coronales. Además el tiempo quirúrgico se reduce al no retirarse la pared lateral.

Como desventajas se describe la visibilidad limitada de la zona profunda de la pared lateral y el escaso espacio quirúrgico que dificulta las maniobras.

Fig. 25⁽¹⁵⁴⁾



Paciente antes y después de una descompresión orbitaria vía transconjuntival. Obsérvese la importante reducción de proptosis y la conservación el marco orbitario.

Este mismo autor, en el año 2.006 ⁽¹⁶⁰⁾, con 104 pacientes intervenidos extrae de su experiencia las siguientes conclusiones:

La reducción media de la proptosis con esta técnica es de 4,6 mm, en comparación con los 3,1mm que se obtienen en descompresiones de 2 paredes. En casos de neuropatía óptica compresiva se obtiene mejoría en el 98% de pacientes, por lo que se propone como una técnica con indicaciones en casos de afectación de nervio óptico.

Otros autores, como Liao y col. ⁽¹⁵⁹⁾, confirman en su propia experiencia que el abordaje a través del fornix conjuntival para descomprimir 3 paredes como propone Paridaens es la técnica de elección en la mayoría de pacientes.

Liao afirma que, en su experiencia, este abordaje produce menor tasa de diplopia iatrogénica, mejores resultados estéticos por ocultar la cicatriz incisional sobre todo en pacientes asiáticos ya que estos no poseen un buen pliegue palpebral para ocultar las cicatrices producidas por abordajes clásicos (Wright).

9.1.4.- ABORDAJE ENDOSCÓPICO

Este tipo de abordaje, poco extendido en la actualidad, requiere la adquisición de habilidades en el manejo de la cirugía endoscópica para abordar la pared medial y parte del suelo orbitario a través del seno etmoidal, es apoyado por muchos autores en la bibliografía reciente ^(161,162,163,164), sobre todo en aquellos casos en los que se pretenda descomprimir el canal óptico ^(165,166,167)

El más usado es el abordaje transnasal, que consiste en la retirada vía nasal endoscópica de la lámina papirácea del hueso etmoides, cuyo límite superior será la salida de la arteria etmoidal anterior y el límite posterior es el cornete inferior que puede ser retirado en caso de ser necesario. (162)

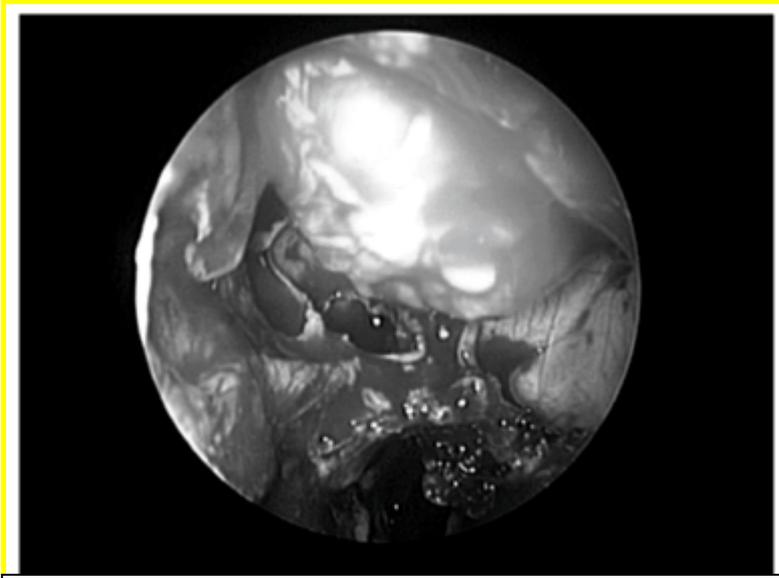
Levy J y col. (161) muestran los resultados de su limitada experiencia en cirugía descompresiva orbitaria donde obtienen una reducción de 5mm de media y con escasas complicaciones, en casos de orbitopatías con neuropatía asociada.

Kasperbauer y col (168), en otra serie de casos, no es tan optimista en cuanto al resultado de esta técnica de abordaje, obteniendo una media de 2,5 mm de reducción de proptosis y con algunos casos de fístula de líquido céfalo raquídeo (LCR) durante la cirugía sin complicaciones posteriores (2 de entre 62 pacientes). Además de indica de la posibilidad de diplopia postquirúrgica a pesar del tratamiento descompresivo en un porcentaje sensible de casos (75%) de casos.

Fig. 26⁽¹⁶⁴⁾



Imagen endoscópica transnasal abordando la pared medial de la órbita izquierda. Véase el defecto de la lámina papirácea de Etmoides.



Prolapso grasa orbitaria a través de la pared medial en el paciente anterior.

En el caso de abordajes a través de seno maxilar la técnica es distinta:

Según Michel y col. (162), la técnica consiste en una incisión en la apófisis unciforme con etmoidectomía completa, meatotomía media lo suficientemente amplia para que no se provoque obstrucción de seno maxilar donde se visualice el suelo orbitario con el canal infraorbitario y su nervio, lo cual representa el límite lateral de la zona a descomprimir.

A continuación, en casos en los que se pretenda descomprimir el canal óptico, se procede a realizar la esfenoidectomía transetmoidal en busca de dicho nervio.

9.1.5.- ABORDAJE CORONAL

En casos severos donde se precisa el abordaje de varias paredes orbitarias, se puede optar por un acceso completo coronal de las paredes medial, lateral, techo, y suelo orbitario.

Así lo indican en una publicación de 1.997 Kalman y Mourits ⁽¹⁶⁹⁾ antes del desarrollo de las técnicas transconjuntivales.

Como complicaciones en este tipo de cirugía, y en mayor o menor medida en la mayoría de técnicas descritas destacan:

Fig. 27

Fístula LCR
Diplopia
Neuralgia del nervio infraorbitario
Neuralgia del nervio supraorbitario
Enoftalmos
Asimetría
Resultado insatisfactorio
Recurrencia de proptosis tras un buen resultado inicial

Sasim y col. ⁽¹⁷⁰⁾ en un interesante estudio comparó los resultados obtenidos en este tipo de pacientes usando la técnica descrita por Paridaens transconjuntival *ab interno* con esta otra técnica en un grupo de pacientes amplio.

Se evaluaron aspectos como, reducción de proptosis, motilidad ocular, número de reintervenciones, complicaciones, satisfacción del paciente, alteraciones sensitivas postquirúrgicas y tiempo de estancia hospitalaria.

Se obtuvo como conclusión que la descompresión transconjuntival inferior en comparación con la cirugía coronal obtiene, al menos, la misma reducción de proptosis, no mayores alteraciones de la motilidad y un periodo de hospitalización menor.

Otro trabajo ⁽¹¹⁷⁾, apuntan en la dirección de que la cirugía por vía coronal es innecesaria en la cirugía descompresiva orbitaria. Así lo afirma Cruz y col.

En este estudio la reducción de proptosis media fue de 4,37 mm con la vía transconjuntival y de 5,76 mm en el coronal, la tasa de neuropatía ópticas que revertieron fue de 90% en ambos, y la inducción de diplopia de 13,6% y 16,6% respectivamente.

Por ello, concluye que las dos técnicas tienen similares efectos sobre la neuropatía óptica y la alteración de la motilidad, por lo que el abordaje coronal es innecesario en estos pacientes.

9.1.6.- CIRUGÍA TRANCRANEAL

En varios artículos se cita esta vía para descomprimir la órbita en casos de orbitopatía tiroidea, sobre todo en el ámbito neuroquirúrgico y con la descompresión del canal óptico y/o la hendidura esfenoidal como principales objetivos. ^(172,173,174)

Consiste en una craneotomía frontal con resección del techo orbitario y/o de la pared postero-lateral orbitaria. Sus complicaciones posibles son la pulsatilidad transmitida al globo ocular desde la masa encefálica, fístulas de LCR o meningitis.

Schick y col. ⁽¹⁷⁵⁾, afirman que el abordaje transcraneal pterigonal extradural reduce, en su experiencia el grado de exoftalmos en todos los pacientes, y mejora la diplopia previa

sin provocar ningún caso de diplopia iatrogénica. La media de reducción de la proptosis es de 4,75 mm a los 3 meses de la cirugía, y se obtuvo una reducción de la presión intraocular de 9,05 mmHg.

No obstante, es una técnica de segunda línea no empleada por el cirujano de órbita en la actualidad.

9.1.7.- CIRUGÍA DE AUMENTO ORBITARIO

Se trata de una técnica relativamente novedosa en el terreno de la orbitopatía tiroidea, muy usada en la actualidad en el tratamiento de síndromes malformativos, como en la cirugía de la proptosis en los pacientes con Síndrome de Crouzon.

Como sabemos, la reducción del grado de exoftalmos que se obtiene con la descompresión de cada pared orbitaria es de unos 2-3 mm.

Obwegeser y col. (98), marca como indicación para la realización de esta técnica, aquellos pacientes con exoftalmos severos donde se necesiten más de unos 12 mm de reducción.

Consiste en un avance de todo el marco orbitario, incluyendo reborde frontal, lateral y suelo como vemos en la figura 28.

Fig. 28 ⁽¹⁷⁶⁾



Vemos mediante un abordaje coronal el avance de marco orbitario bilateral en una paciente con exoftalmos severo y diplopia.

9.1.8.- DESCOMPRESIÓN DE GRASA ORBITARIA (OLIVARI)

En 1.988 Olivari ⁽¹⁷⁷⁾ describió su técnica de descompresión grasa orbitaria que aún se sigue usando hoy en algunos casos con aumento de contenido de grasa.

Consiste en la extracción de, al menos 5 cc. de grasa para conseguir reducción del exoftalmos, preferiblemente entre 5 y 10 cc. El abordaje se puede realizar a través de incisión subciliar inferior para acceder a la grasa preaponeurótica, aunque también se puede emplear el abordaje transconjuntival.

Una forma fácil de eliminar la grasa extraconal es el abordaje supero-medial en el párpado superior, teniendo la precaución de no manipular la grasa intraconal. Esta es fácilmente identificable mediante su coloración blanquecina.

La manipulación y excisión de esta grasa puede llevar a la aparición de complicaciones como anisocoria o dolor ocular por lesión de los nervios ciliares o isquemia de polo anterior ocular por lesión de las arterias ciliares. ^(178,179)

Se describen otras complicaciones como la diplopia pasajera o la hemorragia retroorbitaria, con posibilidad de ceguera de forma excepcional por compresión del nervio óptico.

9.2.- CIRUGÍA DE ESTRABISMO

Tras la descompresión orbitaria, una vez pasados varios meses desde esta, se procede a la cirugía de estrabismo en los casos de visión doble, sobre todo en aquellos con diplopia en posición primaria de la mirada y/o posición de lectura.

La causa más frecuente de diplopia es la fibrosis muscular residual tras el periodo de inflamación o miositis. En estos casos la técnica más frecuentemente empleada es la recesión muscular o retroinserción.

Algunos autores, apoyan otras técnicas como el uso de suturas ajustables en pacientes tiroideos (180,181) con o sin fijación muscular posterior.

Otra posibilidad quirúrgica, con buenos resultados es el uso de recesiones de músculos rectos empleando la técnica de planificación con el músculo relajado defendida por Del Canto y col. (182) con casi un 88% de resultados favorables en el periodo postquirúrgico.

9.3.- CIRUGÍA PALPEBRAL

Como ya vimos en el apartado correspondiente, las manifestaciones palpebrales de la orbitopatía tiroidea son, principalmente, la retracción con exposición escleral. Esto provoca alteraciones en la superficie ocular como queratitis, úlceras e incluso perforaciones oculares.

En casos de alteraciones graves de la superficie ocular, se pueden emplear tarsorrafias asociadas a esteroides como propone Luo y col. (183) en un estudio realizado en 17 pacientes donde constató mejoría de las lesiones corneales en todos ellos.

La retracción palpebral, puede ser abordada de diferentes formas, así en los tipos leves y/o fluctuantes se recomienda la realización de müllerectomías, o resecciones de músculo de Müller.

Esta consiste en la extirpación parcial del músculo de Müller por vía posterior para su debilitamiento.

Velasco y col. (184) describen como en los pacientes con orbitopatía tiroidea se produce, con la fijación de la mirada, una retracción palpebral de 1,33 mm de media.

De igual manera confirmaron que dicha fluctuación del margen palpebral desaparecía tras someter al paciente a Müllerectomía.

En retracciones palpebrales más graves, se usa la interposición de injertos para aumentar la altura de la lamela posterior palpebral, pudiéndose emplear una gran diversidad de tejidos.

El empleo de tarso autólogo (185) es una técnica sencilla y de escasa morbilidad, usada en retracciones inferiores, donde se extrae tarso del párpado superior en el mismo paciente con preservación de, al menos, 4 mm en el sitio donante.

Otra posibilidad es, el uso de injertos de paladar duro (186,187), con buenos resultados pero inferiores a los obtenidos con esclera autóloga en el caso del párpado superior por la mayor incidencia de inflamación y queratitis superior. Es necesaria una técnica cuidadosa en el sitio donante para reducir la morbilidad asociada.

Existen otros materiales menos usados, como espaciadores en la cirugía de la retracción palpebral, como el cartílago auricular, la esclera donante o el Politetrafluoroetileno (188,189,190).

10.- CLASIFICACIÓN DE LA **ORBITOPATÍA TIROIDEA**

La clasificación y descripción de la orbitopatía tiroidea ha sido abordada de distintas formas a lo largo de la historia pero, incluso actualmente, no existen criterios uniformes de medida en la literatura. Por ello, la comparación de resultados entre distintos estudios permanece siendo no valorable. Además, la mayoría de las escalas oftalmológicas, unen signos de inflamación aguda con otros obteniendo una disparidad elevada entre grupos al compararlos.

10.1.- CLASIFICACIÓN NOSPECS

La escala NOSPECS (8,9), de la sociedad americana del tiroides intenta establecer una clasificación del paciente tiroideo, reproducible que podría ser usada a nivel clínico. Esta escala incluye una lista de síntomas distintos y la severidad de los mismos, pero no diferencia entre las fases aguda y cicatricial de la enfermedad, de modo que no tiene en cuenta los cambios de los síntomas a lo largo del tiempo, puntuando de igual forma una proptosis residual en un paciente crónico que una proptosis aguda de pocas semanas de evolución.

No resulta, usando esta escala, fácil distinguir entre enfermedad activa y cicatricial, ya que se clasifican los signos y síntomas de manera que, por ejemplo, un caso de orbitopatía activa leve con queratitis punteada obtiene mayor puntuación que un caso severo con proptosis marcada.(Fig.25)

No obstante, al ser la primera de las clasificaciones, la mayoría de las publicaciones antiguas la emplean y es necesario su conocimiento para interpretar sus resultados.

Fig. 29^(8,9)

CLASIFICACIÓN NOSPECS (Werner, 1969)

CLASE 0 (Sin signos ni síntomas)

Distiroidismo sin alteración oftalmológica

CLASE 1 (sólo signos)

- Retracción palpebral
- Tortuosidad venosa sobre las inserciones musculares en el globo

CLASE 2 (partes blandas)

- Edema palpebral
- Disminución de la retropulsión ocular
- Edema e hiperemia de conjuntiva y carúncula
- Hipertrofia de glándulas lagrimales

CLASE 3 (proptosis)

- Mínima: Hertel 21-23 mm
- Moderada: 24-27 mm
- Severa: mayor de 28 mm

CLASE 4 (músculos extraoculares): Limitación de la motilidad

- Mínima: en posiciones extremas
- Moderada: en posición primaria
- Severa: oftalmoplejia

CLASE 5 (córnea)

- Leve: Queratopatía punteada superficial (QPS)
- Moderada: Ulceración
- Severa: Necrosis y perforación

CLASE 6 (Pérdida visual)

Alteración del N. Óptico o disminución de AV (agudeza visual)

- Leve: AV mayor de 0.3
- Moderada: AV mayor de 0,1
- Severa: AV menor de 0,1

Cada una de las clases se puntúan como: 0 para ausente, a para mínima, b para moderada para marcada, y clasificamos los pacientes en leve (0, 1); moderado (2a – 5a) y severo (5b - 6c).

10.2.- CLASIFICACIÓN CAS (CLINICAL ACTIVITY SCORE)

Otra escala, la que usamos en este estudio, el *Clinical Activity Score* (CAS) de Mourits y col. en 1997 (10,11), sí diferencia entre las fases aguda y cicatricial de la enfermedad al referirse a síntomas y signos agudos y su evolución en algunos de ellos en el tiempo.

Mourits estableció que, aquellos pacientes no respondedores a los tratamientos inmunosupresores serían pacientes sin actividad inmune y por tanto inflamatoria y aquellos respondedores serían el grupo de pacientes con orbitopatía activa.

De acuerdo con esto, elaboró un índice de actividad y vio que en el 55% de pacientes activos la puntuación global CAS era mayor o igual a 4, (55% versus 14% $p < 0,01$) con una sensibilidad de 55%, una especificidad de 86%, un valor predictivo positivo del 80% y negativo del 64%.

Estos pacientes con CAS ≥ 4 , presentaban una duración de la enfermedad similar en el seguimiento posterior. Concluyó en su estudio que dicho índice CAS posee un valor predictivo para la predicción de la respuesta a tratamiento inmunosupresor en la orbitopatía tiroidea.

No obstante, recibe críticas (115) de quienes consideran que algunos puntos de estudio, como por ejemplo el dolor con los movimientos oculares, pueden aparecer por múltiples motivos no necesariamente por la miopatía, y que esto limita la utilidad del CAS como marcador del estatus inflamatorio (Fig.28)

La distinción entre las fases activa y cicatricial de la orbitopatía tiroidea es de importancia crucial a nivel clínico ya que el manejo de los dos tipos de pacientes es totalmente opuesto.

La enfermedad con actividad inflamatoria requiere de intervención inmunosupresora, mientras que la enfermedad cicatricial no.

Usando esta escala, se ha estudiado la relación entre la actividad inflamatoria y la miopatía asociada en la orbitopatía y otros hallazgos mediante el uso de técnicas de imagen (95,150,191), la actividad inmunológica mediante el uso de anticuerpos antitiroideos o hallazgos inmunohistoquímicos (38) como la concentración de receptores de TSH en los tejidos de pacientes afectados en fase aguda.

En todos ellos, los resultados han sido muy similares, lo cual nos inclina a tomar a esta escala como la más útil hasta ahora, ya sea por su uso extendido y la posibilidad de comparación de resultados entre diferentes estudios, por lo concluyente de sus resultados y el fácil manejo de la misma a nivel clínico.

Fig. 30 ⁽¹⁰⁾

CLINICAL ACTIVITY SCORE (Mourits, 1997)

- Dolor, sensación de presión en el globo o detrás de él
- Dolor al realizar movimientos oculares (lateral, superior, inferior)
- Hiperemia-eritema palpebral
- Hiperemia difusa en la conjuntiva
- Quemosis
- Edema de la carúncula
- Edema palpebral
- Aumento de 2 mm. o más de la exoftalmía en los últimos 1-3 meses
- Pérdida o disminución de la agudeza visual en los últimos 3 meses
- Pérdida de la motilidad de 5 o más grados en los últimos 3 meses

10.3.- CLASIFICACIÓN VISA DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA

El último intento publicado de clasificación de la orbitopatía tiroidea, ha sido realizado por Jack Rootman y col. ⁽¹⁹¹⁾ en 2.006, basada en cuatro puntos: Visión, Inflamación, Estrabismo y Aparición/exposición bautizada como VISA siguiendo la costumbre en el tema del uso de acrónimos.

Dada la importancia que supone la figura de este investigador en la materia y lo novedoso del artículo, desarrollaremos esta clasificación más detenidamente a continuación.

Cada apartado recoge aspectos subjetivos y medibles de la enfermedad. La historia clínica, incluye cuatro apartados para síntomas a la izquierda y signos a la derecha.

(Fig.31).

Tras cada sección hay una escala de progresión (mejor, igual, peor), recogiendo la impresión del paciente y la del examinador en cuanto al curso de la enfermedad desde la última visita.

Las medidas individuales se pueden complementar, con mayor o menor detalle, según criterio del examinador.

Al final del formulario, hay una escala resumen de la actividad y severidad de cada una de los cuatro apartados y un espacio para incluir el plan terapéutico de manejo.

En la primera visita, se registran la fecha y escala de gravedad al inicio de los síntomas sistémicos y orbitarios. Esto puede ayudar a predecir la severidad en la evolución al final de la fase inflamatoria.

A continuación describiremos los detalles de cada una de las cuatro secciones.

10.3.1.- VISIÓN

El principal objetivo de este apartado es descartar la neuropatía óptica. La historia incluye visión borrosa o desaturación de los colores así como la progresión y duración de los síntomas.

Esto incluye agudeza visual mejor corregida, visión de colores usando el test Ishihara, respuesta pupilar y aspecto del nervio óptico. Otras pruebas complementarias incluyen TC o RMN para confirmar compresión de ápex orbitario o campos visuales.

10.3.2.- INFLAMACIÓN

Los síntomas de inflamación de partes blandas, incluyen dolor en reposo o con los movimientos oculares e hiperemia conjuntival u “ojo rojo”. Se usan síntomas similares a los incluidos en el índice CAS pero se elimina el edema caruncular como un signo separado (por considerarlo como parte de la quemosis).

10.3.3.- ESTRABISMO

Los síntomas incluyen, la progresión de no diplopia a diplopia, la diplopia en la mirada vertical u horizontal, diplopia intermitente en la posición primaria de la mirada (PPM) y la diplopia constante en PPM.

Las ducciones se pueden puntuar de 0° a 45° en las cuatro direcciones. También se puede medir el estrabismo de forma objetiva con prismas y el *cover test* en las distintas direcciones.

10.3.4.- APARICIÓN/EXPOSICIÓN

Los síntomas en este apartado incluyen proptosis, retracción palpebral, bolsas grasas y exposición con sensación de cuerpo extraño, sequedad o lagrimeo secundario.

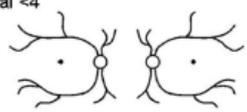
Las determinaciones objetivas incluyen retracción palpebral medida en milímetros, proptosis medida mediante exoftalmómetro de Hertel y redundancia de grasa. Las medidas de exposición incluyen captación de fluoresceína en la córnea o ulceración.

En la práctica clínica, Rootman, dependiendo de la puntuación obtenida y la progresión designa, si la puntuación es menor de 4 de entre 8 sin empeoramiento en las últimas fechas, opta por un manejo conservador con compresas frías, elevación nocturna del cabecero de la cama y antiinflamatorios no esteroideos.

Si el índice es de 5 o más, con o sin evidencia de progresión se opta por una actitud más agresiva incluyendo corticosteroides orales o intravenosos, radioterapia, y en casos refractarios agentes inmunosupresores.

Fig. 31 (191)

VISA CLASSIFICATION:		Patient Label:	
Date:	Visit #:		
ORBITOPATHY	THYROID		
Time since onset:	Time since onset:		
Progress:	Progress:		
Tempo:	Status:		
Symptoms:	Symptoms:	GENERAL	
		Smoking:	
		Family Hx:	
		Medical Hx:	
		Allergies:	
		Meds:	
Therapy:	Anti-thyroid meds:		
	Radioactive iodine:		

SUBJECTIVE	OBJECTIVE	OD	OS	
VISION				Refractions
Vision: n / abn	Central vision: sc / cc / ph with manifest	20/____ 20/____	20/____ 20/____	Wearing _____ + _____ X _____ _____ + _____ X _____ Manifest _____ + _____ X _____ _____ + _____ X _____
Color vis: n / abn	Color vision errors (AO) Pupils (afferent defect)	y / n	y / n	Normal <4 
Fundus	Optic nerve: Edema Pallor	y / n y / n	y / n y / n	
Progress: s / b / w				
INFLAMMATORY				Inflammatory Index (worst eye/eyelid)
Retrobulbar ache At rest (0-1) With gaze (0-1) Lid swelling AM: y / n	Chemosis (0-2) Conjunctival injection (0-1) Lid injection (0-1) Lid edema Upper (0-2) Lower (0-2)			Chemosis (0-2): Conjunctival injection (0-1): Lid injection (0-1): Lid edema (0-2): Retrobulbar ache (0-2): Total (8):
Progress: s / b / w				
STRABISMUS/MOTILITY				Prism Measure:
Diplopia: None (0) With gaze (1) Intermittent (2) Constant (3) Head turn: y / n	Ductions (degrees): Restriction > 45° 30-45° 15-30° < 15°	+ 0 1 2 3	+ 0 1 2 3	↑ ← → ↓
Progress: s / b / w				
APPEARANCE/EXPOSURE				Fat prolapse and eyelid position:
Lid retraction y / n	Lid retraction (upper): MRD-4 (lower scleral show): Levator function Lagophthalmos Exophthalmometry (Hertel)	mm mm mm mm mm	mm mm mm mm mm	
Proptosis y / n	Corneal erosions	y / n	y / n	Base:
Tearing y / n	Corneal ulcers	y / n	y / n	
FB Sensation y / n	IOP -straight	mmHg	mmHg	
Progress: s / b / w	-up	mmHg	mmHg	
DISEASE GRADING		Grade		Progress / Response
V (optic neuropathy)		y / n		s / b / w
I (inflammation) 0-8		/8		s / b / w
S (strabismus) 0-3		/3		s / b / w
(restriction) 0-3		/3		s / b / w
A (appearance/exposure)		mild / mod / severe		s / b / w
MANAGEMENT		FOLLOW-UP INTERVAL:		

10.4.-CLASIFICACIÓN TAOS (THYROID ASSOCIATED ORBITOPATHY SCALE)

Esta clasificación ha sido desarrollada por Dragan y col. en 2006 ⁽¹⁹²⁾ de forma contemporánea a la descrita por Rootman y col. en la lucha por encontrar una clasificación que se establezca de forma universal en el manejo del paciente con orbitopatía tiroidea.

Se trata de una escala que pretende distinguir, de forma clara entre las fases activa y cicatricial de la enfermedad. Fig.(33)

Está basada en signos, que se correlacionan con el proceso inflamatorio activo de la enfermedad, incluyendo inyección conjuntival, quemosis conjuntival, edema palpebral, variación temporal del edema, diplopia oscilante, proptosis progresiva, neuropatía óptica compresiva en progresión continua, pérdida de visión fluctuante o pérdida de visión que es dependiente de los corticoides o que empeora con la interrupción de los mismos.

Aunque, la inyección conjuntival y la quemosis son marcadores de actividad, se deben diferenciar de factores secundarios que también pueden conducir a esos resultados, por ejemplo, la retracción palpebral severa con exposición puede causar irritación corneal con el resultado de quemosis e inyección conjuntival.

El edema periorbitario puede ser indicativo de enfermedad activa o puede ser debido a otras causas. Durante largos periodos de edema crónico de párpados, el septum orbitario puede someterse a elongación y hacerse laxo, lo cual puede provocar grandes bolsas grasas.

Esta herniación se puede diferenciar del edema palpebral. Además, la proptosis por sí misma no indica actividad inflamatoria y puede persistir en la fase inactiva de la enfermedad, no obstante, su progresión sí indica actividad.

De manera similar, la pérdida de visión fluctuante o la progresión de la neuropatía óptica son marcadores evidentes de actividad en comparación con la baja visión permanente causada por un brote pasado de actividad.

En la siguiente gráfica, mostramos los resultados donde Dragan y col. muestran la correlación clínicamente significativa entre los cambios en los niveles medidos en suero de anticuerpos TSI y el índice TAOS.

Fig. 32

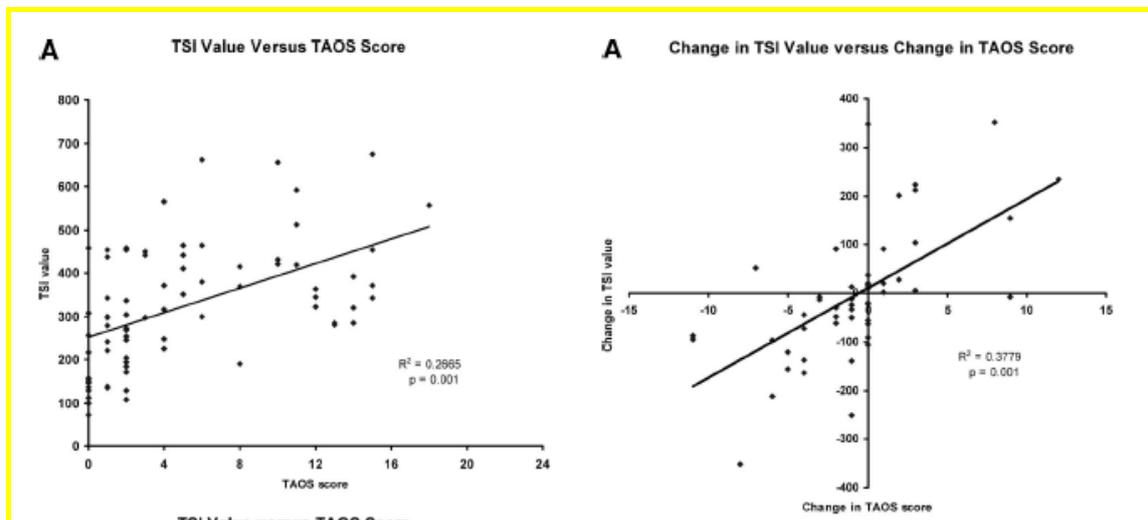


Tabla izquierda: correlación entre valores de TSI y valores del índice TAOS

Tabla derecha: correlación entre los cambios en valores de TSI y los cambios en el índice TAOS.

Fig. 33**ESCALA TAOS**

Conjuntiva	0	No evidencia de afectación conjuntival
	1	Inyección conjuntival
	2	Quemosis
	3	Quemosis severa con atropamiento conjuntival entre los párpados Severas secuelas secundarias de la afectación conjuntival (problema secundario por manifestaciones secundarias a la actividad (por ejemplo, úlcera corneal)
Edema P.S	0	No edema
	1	Edema/redundancia con preservación de la anatomía superficial identificable
	2	Anatomía de la superficie palpebral normal identificable, pero levemente desdibujada por el edema
	3	Eliminación total de la anatomía superficial palpebral por edema o secuelas por edema
Edema P.I	0	No edema
	1	Edema/redundancia con preservación de la anatomía superficial identificable
	2	Anatomía de la superficie palpebral normal identificable, pero levemente desdibujada por el edema
	3	Eliminación total de la anatomía superficial palpebral por edema o secuelas por edema
Variab P.S	0	No variabilidad
	3	Párpado marcadamente peor por la mañana, mejorando durante el día
Variab P.I	0	No variabilidad
	3	Párpado marcadamente peor por la mañana, mejorando durante el día
Diplopia	0	No diplopia, o diplopia fija sin variabilidad
	3	Variabilidad en la diplopia
Proptosis	0	Sin cambios
	3	Progresión de la proptosis en mediciones con exoftalmómetro o en TC
N. óptica	0	Sin neuropatía óptica
	3	Con neuropatía óptica

11.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como ya hemos señalado, aún hoy en día el diagnóstico, seguimiento y evaluación de la respuesta a maniobras terapéuticas de actividad inflamatoria en la orbitopatía tiroidea se basa en los datos clínicos recogidos en la anamnesis y la exploración orbitaria y ocular.

Nos referimos a la evolución de síntomas como dolor, molestias orbitarias o sensación de aumento de molestias en los últimos meses, así como signos del tipo de quemosis, inyección palpebral, edema, carunculitis y otros.

Esos datos, evaluados por el terapeuta de forma subjetiva o siguiendo índices que calculan y estatifican la actividad inflamatoria como el *Clinical Activity Score* (CAS) de Mourits ⁽¹⁰⁾ u otros menos actuales como el criterio NOSPECS de la ATA (*American Thyroid Association*) ⁽⁸⁾ nos sirven de herramienta para clasificar cada caso en el grupo de pacientes activos, y por tanto, susceptibles de terapia inmunosupresora, e inactivos.

En la actualidad, surgen nuevas clasificaciones (TAOS, VISA), que intentan sustituir a las clásicas, pero no argumentan sus ventajas de forma comparativa con las primeras.

Por lo que, para conocer su valor y sus ventajas o inconvenientes, realizaremos estudios que evalúen a estas nuevas clasificaciones en comparación con las ya existentes actualmente.

En otro orden de cosas, las pruebas complementarias son de ayuda en determinados aspectos, pero no deben interferir en la decisión terapéutica, que debe ser como decimos basada en aspectos clínicos.

No obstante, existen casos que nos plantean dudas como por ejemplo en aquellas orbitopatías que preceden a la enfermedad tiroidea (diagnóstico diferencial del exoftalmos bilateral agudo), en aquellos casos dudosos, con intensa congestión por alteración del retorno venoso y escasos signos de miopatía o de partes blandas, o para conocer de forma objetiva la evolución en el tiempo de la inflamación orbitaria.

En estos casos, nos apoyamos en técnicas de imagen como el TC o la RMN, ésta última más eficaz en la valoración de la infiltración de partes blandas (tejido conectivo y adiposo), así como en la distinción entre miopatía activa y en fase de cronicidad o la neuropatía compresiva, pero cara y poco accesible en algunos medios clínicos.

El hecho de poder encontrar una técnica, con la que pudiéramos prescindir de las técnicas de imagen en determinados casos para la valoración de la actividad inflamatoria orbitaria, sería muy útil como apoyo a los datos que nos aporta la clínica como en orbitopatías conocidas para monitorizar la evolución en el tiempo, con lo que no estaríamos obligados a realizar múltiples pruebas de imagen o en casos sin filiar como confirmación diagnóstica.

El encontrar esta herramienta, pasa por descifrar en primer lugar, el proceso etiopatogénico que conduce a la aparición de la orbitopatía tiroidea para, a través del conocimiento profundo de sus principios, traducir éstos en términos prácticos en el manejo del paciente.

Las correlaciones entre la orbitopatía tiroidea y los niveles de anticuerpos anti receptor de hormona estimulante del tiroides (TSI), han sido demostradas en algunos estudios recientes como posible marcador inmunológico del brote agudo de la orbitopatía asociada al tiroides. (22,85,92,110), y útil en el manejo agudo de orbitopatía tiroidea.

Incluso, es posible que exista una correlación directa entre los niveles de TSI en suero y el engrosamiento muscular y otros hallazgos orbitarios, como lo afirma una publicación del año 2.006 (146), lo cual relegaría, en caso de confirmarse, el uso de técnicas de imagen a un menor número de supuestos.

En nuestro estudio, intentaremos obtener conclusiones que apoyen o rechacen esta hipótesis actual que gira en torno a los anticuerpos TSI y la expresión de receptores celulares en las células orbitarias como causantes del proceso orbitario asociado a la enfermedad de Graves.

Pero, ¿qué ocurre con el paciente crónico?

Hasta ahora, la investigación clínica sobre la orbitopatía tiroidea (6,7), se ha centrado en aquellos pacientes con brote agudo de orbitopatía, pero muy pocos estudios incluyen pacientes con evolución crónica de la orbitopatía que suponen hasta un 40%.

En este grupo de pacientes, desconocemos el comportamiento inmunológico de la enfermedad, siguiendo la hipótesis de los receptores de TSH, de los niveles de TSI y su relación con la actividad inflamatoria orbitaria, y por tanto su utilidad clínica.

Además, en la valoración de la orbitopatía, el elemento más importante es la miopatía para lo que usamos técnicas de imagen como el TC helicoidal o la RMN.

Por ello, en este estudio incluiremos pacientes crónicos, para conocer si en ellos, la enfermedad se comporta a nivel clínico e inmunológico como lo hace en el periodo agudo, y de esa forma, conocer el valor, en este grupo de pacientes de las diferentes herramientas clínicas usadas en el paciente agudo.

12.- OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE **TRABAJO.**

12.1.- OBJETIVO PRIMERO

¿Son los niveles séricos de anticuerpos anti-receptor de hormona estimulante del tiroides (anti-TSH o TSI), un buen marcador del grado de actividad inflamatoria en la orbitopatía tiroidea, medida mediante el índice de actividad inflamatoria CAS?

Este es uno de los objetivos, en el que nos basaremos para apoyar o contradecir la teoría etiopatogénica más aceptada actualmente en la orbitopatía tiroidea. Si existe una relación estrecha entre la actividad inflamatoria y los niveles de TSI en suero, se puede confirmar que estos anticuerpos juegan un papel protagonista en la génesis de la patología orbitaria tiroidea.

Para dar contestación a esta pregunta, estudiaremos la posible correlación entre los niveles séricos de anticuerpos anti-TSH o TSI con los índices de actividad de orbitopatía tiroidea medidos usando el índice de actividad inflamatoria CAS (*clinical activity score*) (fig.30) de Mourits para conocer como se comportan los niveles de TSI en los distintos grados de actividad inflamatoria, en los pacientes con orbitopatía inactiva, aquellos con orbitopatía activa crónica y los pacientes con brote agudo.

Además del objetivo primario, nos planteamos la relación entre la actividad inflamatoria/inmune orbitaria medida mediante el índice CAS y dos grupos de interés:

En primer lugar con determinados **signos clínicos de la orbitopatía**, con el fin de encontrar elementos que puedan ser útiles como marcadores de la enfermedad por separado: proptosis, retracción palpebral, alteración en la retropulsión ocular, prolapso de grasa, limitación de la motilidad extraocular, lesiones corneales, lagrimeo y cambios en la presión intraocular

En segundo lugar, verificaremos la relación existente con diversos **elementos epidemiológicos** de interés, como la relación entre el hábito tabáquico y la severidad de la orbitopatía distiroidea en nuestra muestra, y otros factores como los antecedentes familiares, el género del paciente, tratamientos previos con radioyodo o quirúrgico, en comparación todos ellos con el grado de severidad inflamatoria medido a través del índice CAS.

12.2.- OBJETIVO SEGUNDO

¿Es la actividad inflamatoria en la orbitopatía tiroidea, medida mediante el índice de actividad clínica (CAS) un buen marcador del grado de miopatía verificada mediante TC helicoidal en la orbitopatía tiroidea?

Pretendemos de esta forma encontrar en la actividad inflamatoria clínica de la orbitopatía tiroidea una asociación con la miopatía. En concreto se trata de correlacionar los datos referentes al índice CAS de cada paciente con el grosor muscular máximo global en cada caso.

En caso de verificarse este extremo, pacientes con manifestaciones clínicas severas (índice CAS elevado) tendrían más probabilidad de presentar miopatía activa que aquellos con índice CAS bajo (menor de 4).

De igual manera, en el caso de que exista una asociación entre el grado de inflamación orbitaria explorable a nivel clínico, y la miopatía extraocular, podríamos llegar a una aproximación de la misma sin necesidad de recurrir a pruebas de imagen, costosas, y en algunos medios, inaccesibles.

12.3.- OBJETIVO TERCERO

¿Son los niveles séricos de anticuerpos anti-receptor de hormona estimulante del tiroides (anti-TSH o TSI) un buen marcador del grado de la miopatía verificada mediante TC helicoidal en la orbitopatía tiroidea?

Se trata de otro de los objetivos en los que nos basaremos para dar apoyo o rechazar la hipótesis etiopatogénica centrada en la reacción de autoanticuerpos contra receptor de TSH, con el siguiente esquema:

Autoanticuerpo contra el receptor de TSH circulante - unión al receptor de TSH en las células del espesor muscular orbitario - inflamación y engrosamiento muscular – clínica de restricción de la motilidad ocular.

Para ello, realizaremos un estudio radiológico en cada paciente, mediante TC helicoidal multicorte, con cortes finos axiales donde mediremos el grosor muscular de los músculos extraoculares.

Este estudio se realizará de acuerdo con el protocolo radiológico que se describirá en el apartado de material y métodos. De cada paciente, por tanto obtendremos los niveles de anticuerpo TSI y el grosor muscular máximo de cada grupo así como el grosor total y verificaremos la posible correlación entre las dos variables.

La confirmación de la hipótesis, nos brindaría la posibilidad de disponer de una aproximación más o menos fiable del grado de inflamación muscular extraocular en cada paciente en cada momento de su evolución.

12.4.- OBJETIVO CUARTO

¿Es el índice TAOS útil como criterio evaluador de actividad en la orbitopatía tiroidea en comparación con el índice CAS?

Como ya hemos descrito, en los últimos años han surgido nuevas clasificaciones de la orbitopatía tiroidea, de entre ellas destaca la propuesta por Dragan y col. (192) llamada TAOS.

En este objetivo comparamos ésta con el índice CAS de Mourits, el más aceptado hasta ahora.

Los estudios ya mencionados previamente (37,38,44,45,46,47,48,49), relacionan la reacción autoinmune contra los receptores celulares de TSH expresados en las células atacadas de los tejidos orbitarios, con la inflamación y la clínica secundaria que de ésta se deriva, causante de la orbitopatía tiroidea.

Si tomamos este principio como base, el grado de actividad inmunológica (niveles de TSI en suero y tejidos orbitarios) se correlacionará con el grado de afectación inflamatoria evaluable a nivel clínico con los índices CAS o TAOS.

Pues bien, el índice que más estrechamente se asocie con los niveles medidos en suero de estos autoanticuerpos (TSI), será el que mejor y más precisamente evaluará el grado de la orbitopatía tiroidea en cada caso, con lo que tomaremos una decisión terapéutica concreta.

Por tanto, estudiaremos la correlación entre los niveles de TSI y el índice TAOS y compararemos los resultados en cada grupo con los obtenidos con el empleo del índice CAS. También comprobaremos directamente el grado de correlación entre ambas escalas y sus valores en cada paciente.

12.5.- OBJETIVO QUINTO

Según los resultados y obtenidos en nuestro estudio, ¿podemos aceptar la hipótesis etiopatogénica que gira en torno a los anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSI) como responsables del proceso autoinmune orbitario en la orbitopatía tiroidea?

Daremos respuesta a este objetivo, en función de las conclusiones extraídas de la revisión bibliográfica realizada junto con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en cuanto a los niveles en suero de anticuerpos TSI, y su relación con todas las variables estudiadas (engrosamiento muscular, inflamación de partes blandas, alteración de la motilidad, escalas inflamatorias etc.).

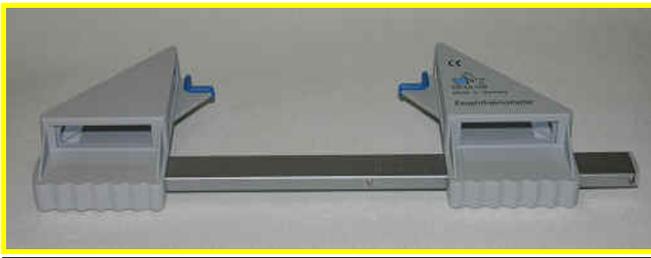
13.- MATERIAL Y MÉTODOS

13.1.- MATERIAL

La muestra corresponde a 50 pacientes, de los que se desestimaron 18 por no cumplir alguno de los criterios de inclusión y/o exclusión, recibidos en la consulta de Cirugía Oculoplástica y Orbitaria del Servicio de Oftalmología en el Hospital Universitario 12 de Octubre en el periodo de 2.004-2.007.

Para la medición de los distintos parámetros empleamos: TC helicoidal multicorte, Radioinmunoensayo, Exoftalmómetro de Hertel (Fig.34), regla milimetrada para medición de la retracción palpebral, lámpara de hendidura con tonometría de aplanación para exploración de superficie ocular y presión intraocular respectivamente, oftalmoscopio indirecto con lente de 20 dioptrías para el estudio de la papila óptica.

Fig. 34



El exoftalmómetro especular de Hertel se usa para medir la proptosis exacta del globo ocular con respecto de los rebordes orbitarios en el plano sagital. La distancia entre el reborde orbitario lateral y el vértice corneal sirve como elemento de medida.

En condiciones normales, la distancia entre estos dos elementos es de 18mm. Este valor es sólo una media estadística, sobre la que puede haber desviaciones hacia arriba o abajo. Dependiendo de la configuración de los rebordes orbitarios, un valor de 15mm puede ser patológico mientras que 21mm puede ser normal.

Además, de forma fisiológica puede haber algunas diferencias entre un ojo y el contralateral.

13.1.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes recogidos de visitas sucesivas así como pacientes nuevos remitidos desde urgencias, otros servicios del hospital o los centros de especialidades de área. Se incluyen aquellos pacientes en tratamiento antitiroideo o no, intervenidos o no de tiroidectomía, y aquellos sometidos a tratamiento con radioyodo o no, pacientes con o sin otras patologías no inmunológicas, sin distinción de sexo, edad o raza.

13.1.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Aquellos pacientes en tratamiento actual con fármacos antiinflamatorios esteroideos, o fármacos inmunosupresores, por alterar los resultados inmunológicos y por ello la producción de anticuerpos, pacientes con alteración de estructuras palpebrales u orbitarias por cirugías previas, traumatismos o patología médica con repercusión orbitaria, aquellos de los que no se dispongan de los datos del estudio inmunológico, o los que no den su consentimiento a participar del estudio.

Los pacientes serán distribuidos en tres grupos según la existencia de actividad y la cronología:

- Primer grupo: formado por aquellos pacientes agudos, es decir con tiempo transcurrido desde el debut de la orbitopatía hasta el estudio inferior a un año.
- Segundo grupo: formado por aquellos pacientes con tiempo de evolución superior a un año que además presenten actividad inflamatoria según el índice CAS, es decir, con puntuación superior a 3 (escala de 0 a 10).
- Tercer grupo: pacientes crónicos que no presentan actividad inflamatoria (CAS menor de 4 y más de un año de evolución).

Es importante distinguir estos tres grupos de enfermos dado que los hallazgos clínicos y radiológicos que encontramos en los pacientes agudos se deben al propio proceso inflamatorio, circulatorio e inmunológico, en cambio aquellos pacientes con tiempo de evolución de la enfermedad más avanzado presentarán sólo signos cicatriciales como consecuencia de la inflamación resuelta en el caso del grupo de crónicos inactivos o una combinación de hallazgos inflamatorios modificados por proceso de fibrosis cicatricial.

13.2.- MÉTODOS

13.2.1.- ESTUDIO CLÍNICO

Se realizará una anamnesis sobre factores epidemiológicos relacionados con la orbitopatía Graves de acuerdo con lo visto en el apartado correspondiente y una exploración orbitaria que nos ayude a obtener los índices CAS y TAOS:

13.2.1.1.- HISTORIA CLÍNICA

ANAMNESIS

1.- ENFERMEDAD TIROIDEA FAMILIAR

Nos referimos a la existencia de antecedentes en familiares de cualquier grado, padres, hermanos, tíos, primos o abuelos, no necesariamente del mismo tipo de desorden tiroideo que el paciente. Se conoce la asociación entre una herencia familiar en la enfermedad tiroidea siguiendo distintos patrones según sea hipotiroidismo, hipertiroidismo, bocio eutiroideo y todas sus etiologías.

2.- HÁBITO TABÁQUICO

El hábito tabáquico es el principal factor de riesgo modificable en relación a la orbitopatía tiroidea. Se definen como fumadores aquellos pacientes que presentaban hábito tabáquico en el momento de la aparición de la enfermedad tiroidea y/o de la orbitopatía.

3.- TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD ORBITARIA

Se refiere al tiempo medido en unidad de años. El valor 0 se atribuye a aquellos pacientes que debutan como orbitopatía o que con diagnóstico ya conocido de enfermedad tiroidea debutan con la orbitopatía.

Los valores en años de evolución se traducen a números decimales tomando como 1,0 a 12 meses y así obtendremos un número decimal. El valor 5 equivale a tiempos de evolución de 5 o más años.

4.- TRATAMIENTOS PREVIOS

Se ha relacionado la aparición de la orbitopatía distiroidea con el tratamiento con radioyodo u otras drogas supresoras de la glándula tiroides con reducida frecuencia y severidad de la orbitopatía. De la misma manera ocurre en las tiroidectomías.

EXPLORACIÓN ORBITARIA

Los resultados son recogidos de ambos ojos por separado pero sólo se tendrá en cuenta para el cálculo estadístico el más relevante en cada apartado.

5.- EDEMA PALPEBRAL

Signo clínico en el que el párpado da aspecto brillante, tenso e inflamado, por la acumulación de líquido en el plano subcutáneo. Se explorará cada párpado por separado, teniendo en cuenta el grado de inflamación, en función de la pérdida de los signos anatómicos normales externos (arruga cutánea en párpado superior o subciliar en el inferior). Se evaluará párpado superior e inferior por separado.

También se preguntará al paciente si ha percibido fluctuaciones de la inflamación a lo largo del día en sus párpados.

6.- ERITEMA PALPEBRAL

Se refiere a la existencia de enrojecimiento cutáneo, calor, rubor en el párpado, signo de inflamación activa que no hay que confundir con el edema que es frío y pálido si no se asocia con inyección.

7- DOLOR, OCULAR O SENSACIÓN DE PRESIÓN RETROOCULAR

Los pacientes refieren sensación de opresión, sensación de cuerpo extraño retroocular que aumenta sobre todo por las mañanas por el acúmulo de líquido durante el decúbito por la noche y también al agacharse refiriendo esto último como “sensación de que se le van a salir los ojos”.

Es un signo de ocupación orbitaria e hiperpresión del contenido orbitario.

8.- DOLOR CON LOS MOVIMIENTOS OCULARES

Este síntoma, guarda relación con dos entidades diferentes en la práctica clínica.

Por un lado en fase aguda de actividad inflamatoria se produce por la miositis de uno o varios grupos musculares y se produce al contraer este músculo al realizar un movimiento ocular para el cual es músculo agonista.

En cambio, en fase de fibrosis, sobre todo en pacientes que padecieron una miopatía severa, la fibrosis residual y acortamiento secundario del músculo provocará al contraer el músculo antagonista una tracción del músculo esclerosado que puede generar, sensación de tirantez o referirlo como dolor.

9.- RETROPULSIÓN OCULAR

La retropulsión ocular es la maniobra de impulsar en sentido antero-posterior en globo ocular a través de los párpados con uno o varios dedos. De esta forma podemos verificar la oposición que ofrece el contenido orbitario a la presión. El grado de oposición será

proporcional al aumento de volumen de partes blandas. En fase aguda será un signo de inflamación y en fase crónica de fibrosis.

10.- EXOFTALMOMETRÍA

Ausente: menor de 21 mm

Leve: 22-23 mm

Moderada: 24-27 mm

Severa: mayor de 28 mm

Esta es la escala recogida del tratado de orbitopatía tiroidea de Rootmann y col.⁽¹⁾. En la anamnesis se preguntará al paciente si su aspecto ha cambiado en los últimos tres meses. En caso de ser positiva la respuesta será necesario revisar la historia previa en busca del grado de proptosis hace 3 meses y en aquellos pacientes nuevos se recurrirá a una fotografía reciente para verificar el aumento de dicha proptosis.

La medición de la proptosis o exoftalmos se realiza con un instrumento conocido como exftalmómetro de Hertel que realiza la medición del grado de proptosis apoyándose en el reborde orbito-zigomático mediante un sistema de espejo donde se refleja la superficie corneal la cual a su vez se refleja en una regla milimetrada. La medición se considera dentro de la normalidad en cifras inferiores a 21mm.

El examinador se sitúa en frente del paciente a nivel del ojo. El instrumento se posiciona con los arcos de apoyo en los rebordes laterales de la órbita. Entonces se maneja usando ambas manos dirigidas contra el reborde derecho en primer lugar. La parte móvil del exoftalmómetro se posiciona entonces de manera que el reborde orbitario izquierdo se sujete en la parte más baja del arco de apoyo.

La distancia entre las paredes laterales orbitarias, puede ser leída en la parte superior de la escala. Entonces, el examinador pide al paciente que mire hacia delante con los párpados bien abiertos y se mide la proptosis de cada ojo por separado mirando en el espejo (que posee una escala milimetrada) moviendo la cabeza del paciente hasta que la línea de fijación roja está en 22 mm.

El valor de proptosis será la diferencia desde esta cifra con respecto al reborde corneal reflejado en el espejo.

11.- RETRACCIÓN PALPEBRAL

1-2 mm: leve

3-4 mm: moderada

Mayor de 5: severa

Mediremos ésta, mediante una regla milimetrada flexible sobre la superficie ocular usando anestésico tópico sobre el ojo. En condiciones normales la distancia del borde libre palpebral superior a la cornea debe ser de -1, es decir, que la distancia de margen palpebral medida hasta el reflejo pupilar visto al apuntar una luz hacia el ojo (DMR1) es de 4mm. y la distancia desde el borde libre inferior al limbo corneal es de 0, es decir, que la distancia margen reflejo (DMR2) es de 5mm.

Se considera retracción palpebral, a aquellos párpados cuya DMR sea superior a las referidas en una escala que indicamos en el texto, medidas en milímetros de exposición escleral.

12.- PROLAPSO DE GRASA

Se considerará la aparición en un paciente de bolsas grasas que no existían previamente o el aumento de las mismas en aquellos que ya las presentaban anteriormente, verificando esto mediante una fotografía previa del paciente.

13.- EPÍFORA

Se incluye tanto la presencia de lagrimeo entre los síntomas referidos en la anamnesis en el caso de que éste sea esporádico, como el encontrado en la exploración mediante lámpara de hendidura por un aumento de la película lagrimal o por epífora (caída de lágrima que rebosa desde el párpado hacia la cara).

14.- LIMITACIÓN DE LA MOTILIDAD EXTRAOCULAR

Se produce una limitación de la mirada asociada a dolor en aquellos casos donde existe miositis del músculo agonista, por lo que se produce dolor y limitación de la motilidad en el eje en el que es el músculo primario.

Consideraremos una limitación leve a los casos con limitación en la mirada extrema de algún eje, moderada si existe un estrabismo en posición primaria de la mirada, y severa si existe una limitación completa de motilidad en algún eje de la mirada la cual se asocia a la existencia de neuropatía óptica.

En la anamnesis preguntaremos al paciente si en los últimos tres meses ha comenzado a ver doble o si ha empeorado su visión doble preexistente para el conocimiento de la evolución de la motilidad.

BIOMICROSCOPIA

En este apartado se realiza exploración mediante lámpara de hendidura de los signos localizados en la superficie ocular así como la medición de la presión intraocular.

15.- INYECCIÓN CONJUNTIVAL

En este apartado exploramos los signos inflamatorios conjuntivales: enrojecimiento, ingurgitación de vasos superficiales, así como de la carúncula que, característicamente en esta enfermedad se encuentra inflamada e hipertrofiada en los casos activos.

16.- QUEMOSIS

Definimos quemosis a la conjuntiva cuando se encuentra edematosa, y separada del plano inmediatamente inferior por líquido, con lo que adquiere forma de plano arrugado en casos leves, o de bolsa distendida en casos más intensos, que se atrapa al ocluir.

17.- LESIONES CORNEALES

Se distinguirán entre varias tipos de lesiones: desde queratitis punteada inferior en casos más leves hasta úlceras en casos más severos mediante tinción con fluoresceína.

18.- PRESIÓN INTRAOCULAR (PIO)

La presión intraocular (PIO) se mide en la lámpara de hendidura. La medición de la presión intraocular se realiza mediante tonómetro de Goldmann. Se considera el límite normal en la población hasta cifras de 20-21 mmHg. Se consideran 3 tipos de presiones intraoculares:

- PIO en posición primaria de la mirada.
- PIO en posiciones extremas: Test de Braley o medición de PIO en la mirada arriba formando un ángulo de 30°.
- PIO diferencial: la diferencia entre las dos anteriores.

EXPLORACIÓN VISUAL

20.- AGUDEZA VISUAL

Preguntaremos en la anamnesis al paciente si ha experimentado una pérdida de visión en los últimos tres meses. En caso de que la respuesta sea negativa, constataremos la agudeza visual con los sistemas habituales (optotipo de Snellen) y en caso de ser positiva verificaremos la misma y comprobaremos en su historia previa la agudeza más reciente registrada.

En caso de ser paciente nuevo, se recurrirá a preguntas del tipo: ¿ha dejado de poder leer en los últimos tres meses por ese ojo? o ¿se maneja peor en las tareas diarias en los últimos tres meses?

21.- SIGNOS DE NEUROPATÍA ÓPTICA

- REFLEJOS PUPILARES

En todos los pacientes se procederá a exploración de reflejos pupilares directo y consensuado en busca de signos de neuropatía óptica como el defecto pupilar aferente absoluto o relativo: contracción de la pupila (miosis) al aplicar luz con una linterna de exploración oftalmológica reducida (defecto relativo) o nula (defecto absoluto) con buena contracción de la misma pupila al aplicar la luz en el ojo contralateral.

- CAMBIOS EN LA PAPILA ÓPTICA

Palidez papilar o pérdida de coloración rosada normal del nervio óptico

Edema papilar o aspecto congestivo

Atrofia papilar manifestado como aumento de la excavación papilar o relación entre la depresión en el centro de la papila. Se considera normal hasta un 50%.

Pliegues coroideos se relaciona con cuadros de miopatía severa.

Con todos estos datos recogidos en la historia clínica descrita previamente realizaremos el cálculo del índice CAS y TAOS, agrupando los datos en una tabla usando el sistema Excel obtendremos los resultados de los que extraeremos las conclusiones.

13.2.2.- ESTUDIO INMUNOLÓGICO

Mediante medición de niveles en suero de pacientes de anticuerpos anti-receptor de TSH (TSI). A todos los pacientes revisados en consultas de Oftalmología del Hospital 12 de Octubre se les proporciona un volante para la realización del estudio de anticuerpos el día siguiente a la realización del estudio clínico a cargo del servicio de Medicina Nuclear.

Debemos señalar que el observador/terapeuta en ningún momento es conocedor de los niveles de anti-TSH hasta después de la evaluación clínica y obtención del índice CAS en cada caso.

FUNDAMENTOS DEL

RADIOINMUNOENSAYO (RIA)

El este apartado describiremos la técnica de laboratorio empleada en la medición, a partir de las muestras de suero de los pacientes, de los niveles de anticuerpos anti receptor de TSH.

El método usado es el SELco TRAb Radiorreceptor Assay (Medipan 2005), el empleado en el Hospital Universitario 12 de Octubre. (122,141,193,194,195,214,221)

13.2.2.1 PRINCIPIOS DEL TEST

El *SELco TRAb* se usa para la determinación de los niveles de TSI en suero humano usando un radio receptor competitivo, el RRA. Durante el primer paso de incubación los anticuerpos TSI de las muestras de los pacientes se unen a los receptores inmovilizados en una fase sólida de tubos revestidos. Tras dos pasos de lavado se detectan los anticuerpos unidos por su habilidad para inhibir la unión de la TSH marcada con 125-I a los tubos revestidos (segunda incubación).

La ausencia de anticuerpos contra los receptores de TSH conduce a una saturación completa del receptor disponible por unión de la 125-I-TSH. Por tanto, cuanta mayor cantidad de anticuerpos anti-TSH haya en la muestra, menor será la unión de la 125-I-TSH a los receptores TSH inmovilizados. Este excedente de 125-I-TSH es separado por decantación de los tubos.

Tras dos pasos más de lavado, se mide la radioactividad por medio de una Gamma-cámara. Los niveles de la señal medida son inversamente proporcionales a la cantidad de anticuerpos TSI en las muestras testadas y pueden ser leídas con una curva de calibración con concentraciones conocidas de anticuerpos TSI.

13.2.2.2 MATERIAL

Las muestras de sangre son recogidas por venopunción. El suero es separado por centrifugación. El plasma no puede ser usado en este sistema de detección. Las muestras deben ser mantenidas entre 2 y 8 °C hasta tres días. El almacenamiento por mayor periodo de tiempo requiere una temperatura de -20°C.

Para múltiples usos de la misma muestra se recomienda la congelación inicial de la misma a -20°C.

Debemos permitir que las muestras alcancen temperatura ambiente antes de la valoración. Se debe tener la precaución de agitar el suero suavemente para asegurar que la muestra sea homogénea.

El material necesario se compone de los siguientes elementos:

- Tubos revestidos con receptores pTSH
- Tampón de lavado
- Trazador
- Tampón de inicio
- Calibradores
- Control positivo
- Pipetas de precisión 50-100 ul, 1000 ul
- Tips* de pipetas

- Cilindros graduados
- Agua destilada o de-ionizada
- Papel absorbente papel toalla
- Agitados orbital
- Gamma-cámara

13.2.2.3.- PROCEDIMIENTO

- 1.- Etiquetar los tubos de test adecuadamente
- 2.- Pipetear en cada tubo 50 ul del tampón de inicio y en los tubos correspondientes de acuerdo con el esquema de trabajo
 - 100 ul de calibradores 0-4
 - 100 ul de suero control
 - 100 ul de la muestra del paciente 1,2 etc.
- 3.- Incubar durante 2 horas a temperatura ambiente en una centrifugadora (> 250 rpm)
- 4.- Pipetear 1 ml de solución de lavado (diluida con el tampón de lavado) en cada tubo. Para retirar cualquier resto de líquido tumbar boca abajo el tubo durante unos 5 minutos y absorber cualquier gota remanente con papel de filtro. Repetir el paso de lavado.
- 5.- Pipetear 100 ul de trazador en cada tubo
- 6.- Incubar una hora a temperatura ambiente en un centrifugador (>250 rpm)
- 7.- Pipetear 1 ml de solución de lavado diluida con el tampón de lavado en cada tubo. Para retirar cualquier resto de líquido tumbar los tubos boca abajo durante unos 5 minutos y absorber cualquier gota remanente con papel de filtro. Repetir el paso de lavado.

8.- Medir la radioactividad de todos los tubos. Tiempo de lectura de 1 minuto.

Las mediciones obtenidas son ahora representadas en gráficas de la siguiente forma:

La curva estándar se establece señalando la cpm o índices de unión de los calibradores 0-4 en el eje de ordenada Y, y sus respectivas concentraciones de TSI en el eje de abscisa X.

Las concentraciones de las muestras control y la desconocida son leídas en UI/ml (unidades internacionales por mililitro) en relación con estas cpm o valores respectivos de los índices de unión.

En individuos sanos el test debería ser negativo usando este sistema de valoración. En la enfermedad de Graves activa, se deberían encontrar valores positivos de TSI en aproximadamente un 70-85% de los casos, mientras que en el hipertiroidismo debido a un tiroides autónomo deberían ser negativos. (208,209)

El punto de intercepción del 50% es la concentración correspondiente al 50% de las uniones específicas se encuentra normalmente en valores entre 5-6 UI/ml.

El método de calibración se realiza de acuerdo con las referencias estándar de la OMS 90/672. Los resultados se expresan en unidades internacionales.

La especificidad de la prueba hasta niveles de 100 UI/ml no muestra ninguna reactividad cruzada.

La definición más apropiada y razonable estadísticamente del límite inferior de detección de cualquier test de detección es, en el presente, la llamada sensibilidad funcional del test.

Esta sensibilidad, generalmente representa la concentración que corresponde con un coeficiente de variación del 10% (intra-prueba) y el 20% (entre distintas pruebas) en los respectivos perfiles de precisión del test en su mínimo rango de concentración.

Los valores obtenidos, por debajo de este umbral de sensibilidad funcional del test no cumplen el criterio estadístico de fiabilidad de acuerdo con el GLP (*good laboratory practice*) y, por tanto, no se puede distinguir de cero por la certeza estadística requerida. Concentraciones de TSI por encima de aproximadamente 1,0 UI/l, no obstante, cumplen esos criterios y consecuentemente se valoran como válidas. Los valores establecidos como límites de positividad están representados a continuación donde podemos comprobar que serán considerados como positivos aquellos valores por encima de 1,5 UI/l. (Fig.35)

Fig.35

SELco[®] TRAB	IUI
NEGATIVO	< 1
ZONA GRIS	1 - 1.5
POSITIVO	> 1.5

Los estudios de validez interna y externa arrojan un grado de los mismos elevados por lo que el test una sensibilidad y especificidad óptimas con lo que la validez interna es elevada, así como una fiabilidad o reproductibilidad demostrada interobservadores.

13.2.3.- ESTUDIO RADIOLÓGICO

En los días sucesivos a la entrevista clínica, se realiza el estudio de imagen por TC helicoidal en el servicio de Radiología (sección de Neurorradiología) del hospital.

Nuestra idea inicial fue emplear la RMN como técnica de imagen, dado que es más sensible en la medición de los músculos extraoculares pero, debido a determinadas dificultades, como el elevado coste de su realización, optamos por sustituirlo por el TC helicoidal para este estudio.

Se medirán los grosores musculares correspondientes a los músculos extraoculares en cortes axiales, donde obtendremos la medición de los mismos en su grosor máximo.

En la medición de los músculos rectos superiores, por la dificultad técnica de distinguir entre este, el músculo oblicuo mayor y el músculo elevador del párpado superior, se produce a la medición conjunta denominada complejo superior. Esta se obtiene en cortes del techo orbitario axiales donde visualizamos el hueso frontal y el seno esfenoidal como referencia.

En la medición de los músculos rectos inferiores, por el mismo motivo se procede a la medición conjuntamente con el músculo oblicuo inferior como el llamado complejo inferior. Se usan cortes axiales donde se visualiza la zona más caudal del mismo a nivel del techo del seno maxilar.

En la medición de los músculos rectos horizontales se usará un corte axial donde se visualice el ecuador del globo ocular (máximo diámetro ocular y visualización de cristalino).

El músculo recto medial se localiza junto a la lámina papirácea del hueso etmoides y el recto lateral junto al hueso cigomático en su rama frontal.

Estos aspectos no suponen ningún obstáculo en nuestro estudio, ya que el valor que utilizamos para evaluar la miopatía en cada órbita es la suma global de grosores máximos de cada paciente.

Los grosores máximos de cada músculo vienen reflejados en una tabla que se muestra a continuación, medidos usando imágenes de TC helicoidal y mediante RMN según distintas fuentes (1,144,152) (Fig.36)

Fig. 36

Grupo	TC	TC	RMN
muscular	Rootman et al.	Ozgen y Ariyurek	Demer y Kerman
Recto Medial	4,1	4,2	4,5
Recto lateral	4,9	4,8	4,78
Grupo superior	3,8	4,6	5,01
Recto inferior	4,9	4,8	4,78
Suma total	18,2	16,9	19,07

En esta tabla, vemos reflejados los grosores máximos considerados como normales en pacientes con orbitopatía tiroidea medidos en milímetros usando el TC y mostramos también cifras correspondientes a la RMN para destacar que en líneas generales la RMN es más sensible en la medición de estructuras blandas orbitarias al obtenerse grosores superiores en comparación con el TC, que infravalora algo estos diámetros musculares.

13.2.3.1 PROTOCOLO RADIOLÓGICO EMPLEADO

Se realizan cortes axiales y coronales de 3 mm de espesor. Los cortes axiales se obtienen en un ángulo de 10-15° en relación con el plano órbito-meatal. (146) Los cortes coronales se obtienen casi perpendicular a los anteriores.

Se le pide al paciente que mire de frente y ojos cerrados suavemente para prevenir la contracción asimétrica de los músculos extraoculares.

Todos los cortes se realizan con un nivel de ventana y anchura constantes de 300 y 330 H, para evitar variaciones en la medición de los grosores musculares.

Para determinar la posición del globo se usa la línea intercigomática en la sección del globo ocular en la zona media.

La longitud de ésta representa el diámetro cefálico transversal.

La posición del globo se obtiene trazando una línea perpendicular a la anterior que alcanza hasta el reborde posterior del globo obtenido en el corte axial.

Los diámetros horizontales de los músculos rectos lateral y medial se miden en cortes axiales. El recto superior se mide en suma con el elevador del párpado dado su proximidad anatómica. El recto inferior se mide junto en un corte axial inferior.

FUNDAMENTOS DEL TC HELICOIDAL

13.2.3.2.- INTRODUCCIÓN

La motivación para usar el TC helicoidal o tomografía computerizada helicoidal es que aporta la ventaja del mayor contraste con respecto al TC, particularmente en el estudio de patología de cabeza y cuello. (196)

En la imagen planar no tomográfica, el contraste es a menudo bajo debido a la radioactividad delante y detrás del área de interés. La emisión por TC resta estos factores del área de interés, eliminando esta superposición, y por tanto mejorando sensiblemente la detectabilidad de áreas anormales.

Aún mejores resultados se obtienen en reconstrucciones planares empleando métodos como el GSR o reconstrucción general de superficie a través del uso del TC helicoidal multicorte con rayo cónico. (197).

No obstante, la emisión por TC requiere un equipo más costoso y un control de calidad más exigente que la tomografía convencional. Además, es más susceptible a los artefactos.

En los cortes de TC (198), las estructuras internas se pueden visualizar claramente. Esta información ayuda al observador a asociar la anatomía con los datos de imagen. Las vistas tomográficas, son reconstruidas de vistas planares a 90° con 4° de incremento sobre la cabeza del paciente. Las imágenes obtenidas son digitales, es decir, que son una matriz de números que se han codificado en escala de grises en la demostración gráfica.

Los valores de la matriz corresponden a la distribución de radioactividad en el objeto en estudio. El tamaño de la matriz es generalmente 128x128 (aunque los de 64x64 y

256x256 se usan de forma esporádica) y el tamaño de un elemento de la matriz (píxel) es normalmente de 2 a 6 mm.

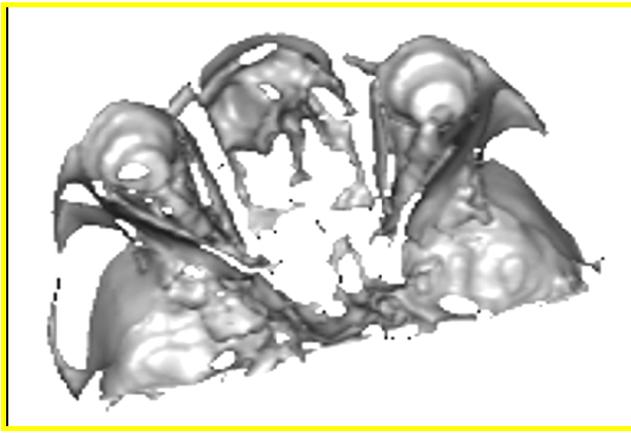
Mención aparte merecen dos técnicas derivadas del TC: el SPECT, que usa radionúclidos convencionales de medicina nuclear y dispositivos de imagen como las gamma-cámaras, el PET (199,200), que usa radionúclidos con emisión de positrones y su detección o la combinación TC/PET híbrido (200) con máximo rendimiento en el terreno oncológico.

Los dos modos de imagen, presentan muchas características comunes que imponen limitaciones en la calidad de la imagen tomográfica. En cada caso, los fotones emitidos de la distribución interna de los radionúclidos pueden ser absorbidos o diseminados en el paciente (atenuación). Para la obtención de imágenes precisas, son fundamentales las llamadas fluctuaciones estadísticas (referidas como ruido) e inevitables como parte de la emisión y detección de radiación.

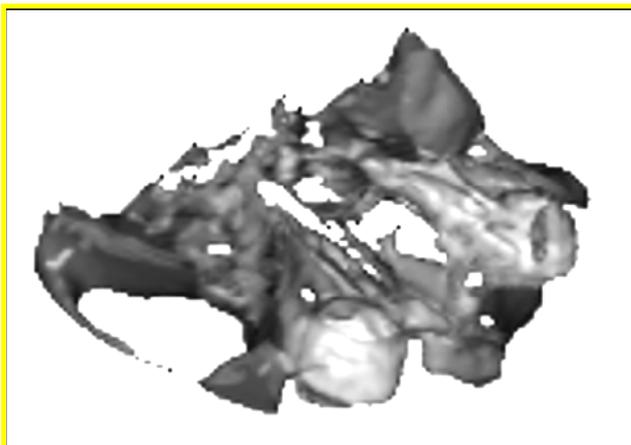
Hoy en día, el desarrollo de nuevos sistemas de software hace posible la realización de reconstrucciones tridimensionales a partir de cortes obtenidos mediante TC helicoidal de estructuras óseas así como de partes blandas.

En el terreno de la patología orbitaria estas reconstrucciones “3D” (201,202,203), han encontrado su máxima utilidad en la planificación quirúrgica de la patología traumatológica orbitaria, tumores o procesos malformativos. (Fig.37)

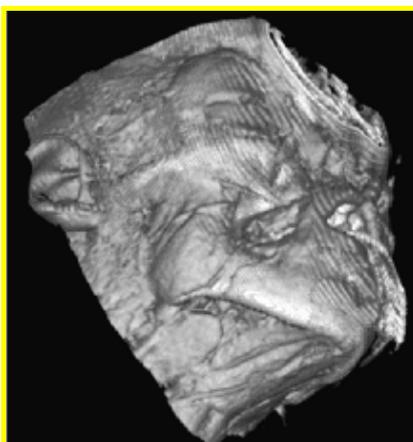
Fig. 37 (198)



Reconstrucción tridimensional mediante TC helicoidal en un plano axial de un paciente con orbitopatía tiroidea. Visión inferior.



Reconstrucción tridimensional mediante TC helicoidal en un plano axial de un paciente con orbitopatía tiroidea. Visión superior.



Reconstrucción 3D de la anatomía facial. Se pueden identificar los rebordes orbitarios y anatomía palpebral.

13.2.3.3.- PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA TOMOGRAFÍA

COMPUTERIZADA

La tomografía computerizada se ha convertido en el procedimiento diagnóstico por excelencia en la mayoría de las enfermedades neurológicas (61,196) y cada vez aparecen más aplicaciones en el estudio de patología vascular cerebral (204), coronario (205), pulmonar (218) o en oncología en el cáncer hepático o de páncreas. (206).

El primer objetivo del TC es producir una representación cero-dimensional de la distribución del coeficiente de atenuación lineal del rayo a lo largo de estrechos cortes del cuerpo humano (o cualquier objeto en general). Debido a que los tejidos de las diferentes estructuras del cuerpo son de composiciones elementales distintas también, suelen mostrar diferentes índices de atenuación de los rayos X.

Al producir imágenes de cortes perpendiculares, con los coeficientes de atenuación de los rayos X, se forma una imagen que delimita varias estructuras en el organismo, mostrando las interrelaciones anatómicas. Los procesos matemáticos y físicos empleados para generar la imagen se discuten a continuación.

Cuando un haz de rayos X monocromáticos pasan a través de un medio homogéneo, disminuye en intensidad por interacciones con el medio. En el rango de energía empleada en el diagnóstico, estas interacciones son primariamente ionizaciones moleculares que resultan de la expansión Compton y la absorción fotoeléctrica.

Al atravesar un medio de espesor muy fino, el descenso en el haz (es decir, el número de fotones de rayos X restados del haz), es proporcional a al número inicial de fotones y el espesor atravesado. Esto puede ser expresado con la siguiente fórmula (59,60):

$$I_{Dif} = -u I_{Dif} X$$

I_d es la intensidad diferencial entre la final y la inicial, u es un coeficiente fijo también conocido como coeficiente de atenuación y $Dif X$ es el espesor.

Cuando el medio es denso, esta relación puede resolverse con una relación exponencial para la atenuación:

$$I = I_0 e^{-ux} \quad \text{o} \quad \text{Ln} [I_0 / I]$$

El logaritmo del ratio de la intensidad del rayo X incidente a la intensidad transmitida es el producto del coeficiente de atenuación lineal del rayo X del medio y el espesor a lo largo de la línea de transmisión.

Una línea de transmisión típica podría ser desde un punto A a un punto B. Esta línea se especifica mediante su ángulo y la distancia a lo largo de una línea perpendicular desde el origen.

En caso de objetos como el cuerpo humano que no son homogéneos, el coeficiente de atenuación lineal puede variar en cada posición. Como la variación es gradual en las posiciones adyacentes se puede asumir que el coeficiente de atenuación lineal es constante en distancias muy pequeñas.

El logaritmo de los índices de intensidad se relaciona directamente con la suma de cada pequeña distancia multiplicada por el correspondiente coeficiente de atenuación lineal.

Esto se puede expresar como:

$$\text{Ln} (I_0 / I) = \int u (E, x) dx$$

La E indica que el coeficiente μ cambia en función de la energía del rayo X. La suma de los coeficientes de atenuación se representa como la distribución de la atenuación a lo largo de una línea.

En 1.917, Radon (207), fue el primero en derivar ecuaciones que describían la distribución en reconstrucciones de dos dimensiones en un plano de un objeto desde sus proyecciones. Su ecuación, requiere de todas las posibles proyecciones lineales del objeto. El montaje de proyecciones en todas las posibles líneas se denomina la Transformación Radon.

Las operaciones que generan la imagen reconstruida desde la transformación Radón se denominan a veces transformación Radon inversa.

En el escáner original EMI, un haz de rayos X tipo lápiz atraviesa el plano a examinar en múltiples ángulos de visión. Un detector de rayos X recoge la intensidad de rayos X transmitidas en cada corte. Este aparato de medición se conoce como la proyección de rayo paralelo de la sección que se examina.

También se llama perfil o vista de rayo paralelo. Cada punto del perfil representa la intensidad transmitida en cada punto al cruzar. Se obtiene un perfil separado de cada ángulo.

Los resultados de la transformación radon se computerizan y pueden ser mostrados en una gráfica conocida como Histogramas.

El objetivo del programa de reconstrucción computerizada es, convertir o transformar una serie de perfiles en una imagen de TC. Este procedimiento produce una reconstrucción en forma de cielo estrellado.

Si se emplean un número elevado de vistas las irradiaciones radiales se unen para producir una imagen lisa con un pico en el centro y cayendo hacia fuera, donde r es la distancia desde el centro del punto.

Estas irradiaciones pueden aparecer ocasionalmente en el TC en los que el número de vistas no son adecuadas y conducen a artefactos.

Un método de reconstrucción de precisión, sería eliminar matemáticamente el emborronamiento que produce la imagen posterior. Esta técnica se conoce como desplegamiento o deconvolución (*unfolding*). Si los perfiles se acumulan a intervalos de ángulo iguales de 0° a 180° , este proceso de deconvolución se puede realizar anteponiéndolos a sus proyecciones posteriores.

Esta modificación, se lleva a cabo mediante una función de filtro matemático o convolución al perfil para que la imagen reconstruida se asemeje lo máximo posible al objeto original del que se obtuvieron los perfiles inmodificados originalmente.

Esta técnica de modificar o filtrar las proyecciones posteriores, es el proceso esencial de reconstrucción de la imagen usado en todos los TC actuales.

Por tanto, el principio del TC se basa en la premisa de que es posible reconstruir con precisión un objeto bidimensional desde muchos ángulos de visión.

De forma similar, una imagen tridimensional se puede reconstruir a partir de una serie de proyecciones bidimensionales.

13.2.3.4.- EMPLEO PRÁCTICO DE LA TOMOGRAFÍA

COMPUTERIZADA

Como se podría deducir, el empleo ideal de la tomografía computerizada podría reconstruir una distribución continua de medidas de coeficiente de atenuación en un plano o corte en el objeto de interés.

La distribución podría ser conocida con precisión en todos los puntos dentro de los planos bidimensionales del objeto. La reconstrucción de una distribución continua requiere que las medidas se hagan desde todas las posibles proyecciones con una anchura mínima sobre el objeto en el plano aplicado.

Al ser las líneas de la anchura más reducida posible requiere un infinito número de medidas de proyecciones. Esto también significa que la fuente de rayos X y los elementos del detector deben tener una anchura mínima.

La reconstrucción de distribuciones continuas (de alta resolución) es, en la realidad impracticable por dos motivos. Por un lado, por la gran cantidad de medidas requeridas y por otro, por la imposibilidad de obtener fuentes de rayos X y detectores de tamaño tan reducido.

La reconstrucción de las imágenes de TC, se representa en una matriz bidimensional de números. Por las limitaciones prácticas dadas por el número finito de haces con anchura limitadamente reducida y el número finito de proyecciones de medida, la resolución espacial posible en la imagen reconstruida se pone en compromiso.

Intuitivamente esto ocurre por el efecto de imagen borrosa a la hora de escanear detalles muy finos por un haz relativamente grosero.

Típicamente, la anchura eficaz del haz creada por la geometría de la fuente, el detector y los colimadores asociados varían desde unos 3 mm hasta menos de 0,5 mm entre los TC disponibles a nivel comercial.

El número de medidas de proyecciones individuales varían entre unas 25.000 y 1 millón. Generalmente es cierto que el número de elementos en la demostración final (en la matriz) no debería ser mayor que el número de medidas de proyección individual que determina la resolución que se pueden alcanzar.

Esto significaría que la reconstrucción final de la matriz debería ser entre 160 x 160 y 1000 x 1000. El tamaño del matriz de los escáneres se encuentra entre 160x160 y 512 x 512 elementos.

En general, las unidades elementales en la imagen se denominan píxeles. La reconstrucción de alta resolución de las lesiones locales (reconstrucciones objeto) pueden generalmente obtenerse utilizando la resolución completa cuando el número de elementos mostrados es significativamente menor que el número de mediciones.

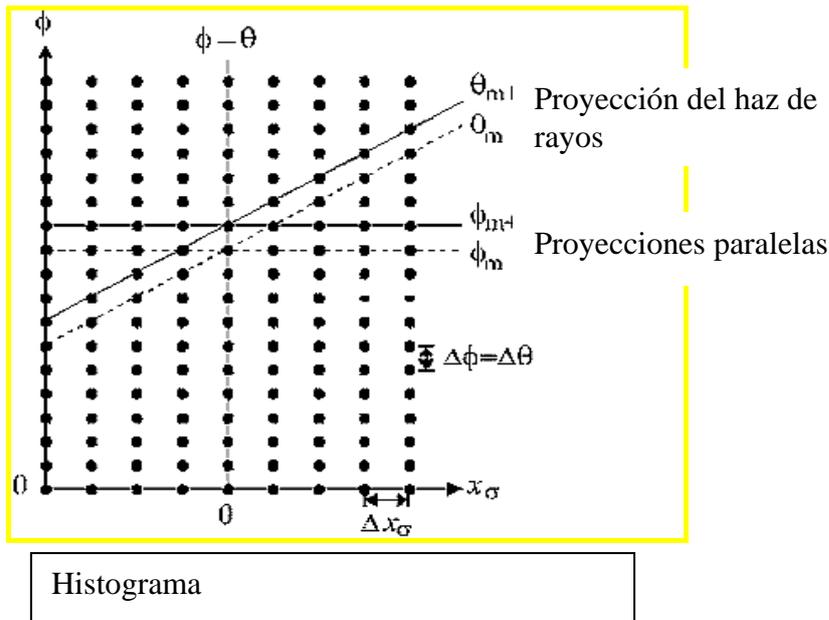
Otra limitación geométrica en el TC es el hecho de que el haz no tiene una anchura tan reducida en dirección perpendicular al plano de escáner. Para obtener suficientes señales de rayos X, esta anchura es generalmente entre 2 y 20 mm y puede modificarse por el control del operador.

El número TC corresponde al valor medio de densidad μ , o lo que es más preciso, con el coeficiente de atenuación lineal en el volumen de tejido referido a un píxel determinado y se representa en los llamados Histogramas. (208)

Este elemento de volumen tiene una profundidad L que es el espesor de la sección en TC.

En la siguiente figura vemos representado un sinograma. El haz de rayos incide de forma lineal sobre el objeto. La proyección paralela consiste en líneas paralelas al ángulo de proyección. (209)

Fig. 38



Como se ha mencionado, el coeficiente de atenuación lineal de cualquier medio es una medida que se obtiene en función de la energía por rayos X de dicho medio. Para determinar una característica tisular (como la densidad) usando los valores del coeficiente de atenuación lineal, es necesario que el espectro de energía del haz de rayos X sea conocido.

Ya que el espectro varía de un escáner a otro escáner en varios puntos a lo largo del haz penetrante de cada elemento de medida se usa frecuentemente una aproximación basada en los números de TC representados en los Histogramas. (210)

En este método, el coeficiente de atenuación lineal para aire y agua al usar un escáner específico son usados para transformar los coeficientes de atenuación medidos en un estándar, una unidad relativa llamada número TC. El número TC se define por la relación entre:

$$\text{Número TC} = K \frac{\mu - \mu_{\text{agua}}}{\mu_{\text{agua}} - \mu_{\text{aire}}}$$

Este asigna al agua el número TC cero y al aire el valor $-K$. Los escáneres iniciales usaban una escala donde a K se le asignaba el valor 500. El aire en ese caso tenía un valor de -500 y el hueso denso entre 500 y 1.000. En estos escáneres antiguos, la mayoría de los tejidos blandos se encontraban en el rango de $+20$ a $+30$.

Un cambio de 5 en números TC representa aproximadamente un 1% de cambio en el coeficiente de atenuación lineal. En el presente, casi todas las casas fabricantes han llegado al consenso que asigna a K el valor 1.000.

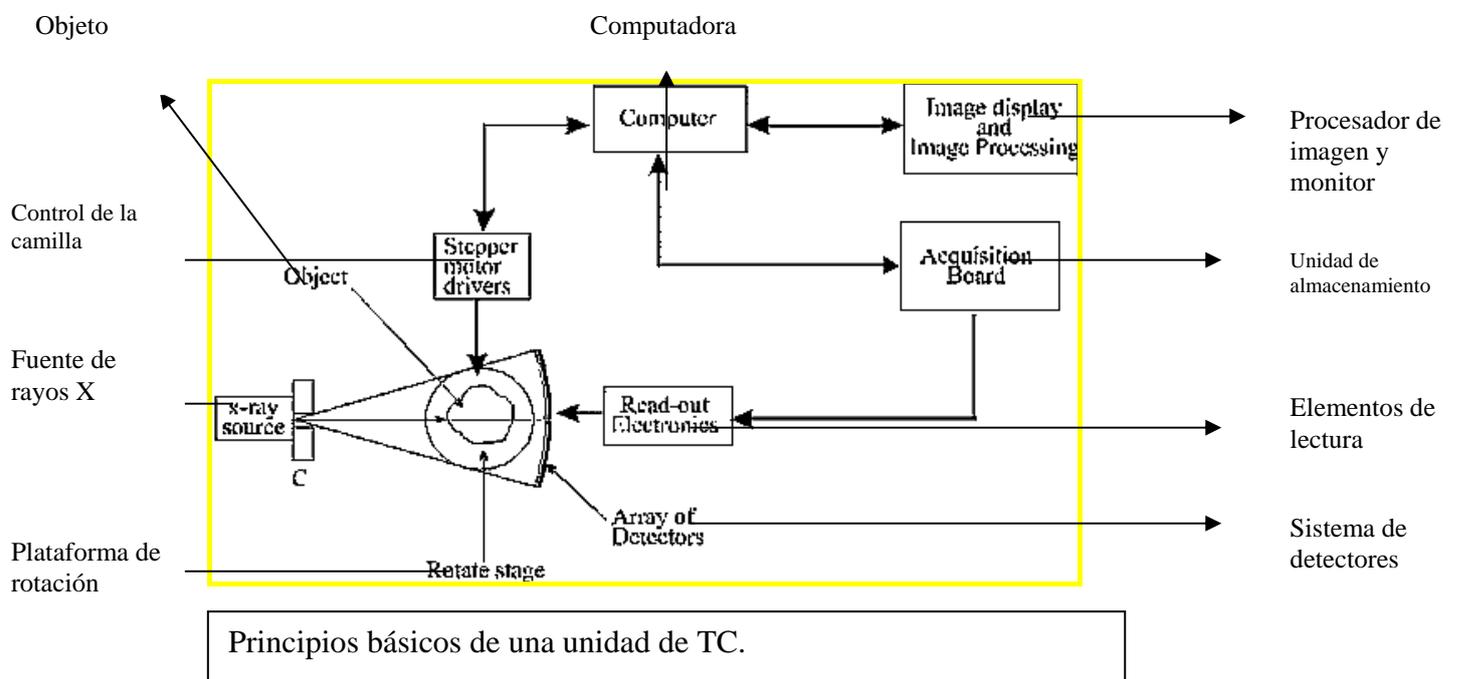
En este caso, el aire tiene el valor -1.000 , el hueso denso entre 1.000 y 2.000 y los tejidos blandos el rango de 40 a 60. Esta escala se denomina escala Hounsfield, y las unidades Hounsfield (H).

Es evidente que un cambio de uno en la escala Hounsfield corresponde con un cambio de 0,1% en el coeficiente de atenuación relativo al agua.

13.2.3.5.- DISEÑO DE UN SISTEMA DE TC HELICOIDAL

Un sistema de TC (61,152) moderno consiste en la fuente de rayos X colimada y los detectores, el sistema de recogida de datos y el sistema de reconstrucción, una mesa de manejo del paciente y una consola de visualización. (Fig.39)

Fig. 39



La principal diferencia técnica entre los distintos scanner comerciales, se basa en el número y tipo de detectores de rayos X usados así como de su dinámica funcional. Estas diferencias se discuten más adelante.

Los sistemas de recogida de datos y reconstrucción, consisten en uno o más mini computadoras y equipo periférico asociado, como una unidad de almacenamiento, una impresora, un teclado de control y *display*, y procesadores especiales para acelerar los procesamientos informáticos de reconstrucción.

La complejidad de este sistema, depende del tamaño de sistema detector, la velocidad de escaneo y la velocidad de reconstrucción de imagen. Con un tiempo de escáner corto (de uno a cinco minutos), la reconstrucción de la imagen se realiza durante el escaneo y dicha imagen esta disponible para ver visualizada al final de proceso de escaneo.

En escáneres rápidos (de 2 a 20 segundos), la reconstrucción de la imagen no se puede obtener durante el escaneo y el tiempo de procesamiento adicional se puede convertir un factor limitante en el manejo práctico.

Por tanto, los escáneres rápidos a menudo emplean un hardware bastante complejo y procesadores de datos que producen la reconstrucción en incluso tiempos de seis segundos.

La camilla del paciente normalmente está motorizada, con movimiento en sentido vertical y horizontal. Dicha camilla puede ser dirigida automáticamente en dirección horizontal bajo el control de la computadora para posicionar una serie de secciones tomográficas adyacentes.

Al principio se usan unos haces de luz producidos por el láser para localizar al paciente con respecto a unos marcadores registrados en una proyección radiográfica, aproximadamente con una proyección de 20° sobre la horizontal.

Los sistemas de visualización, ofrecen un amplio rango de opciones para cuantificar regiones de interés, procesamiento de la imagen, planificación de la radioterapia y producción de copias de seguridad.

Las regiones de interés, se seleccionan con marcación electrónica de la región seleccionada en el monitor usando un cursor controlado manualmente a modo de punto brillante o cruz.

El cursor se mueve, manipulando un *joystick* sensible a los cambios en la velocidad, una bola rodante sensible a los cambios en la posición o una mesa electrónica. Un programa

informático muestra las regiones señaladas y calcula el valor medio de número TC y varios otros parámetros estadísticos.

Con la imagen en formato digital, se pueden aplicar muchos tipos de procesos para mejorar la imagen de la información deseada. Un tipo de opción en el procesamiento muy útil es el aplanamiento espacial para aumentar la sensibilidad en la detectabilidad del contraste bajo de lesiones de gran tamaño con un número TC muy similar al de los tejido circundantes.

De forma alternativa, se puede alcanzar algún beneficio al realizar el aplanamiento espacial al visualizar la imagen de TC con una lente de minimización al aumentar la distancia desde la imagen o usando un monitor auxiliar más pequeño.

Muchos fabricantes, ofrecen opciones de software y hardware para la planificación de tratamientos radioterápicos en los que se emplean el TC. Las copias de seguridad de las imágenes y los análisis de las mismas son recogidos con sistemas de imagen, que graban muchas imágenes de TC en una misma hoja de formato de rayos X grande.

El rango de angulación de los haces de rayos X, varía desde 3° a más de 90°, con los ángulos más acusados se da una mayor utilización del flujo total de radiación X producida en el ánodo del tubo.

El sistema detector contiene desde 3 hasta más de 1.000 elementos discretos de detección. Cuantos más detectores se encuentren de forma simultánea recogiendo las intensidades de rayos X transmitidas, más rápido se podrá obtener la secuencia de rayos X completa.

Además, mayores sistemas de detección permiten que el tamaño de un detector individual sea mínimo, lo que conlleva a mejoras significantes en la resolución espacial.

Pero el uso de estos sistemas de detección de gran tamaño puede ser costoso.

Dichos sistemas son muchas veces más caros que los formados por múltiples sistemas más pequeños.

Finalmente, la imagen es representada en un monitor pudiéndose manipular de acuerdo con las necesidades de cada paciente, realizar reconstrucciones 3D, ampliar estudios sobre alguna estructura concreta o aplicar contraste radiológico para resaltar tumores o alteraciones vasculares.

Fig. 40



Unidad de TC helicoidal multicorte actual.

14.- RESULTADOS

14.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

14.1.1.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

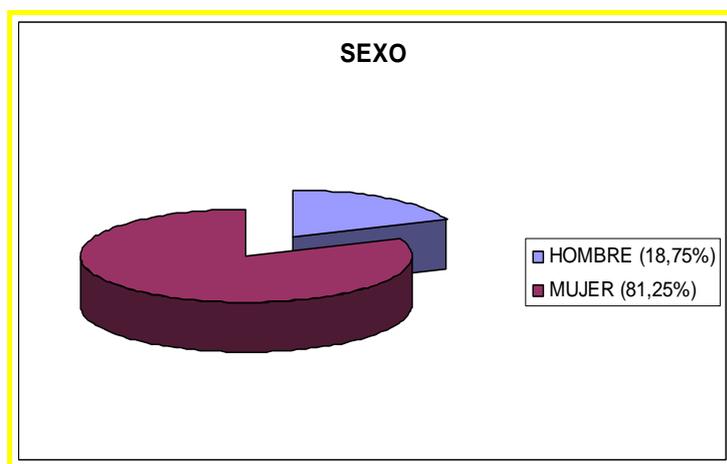
La muestra de 50 pacientes, de la que extrajimos 32 en el periodo de estudio (2.004-2.007) está formada por 26 mujeres (81,2%) y 6 varones (18,7%).

De ellos presentaban antecedentes familiares de enfermedad tiroidea de cualquier índole, (incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio simple, nódulos simples o múltiples o cáncer de tiroides) un 43,7% (Fig.37) y se asociaban al consumo de tabaco en 59,3%.

Fig. 41

SEXO				
SEXO	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
H	6	18.75	6	18.75
M	26	81.25	32	100.00

Distribución de la muestra por sexos.

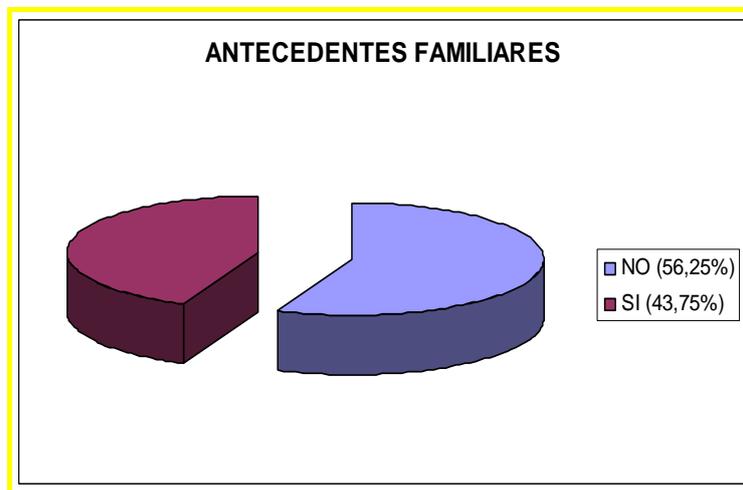


Gran prevalencia del sexo femenino en la muestra de pacientes.

Fig. 42

ANTECEDENTES FAMILIARES				
ANT FAM	Frec	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
NO	18	56.25	18	56.25
SI	14	43.75	32	100.00

Distribución de la muestra por antecedentes familiares.

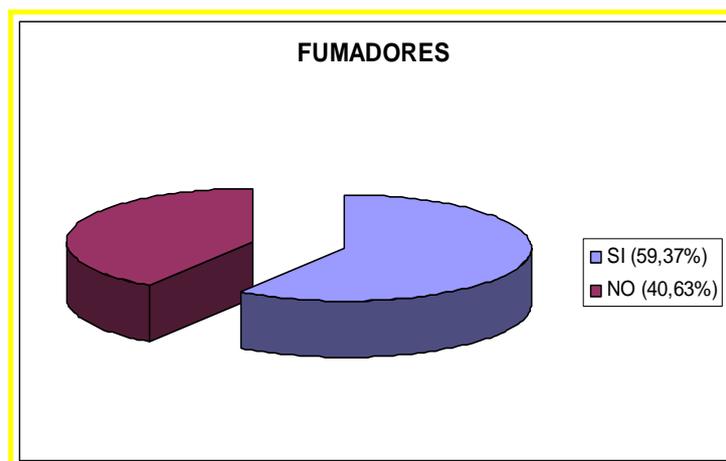


Observamos el alto porcentaje de pacientes con historia familiar de enfermedad tiroidea.

Fig. 43

TABACO				
TABACO	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
NO	13	40.63	13	40.63
SI	19	59.38	32	100.00

Distribución de la muestra por consumo de tabaco.



Mayoría de pacientes fumadores frente a los no fumadores.

Si tenemos en cuenta, la distribución de estos factores epidemiológicos en cada grupo de nuestro estudio, (agudos, crónicos activos y crónicos inactivos) encontramos un claro predominio de mujeres en el grupo de pacientes agudos con una relación 12/2 representando el grupo de mujeres con enfermedad aguda el 37,5% de la muestra. Además se puede evidenciar un predominio de mujeres sobre hombres en el resto de grupos.

Fig. 44

SEXO POR GRUPOS				
SEXO	CLASIF			
	AGUD	CRON ACT	CRON INAC	Total
H	2 6.25	2 6.25	2 6.25	6 18.75
M	12 37.50	7 21.88	7 21.88	26 81.25
Total	14 43.75	9 28.13	9 28.13	32 100.0

Distribución de sexo por grupos de enfermedad.

En cuanto a la distribución de antecedentes familiares vemos que existe un claro predominio de pacientes agudos sin antecedentes familiares en relación a patología tiroidea (31,2%) así como el predominio de pacientes con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea entre aquellos con actividad crónica (21,8%).

Fig. 45

ANTEC. FAMILIARES POR GRUPOS				
ANTFAM	CLASIF			
Frecuencia Porcentaje	AGUD	CRON ACT	CRON INAC	Total
	NO	10 31.25	2 6.25	6 18.75
SI	4 12.50	7 21.88	3 9.38	14 43.75
Total	14 43.75	9 28.13	9 28.13	32 100.0

El estudio del hábito tabáquico en cada grupo, muestra un predominio de los pacientes fumadores entre aquellos que presentan una orbitopatía aguda (28,1%) frente a aquellos con orbitopatía aguda no fumadores (15,6%).

En los grupos de enfermos con curso crónico, encontramos una mayor prevalencia de fumadores también pero con porcentajes menores (15,6% frente a 12,5%).

Fig. 46

TABACO POR GRUPOS					
TABACO	Frecuencia Porcentaje	CLASIF			Total
		AGUD	CRON	CRON	
			ACT	INAC	
NO	5 15.63	4 12.50	4 12.50	13 40.63	
SI	9 28.13	5 15.63	5 15.63	19 59.38	
Total	14 43.75	9 28.13	9 28.13	32 100.0	

Claro predominio de fumadores entre los activos.

La asociación de orbitopatía tiroidea a la aplicación de radioyodo muestra un 18,7% de pacientes cuya orbitopatía se ve asociada a dicho tratamiento.

Fig. 47

YODO				
YODO	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
NO	28	87.50	28	87.50
SI	4	12.50	32	100.00

Distribución de la muestra por tratamiento ablativo con radioyodo previo a la orbitopatía.

En cuanto a la distribución de tratamiento por yodo en cuanto a los distintos grupos no encontramos diferencias destacables.

Fig. 48

RADIOYODO POR GRUPOS				
YODO	CLASIF			Total
	AGUD	CRON ACT	CRON INAC	
Frecuencia				
Porcentaje				
NO	13 40.63	8 25.00	7 21.88	28 87.50
SI	1 3.13	1 3.13	2 6.25	4 12.50
Total	14 43.75	9 28.13	9 28.13	32 100.0

Otro tratamiento considerado como ablativo en la enfermedad de Graves es la tiroidectomía subtotal y sorprende el porcentaje de pacientes cuyo inicio de la orbitopatía tuvo lugar después de ser intervenidos y sometidos a dosis supresoras de hormona tiroidea (levotiroxina), que en nuestra muestra es del 18,7% (6 pacientes)

Fig. 49

TIROIDECTOMÍA				
QX	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
NO	26	81.25	26	81.25
SI	6	18.75	32	100.00

Destaca el porcentaje de pacientes con debut a pesar de cirugía ablativa.

Fig. 50

TIROIDECTOMÍA POR GRUPOS					
QX	Frecuencia	CLASIF			Total
		AGUD	CRON ACT	CRON INAC	
Porcentaje					
NO	13	6	7	26	
	40.63	18.75	21.88	81.25	
SI	1	3	2	6	
	3.13	9.38	6.25	18.75	
Total	14	9	9	32	
	43.75	28.13	28.13	100	

14.1.2.- DATOS CLÍNICOS

En primer lugar, se encontraron alteraciones leves de la motilidad en el 53,1% de los pacientes (17 pacientes) en los que lo más frecuente fueron alteraciones de la motilidad leve o moderadas (en posiciones extremas de la mirada o alteración de la posición primaria de la mirada), presentando una oftalmoplejia o abolición completa de la motilidad en algún eje sólo en tres casos.

Fig. 51

MOTILID	MOTILIDAD			
	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
LEVE	7	21.88	7	21.88
MOD	7	21.88	14	43.75
NORM	15	46.88	29	90.63
SEVER	3	9.38	32	100.00

El análisis por grupos demuestra un mayor porcentaje de pacientes con alteración de la motilidad severa en el grupo de agudos así como el predominio de ausencia de alteraciones de la motilidad en los pacientes crónicos

Fig. 52

ALTERACIÓN MOTILIDAD POR GRUPOS				
MOTILID	CLASIF			
Frecuencia Porcentaje	AGUD	CRON ACT	CRON INAC	Total
LEVE	3 9.38	3 9.38	1 3.13	7 21.88
MOD	3 9.38	1 3.13	3 9.38	7 21.88
NORM	6 18.75	4 12.50	5 15.63	15 46.88
SEVER	2 6.25	1 3.13	0 0.00	3 9.38
Total	14 43.75	9 28.13	9 28.13	32 100.0

La dificultad para la retropulsión ocular en nuestra muestra, se encuentra alterada en el 75% de los casos siendo la retropulsión ocular levemente alterada (oposición suave a la compresión del globo ocular en sentido antero-posterior) la más encontrada.

Fig. 53

ALTERACIÓN DE LA RETROPULSIÓN OCULAR				
RETROP	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
LEVE	14	43.75	14	43.75
MOD	7	21.88	21	65.63
NORM	8	25.00	29	90.63
SEVER	3	9.38	32	100.00

Datos referentes a la alteración en la retropulsión ocular según el grado de afectación.

Al analizar por grupos, vemos un predominio de la alteración de la retropulsión leve en aquellos pacientes con actividad inflamatoria según el índice CAS, tanto agudos como crónicos (18,7% y 12,5% respectivamente) y un predominio de alteración en la retropulsión en pacientes activos.

Fig. 54

ALTERACIÓN RETROPULSIÓN POR GRUPOS				
RETROP	CLASIF			Total
	AGUD	CRON ACT	CRON INAC	
Frequency Percent				
LEVE	6 18.75	4 12.50	4 12.50	14 43.75
MOD	3 9.38	3 9.38	1 3.13	7 21.88
NORM	3 9.38	1 3.13	4 12.50	8 25.00
SEVER	2 6.25	1 3.13	0 0.00	3 9.38
Total	14 43.75	9 28.13	9 28.13	32 100.0

En cuanto a la retracción palpebral, en nuestra muestra se encuentra una prevalencia cercana al 100% en todos los grupos.

Fig. 55

RETRACCIÓN PALPEBRAL				
RETRACC	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
AUS	1	3.13	1	3.13
LEVE	13	40.63	14	43.75
MOD	13	40.63	27	84.38
SEVER	5	15.63	32	100.00

Distribución de la retracción palpebral.

El estudio por grupos, muestra una tendencia en los casos agudos a presentar retracciones leves (25%) y de forma sorprendente en el grupo de pacientes crónicos se encuentra unas proporciones de pacientes que presentan retracciones moderadas de forma predominante (12-15%).

Debemos tener en cuenta que, en todos los grupos la retracción palpebral es de casi el 100%, lo que hace de este signo el más frecuente y característico de la orbitopatía tiroidea.

Fig. 56

RETRACCIÓN PALPEBRAL POR GRUPOS				
RETRACC	CLASIF			Total
	AGUD	CRON ACT	CRON INAC	
Frequency Percent				
AUS	1 3.13	0 0.00	0 0.00	1 3.13
LEVE	8 25.00	2 6.25	3 9.38	13 40.63
MOD	4 12.50	5 15.63	4 12.50	13 40.63
SEVER	1 3.13	2 6.25	2 6.25	5 15.63
Total	14 43.75	9 28.13	9 28.13	32 100.0

El estudio del grado de exoftalmos refleja un total de 12 pacientes (37,5%) con cifras de exoftalmometría dentro de los límites de la normalidad (menor de 20 mm) y por tanto, 20 pacientes con cifras patológicas (62,5%) con rango comprendido entre 15 y 27mm. El lagrimeo se ha encontrado en el 65% de los pacientes siendo constante en el 15,6% de los mismos.

Fig. 57

LAGRIMEO				
LAGRIM	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
AUS	11	34.38	11	34.38
CONST	5	15.63	16	50.00
ESPOR	16	50.00	32	100.00

Presencia de lagrimeo y la orbitopatía tiroidea.

Encontramos un predominio de pacientes que refieren lagrimeo esporádico en aquellos con orbitopatía activa siendo de 25% en los casos agudos y del 12,5% en los crónicos activos. En el grupo de pacientes inactivos no hay una clara predominancia.

LAGRIMEO POR GRUPOS				
LAGRIM	CLASIF			Total
	AGUD	CRON ACT	CRON INAC	
Frequency Percent				

Fig. 58

AUS	4	3	4	11
	12.50	9.38	12.50	34.38
CONST	2	2	1	5
	6.25	6.25	3.13	15.63
ESPOR	8	4	4	16
	25.00	12.50	12.50	50.00
Total	14	9	9	32
	43.75	28.13	28.13	100.0

Lagrimo esporádico predominante en pacientes agudos.

En cuanto a los hallazgos corneales, y en concreto la queratitis, se encuentra en el 37,5%, siendo en todos ellos de carácter leve, no encontrándose ningún caso de úlcera corneal o perforación corneal.

Fig. 59

LESIONES CORNEALES				
LES COR	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
AUS	20	62.50	20	62.50
LEVE	12	37.50	32	100.00

Queratitis en nuestra muestra.

En el estudio por grupos destaca la ausencia de queratitis en pacientes agudos con un 31,25% de prevalencia frente a un 12,5% de queratitis en el mismo grupo.

Fig. 60

QUERATITIS POR GRUPOS				
LES COR Frequency Percent	CLASIF			Total
	AGUD	CRON ACT	CRON INAC	
AUS	10 31.25	5 15.63	5 15.63	20 62.50
LEVE	4 12.50	4 12.50	4 12.50	12 37.50
Total	14 43.75	9 28.13	9 28.13	32 100.0

Encontramos una presión intraocular (PIO) alterada (mayor de 21mmHg) en 2 pacientes (6,2%) en posición primaria de la mirada, acompañándose en uno de ellos al un grado severo de miopatía.

Al realizar el test de Braley, se obtienen mediciones patológicas en 4 pacientes (12,4%). Dos de estos pacientes presentan una neuropatía óptica en el momento del diagnóstico y una miopatía severa.

Fig. 61

NEUROPATÍA				
NEUROP	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
NO	29	90.63	29	90.63
SI	3	9.38	32	100.00

NEUROPATÍA POR GRUPOS					
NEUROP	Frequency Percent	CLASIF			Total
		AGUD	CRON ACT	CRON INAC	
NO		12 37.50	8 25.00	9 28.13	29 90.63
SI		2 6.25	1 3.13	0 0.00	3 9.38
Total		14 43.75	9 28.13	9 28.13	32 100.0

Como podemos observar la aparición de neuropatía óptica es una complicación poco frecuente en nuestra muestra así como en los textos revisados.

La agudeza visual es un parámetro que se relaciona con la neuropatía óptica. Encontramos 4 pacientes (13%) con visiones igual o menor al 50% (20/40 de *Snellen*). De ellos, 3 presentaban neuropatía óptica compresiva demostrada mediante pruebas campimétricas y estudio de fondo de ojo.

14.1.3.- CLINICAL ACTIVITY SCORE (CAS)

Como ya sabemos consideramos como consenso a aquellos pacientes que obtengan una cifra menor de 4 como orbitopatías inactivas y a aquellos con cifras de 4 o más como activos con mayor intensidad a medida que el índice se acerca a 10.

En la muestra global, la media es de 4,81, en el subgrupo de pacientes agudos de 6, en el subgrupo de pacientes crónicos activos de 5,7 y en el grupo de pacientes inactivos de 2.

Encontramos un total de 12 pacientes (37,5%) sin actividad orbitaria según este índice y un 62,5% (20 pacientes) con actividad clínica.

Fig. 62

CAS				
CAS	Frec.	Porcent	Frecuencia acumulada	Porcentaje acumulado
1	4	12.50	4	12.50
2	3	9.38	7	21.88
3	5	15.63	12	37.50
4	4	12.50	16	50.00
5	4	12.50	20	62.50
6	3	9.38	23	71.88
7	3	9.38	26	81.25
8	1	3.13	27	84.38
9	4	12.50	31	96.88
10	1	3.13	32	100.00

Indice CAS, valores entre 0 y 10. Activo mayor de 3.

14.1.4.- INDICE TAOS

Este índice, calculado según lo establecido por Dragan y col. (192), ha sido estudiado en todos los pacientes y por subgrupos. Su rango teórico oscila entre 0 y 24 puntos. En nuestra muestra el rango oscila entre 0 y 21 con una media de 7 en la muestra global. En los pacientes agudos, la media es de 8,8 (rango: 1-19), en los crónicos activos de 8,6 (rango:1-21), y en los inactivos de 2,6 (rango:0-7).

14.1.5.- ANTICUERPOS TSI

Los niveles de anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de tiroides medidos mediante radioinmunoensayo en cada paciente muestran cifras de actividad inmunológica que se considera como negativa aquella con títulos menores a 1 UI, dudosas entre 1 y 1,5 y claramente positivos los mayores de 2 UI.

En nuestra muestra, la concentración media de TSI es de 5,9 (0-36,4 UI), en el subgrupo de pacientes agudos de 5,7 (0-36,4), en los crónicos activos de 6,2 (0-29), y en el subgrupo de crónicos inactivos de 6 (0-30).

Encontramos 14 pacientes con cifras por debajo de 2 UI (43,7%) y 18 (56,3%) con cifras por encima de 2 con un rango entre 2,1 y 36,4.

14.1.6.- ESTUDIO DESCRIPTIVO RADIOLÓGICO

Estudiamos mediante TC helicoidal cada grupo muscular por separado agrupando los seis músculos extraoculares y el músculo elevador del párpado superior en cuatro grupos de estudio.

En el estudio de los distintos grupos musculares usaremos como valores de referencia de normalidad los establecidos por Rootman y col. en su tratado de orbitopatía tiroidea.

Fig.63

Grupo muscular	TC
	Rootman et al (1)
Recto Medial	4,1mm
Recto lateral	4,9mm
Grupo superior	3,8mm
Recto inferior	4,9mm
Suma total	18,2mm

El grupo muscular más afectado es el superior seguido del inferior, medial y por último el lateral. No obstante, teniendo en cuenta cada músculo por separado, el más afectado es el inferior.

El rango de grosores medidos en el grupo superior se encuentra entre 4 y 11mm, en el grupo inferior entre 3,2 y 11,2 mm, en el medial entre 4 y 8,8 y en el lateral entre 2,94 y 5,9 mm.

En cuanto al diámetro global o la suma de todos los músculos encontramos sólo un caso con cifras por debajo de 18,2 mm (límite de normalidad) encontrándose el resto de pacientes en un rango entre 18,5 y 32,7 mm.

14.2.- ESTUDIO ANALÍTICO DE LA MUESTRA

Analizamos en este apartado el grado de correlación entre las distintas variables que dan respuesta a los objetivos principales y secundarios planteados empleando distintos tipos de estudios estadísticos que se describen a continuación.

14.2.1.- OBJETIVOS PRINCIPALES

Fig. 64

Coeficiente de correlación de Spearman			
Prob. Ho			
Número de observaciones			
	CAS	TSI	D. GLOBAL
CAS		0.259	-0,002
		0.15	0,99
		32	21
TSI	0.259		0.104
	0.15		0.65
	32		21
D GLOBAL	-0.002	0.10475	
	0.99	0.65	
	21	21	

Correlaciones entre las variables referentes a los objetivos principales.

Coeficiente de correlación de Spearman			
Prob. Ho			
Número de observaciones			
	CAS	TSI	D. GLOBAL
CAS		0.259	-0,002
		0.15	0,99
		32	21
TSI	0.259		0.104
	0.15		0.65
	32		21
D GLOBAL	-0.002	0.10475	
	0.99	0.65	
	21	21	

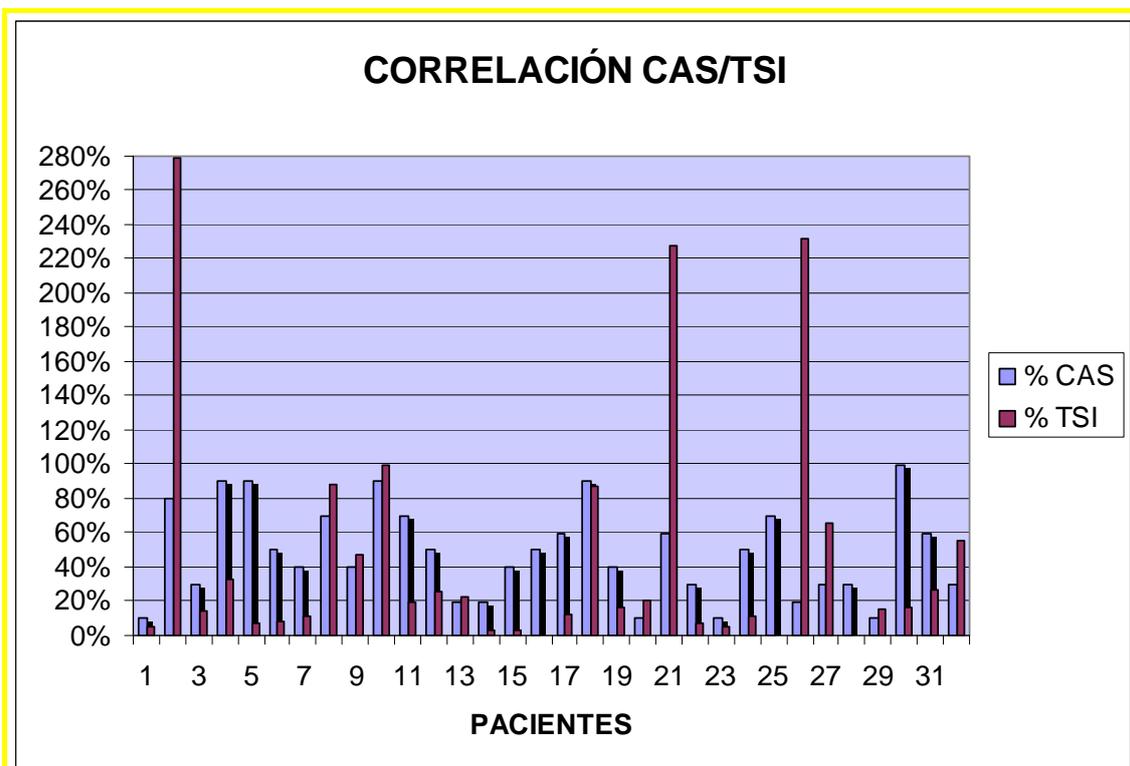
Correlaciones entre las variables referentes a los objetivos principales.

14.2.1.1.- OBJETIVO PRIMERO

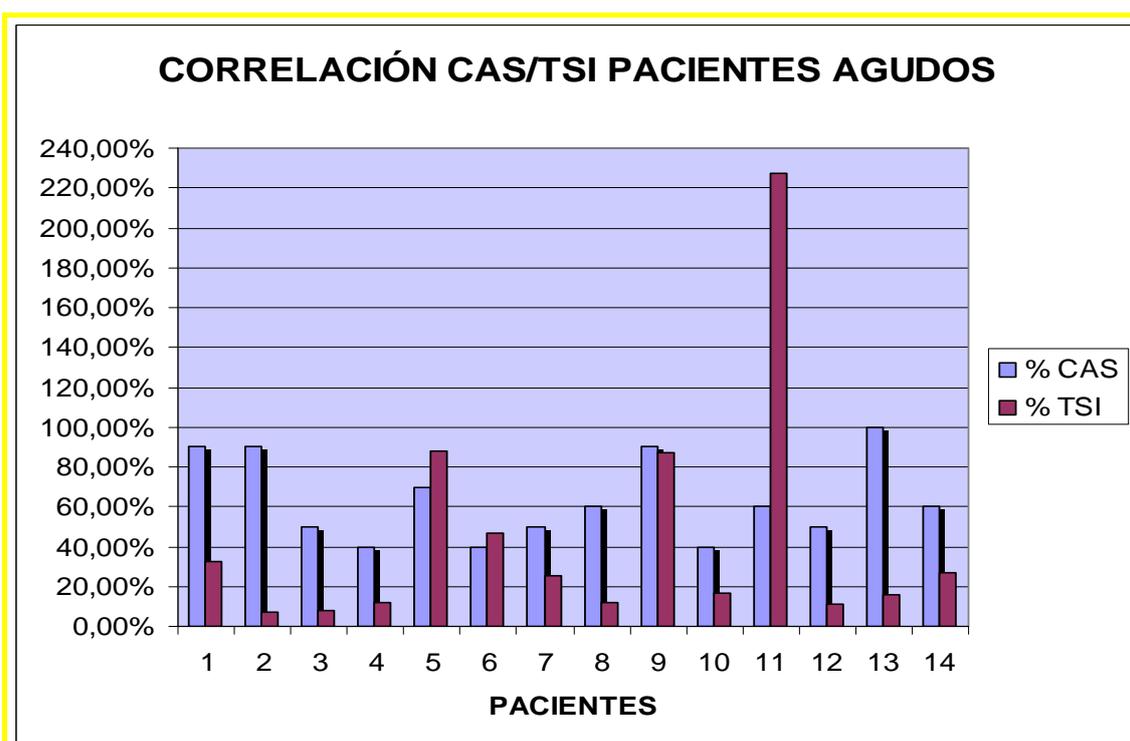
La relación entre el índice de actividad inflamatoria CAS y los niveles de anticuerpos TSI, encontramos un índice de correlación de 0,26 ($p=0,15$ Rho de Spearman), lo que demuestra una correlación positiva que no alcanza significación estadística ($p>0,05$).

No obstante, al analizar por separado cada grupo de pacientes alcanzamos resultados que se pueden considerar estadísticamente significativos en cuanto a la relación entre el índice CAS y los valores de TSI en el subgrupo de paciente agudos ($r=0,50$ $p=0,06$ Spearman) por lo que se demuestra la asociación de estas dos variables en este grupo de pacientes, si bien en los pacientes crónicos la correlación es escasa.

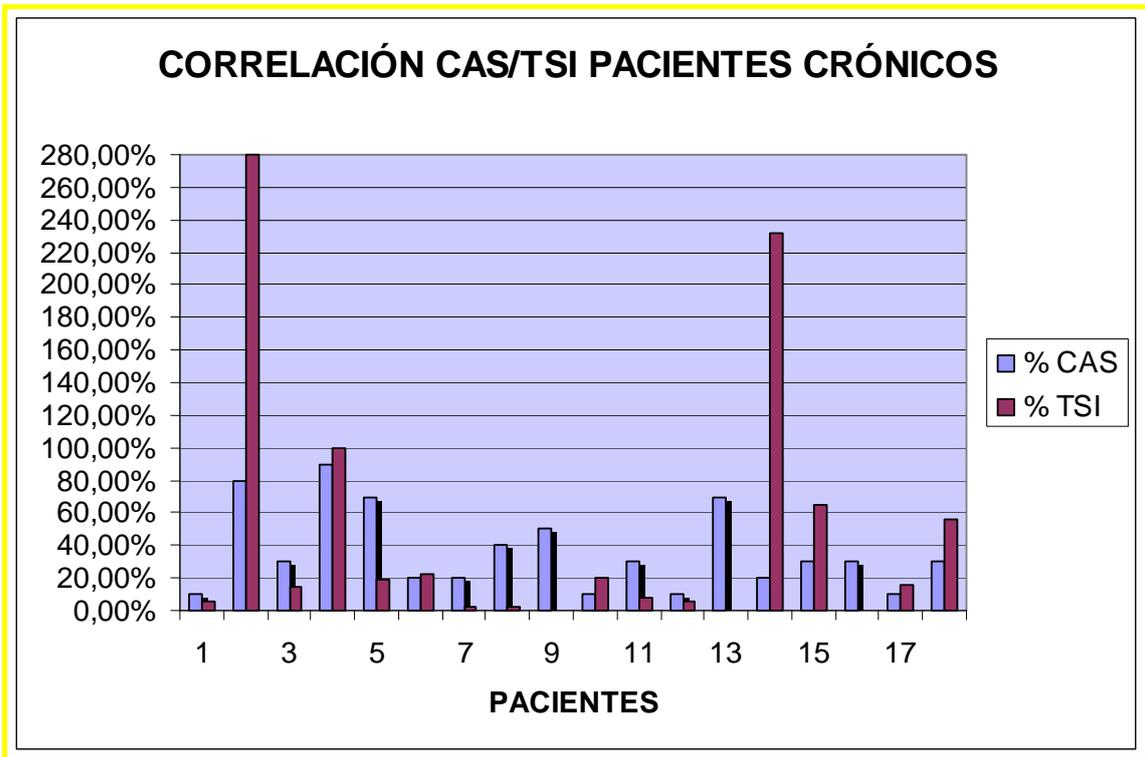
Fig. 64



Gráfica que representa los valores de CAS y TSI en cada paciente en la muestra global.



Representación de los valores de CAS y TSI en el subgrupo de pacientes agudos. Obsérvese la gran correlación entre ambas variables.



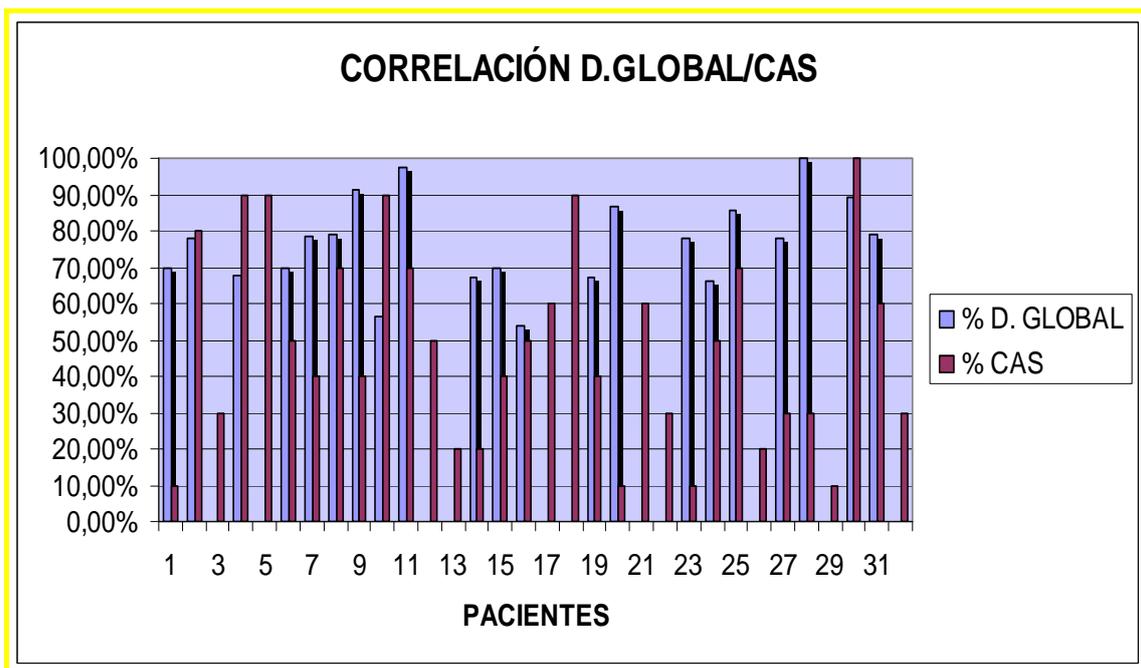
Representación de los valores de CAS y TSI en el subgrupo de pacientes crónicos. Obsérvese la correlación irregular entre ambas variables.

14.2.1.2.-OBJETIVO SEGUNDO

Se comprueba una asociación entre el índice CAS y el engrosamiento muscular en el subgrupo de pacientes agudos ($r=0,34$ $p>0,05$), por lo que en este grupo ambas variables se correlacionan de forma directamente proporcional, aunque esta afirmación no alcanza significación estadística.

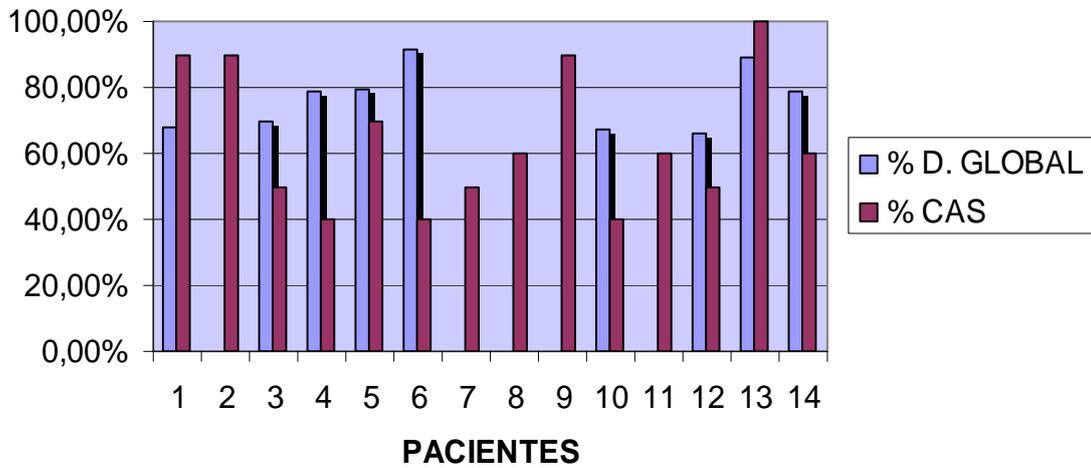
En cambio, en el grupo de pacientes crónicos, estas dos variables carecen de correlación.

Fig.65



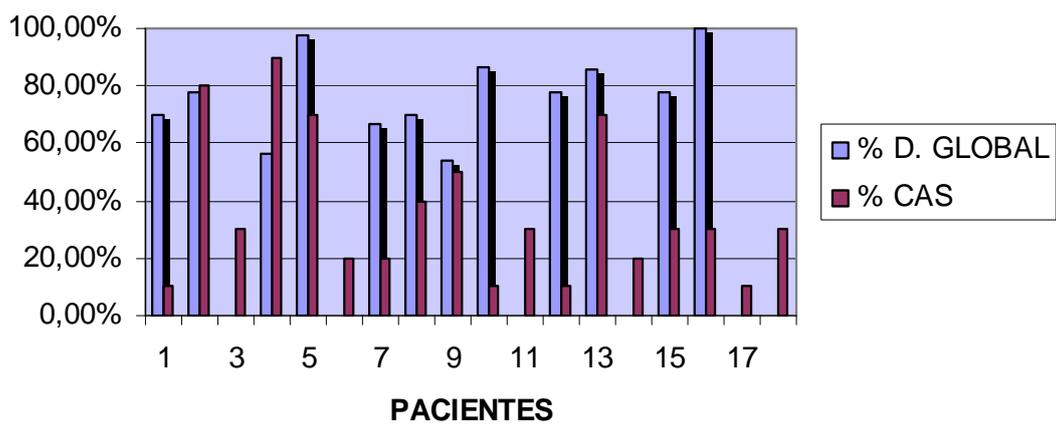
Representación de los valores de CAS y el engrosamiento muscular global en la muestra global de pacientes. Obsérvese la correlación irregular entre ambas variables.

CORRELACIÓN D.GLOBAL/CAS PACIENTES AGUDOS



Representación de los valores de CAS y el engrosamiento muscular global en el grupo de pacientes agudos. Se verifica la correlación entre ambas variables.

CORRELACIÓN D.GLOBAL/CAS PACIENTES CRÓNICOS



Representación de los valores de CAS y el engrosamiento muscular global en el grupo de pacientes crónicos. Variabilidad en cuanto al grado de correlación.

14.2.1.3.-OBJETIVO TERCERO

La correlación entre el diámetro global muscular y los niveles de TSI muestra un índice de 0,1 (*Rho Spearman* $p > 0,05$) que no es estadísticamente significativo.

Por tanto, no podemos demostrar en nuestro estudio que exista una asociación entre el grado de actividad inmune y la inflamación de los vientres musculares extraoculares.

14.2.1.4 OBJETIVO CUARTO

Para responder a este objetivo nos centramos en dos estudios: La asociación entre TAOS y los niveles de TSI en suero, y la relación entre las puntuaciones CAS y TAOS obtenidas en la muestra de pacientes.

Fig. 66

Coef. de correlación de Spearman. N = 32			
Prob.H0			
	TAOS	CAS	TSI
TAOS		0.688	0.477
TAOS		<0.0001	0.0057
CAS	0.688		0.259
CAS	<.0001		0.1518
TSI	0.477	0.259	
TSI	0.0057	0.15	

Datos correspondientes a la muestra global.

Coef. de correlación de Spearman , N = 14			
Prob.H0			
	TAOS	CAS	TSI
TAOS		0.786	0.677
TAOS		0.0008	0.0077
CAS	0.786		0.507
CAS	0.0008		0.06
TSI	0.677	0.50721	
TSI	0.0077	0.06	

Datos correspondientes al subgrupo de pacientes agudos.

Coef. de correlación de Spearman , N = 9			
Prob.H0			
	TAOS	CAS	TSI
TAOS		0.121	0.527
TAOS		0.75	0.14
CAS	0.121		0.184
CAS	0.75		0.63
TSI	0.527	0.184	
TSI	0.14	0.63	

Datos correspondientes al subgrupo de pacientes crónicos activos.

Coef. de correlación de Spearman , N = 9			
Prob.H0			
	TAOS	CAS	TSI
TAOS		0.387	0.428
TAOS		0.30	0.24
CAS	0.387		0.210
CAS	0.30		0.58
TSI	0.428	0.210	
TSI	0.24	0.58	

Datos correspondientes al subgrupo de pacientes crónicos inactivos.

En primer lugar, la asociación entre el índice TAOS y los niveles medidos en suero de TSI, muestran una correlación de 0,47 (*Spearman*, $p=0,005$), por lo que existe una fuerte correlación entre ambas variables que alcanza significación estadística.

En el subgrupo de pacientes agudos, obtenemos una mayor correlación entre ambas variables de 0,78 (*Spearman*, $p=0,0008$) estadísticamente significativa, en el subgrupo de pacientes crónicos activos la correlación es de 0,52 (*Spearman*, $p>0,005$), y en el formado por los pacientes inactivos de 0,42 (*Spearman*, $p>0,005$).

Por tanto, se hace evidente que la asociación entre estas dos variables, TAOS y TSI es fuerte sobre todo en pacientes agudos.

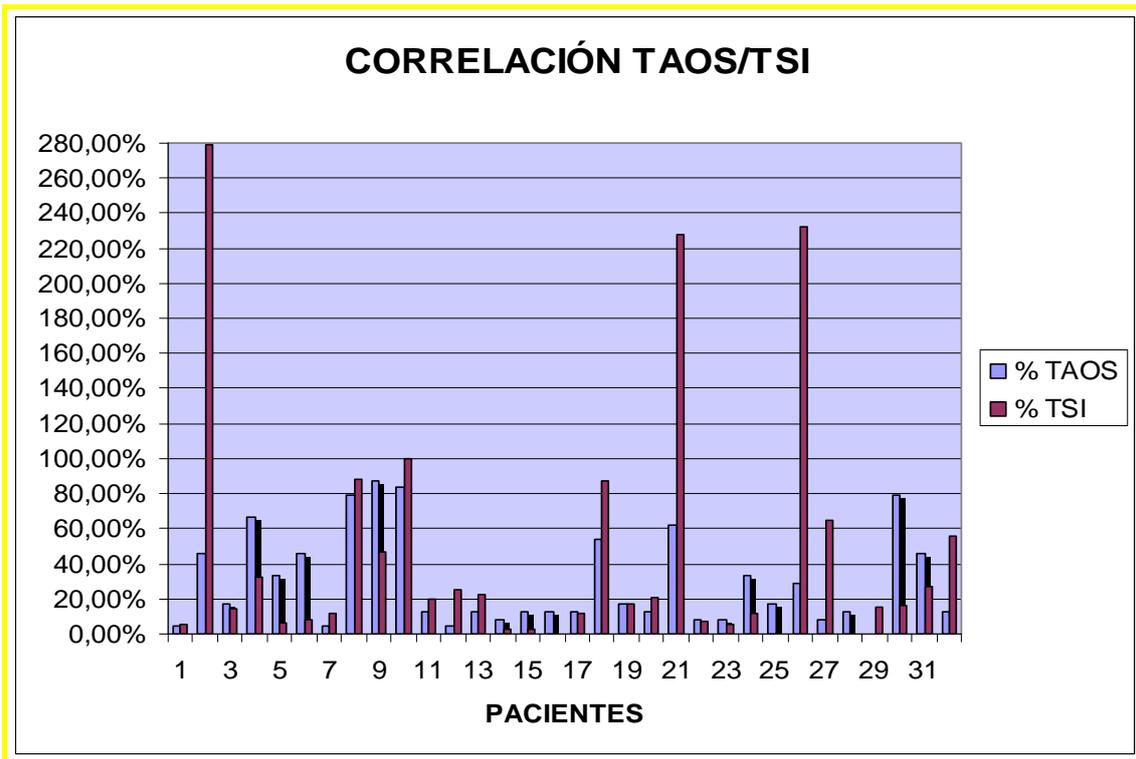
Al comparar los resultados obtenidos empleando el índice TAOS y los obtenidos empleando el índice CAS, y su asociación con los niveles de TSI, vemos que existe en todos los grupos una correlación más fuerte empleando el índice TAOS.

Obtenemos un índice de correlación en la muestra global usando el índice TAOS de 0,47 frente a 0,25 empleando el índice CAS.

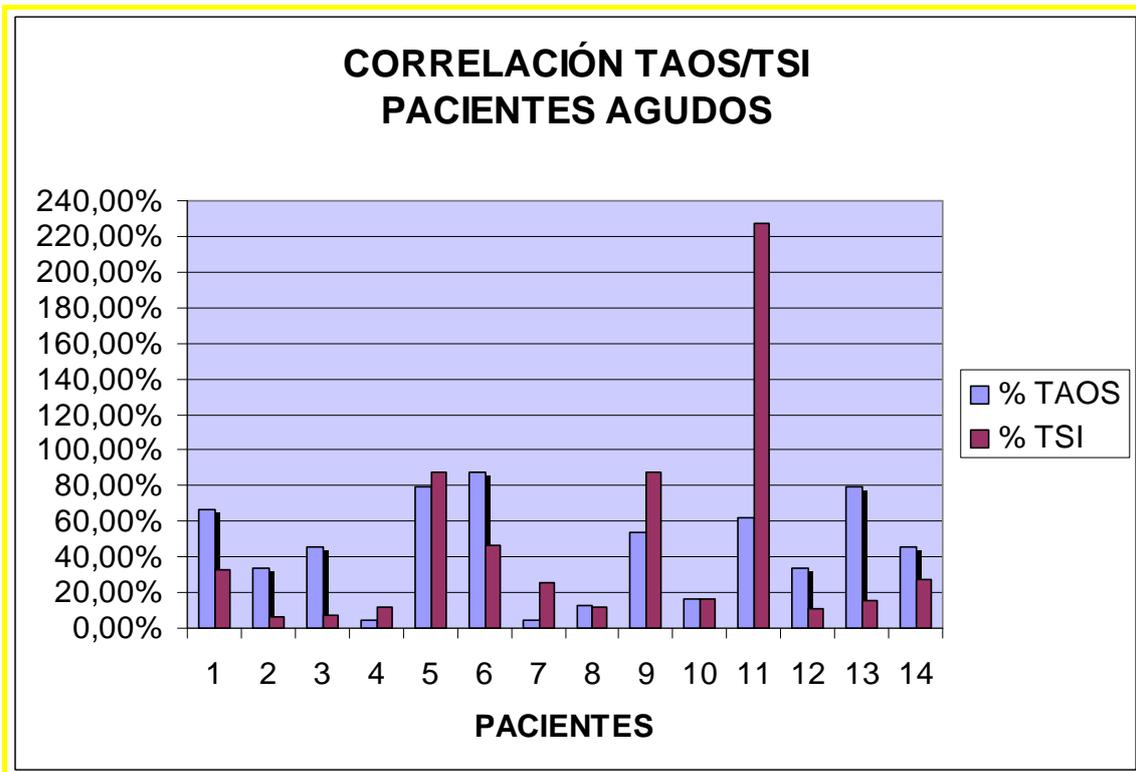
Estas diferencias son aún mayores en los pacientes crónicos, donde existe una correlación respectivamente de 0,52 y 0,18 a favor del índice TAOS en pacientes crónicos activos y de 0,42 y 0,21 en el grupo de pacientes inactivos.

En las siguientes gráficas vemos la representación de esta correlación descrita entre ambas variables, en los distintos grupos de estudio:

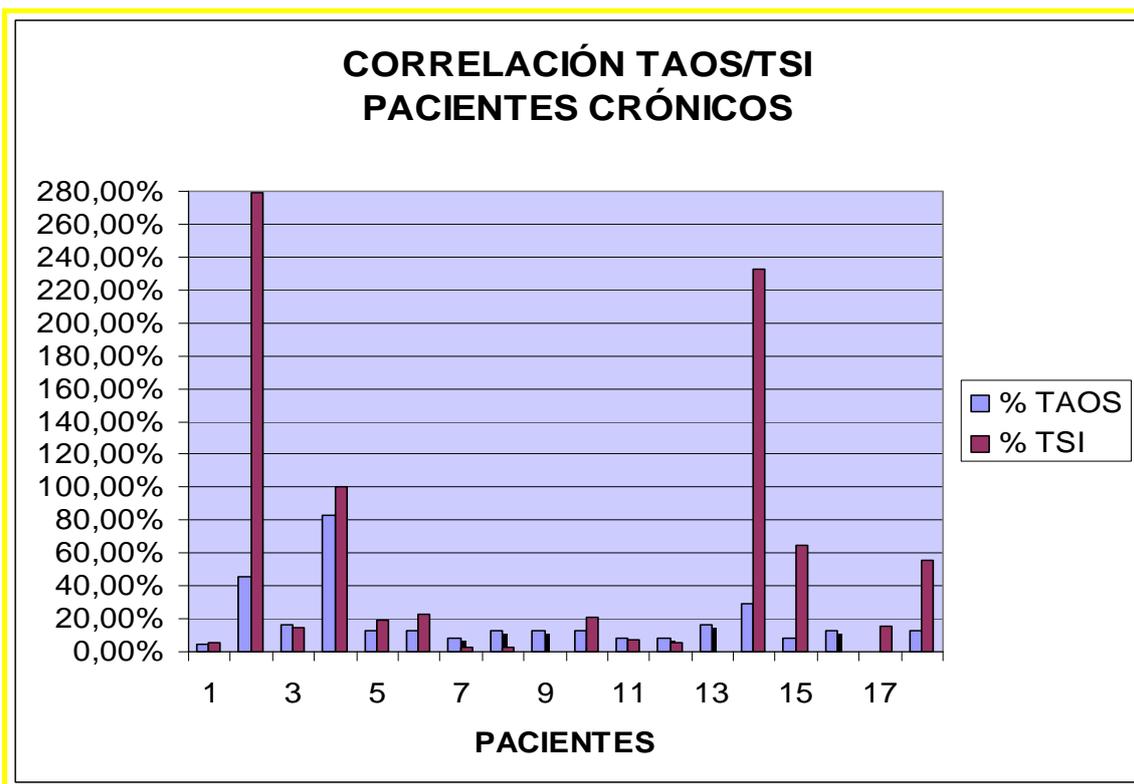
Fig. 67



Representación de las variables TAOS y TSI en la muestra global de pacientes.



Representación de las variables TAOS y TSI en la muestra de pacientes agudos.



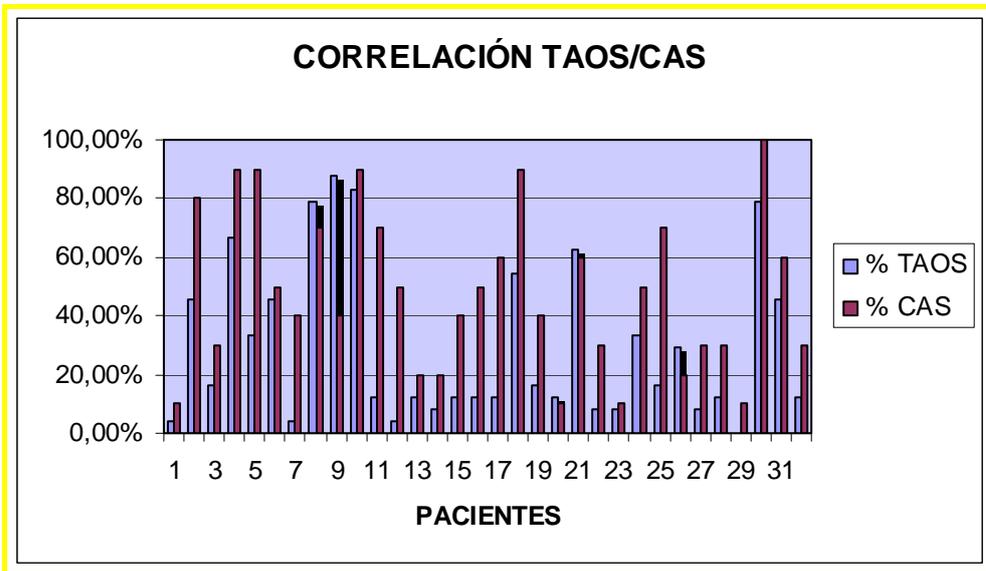
Representación de las variables TAOS y TSI en la muestra de pacientes crónicos.

En nuestra muestra global, la correlación entre los resultados obtenidos entre ambas variables es de 0,68 (*Spearman*, $p < 0,0001$), en el subgrupo de pacientes agudos de 0,78 (*Spearman*, $p < 0,0008$), en el de pacientes crónicos activos de 0,12 (*Spearman*, $p > 0,005$), y en los inactivos de 0,38 (*Spearman*, $p > 0,005$)

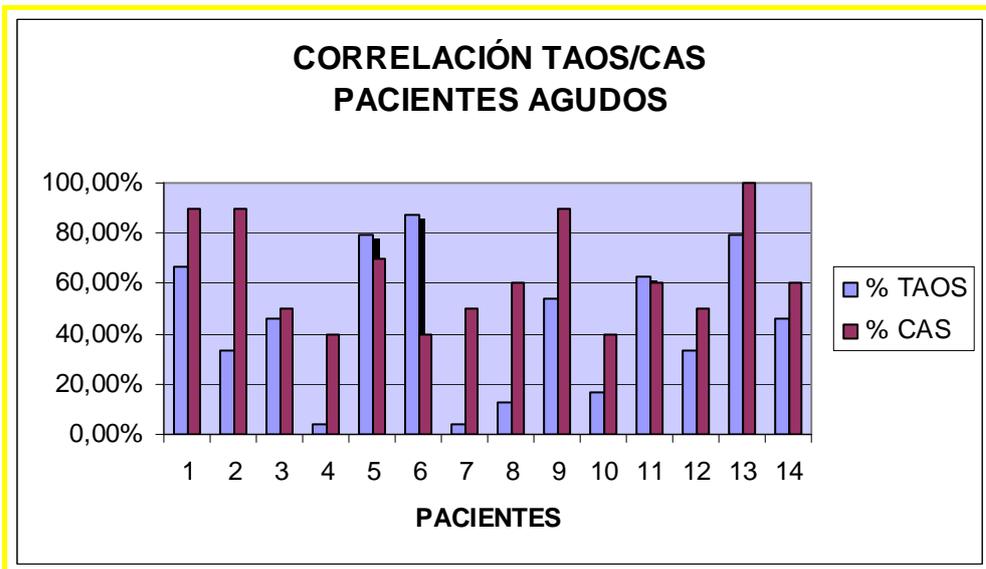
Por tanto, podemos comprobar una asociación entre ambas escalas de valoración clínica que es más evidente en los pacientes agudos, y se hace menos intensa en aquellos casos crónicos, donde la escala TAOS sigue manteniendo una correlación con los niveles de TSI, pero en cambio, la escala CAS se separa de dicha correlación.

En las siguientes tablas representamos la asociación entre ambos índice de valoración, TAOS y CAS:

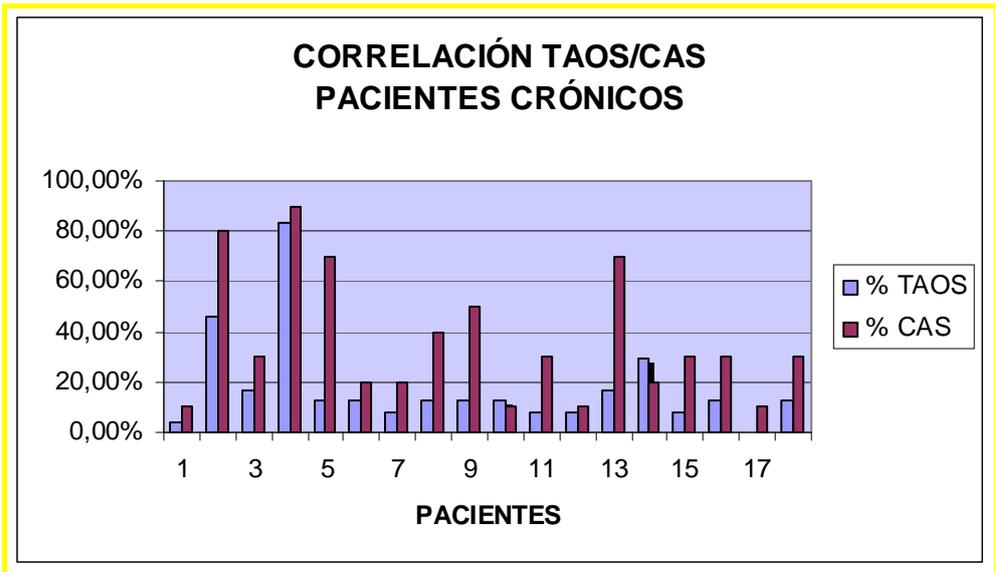
Fig. 68



Correlación entre CAS y TAOS en la muestra global.



Obsérvese la gran correlación existente entre ambas variables en los pacientes agudos.



Asociación entre las variables en pacientes crónicos activos e inactivos.

Como síntesis de los resultados expuestos en este apartado, existe una asociación estadísticamente significativa entre los valores obtenidos empleando la escala TAOS y la obtenida con el índice CAS, y a sí mismo, existe una mayor correlación entre el grado de actividad inmune medido mediante los niveles en suero de TSI y el índice TAOS, con mayores diferencias a favor de este último en los pacientes crónicos, y resultados similares entre TAOS y CAS en cuanto al grupo de agudos se refiere.

14.2.1.5.-OBJETIVO QUINTO

El análisis de este objetivo, será descrito en el apartado correspondiente a la discusión, donde se integrarán todos los resultados previos para dar respuesta al mismo.

14.2.2.-DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

En cuanto al análisis de los datos epidemiológicos y clínicos obtenidos en el estudio descriptivo de la muestra, planteamos como punto de interés el conocimiento de la significación estadística en los resultados obtenidos en cuanto al grado de actividad inflamatoria medido mediante el índice CAS.

14.2.2.1.- SEXO Y ANTECEDENTES FAMILIARES

En el estudio del comportamiento de la actividad inflamatoria en cuanto a sexos y antecedentes familiares, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (*Kruskal-Wallis*, $p>0,69$ y $p>0,46$ respectivamente). El tratamiento con radioyodo o la tiroidectomía tampoco ofrecen diferencias estadísticamente significativas (*Kruskal-Wallis* $p>0,05$).

14.2.2.2.-TABACO

En cuanto al consumo de tabaco, el porcentaje de pacientes fumadores respecto al de no fumadores es mayor (59,3% fuman), por lo que la orbitopatía tiroidea, en este estudio es más frecuente entre los fumadores aunque sin significación estadística (*Kruskal-Wallis*, $p>0,05$).

14.2.3.- DATOS CLÍNICOS

14.2.3.1.- EXOFTALMOS

En primer lugar veremos la relación entre el grado de actividad inflamatoria y el grado de exoftalmos. Comprobamos una correlación positiva al analizar toda la muestra en conjunto ($r=0,26$ *Rho Spearman* $p=0,14$) no estadísticamente significativa.

Estos valores alcanzan el grado de significación estadística en el grupo de pacientes agudos con un índice de correlación *kappa* de 0,62 ($p=0,01$ *Spearman*).

Por tanto, el grado de exoftalmos es un buen marcador de la actividad de la enfermedad orbitaria, más aún en aquellos pacientes agudos.

14.2.3.2.-RETROPULSIÓN OCULAR

La resistencia a la retropulsión ocular, estudiada en sus distintos subgrupos según sea normal, leve, moderada o severa muestra que las diferencias en cuanto a su intensidad se correlacionan de forma estadísticamente significativa con el grado de actividad inflamatoria medida mediante el índice CAS (*Kruskal-Wallis*, $p=0,02$).

Por ello, el grado de resistencia encontrada en la exploración orbitaria nos indica el grado de actividad inflamatoria orbitaria.

14.2.3.3.-ALTERACIÓN DE LA MOTILIDAD OCULAR

La alteración de la motilidad encontrada en los pacientes y su correlación con el grado de inflamación señala diferencias en los distintos grupos (motilidad normal, alteración leve, moderada y severa) en función del grado de actividad inmune-inflamatoria estadísticamente significativas (*Kruskal-Wallis*, $p=0,03$) sin diferencias entre los distintos grupos.

Esto significa que, el grado de pérdida de la motilidad extraocular encontrado en la exploración orbitaria, indica el grado de inflamación y la gravedad de la orbitopatía.

14.2.3.4.- ALTERACIONES CORNEALES

La presencia de lesiones corneales muestra una relación significativa a nivel estadístico con la actividad inflamatoria en el grupo de pacientes activos de forma crónica (*Kruskal-Wallis* $p=0,04$).

No obstante, este resultado debe ser tomado con cautela ya que, teniendo en cuenta que algunos signos referentes a la superficie ocular usados en el cálculo del índice CAS pueden ser la expresión de una hiperemia del segmento anterior ocular secundario a una queratitis de cualquier etiología.

14.2.3.5.-NEUROPATÍA ÓPTICA

La muestra sobre la que se ha realizado este estudio, incluye 3 casos de neuropatía óptica. El índice CAS en todos ellos es elevado, con cifras de 4,7 y 10 puntos.

De ellos, el de menor puntuación es un caso de neuropatía óptica en resolución tras pulsos de radioterapia con buena respuesta terapéutica, y los dos restantes son casos agudos con clínica orbitaria muy florida.

Por tanto, es clara la relación entre neuropatía óptica y un valor elevado del índice CAS aunque, por el escaso número de pacientes con neuropatía, no se alcanza valor estadístico.

14.2.3.6.-OTROS

La retracción palpebral, el lagrimeo o las alteraciones en la presión intraocular, son signos inespecíficos que no guardan relación con el grado de actividad en la orbitopatía tiroidea.

15.- DISCUSIÓN

15.1.- RESULTADOS EPIDEMIOLÓGICOS

En la orbitopatía tiroidea, existe un claro predominio del sexo femenino, y hábito tabáquico, suponiendo estos factores de riesgo de la enfermedad orbitaria conocidos.

Como ya sabemos el factor modificable más importante asociado a la aparición de orbitopatía tiroidea es el consumo de tabaco. El consumo de tabaco, se asocia no sólo a la aparición de orbitopatía tiroidea, sino a la gravedad de la misma y a la respuesta al tratamiento esteroideo que es más lenta y menor (10,209,212,213).

En nuestro estudio, un 31,25% (uno de cada 3 pacientes) habían sido sometidos a algún tipo de tratamiento ablativo sobre la glándula tiroidea (12,5% tratados con radioyodo y 18,7% sometidos a tiroidectomía) previamente a la aparición de la orbitopatía tiroidea, riesgo de aparición de orbitopatía tiroidea tras la aplicación de terapias tiroideo-ablativas sobre un paciente que previamente no presentaba afectación orbitaria.

15.2.- ETIOPATOGENIA DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA

En la enfermedad de Graves, el principal antígeno diana tiroideo y conductor de todo el proceso inmunológico es el receptor de TSH (37,38,44,46,47,49,50,189), aunque existen muchos otros antígenos diana secundarios del proceso, como determinados receptores de membrana, antígenos microsomales del tirocito, citoquinas o proteínas solubles que han demostrado su relación en el proceso autoinmune. (35,37,38,44,55,57,60,62,63,64,65,66,67,68...)

Además de ser expresado en la glándula tiroides, en pacientes con orbitopatía tiroidea, el receptor de hormona tirotrópica se puede encontrar en la superficie celular de los fibroblastos modificados situados entre las fibras musculares de los músculos extraoculares orbitarios, y en la grasa dispersa en el tejido conectivo orbital se detecta la presencia de estos receptores.

Aunque esta corriente de investigación encontró algunos detractores (123,211) en sus inicios, es la más aceptada hoy en día.

Atrás quedaron otras hipótesis (44,55,57,58) como las relacionadas con las proteínas G y otros antígenos intracelulares, la mayoría de origen mitocondrial, habiéndose demostrado que su expresión se debe a la liberación de antígenos tras la necrosis celular en el proceso inflamatorio orbitario, que generan en un sistema inmune que ha perdido la capacidad de distinguir antígenos propios de los externos, una gran cantidad de anticuerpos.

No obstante, el interés creciente en investigación acerca de la asociación con determinados mediadores proinflamatorios involucrados en la génesis de la orbitopatía tiroidea, podría llevar a la identificación de otros factores primarios en esta reacción autoinmune.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio apoyan la teoría centrada en los anticuerpos anti-TSH como núcleo de la etiopatogenia de la orbitopatía tiroidea, y por tanto, se suman a los autores citados anteriormente que, han señalado, mediante distintas metodologías, la relación entre estos autoanticuerpos, cruciales en la génesis de la enfermedad tiroidea sistémica, y su reflejo en el ámbito orbitario, como desarrollaremos en el apartado correspondiente al quinto objetivo.

La causa de la expresión de estos receptores, en las células fibroblásticas de pacientes afectos de enfermedad de Graves, si bien su expresión en sanos es casi nula, aún hoy en día sigue siendo una incógnita, aunque sí es conocido el hecho de que la unión de los anticuerpos anti-TSH a su receptor, sería la señal desencadenante de la cascada adipogénica y la sobreexpresión de dichos receptores. (38,53,84,85,86,87,88,89,90)

Aunque, es bien sabido que la orbitopatía tiroidea se asocia más frecuentemente con la enfermedad de Graves, el mecanismo inmunológico por el que esto ocurre permanece desconocido.

Los anticuerpos contra los receptores de hormona tirotrópica, pueden activar a dicho receptor, lo cual produce una activación de la vía del AMP-c, con estimulación del tirocito y la aparición del hipertiroidismo, por su efecto sobre la glándula, y de orbitopatía en la zona orbitaria por inflamación de los tejidos perioculares.

Las células tiroideas son cruciales para la progresión de la enfermedad por la interacción con el sistema inmune a través de la expresión de moléculas inmunológicamente activas como los HLA clase I y II, citoquinas, o moléculas de adhesión. De esta forma, se generan los anticuerpos TSI, que al desplazarse hasta los tejidos orbitarios, encuentran una segunda diana en las células fibroblásticas. (142)

La activación de células T, B y macrófagos, y la activación de la producción de GAG en los fibroblastos mediado por la Il-1, conduce a una acumulación de edema y glucosaminoglicanos en los tejidos y de ello deriva toda la clínica inflamatoria conocida.

(146).

A través de la intercepción de este mecanismo, mediante el bloqueo de los receptores involucrados como los de la somatostatina, la Il-1, o de la respuesta de las células linfocíticas podríamos obtener elementos terapéuticos útiles para combatir la orbitopatía en fase aguda de forma más eficaz.

15.3.-CLASIFICACIÓN DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA

La clasificación y descripción de la tiroidopatía tiroidea es un tema de gran controversia aún hoy en día, ya que no existe ninguna sistemática usada a nivel universal en cuanto al manejo del paciente con orbitopatía tiroidea, lo cual conlleva la imposibilidad de comparar resultados de diferentes estudios así como la ausencia de líneas clínicas y terapéuticas consensuadas en el marco internacional.

1.- Los métodos de clasificación clásicos como el **NOSPECS** (Fig.29) tienden a confundir entre signos de severidad de la enfermedad y signos de actividad inflamatoria o incluso signos de la fase cicatricial con signos de actividad, como hemos visto en el apartado correspondiente.

No obstante, esta escala ha sido ampliamente usada en estudios de orbitopatía tiroidea desde la década de los años 70 hasta hace pocos años. En ella podemos ver cómo habrá pacientes clasificados como estadio 5 por una leve queratitis, por otro lado muy frecuente por la retracción palpebral típica de la enfermedad, otros sin esta queratitis con paresia de algún eje en la motilidad ocular por miopatía con un estadio 4, claramente con peor pronóstico y gravedad.

No obstante, el conocimiento y manejo de esta escala es imprescindible, ya que la gran mayoría de estudios realizados en el pasado sobre la orbitopatía tiroidea, han empleado esta escala, de forma amplia y universal.

Hoy en día, han surgido otras clasificaciones que intentan remediar este problema de cara a clasificar correctamente al paciente con actividad inflamatoria, cuya actitud será completamente distinta a nivel terapéutico, como la clasificación VISA, propuesta por Rootman y col. (191) y la de Dragan y col. (192), algo más complejas de aplicar en comparación con el índice más usado aún hoy en día, el CAS.

En ellas se intenta salvar síntomas que puedan confundir actividad inflamatoria con causas de otra índole.

2.- La escala **TAOS**, propuesta por Dragan y col (192), donde se eliminan aquellos apartados de la escala CAS que se referían al dolor puesto que es un síntoma muy variable y subjetivo por lo que difícil de evaluar.

En un paciente dado, las molestias por fibrosis muscular por un brote antiguo de miopatía se pueden asemejar al dolor inflamatorio de la fase activa y conducirnos a error.

No obstante, incluye la valoración de ambos párpados, superior e inferior por separado, así como el grado de inflamación según altere en mayor o menor medida la anatomía superficial periorbitaria.

Así mismo, añade en la valoración del paciente, la variabilidad de los síntomas inflamatorios a lo largo del día, un hecho éste, muy relacionado con la situación inflamatoria activa, según nuestra experiencia clínica.

También nos parece muy ventajoso, valorar únicamente los cambios percibidos en los tres síntomas cardinales de la orbitopatía tiroidea (alteración en la motilidad, proptosis y neuropatía) y no su estado puntual en el momento de la exploración.

De esta forma, se evita la valoración de signos residuales y estables en el tiempo como parte de la actividad inflamatoria, como ocurre en el índice NOSPECS.

Sin embargo, a la hora de valorar un paciente de acuerdo con esta escala, resulta algo difícil precisar el grado de inflamación palpebral ya que, la distancia entre un edema de puntuación 1 y otro de puntuación 2 se basa en el criterio subjetivo del examinador al inclinarse por “pliegue palpebral normal o algo distorsionado”.

Otro aspecto de crítica hacia esta escala, es que no establece los límites entre activo e inactivo sino que indica un rango de puntuación, en la que a mayor puntuación habrá mayor actividad.

En nuestro estudio, hemos analizado las ventajas o desventajas de esta escala clínica, cuyos resultados desarrollamos en el apartado correspondiente al objetivo cuarto.

3.- La escala VISA propuesta por Rootman y col. (191), se trata de una escala de difícil aplicación y engorrosa, poco económica en términos de tiempo empleado, y que aporta poco en realidad en comparación con la escala CAS u otras.

En ella se incluye un signo, el equivalente a la “A” de VISA, la retracción palpebral, que desde nuestro punto de vista, no refleja actividad inflamatoria puesto que se puede encontrar también en aquellos pacientes crónicos e inactivos de forma permanente por la fibrosis del músculo de Müller tras el brote agudo.

Además, el apartado correspondiente a la Inflamación, es en realidad la aplicación del índice CAS de Mourits y el correspondiente a “S” o estrabismo, puntúa la restricción de la motilidad sin tener en cuenta si ésta es por inflamación aguda de los músculos extraoculares o por fibrosis residual postinflamatoria.

En ninguna de las dos escalas que se proponen, la clasificación VISA de Rootman y col. así como la de Dragan y col. o TAOS, se realiza un estudio comparativo sobre la eficacia o ventajas prácticas que puedan presentar en la valoración de la actividad inflamatoria, en comparación con los ya aceptados y ya establecidos históricamente (NOSPECS y CAS), por lo que desconocemos si aportan algo novedoso o ventajas en el manejo del paciente tiroideo.

La escala VISA, desde nuestro punto de vista es, en realidad una integración de síntomas y signos adosados a la escala CAS, por lo que no difiere en absoluto de esta en la práctica clínica.

En nuestro estudio, comparamos el índice CAS con el propuesto por Dragan y col. (TAOS) a través de su correlación con los niveles de anticuerpos TSI en suero, cuyos resultados veremos más adelante.

4.- La escala CAS de Mourits y col ⁽¹⁰⁾, presenta las ventajas de su fácil y rápida aplicación, con signos inflamatorios claros (edema palpebral, quemosis y otros). Incluye la inyección caruncular que, en nuestra experiencia, es muy característica y específica de los pacientes agudos, observándose como un engrosamiento de la misma con resalte del pliegue semilunar, y por tanto útil en la valoración inflamatoria.

No obstante, no incluye en la valoración del paciente el grado de inflamación, de manera que se califica con un punto, tanto a un paciente con signos leves de redundancia palpebral y eritema, como a otro paciente con párpado desestructurado que ha perdido incluso su arruga característica.

Además, existen casos donde puntuamos el edema residual leve palpebral, que se establece de manera indefinida, por alteración circulatoria venosa o linfática, como un signo inflamatorio, lo cual nos lleva a error.

Pero si tenemos en cuenta, que este síntoma no se modifica a lo largo del día de forma clara, veremos que no guarda relación con la inflamación activa sino con sus secuelas postinflamatorias.

En cuanto a otros síntomas, como el dolor referido detrás del ojo es un elemento de valoración útil, ya que, ningún paciente inactivo de nuestra muestra lo refirió, y sí aquellos con orbitopatía activa.

Más controvertido es, la valoración del dolor con los movimientos oculares, ya que estos pueden provocar molestias referidas como dolor en algunos pacientes inactivos por la intensa fibrosis muscular.

Consideramos más específico en la valoración del dolor muscular extraocular, el empleo de la “incomodidad asociada a los movimientos oculares con sensación de mareo en la mirada extrema en algún eje visual” como criterio sintomático, que la mayoría de los casos severos transmiten al clínico.

En resumen, esta escala valora de manera muy grosera la inflamación orbitaria, y no valora los detalles de algunos síntomas y signos, que son más específicos de actividad inflamatoria en sí que el propio síntoma, es decir, su variabilidad en el tiempo, por lo que , en casos de actividad leve, puede no ser útil como criterio evaluador.

15.4.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ORBITOPATÍA

TIROIDEA

La clínica de la orbitopatía tiroidea (28,42,45,55,125,127,129,180,182,183,194,195) se divide en signos y síntomas en relación a los tejidos blandos como son inflamación e infiltración (aspectos inflamatorios), en relación con la miopatía, la compresión apical (afectación visual) y las anormalidades de la posición del globo ocular y los párpados.

El signo que más frecuentemente que hemos encontrado es la **retracción palpebral** (96,8%), pero éste no es buen indicador de actividad inflamatoria al estar influido no sólo con un aumento del tono simpático en el músculo de Müller en fase aguda sino con el proceso de fibrosis y retracción muscular residual.

Las **alteraciones en la motilidad**, son consecuencia directa de la inflamación de los vientres musculares de los músculos extraoculares y responsables del síntoma más incapacitante de la orbitopatía, la diplopia o visión doble.

En nuestra muestra, demostramos la correlación estadísticamente significativa entre el grado de afectación en la motilidad y la actividad inflamatoria orbitaria, por lo que la valoración de alteraciones en la motilidad ocular es un buen indicador de actividad inflamatoria en la orbitopatía tiroidea y por tanto su evaluación es útil en el seguimiento del curso clínico del brote orbitario.

La resistencia que ofrece la órbita a **la retropulsión ocular** en nuestro estudio presenta una correlación estadísticamente significativa con el grado de inflamación orbitaria.

Es otro signo que indica la existencia de actividad orbitaria y la gravedad de la misma.

La **retracción palpebral**, el **lagrimeo** o las alteraciones en **la presión intraocular**, son signos inespecíficos que no guardan relación con el grado de actividad en la orbitopatía tiroidea.

En nuestro estudio encontramos 3 casos de **neuropatía compresiva**, de los cuales 2 eran pacientes que presentaban la neuropatía en el momento del inicio de la enfermedad y uno de ellos la presentaba tras más de un año del debut de la orbitopatía.

Existe una correlación entre el grado de inflamación orbitaria (CAS con puntuación elevada) y la neuropatía en estos pacientes pero no se puede confirmar estadísticamente por escaso número de pacientes con neuropatía óptica en cualquier muestra de pacientes tiroideos.

Tengamos en cuenta que, sólo un 3-5% de las orbitopatías desarrolla una neuropatía óptica, que la prevalencia de orbitopatía entre los pacientes con enfermedad de Graves es del 40-50% y que la prevalencia global de la enfermedad tiroidea es de 1/10.000 mujeres y 1/50.000 hombres, hablamos de un proceso muy infrecuente entre la población general y lo que hace difícil recopilar un mayor número de casos. (1,2)

En resumen, hemos encontrado tres **marcadores clínicos de actividad orbitaria** (signos clínicos que indican orbitopatía activa y se correlacionan con su intensidad):

- El grado de **alteración de la motilidad** en todos los pacientes.
- La resistencia a la **retropulsión ocular** en todos los pacientes.
- El grado de **exoftalmos** orbitario en pacientes agudos.

15.5.-TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LA ORBITOPATÍA

TIROIDEA

En la actualidad, la base de este diagnóstico es la clínica, quedando las pruebas complementarias relegadas a un segundo plano, como apoyo en determinadas situaciones (casos atípicos, dudas diagnósticas, ausencia de antecedentes de enfermedad tiroidea conocida, sospecha de tumor orbitario o planificación quirúrgica).

(5,7,84,120,121,122)

La ausencia de elementos objetivos, en los que basar nuestra decisión clínica y terapéutica, conduce a un excesivo consumo de técnicas de imagen en estos pacientes, innecesario en algunos casos, que suponen un gasto excesivo para el sistema nacional de salud.

Estas pruebas complementarias, pueden ser evitadas en pacientes con clínica orbitaria típica, en ausencia de signos o síntomas que hagan pensar en alguna de las complicaciones del cuadro clínico en la órbita (neuropatía óptica) y si existen antecedentes de enfermedad tiroidea conocida.

De acuerdo con los resultados obtenidos, en el caso de pacientes con clínica aguda típica orbitaria (inicio bilateral de molestias oculares, proptosis, retracción palpebral, lagrimeo, enrojecimiento etc.), con enfermedad tiroidea conocida y sin signos de alarma (pérdida de agudeza visual o alteraciones en el fondo de ojo), no sería necesario la realización de pruebas de imagen, costosas y que suponen un inconveniente para el paciente.

El empleo del TC helicoidal es más ventajoso en la valoración del marco óseo orbitario en la planificación prequirúrgica o para una valoración rápida en el ámbito de urgencias. (61,96,140,141,142)

El empleo de la RMN, es más ventajoso en la valoración de la afectación muscular extraocular, de infiltración del ápex orbitario, partes blandas o el nervio óptico.

(96,120,122,148,151,209)

En estos casos descritos, podríamos realizar una valoración clínica usando el índice CAS o TAOS, apoyándonos, en los niveles de TSI para la valoración inicial y la respuesta al tratamiento

Existe una falta de consenso en cuanto a cuál es el grupo muscular más frecuentemente afectado en la orbitopatía tiroidea: si bien, la mayoría de publicaciones indica que es el inferior (132,143,144,145), en otras publicaciones es el medial y en otras el superior. (96,132)

Destaca en cuanto a rigor científico, el trabajo presentado por el *European Journal of Endocrinology* por Khaly GJ y col 2.001 (145), donde se encuentra en la serie de casos de mayor tamaño encontrada en nuestras fuentes (116 pacientes), el predominio del grupo muscular inferior (77%) seguido del grupo superior (51%).

Esta situación de disparidad de resultados traduce la falta de consenso en cuanto a los protocolos radiológicos usados en la orbitopatía tiroidea.

Se obtienen distintas mediciones musculares según empleemos cortes axiales, coronales o sagitales, y si consideramos la medición del músculo elevador del párpado superior conjuntamente con el músculo recto superior, como se lleva a cabo en algún trabajo (36), así como en el llevado a cabo por nosotros.

15.6.- TRATAMIENTO DE LA ORBITOPATÍA TIROIDEA

El tratamiento médico (121,154,159) de la orbitopatía tiroidea se basa en el empleo de corticosteroides en las fases activas junto al abandono del hábito tabáquico:

-Casos leves: corticoides orales: Prednisona 40-60 mgr/día 7-10 días y pauta descendente durante 2 meses. Beta-bloqueantes si retracción palpebral.

-Casos moderados-severos: Prednisona 80-120 mgr/día 10 días y pauta descendente un mes más dosis residual 2-3 meses. Alternativa: pulsos I.V. de metilprednisolona 100-150 mgr/día en 3 días seguidos o alternos cada mes.

-Casos severos con neuropatía: Pulsos I.V. asociado a radioterapia externa, 20 Gy (efectos secundarios: cataratas, radiodermatitis, fibrosis) en unas 8-10 sesiones y/o descompresión orbitaria.

Como tratamientos alternativos se pueden emplear los análogos de la Somatostatina (81,82,83), como el octreótido o el lanreótido, con resultados discretos, en pacientes con Gammagrafía isotópica orbitaria hipercaptante.

En casos de córticorresistencia o como ahorradores de corticoides, se pueden emplear fármacos inmunosupresores como en Metotrexato (20mgr/semana), Ciclofosfamida (2mgr/kg/día) o la Ciclosporina (3-5mgr/Kg/día). (2)

En el terreno quirúrgico, la cirugía descompresiva es el tratamiento de elección. La técnica más apoyada en la actualidad es la propuesta por Paridiens y col. (154,159), llamada *swinging eyelid orbitotomy* u orbitotomía transconjuntival inferior con descompresión de paredes medial, suelo orbitario, y lateral.

Esta técnica es la de elección en el caso de neuropatía óptica compresiva.

Otras técnicas empleadas son la orbitotomía transcaruncular (82,83), orbitotomía lateral de Kronlein (158), endoscópica transnasal o transmaxilar (162,163,164), y en casos severos el abordaje transcraneal (172,173), o coronal (169), con escasas ventajas con respecto a la técnica de Paridaens y col.

Tras la cirugía orbitaria se procederá a realizar la reparación de las retracciones palpebrales, y la cirugía de estrabismo.

15.7.- DISCUSIÓN SOBRE LOS OBJETIVOS

15.7.1.- OBJETIVO PRIMERO

En nuestro estudio se confirma la correlación positiva entre el índice CAS y los niveles de TSI ($r=0,26$ $p=0,15$) pero teniendo en cuenta que en nuestra muestra no sólo incluimos a pacientes agudos sino también a pacientes crónicos e inactivos.

En otros estudios (10,38,53,192), centrados en pacientes agudos, encontramos unos índices de correlación entre las dos variables, de aproximadamente 0,50.

En nuestros datos, en el subgrupo de pacientes agudos se alcanza un grado de cuasi-significación estadística con un índice de correlación muy elevado, de 0,50 ($p=0,06$) entre las dos variables, que coincide con los obtenidos en los estudios mencionados.

Por tanto, podemos demostrar que la determinación de los niveles de TSI es útil como marcador de actividad inflamatoria orbitaria en pacientes agudos, pero en los crónicos, se pierde fuerza de asociación en estos últimos (más de un año de evolución).

Por esto, la información obtenida mediante el uso de niveles de TSI en suero junto con el índice CAS, nos sirve para cuantificar la gravedad y actividad de cada paciente y vigilar su evolución.

Por tanto, basándonos en los resultados obtenidos mediante el índice CAS, en pacientes agudos podemos emplear los niveles de TSI, para cuantificar el grado de actividad inflamatoria-inmunológica en cada momento.

Sin embargo, en pacientes crónicos, siempre de acuerdo con lo obtenido con el índice CAS, no podemos apoyarnos en los niveles de TSI, ya que no existe correlación entre ambas variables.

Aunque, si aceptamos la hipótesis etiopatogénica que gira en torno a los autoanticuerpos TSI, no hay ningún motivo por el que, en estos pacientes crónicamente activos, la relación entre inflamación orbitaria y actividad inmune difiera de la vista en los casos agudos.

Por tanto, en los pacientes crónicos, no se puede verificar la asociación entre estas dos variables, CAS y TSI, porque la escala CAS, valora de manera grosera y poco precisa la intensidad de cada uno de los signos y síntomas así como su variabilidad o estabilidad a lo largo del tiempo, relacionado esto último con inflamación activa. De esta manera, en pacientes crónicos, con grados leves de actividad, no es válida para detectar ésta por su falta de sensibilidad y precisión.

15.7.2.- OBJETIVO SEGUNDO

Intentamos demostrar la relación entre, la actividad inflamatoria medida mediante el índice CAS y la afectación muscular orbitaria, eje del proceso orbitario, esto es, dar contestación a la siguiente pregunta: ¿es el grado de inflamación verificada en la exploración clínica similar al grado de afectación muscular extraocular orbitaria?

En caso de ser así, obtendríamos una aproximación a la gravedad de la miopatía, valorando los signos externos periorbitarios, con lo que prescindiríamos del uso de técnicas de imagen en algunos casos.

Existe un trabajo que data de 1.990 ⁽⁷⁵⁾, donde se demuestra en laboratorio la relación entre los niveles de anticuerpos en suero contra los antígenos del músculo extraocular (EOMAb) y el engrosamiento muscular extraocular medido mediante TC.

Boschi y col ⁽³⁸⁾, verifica la relación entre el aumento del número de receptores en los tejidos orbitarios con orbitopatía activa y los niveles en suero de TSI medidos mediante Radioinmunoensayo.

De este estudio cabe pensar que, si la causa de la inflamación muscular está en relación con la reacción antígeno-anticuerpo que se produce al unirse el autoanticuerpo TSI con los receptores de TSH, sobreexpresados en las membranas de los fibroblastos modificados, existirá una correlación entre los niveles de TSI en suero y el engrosamiento muscular inflamatorio, la consecuencia de dicha inflamación de origen inmune.

Así lo demuestran estudios como el llevado a cabo por Kvetny J y col ⁽¹⁴⁵⁾ donde determinan una correlación entre el grosor muscular medido mediante RMN orbitaria y los niveles medidos en suero de TSI así como con el índice CAS y la proptosis en una muestra pequeña de 15 pacientes.

Nuestros resultados demuestran la correlación entre la actividad clínica medida mediante el índice CAS, y el grosor en el subgrupo de pacientes agudos con un índice de correlación alto, de 0,34 ($p > 0,05$) que demuestra que en estos pacientes el grado de miopatía la actividad inflamatoria medida mediante el índice CAS se correlacionan.

Por tanto, en estos pacientes, obtendremos una aproximación clínica mediante la exploración de los signos externos orbitarios al grado de miopatía, ayudado por otros signos como la alteración de la motilidad extraocular, con lo que prescindiremos del uso de pruebas, de imagen costosas para el sistema sanitario en los casos con clínica típica y sin sospecha de complicaciones neurológicas.

No obstante, en aquellos casos crónicos, siempre atendiendo a los resultados obtenidos empleando el índice CAS, esta conclusión no se verifica, por lo que en ellos, los signos clínicos no presentan asociación con el grado de miopatía o del resto de signos orbitarios, probablemente debido a que esta escale, como hemos mencionado, no es válida para la valoración de estos pacientes.

15.7.3.- OBJETIVO TERCERO

Lo expuesto en el objetivo segundo (38,75,146), conlleva a pensar que, si existe una correlación entre la actividad inflamatoria a nivel clínico (índice CAS o TAOS), y la actividad inmune medida en suero mediante los niveles de TSI, al ser el origen de la reacción la unión de estos anticuerpos con sus antígenos en las células fibroblásticas en el espesor muscular, se debe encontrar una asociación entre dichos niveles de TSI medidos y el engrosamiento muscular, fruto de la actividad inmunológica-inflamatoria.

Los únicos artículos encontrados en fuentes electrónicas (Pubmed), que relaciona estos dos parámetros es el realizado por Boschi y col. (38) y el de Kventy y col (145).

En el primero se habla de la asociación entre la concentración de receptores de TSH en los músculos extraoculares y los niveles de TSI en suero, encontrando una relación intensa entre ambas variables, pero no menciona que esa concentración de receptores de TSH en el músculo, se traduzca en un engrosamiento proporcional del músculo extraocular.

En el segundo estudio, se compara en un grupo de 15 pacientes con inicio de la orbitopatía tiroidea, el grado de correlación entre los niveles de TSI en suero detectados, el índice CAS, y el engrosamiento muscular medido mediante RMN.

Se obtuvo la conclusión lógica de que todas estas variables se correlacionan entre sí, y por tanto los niveles de TSI son un buen marcador del grado de miopatía.

En nuestro estudio, no encontramos una relación entre ambas variables (TSI-engrosamiento global muscular), empleando el TC helicoidal multicorte.

La explicación a dicho resultado, desde nuestro punto de vista, puede atender a varias causas.

En primer lugar a la infravaloración del grosor muscular extraocular que se produce en el TC de órbitas en comparación con la RMN y la mayor exposición a artefactos en la imagen que se encuentran, y en segundo lugar, por el empleo de un protocolo radiológico en nuestro estudio que, empleando cortes axiales únicamente, no consigue valorar de manera precisa, el engrosamiento muscular, sobre todo de los músculos rectos verticales.

Por esto, desaconsejamos el empleo de cortes axiales en la valoración de la miopatía tiroidea, así como aconsejamos el uso de la RMN con cortes coronales para la valoración de todos los grupos musculares, en el paciente tiroideo, evitando el empleo del TC helicoidal en los casos en los que se necesite una valoración exacta y precisa de la afectación miopática.

15.7.4.- OBJETIVO CUARTO

Desde que Dragan y col. (192), hiciera pública su clasificación del paciente con orbitopatía tiroidea, no hemos encontrado ninguna publicación que se interese en verificar la utilidad, ventajas o desventajas de esta escala en relación con las ya existentes.

Nosotros creemos necesario evaluar esta clasificación, mediante su comparación con el índice de Mourits (10), el más aceptado en la actualidad.

El estudio de Dragan, muestra un índice de correlación de 0,26 ($p=0,001$) entre el índice TAOS y los niveles de TSI en suero de pacientes agudos con enfermedad orbitaria excluyendo aquellos con curso crónico. Se trata de un coeficiente débil de asociación como podemos comprobar.

Nuestros resultados, empleando el índice CAS, en el grupo de pacientes agudos presenta una mayor fuerza de asociación entre las dos variables ($r=0,50$ $p=0,06$).

Por ello, teniendo en cuenta las bases que Kventy y Boschi (66,12) establecen, el índice que presente mayor fuerza de asociación con los niveles de TSI, será más útil para la valoración clínica de dicha actividad inflamatoria en la órbita, por tanto, éste sería el índice CAS.

No obstante, Dragan no valora aquellos pacientes crónicos que aún mantienen cierta actividad inflamatoria a pesar de los tratamientos aplicados. Como hemos visto, en nuestro estudio existe una asociación entre los niveles de TSI y la actividad clínica medida mediante el índice CAS, en estos pacientes aunque más débil que en los agudos ($r=0,2$ $p>0,05$), por lo que no es un buen marcador de actividad en estos pacientes crónicos, si bien desconocemos la utilidad de la escala TAOS en estos pacientes.

Para evaluar la utilidad de la escala TAOS, en comparación con el índice CAS, nos hemos basado en dos puntos:

En primer lugar, dado que la escala CAS es aceptada a nivel internacional en la valoración del paciente con orbitopatía tiroidea, hemos comparado las puntuaciones obtenidas en la evaluación clínica de los pacientes, empleando ambos índices, y comparamos la correlación entre los resultados.

Y en segundo lugar, ya que hemos establecido que los niveles de TSI medidos en suero, son un buen marcador de actividad inflamatoria orbitaria en el paciente tiroideo, estudiamos la correlación entre los niveles de TSI y la puntuación obtenida mediante la escala TAOS.

Los resultados muestran una fuerte asociación, estadísticamente significativa entre el índice CAS y TAOS en toda la muestra (*Spearman*, $r=0,68$ $p<0,001$), más intensa en los pacientes agudos (*Spearman*, $r=0,78$ $p=0,0008$).

Esto significa que, el empleo indistinto de una u otra escala en el paciente agudo, conduce a resultados similares, y por lo tanto ambas son válidas. No obstante, en el paciente crónico con o sin actividad, ambas escalas se comportan de distinta manera, por lo que obtendremos distintos resultados con el uso de una u otra.

En cuanto al segundo aspecto de esta comparación entre escalas, comprobamos que la asociación ente los niveles de TSI en suero y la puntuación TAOS, presenta una correlación más fuerte que la obtenida empleando el índice CAS, en la muestra global (0,44 y 0,26 respectivamente), con significación estadística en los resultados obtenidos.

En el estudio por subgrupos vemos pequeñas diferencias entre ambas escalas en los pacientes agudos, pero en aquellos con curso crónico, el índice TAOS es notablemente superior, con índices de correlación de 0,52 y 0,18 respectivamente a favor de la escala TAOS, en el paciente crónico activo, y de 0,42 y 0,21 respectivamente en el paciente inactivo.

Esto quiere decir que, el índice TAOS se aproxima con mayor eficacia al grado de actividad inmune orbitaria, que el índice CAS en el paciente crónico.

Este hecho puede estar fundamentado en la mayor influencia del proceso de fibrosis de los tejidos orbitarios en el paciente crónico, sobre los resultados obtenidos empleando el índice CAS, por incluir en la valoración clínica el dolor, síntoma engañoso como hemos visto, y no tener en cuenta los cambios en el tiempo de la inflamación de tejidos periorbitarios, síntoma éste más específico de actividad orbitaria, que la presencia estable y mantenida de ciertos grados de inflamación en algunos pacientes crónicos.

En resumen, el empleo de la escala TAOS resulta más engorrosa y subjetiva que el uso del índice CAS en el manejo del paciente tiroideo, pero según nuestros resultados, es un mejor marcador de la actividad inflamatoria e inmune orbitaria en el paciente con orbitopatía tiroidea, siendo las diferencias en comparación con el índice CAS en los casos agudos pequeñas, pero se obtienen grandes diferencias en cuanto a la evaluación del paciente crónico.

Por ello, como conclusión diremos que la escala TAOS, es mejor marcador global del paciente con orbitopatía tiroidea, sobre todo en pacientes crónicos, en comparación con el índice CAS, que por su parte es similar en cuanto a su utilidad en el manejo del paciente agudo.

15.7.5.- OBJETIVO QUINTO

Como señalamos en el objetivo primero, hemos encontrado una asociación entre los niveles medidos en suero de anticuerpos TSI y varias variables en relación con la orbitopatía tiroidea.

En primer lugar, con el grado de inflamación encontrada en la exploración física de los pacientes con orbitopatía tiroidea, que se hace más evidente en aquellos pacientes en el inicio del cuadro inflamatorio, medido a través de las escalas clínicas existentes actualmente.

En segundo lugar, hemos encontrado una asociación entre el grado de inflamación medido a nivel clínico y el grado de engrosamiento muscular, que también se hace más intensa en aquellos pacientes agudos.

Por tanto, vemos como, sobre todo en el paciente agudo, existe un nexo de unión entre inflamación y actividad inmune, mejor valorada con el empleo del índice TAOS, y los anticuerpos anti-TSH respectivamente, por lo que cabe pensar que, el aumento de la actividad autoinmune en torno a los receptores de TSH, que como sabemos existen en los fibroblastos orbitarios en altas concentraciones, tiene como repercusión el incremento en la reacción inflamatoria y destructiva en la órbita.

Desde nuestro punto de vista, la asociación entre la orbitopatía tiroidea y la autoinmunidad mediada por los anticuerpos TSI es clara y evidente, por lo que nuestro estudio apoya la hipótesis que propone a éstos como diana del proceso inmunitario orbitario.

15.7.5.1 MANEJO CLÍNICO-TERAPÉUTICO DEL PACIENTE TIROIDEO

De todo lo expuesto, extraemos su aplicación práctica en el ámbito clínico y terapéutico del paciente con orbitopatía tiroidea y el uso de los niveles de TSI como herramienta útil en la práctica clínica y proponemos la siguiente guía de manejo del paciente con orbitopatía tiroidea aguda:

En el paciente tiroideo conocido que comienza con exoftalmos agudo, debemos, en primer lugar, realizar una evaluación clínica, en busca de:

- Signos atípicos (unilateralidad, rechazo del globo ocular no axial o tumoración palpable), en cuyo caso debemos realizar un estudio de imagen, preferiblemente mediante RMN.
- Signos de neuropatía óptica (pérdida de visión reciente, alteración de la papila del nervio óptico), en cuyo caso debemos realizar un estudio neurooftalmológico mediante test de colores y campo visual.

En cualquier otro caso, procederemos a la valoración del grado de inflamación orbitaria empleando el índice CAS o TAOS en el paciente agudo, y preferentemente el índice TAOS en el paciente crónico (más de un año de evolución).

Con resultados en el índice CAS de 3 puntos o menor, o baja puntuación en el índice TAOS (menor de 3-5), optaremos por medida higiénicas como lubricantes oculares, betabloqueantes orales para tratar la retracción palpebral y otros.

En el caso de que dicha puntuación sea de 4 o más, empleando el índice CAS, o elevada en el caso del índice TAOS (mayor de 5-7), valoraremos la gravedad del cuadro inflamatorio de forma individualizada, teniendo en cuenta los síntomas y signos así

como la rapidez de aparición de los mismos, para optar por tratamiento esteroideo oral o intravenoso. En casos severos o con neuropatía óptica asociada, añadiremos la radioterapia al tratamiento corticosteroideo.

Mediante el control de los niveles de TSI, antes de la instauración del tratamiento, apoyaremos la consideración inicial de la gravedad del brote en el paciente, junto con los datos clínicos.

En el seguimiento de la respuesta terapéutica, valoraremos la evolución del índice CAS o TAOS en cada visita médica (semanalmente salvo en casos leves), junto con la disminución de los títulos de anticuerpos TSI hasta su negativización ($TSI < 1,5-2$).

Como hemos visto, en el paciente agudo esta valoración clínica nos orienta también hacia el grado de afectación muscular extraocular del paciente.

Además, tenemos algunos signos clínicos de actividad, como el grado de exoftalmos en el paciente agudo, así como la alteración en la motilidad o diplopia y la resistencia a la retropulsión ocular en todos los pacientes.

Al no apoyarnos, en las pruebas de imagen, evitamos el retraso en el inicio de la corticoterapia, las molestias que supone para el paciente así como la transmisión de radiación innecesaria en caso de usar el TC para su estudio, sin olvidar el gasto sanitario elevado que supone.

En el paciente crónico (más de un año de evolución), la valoración clínica conduce a confusión, ya que se pueden identificar signos inflamatorios en pacientes que, en realidad sólo presentan edema residual por alteración del retorno venoso por la fibrosis orbitaria o linfático en los párpados.

En estos pacientes se obtiene una mejor valoración del grado de actividad inmune empleando el índice TAOS.

La indicación de pruebas complementarias de imagen, según lo expuesto, sería:

Fig. 70

1.- Enfermedad tiroidea conocida

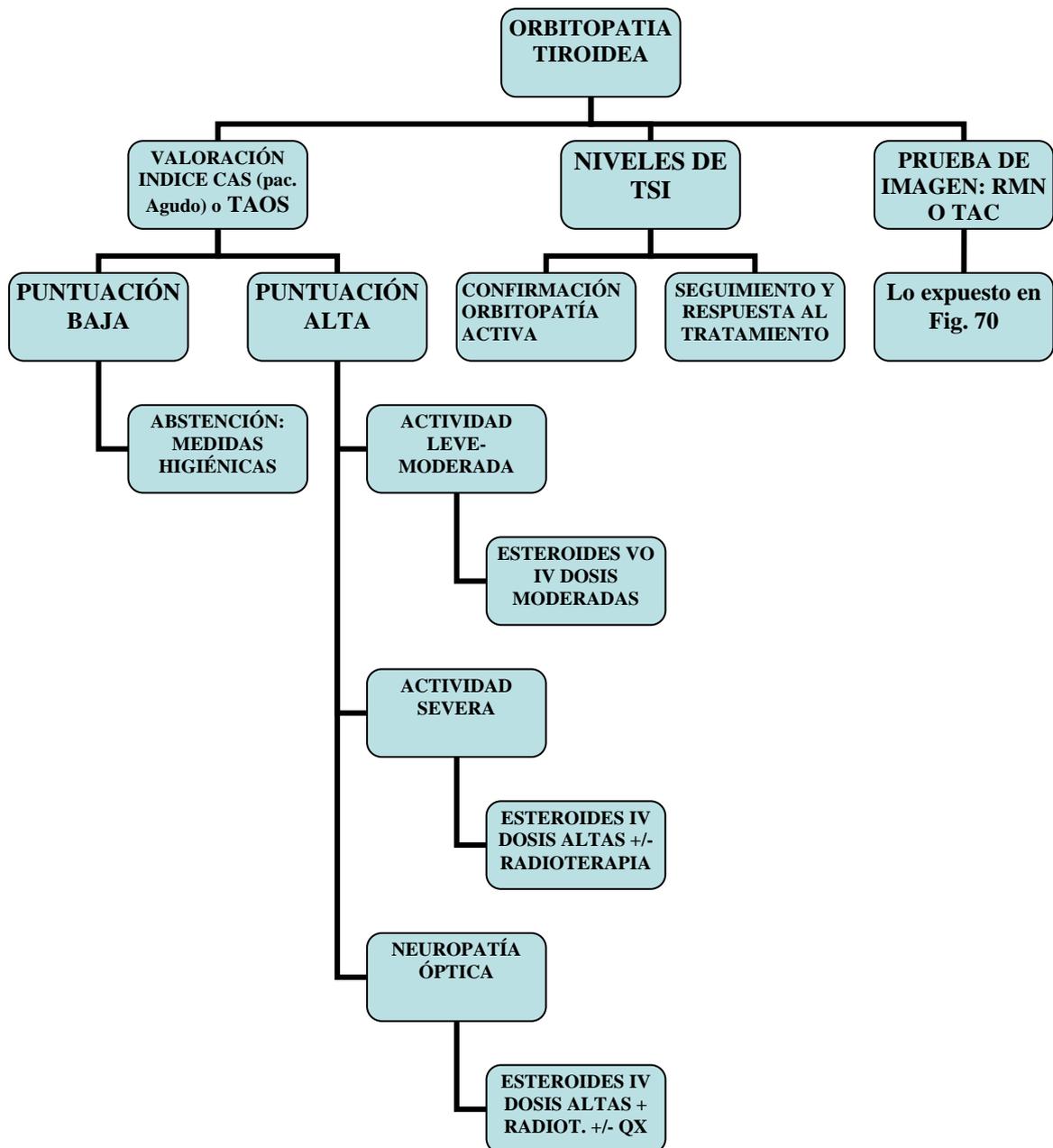
- Clínica atípica: unilaterales o exploración no compatible
- Sospecha de neuropatía óptica: disminución de agudeza visual aguda, alteraciones en papila óptica o test de colores.
- TSI negativos en suero.
- Sospecha de otros procesos como tumores orbitarios: rechazo de globo ocular, lesión detectada en la exploración.
- Sospecha de enfermedad reumatológica: clínica sistémica asociada (respiratoria, articular, renal, y otras)

2.- No enfermedad tiroidea o no conocida

- Perfil tiroideo alterado: acogerse a lo descrito en apartado 1 más estudio endocrinológico.
- Perfil tiroideo normal

En el siguiente cuadro resumimos a modo de protocolo de actuación lo expresado en este capítulo:

Fig. 71

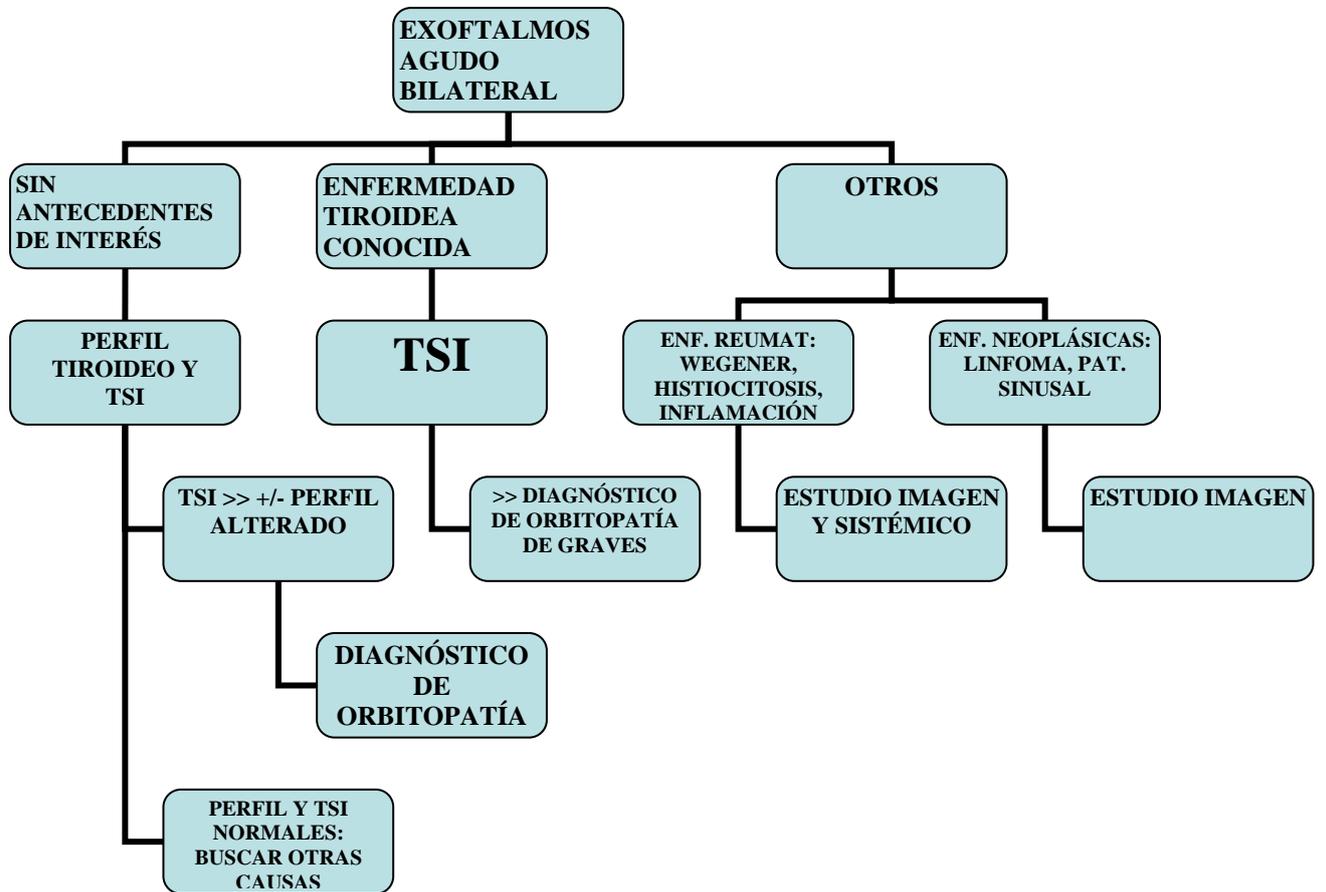


Otro aspecto importante, es la evaluación de paciente con exoftalmos agudo bilateral sin antecedentes tiroideos conocidos. En este paciente, la primera actuación debe ser descartar la existencia de enfermedad tiroidea mediante la obtención de perfil de hormonas tiroideas (TSH, T3, T4), de anticuerpos en relación a la enfermedad de Graves (anti TPO anti TG), y de niveles de TSI en suero.

Si confirmamos la presencia de enfermedad tiroidea, ya sea hipertiroidismo, hipotiroidismo o en situación de eutiroidismo, actuaremos como describimos en el apartado anterior.

En caso de que no sea así, debemos descartar, mediante técnicas de imagen, la existencia de tumores orbitarios bilaterales como el linfoma, o de procesos reumatológicos con afectación orbitaria, como la Mucormicosis, mucocele frontal, fístula carótido-cavernosa, Granulomatosis de Wegener, Sarcoidosis, Amiloidosis o la Histiocitosis. (215,216,217,218,,219,220,222)

Fig. 72



16.- CONCLUSIONES

- 1.-** Nuestro estudio confirma, la hipótesis etiopatogénica basada en los autoanticuerpos generados contra el receptor de TSH (TSI), y su acción periférica en los tejidos orbitarios como causantes de la orbitopatía tiroidea asociada a la enfermedad de Graves-Basedow.

- 2.-** Los niveles de anticuerpos TSI medidos en suero son útiles en la valoración diagnóstica y el seguimiento del paciente con orbitopatía tiroidea, ya que es un buen marcador de actividad inflamatoria.

- 3.-** El índice de actividad clínica CAS es útil como aproximación al grado de afectación muscular extraocular orbitaria en los casos agudos de orbitopatía tiroidea.

- 4.-** El índice de actividad CAS, no es útil en la valoración clínica del paciente con orbitopatía tiroidea crónica o de larga evolución, por lo que su utilidad queda restringida al manejo del paciente agudo.

- 5.-** Los niveles de anticuerpos TSI no han demostrado ser un buen marcador de afectación muscular inflamatoria en la orbitopatía tiroidea, empleando el TC helicoidal.

- 6.-** La escala TAOS es superior a la escala CAS en la valoración global del paciente tiroideo, y la única válida para el manejo del paciente crónico o con orbitopatía de larga evolución.

7.- En el manejo del paciente agudo con orbitopatía tiroidea, el índice CAS presenta similares resultados a los obtenidos con el índice TAOS en el grupo de pacientes agudos.

8.- El grado de limitación de la motilidad extraocular o la resistencia a la retropulsión ocular en todos los pacientes o el grado de exoftalmos en el paciente agudo son marcadores de actividad en la orbitopatía tiroidea.

9.- Existe una fuerte asociación entre orbitopatía tiroidea y su gravedad con el hábito tabáquico, el sexo femenino los factores psicosociales así como el empleo de técnicas ablativas sobre la glándula tiroidea, sobre todo el tratamiento con radioyodo.

10.- El uso de técnicas de imagen, en el manejo del paciente con orbitopatía tiroidea típica y sin sospecha de complicaciones neurológicas o de otro tipo, no es necesario en el caso de pacientes con antecedentes de enfermedad tiroidea conocida, siendo sustituidas éstas por la monitorización de los niveles de anticuerpos TSI en suero.

11.- El empleo de los hallazgos clínicos y de los niveles de anticuerpos TSI en suero en el paciente tiroideo sin evidencia clínica de complicaciones orbitarias, conllevaría un ahorro económico significativo para el sistema nacional de salud, al restringir el uso de técnicas de imagen en estos pacientes.

12.- El uso del TC helicoidal, infravalora el grado de engrosamiento muscular extraocular, sobre todo de los músculos rectos verticales empleando cortes axiales, por lo que se recomienda el empleo de cortes coronales.

13.- El estudio mediante RMN de órbitas es mejor que el uso del TC en la orbitopatía tiroidea, sobre todo en el diagnóstico de la miopatía y la neuropatía óptica por compresión apical.

14.- El empleo de pulsos intravenosos de corticosteroides asociado a radioterapia es la medida más eficaz en el manejo de los casos más severos de orbitopatía y sobre todo, en el caso de la neuropatía óptica, junto con la descompresión orbitaria.

15.- La técnica quirúrgica más empleada y con mejores resultados, en la actualidad es la descompresión transconjuntival inferior de tres paredes (medial, suelo orbitario y lateral).

Por último, proponemos un verdadero abordaje multidisciplinar de esta enfermedad donde se instruyan médicos de Familia y Endocrinólogos, en la identificación de los signos de la orbitopatía tiroidea, con el fin de que estos pacientes sean remitidos al Oftalmólogo en las fases iniciales de la enfermedad.

De esta forma, con un diagnóstico y tratamiento precoz del proceso, se verán reducidas las secuelas orbitarias en número y severidad, viéndose disminuida la morbilidad de esta entidad nosológica orbitaria dentro de la enfermedad sistémica tiroidea.

17.- BIBLIOGRAFÍA

- (1).- Rootman J, Stewart B, Goldberg RA. Diseases of the orbit: a multidisciplinary approach. Lippincott-Raven 2003;169-212
- (2).- Pérez. Moreiras JV, Prada Sánchez MC. Oftalmopatía distiroidea. Libro de texto. Edika Med. Barcelona. 1997
- (3).- Ellis H. Robert Graves: 1796-1852. Br J Hosp Med (Lond).2006;67(6):313
- (4).- Goring HD. Carl Adolph von Basedow on the on the occasion of the 150th anniversary of the day he died. J Dtsch Dermatol Ges. 2004 Nov;2(11):963-7.
- (5).- Adenis JP, Lasudry J. Orbitopathie dysthyroïdienne. Pathologie orbito-palpebrale. Ponencia soc. Francesa de Oftalm. Masson pp. 455-480, 1998.
- (6).- Selva D, Chen C, King G. Late reactivation of thyroid orbitopathy. Clin Experiment Ophthalmol. 2004 Feb;32(1):46-50
- (7).- Perros P, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid eye disease. Thyroid. 1998 May;8(5):423-5.
- (8).- Langmann A, Lindner S. Endocrine orbitopathy-diagnosis. Acta Med Austriaca. 2001;28(4):87-8.
- (9).- Camezind P, Robert PY, Adenis JP. Clinical signs of dysthyroid orbitopathy. J Fr Ophtalmol. 2004 Sep;27(7):810-4.
- (10).- Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Jul;47(1):9-14
- (11).- Gerding MN, Prummel MF, Wiersinga WM. Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. Clin Endocrinol (Oxf). 2000 May;52(5):641-6.
- (12).- Larner AJ: Aleb Hillier Parry (1755-1822): clinician, scientist, friend of Edward Jenner (1749-1823). J Med Biogr 2.005 Nov;13(4):189-94.
- (13).- Weetman AP. Grave's disease 1.835-2.002. Horm Res. 2003;59 Suppl 1:114-8.
- (14).- Taylor S.Graves of Graves' disease, 1796-1853. JR Coll Physicians Lond. 1986 Oct;20(4):298-300.
- (15).- Eastman CJ.Graves' disease 150 years on. Med J Aust.1996 Nov 4;165(9):467-8
- (16).- Meng W. Carl Adolph von Basedow--150th anniversary of his death. Z Arztl Fortbild Qualitatssich. 2004 May;98 Suppl 5:7-12.
- (17).- Kirsten D. The thyroid gland: physiology and pathophysiology. Neonatal Netw. 2000 Dec;19(8):11-26.

- (18).- Teller W, Homoki J. Normal and pathological thyroid gland function in the perinatal period. *Fortschr Med.* 1972 Sep 28;90(27):967-70.
- (19).- Fragu P. The history of science with regard to the thyroid gland (1800-1960) *Ann Endocrinol (Paris)*.1999 Mar;60(1):10-22
- (20).- Becker KL. *Behavioral Endocrinology*. Cambridge, MA. The MIT Press, 1992.
- (21).- Burrow GN. *Thyroid function and disease*. Philadelphia, WB. Saunders Co. 1.989
- (22).- Lennerstrand G, Tian S, Isberg B, Landau Hogbeck I, Bolzani R, Tallstedt L, Schworm H. Magnetic resonance imaging and ultrasound measurements of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy at different stages of the disease. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007 Mar;85(2):192-201
- (23).- Wilson JD, Foster DW. *Williams textbook of Endocrinology*. Philadelphia, WB. Saunders Co. 1992
- (24).- Kourides IA, Gurr JA, Wolf O. The regulation and organization of thyroid stimulating hormone genes. *Recent Prog Horm Res.* 1984;40:79-120.
- (25).-Lachaze A, Thibault O. The transformation of thyroxin in the peripheral tissues from its circulating form of its active sensitizing form. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1952 Jan;146(1-2):50-2.
- (26).- Loos U, Grau R, Keck FS. Peripheral deiodination of thyroxine. Clinical significance of transformation to biologically active and biologically inactive triiodothyronine. *MMW Munch Med Wochenschr.* 1982 Nov 19;124(46):1021-4.
- (27).- Ahren B. Thyroid neuroendocrinology: neural regulation of thyroid hormone secretion. *Endocr Rev.* 1986 May;7(2):149-55
- (28).- Mess B. Changes in trends in research on the neuroendocrine regulation of thyroid function. *Orv Hetil.* 1988 May 15;129(20):1031-9.
- (29).- Power DM, Elias NP, Richardson SJ, Mendes J, Soares CM, Santos CR. Evolution of the thyroid hormone-binding protein, transthyretin. *Gen Comp Endocrinol.* 2000 Sep;119(3):241-55
- (30).- Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med.* 2007 Mar;48(3):379-89.
- (31).- De los Santos ET, Mazzaferri EL. Thyrotoxicosis. Results and risks of current therapy. *Postgrad Med.* 1990 Apr;87(5):277-8, 281-6, 291-4.
- (32).- Yokoyama N, Nagataki S. Pathogenesis of Graves' disease. *Nippon Rinsho.* 1994 Apr;52(4):1110-7.
- (33).- Gossage AA, Munro DS. The pathogenesis of Graves' disease. *Clin Endocrinol Metab.* 1985 May;14(2):299-330.

- (34).- Heufelder AE. Involvement of the orbital fibroblast and TSH receptor in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 1995 Aug;5(4):331-40
- (35).- Pichurin P, Pham N, David CS, Rapoport B, McLachlan SM. HLA-DR3 transgenic mice immunized with adenovirus encoding the thyrotropin receptor: T cell epitopes and functional analysis of the CD40 Graves' polymorphism. *Thyroid*. 2006 Dec;16(12):1221-7
- (36).- Hodge SE, Ban Y, Strug LJ, Greenberg DA, Davies TF, Concepcion ES, Villanueva R, Tomer Y. Possible interaction between HLA-DRbeta1 and thyroglobulin variants in Graves' disease. *Thyroid*. 2006 Apr;16(4):351-5.
- (37).- Gerding MN, Van der Meer JW, et al. Clin Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol (Oxf)*. 2000 Mar; 52(3): 267-71
- (38).- Boschi A, Daumerie Ch, Spiritus M, Beguin C, Senou M, Yuksel D, Duplicy M, Costagliola S, Ludgate M, Many MC. Quantification of cells expressing the thyrotropin receptor in extraocular muscles in thyroid associated orbitopathy. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jun;89(6):724-9
- (39).- Zhang H, Kaur I, Niesel DW, Seetharamaiah GS, Peterson JW, Justement LB, Prabhakar BS, Klimpel GR. Yersinia enterocolitica envelope proteins that are crossreactive with the thyrotropin receptor (TSHR) also have B-cell mitogenic activity. *J Autoimmun*. 1996 Aug;9(4):509-16.
- (40).- Gangi E, Kapatral V, El-Azami El-Idrissi M, Martinez O, Prabhakar BS. Characterization of a recombinant Yersinia enterocolitica lipoprotein; implications for its role in autoimmune response against thyrotropin receptor. *Autoimmunity*. 2004 Sep-Nov;37(6-7):515-20.
- (41).- Daroszewski J, Rybka J, Gamian A. Glycosaminoglycans in the pathogenesis and diagnostics of Graves's ophthalmopathy. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2006;60:370-8.
- (42).- Winsz-Szczotka K, Komosinska-Vassev K, Olczyk K. The metabolism of glycosaminoglycans in the course of Graves' disease. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2006;60:184-91.
- (43).- Salvi M, Vannucchi G, Campi I, Rossi S, Bonara P, Sbrozzi F, Guastella C, Avignone S, Pirola G, Ratiglia R, Beck-Peccoz P. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a

result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol.* 2006 Apr;154(4):511-7.

(44).- Gunji K, Kubota S, Swanson J, Kiljanski J, Bednarczuk T, Wengrowicz S, Salvi M, Wall JR. Role of the eye muscles in thyroid eye disease: identification of the principal autoantigens. *Thyroid.* 1998 Jun;8(6):553-6

(45).- Rees Smith B, SM MC Lachlan and Furmaniak: Autoantibodies to the thyrotropin receptor; *Endocrinology* 1988, 9:106-120

(46).- Shokeir MO, Pudek MR, Katz S, Rootman J, Kendler DL. The relationship of thyrotropin receptor antibody levels to the severity of thyroid orbitopathy. *Clin Biochem.* 1996 Apr;29(2):187-9.

(47).- Shibayama K, Ohyama Y, Yokota Y, Ohtsu S, Takubo N, Matsuura N. Assays for thyroid-stimulating antibodies and thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins in children with Graves' disease. *Endocr J.* 2005 Oct;52(5):505-10.

(48).- Goh SY, Ho SC, Seah LL, Fong KS, Khoo DH. Thyroid autoantibody profiles in ophthalmic dominant and thyroid dominant Graves' disease differ and suggest ophthalmopathy is a multiantigenic disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 May;60(5):600-7.

(49).- Jonas M, Ambroziak U, Nauman J. Correlation between thyroid stimulating immunoglobulins and thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins levels in patients with Graves' disease. *Endokrynol Pol.* 2006 Jan-Feb;57(1):23-30.

(50).- Chen J, Wei RL, He J, Ma XY. In situ expression of thyrotropin receptor in the extraocular muscles of patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2004 Jan;24(1):7-10.

(51).- Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL, Fong KS, Chee SP, Choo CT, Aw SE. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid.* 2000 Dec;10(12):1093-100

(52).- Noh JY, Hamada N, Inoue Y, Abe Y, Ito K, Ito K. Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2000 Sep;10(9):809-13

(53).- Agretti P, De Marco G, De Servi M, Marcocci C, Vitti P, Pinchera A, Tonacchera M. Evidence for protein and mRNA TSHr expression in fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) after adipocytic differentiation. *Eur J Endocrinol.* 2005 May;152(5):777-84

- (54).- Zhang L, Baker G, Janus D, Paddon CA, Fuhrer D, Ludgate M. Biological effects of thyrotropin receptor activation on human orbital preadipocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 Dec;47(12):5197-203.
- (55).- Gunji K, Skolnick C, Bednarczuk T, Benes S, Ackrell BA, Cochran B, Kennerdell JS, Wall JR. Eye muscle antibodies in patients with ocular myasthenia gravis: possible mechanism for eye muscle inflammation in acetylcholine-receptor antibody-negative patients. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998 Jun;87(3):276-81
- (56).- Yamada M, Li AW, West KA, Chang CH, Wall JR. Experimental model for ophthalmopathy in BALB/c and outbred (CD-1) mice genetically immunized with G2s and the thyrotropin receptor. *Autoimmunity.* 2002 Sep;35(6):403-13.
- (57).-Kaspar M, Archibald C, De BA, Li AW, Yamada M, Chang CH, Kahaly G, Wall JR. Eye muscle antibodies and subtype of thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid.* 2002 Mar;12(3):187-91.
- (58).- Kromminga A, Hagel C, Arndt R, Schuppert F. Serological reactivity of recombinant 1D autoantigen and its expression in human thyroid and eye muscle tissue: a possible autoantigenic link in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Aug;83(8):2817-23
- (59).- Kubota S, Gunji K, Stolarski C, Kennerdell JS. Role of eye muscle antibody measurement in diagnosis of thyroid-associated ophthalmopathy: a laboratory update. *Endocr Pract.* 1998 May-Jun;4(3):127-32.
- (60).- Ohkura T, Taniguchi S, Yamada K, Nishio N, Okamura T, Yoshida A, Kamijou K, Fukata S, Kuma K, Inoue Y, Hisatome I. Detection of the novel autoantibody (anti-UACA antibody) in patients with Graves' disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Aug 20;321(2):432-40.enju S, Nishimura Y, Shigemasa C.
- (61).- Suparta, G.B. Focussing Computed Tomography Scanner, *Ph.D. Thesis*, Monash University 1999. Australia
- (62).- Gopinath B, Musselman R, Beard N, El-Kaissi S, Tani J, Adams CL, Wall JR. Antibodies targeting the calcium binding skeletal muscle protein calsequestrin are specific markers of ophthalmopathy and sensitive indicators of ocular myopathy in patients with Graves' disease. *Clin Exp Immunol.* 2006 Jul;145(1):56-62.

- (63).- Yamada K, Senju S, Nakatsura T, Murata Y, Ishihara M, Nakamura S, Ohno S, Negi A, Nishimura Y. Identification of a novel autoantigen UACA in patients with panuveitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Feb 2;280(4):1169-76.
- (64).- Koch M, Veit G, Stricker S, Bhatt P, Kutsch S, Zhou P, Reinders E, Hahn RA, Song R, Burgeson RE, Gerecke DR, Mundlos S, Gordon MK. Expression of type XXIII collagen mRNA and protein. *J Biol Chem.* 2006 Jul 28;281(30):21546-57. Epub 2006 May 25.
- (65).- Banyard J, Bao L, Zetter BR. Type XXIII collagen, a new transmembrane collagen identified in metastatic tumor cells. *J Biol Chem.* 2003 Jun 6;278(23):20989-94. Epub 2003 Mar 18.
- (66).- Maatta M, Vaisanen T, Vaisanen MR, Pihlajaniemi T, Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea.* 2006 May;25(4):448-53.
- (67).- Maatta M, Heljasvaara R, Sormunen R, Pihlajaniemi T, Autio-Harminen H, Tervo T. Differential expression of collagen types XVIII/endostatin and XV in normal, keratoconus, and scarred human corneas. *Cornea.* 2006 Apr;25(3):341-9.
- (68).- De Bellis A, Sansone D, Coronella C, Conte M, Iorio S, Perrino S, Battaglia M, Bellastella G, Wall JR, Bellastella A, Bizzarro A. Serum antibodies to collagen XIII: a further good marker of active Gravesopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jan;62(1):24-9.
- (69).- Cawood TJ, 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 Jan;92(1):59-64. Epub 2006 Oct 17
- (70).- Luo Q, Zhang X. Study on effects of interleukin-1 and their inhibitors for proliferation and hyaluronic acid synthesis of cultured human orbital fibroblasts. *Yan Ke Xue Bao.* 2003 Dec;19(4):232-5.
- (71).- Tayyab M, Ditta A, Malik MA, Khan SW, Chaudhry NA. Significance of thyroid microsomal antibody in Graves' disease. *J Pak Med Assoc.* 1993 Jan;43(1):11-3.
- (72).- Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem.* 2006 May;43(Pt 3):173-83.
- (73).- Trbojevic B, Djurica S. Diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Srp Arh Celok Lek.* 2005 Oct;133 Suppl 1:25-33.

- (74).- Ruf J, Feldt-Rasmussen U, Hegedus L, Ferrand M, Carayon P. Bispecific thyroglobulin and thyroperoxidase autoantibodies in patients with various thyroid and autoimmune diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Nov;79(5):1404-9.
- (75).- Chang TC, Huang KM, Chang TJ, Lin SL. Correlation of orbital computed tomography and antibodies in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990 May;32(5):551-8.
- (76).- Torrens JI, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement. Utility in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001 Jun;30(2):429-67.
- (77).- Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid.* 1999 May;9(5):435-41.
- (78).- Pagano L, Klain M, Pulcrano M, Angellotti G, Pasano F, Salvatore M, Lombardi G, Biondi B. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol.* 2004 Dec;29(4):161-74.
- (79).- Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Hirche H, Quadbeck B, Mann K, Steuhl KP, Esser J, Morgenthaler NG. Clinical results of anti-inflammatory therapy in Graves' ophthalmopathy and association with thyroidal autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Nov;61(5):612-8.
- (80).- Burggasser G, Hurlt I, Hauff W, Lukas J, Greifeneder M, Heydari B, Thaler A, Wedrich A, Virgolini I. Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer ^{99m}Tc-P829 in patients with Graves' disease. *J Nucl Med.* 2003 Oct;44(10):1547-55.
- (81).- Krassas GE, Kaltsas T, Dumas A, Pontikides N, Tolis G. Lanreotide in the treatment of patients with thyroid eye disease. *Eur J Endocrinol.* 1997 Apr;136(4):416-22.
- (82).- Krassas GE. Somatostatin analogues in the treatment of thyroid eye disease. *Thyroid.* 1998 May;8(5):443-5
- (83).- Krassas GE. Somatostatin analogs: a new tool for the management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2004 Mar;27(3):281-7.
- (84).- Boulos PR, Hardy I. Thyroid-associated orbitopathy: a clinicopathologic and therapeutic review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004 Oct;15(5):389-400.
- (85).- Ludgate M, Baker G. Inducing Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2004 Mar;27(3):211-5.
- (86).- Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jul;142(1):147-153.
- (87).- Heufelder AE. Interactions of fibroblasts, adipocytes and immunocompetent cells in the pathogenesis of endocrine ophthalmopathy. *Acta Med Austriaca.* 2001;28(4):89-92.

- (88).- Feldon SE, Park DJ, O'Loughlin CW, Nguyen VT, Landskroner-Eiger S, Chang D, Thatcher TH, Phipps RP. Autologous T-lymphocytes stimulate proliferation of orbital fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Nov;46(11):3913-21.
- (89).- Valyasevi RW, Erickson DZ, Harteneck DA, Dutton CM, Heufelder AE, Jyonouchi SC, Bahn RS. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2557-62
- (90).- R. S. Bahn, C. M. Dutton, N. Natt, W. Joba, C. Spitzweg and A. E. Heufelder Thyrotropin Receptor Expression in Graves' Orbital Adipose/Connective Tissues: Potential Autoantigen in Graves' Ophthalmopathy *Thyroid.* 1998 Feb;8(2);193-6
- (91).- Mizokami T, Salvi M, Wall JR Eye muscle antibodies in Graves' ophthalmopathy: pathogenic or secondary epiphenomenon? *J Endocrinol Invest.* 2004 Mar;27(3):221-9
- (92).- Rosanee W. Valyasevi, Dana Z. Erickson, Debra A. Harteneck, Charyl M. Dutton, Armin E. Heufelder, Soma C. Jyonouchi and Rebecca S. Bahn Differentiation of Human Orbital Preadipocyte Fibroblasts Induces Expression of Functional Thyrotropin Receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jul;84(7):2557-62
- (93).- Balazs C. Graves' orbitopathy. *Orv Hetil.* 2006 Jun 4;147(22):1011-7.
- (94).- Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Marino M, Pinchera A. An update on medical management of Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest.* 2005 May;28(5):469-78.
- (95).- Nianiaris N, Hurwitz JJ, Chen JC, Wortzman G. Correlation between computed tomography and magnetic resonance imaging in Graves' orbitopathy *Can J Ophthalmol.* 1994 Feb;29(1):9-12
- (96).- Nishida Y, Tian S, Isberg B, Tallstedt L, Lennerstrand G. MRI measurements of orbital tissues in dysthyroid ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001 Nov;239(11):824-31
- (97).- Karlsson FA. Endocrine ophthalmopathy and radioiodine therapy. *Acta Oncol.* 2006;45(8):1046-50.
- (98).- Dederichs B, Dietlein M, Jenniches-Kloth B, Schmidt M, Theissen P, Moka D, Schicha H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism in patients without pre-existing ophthalmopathy: can glucocorticoids prevent the development of new ophthalmopathy? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006 Jul;114(7):366-70.
- (99).- Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Mazzi B, Rocchi R, Barbesino G, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy and ¹³¹I therapy. *Q J Nucl Med.* 1999 Dec;43(4):307-12.

- (100).- Rivkees SA, Dinauer C. An optimal treatment for pediatric graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):797-800.
- (101).- Rivkees SA. The management of hyperthyroidism in children with emphasis on the use of radioactive iodine. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2003 Dec;1 Suppl 2:212-21
- (102).- Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998 Jan 8;338(2):73-8.
- (103).- Grodski S, Stalberg P, Robinson BG, Delbridge LW. Surgery versus Radioiodine Therapy as Definitive Management for Graves' Disease: The Role of Patient Preference. *Thyroid.* 2007 Feb;17(2):157-60
- (104).- Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, Gaffud MJ, Prinz RA. Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *Am J Surg.* 2006 Mar;191(3):400-5.
- (105).- Barakate MS, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough B, Robinson B, Delbridge LW. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. *ANZ J Surg.* 2002 May;72(5):321-4.
- (106).- Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF 2nd, van Heerden J, Farley DR, Kumar S, Zimmerman D, Churchward M, Grant CS. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery.* 2006 Dec;140(6):1056-61
- (107).- Pontikides N, Krassas GE. Influence of cigarette smoking on thyroid function, goiter formation and autoimmune thyroid disorders. *Hormones (Athens).* 2002 Apr-Jun;1(2):91-8.
- (108).- Bertelsen JB, Hegedus L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid.* 1994. Fall;4(3):327-31.
- (109).- Bertelsen JB, Hegedus. Cigarette smoking and the thyroid gland. *Ugeskr Laeger.* 1995 Jul 10;157(28):4019-22.
- (110).- Mann K. Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer ^{99m}Tc-P829 in patients with Graves' disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107 Suppl 5:S164-7.
- (111).- Chen J, Wei RL, He J, Ma XY. In situ expression of thyrotropin receptor in the extraocular muscle of patients with thyroid associated ophthalmopathy. *Di Yi Da Xue Xue Bao.* 2004 Jan; 24(1):7-10
- (112).- Krassas GE, Gogakos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease--clinical, endocrine and therapeutic aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Oct;19(10):1193-206.

- (113).- Hoedemaekers AC, van Breda Vriesman PJ, De Baets MH. Myasthenia gravis as a prototype autoimmune receptor disease. *Immunol Res.* 1997;16(4):341-54.
- (114).- Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006 Nov;116(11):2843-54.
- (115).- Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus: a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol.* 1999 Apr;83(4):463-5.
- (116).- Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993 Jan 27;269(4):479-82.
- (117).- Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992 Mar;36(3):291-4.
- (118).- Fukao A, Takamatsu J, Murakami Y, Sakane S, Miyauchi A, Kuma K, Hayashi S, Hanafusa T. The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antithyroid drug-treated patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 May;58(5):550-5.
- (119).- Kung AW. Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Mar;42(3):303-8.
- (120).- Barretr L, Glatt HJ, Burde RM, et al. Optic nerve dysfunction in thyroid eye disease: CT. *Radiology* 1988; 167:503-7
- (121).- Peyster RG, Ginsberg F, Silber JH, et al. Exophthalmos caused by excessive fat: CT volumetric analysis and diferencial diagnosis. *AJNR* 1986; 146:459-64
- (122).- Zimmermann-Belsing T, Nygaard B, Rasmussen AK and U Feldt-Rasmussen: Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease; *Eur. J. Endocrinol* 2002, 146: 173-177
- (123).- Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progresión. *Eur J Endocrinol* 2003;148:1-9
- (124).- Nunery WR, Tao J. Thyroid orbitopathy. *Ophthalmology.* 2007 Mar;114(3):621-2
- (125).- Bhatnagar A, Tsirbas A, Douglas RS, Goldberg RA, Hoyama E. Graves' orbitopathy. *Ophthalmology.* 2007 Feb;114(2):392
- (126).- Durairaj VD. Clinical perspectives of thyroid eye disease. *Am J Med.* 2006 Dec;119(12):1027-8.

- (127).- Bartley GB, Fatourech V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, Gorman CA. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol.* 1996 Mar;121(3):284-90.
- (128).- Kalmann R, Mourits MP. Prevalence and management of elevated intraocular pressure in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol.* 1998 Jul;82(7):754-7
- (129).- Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Deramo V, Sergott RC, Smith AF. Intraocular pressure changes after treatment for Graves' orbitopathy. *Ophthalmology.* 2001 Jan;108(1):145-50.
- (130).- Dev S, Damji KF, DeBacker CM, Cox TA, Dutton JJ, Allingham RR. Decrease in intraocular pressure after orbital decompression for thyroid orbitopathy. *Can J Ophthalmol.* 1998 Oct;33(6):314-9.
- (131).- Kikkawa DO, Cruz RC Jr, Christian WK, Ridders S, Weinreb RN, Levi L, Granet DB. Botulinum A toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-related orbitopathy: effects on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2003 Apr;135(4):427-31.
- (132).- Bijlsma WR, Mourits MP. Radiologic measurement of extraocular muscle volumes in patients with Graves' orbitopathy: a review and guideline. *Orbit.* 2006 Jun;25(2):83-91.
- (133).- Shih MJ, Liao SL, Kuo KT, Smith TJ, Chuang LM. Molecular pathology of Muller's muscle in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):1159-67. Epub 2005 Dec 29.
- (134).- Rootman J, Patel S, Berry K, Nugent R. Pathological and clinical study of Muller's muscle in Graves' ophthalmopathy. *Can J Ophthalmol.* 1987 Feb;22(1):32-6.
- (135).- Kagoshima T, Hori S, Inoue Y. Qualitative and quantitative analyses of Muller's muscle in dysthyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 1987;31(4):646-54.
- (136).- Bodker FS, Putterman AM, Laris A, Miletich DA, Vogel SM, Viana MA. The effect of hyperthyroidism on Muller's muscle contractility in rats. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 1997 Sep;13(3):161-7.
- (137).- Tsai CC, Kau HC, Kao SC, Hsu WM. Exophthalmos of patients with Graves' disease in Chinese of Taiwan. *Eye.* 2006 May;20(5):569-73.
- (138).- Bolanos Gil de Montes F, Perez Resinas FM, Rodriguez Garcia M, Gonzalez Ortiz M. Exophthalmometry in Mexican adults. *Rev Invest Clin.* 1999 Nov-Dec;51(6):341-3.
- (139).- El-Kaissi S, Frauman AG, Wall JR. Thyroid-associated ophthalmopathy: a practical guide to classification, natural history and management. *Intern Med J.* 2004 Aug;34(8):482-91.

- (140).- Forbes G, Gorman CA, Gehring D, et al. Computer analysis of orbital fat and muscle volumes in Graves ophthalmopathy. *AJNR* 1983; 4: 737- 40
- (141).- Ozgen A, Ariyurek M. Normative measurements of orbital structures using CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Apr;170(4):1093-6.
- (142).- Kahaly GJ. Imaging in thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2001 Aug;145(2):107-18.
- (143).- Hudson HL, Levin L, Feldon SE. Graves exophthalmos unrelated to extraocular muscle enlargement. Superior rectus muscle inflammation may induce venous obstruction. *Ophthalmology.* 1991 Oct;98(10):1495-9.
- (144).- Demer JL, Kerman BM. Comparison of standardized echography with magnetic resonance imaging to measure extraocular muscle size. *Am J Ophthalmol.* 1994 Sep 15;118(3):351-61
- (145).- Kvetny J, Puhakka KB, Rohl. Magnetic resonance imaging determination of extraocular eye muscle volume in patients with thyroid-associated ophthalmopathy and proptosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006 Jun;84(3):419-23
- (146).- Szucs-Farkas Z, Toth J, Balazs E, Galuska L, Burman KD, Karanyi Z, Leovey A, Nagy EV. Using morphologic parameters of extraocular muscles for diagnosis and follow-up of Graves' ophthalmopathy: diameters, areas, or volumes? *AJR Am J Roentgenol.* 2002 Oct;179(4):1005-10
- (147).- Cabanis E, Bourgeois H, Iba-Zizen MT: Orbitopathies Dysthyroidiennes. *Imagerie en Ophtalmologie. Ponencia soc. Francesa;*558-572, 1.996.
- (148).- Birchall D, Goodall KL, Noble JL, et al. Graves ophthalmopathy: intracranial fat prolapse on CT images as an indicator of optic nerve compression. *Radiology* 1996; 200: 123-7
- (149).- Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Buettner H, Robertson DM, Bergstralh EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB. The aftermath of orbital radiotherapy for graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology.* 2002 Nov;109(11):2100-7
- (150).- Zimmermann-Belsing T, Nygaard B, Rasmussen AK and U Feldt-Rasmussen: Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease; *Eur. J. Endocrinol* 2002, 146: 173-177
- (151).- Feldon SE, Muramatsu S, Weiner JM. Clinical classification of Graves' ophthalmopathy: identification of risk factors for optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 1469-72

- (152).- Moss, Alberta A. *Computed Tomography of the body*. Ed. Mos 1983; 1-21
- (153).- Ettl A. Orbital decompression in endocrine orbitopathy: advantages and disadvantages of different methods. *Acta Med Austriaca*. 2001;28(4):113-6.
- (154).- Liao SL, Chang TC, Lin LL .Transcaruncular orbital decompression: an alternate procedure for Graves ophthalmopathy with compressive optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2006 May;141(5):810-818. Epub 2006 Mar 9
- (155).- Chang EL, Bernardino CR, Rubin PA. Transcaruncular orbital decompression for management of compressive optic neuropathy in thyroid-related orbitopathy. *Plast Reconstr Surg*. 2003 Sep;112(3):739-47.
- (156).- Rodríguez , R Galán, X. Valldeperas, M Mateos, G Corteza. Hospital Joan XXIII, Tarragona. Abordaje transconjuntival más transcaruncular: amplia exposición de la pared medial orbitaria. Una alternativa al abordaje coronal. *Sociedad española de Cirugía Oral y Máxilofacial*. 2007
- (157).- Graham SM, Chee L, Alford MA, Carter KD. New techniques for surgical decompression of thyroid-related orbitopathy. *Ann Acad Med Singapore*. 1999 Jul;28(4):494-7.
- (158).- Larsen DA, Ehlers N, Bek T. Thyroid-associated orbitopathy (TAO) treated by lateral orbital decompression. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004 Feb;82(1):108-9
- (159).- 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 Oct;140(4):642-7
- (160).- Paridaens D, Lie A, Grootendorst RJ, van den Bosch WA. Efficacy and side effects of 'swinging eyelid' orbital decompression in Graves' orbitopathy: a proposal for standardized evaluation of diplopia. *Eye*. 2006 Feb;20(2):154-62.
- (161).- Levy J, Puterman M, Lifshitz T, Marcus M, Segal A, Monos T. Endoscopic orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Isr Med Assoc J*. 2004 Nov;6(11):673-6.
- (162).- Michel O, Oberlander N, Neugebauer P, Neugebauer A, Russmann W. Follow-up of transnasal orbital decompression in severe Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2001 Feb;108(2):400-4.
- (163).- Stiglmayer N, Mladina R, Tomic M, Tojagic M, Juri J, Bubas N, Mrazovac V. Endonasal endoscopic orbital decompression in patients with Graves' ophthalmopathy. *Croat Med J*. 2004 Jun;45(3):318-22.
- (164).- Lima WT, Perches M, Valera FC, Demarco RC. Orbital endoscopic decompression in Graves ophthalmopathy. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2006 Mar-Apr;72(2):283-7.

- (165).- Pletcher SD, Sindwani R, Metson R. Endoscopic orbital and optic nerve decompression. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006 Oct;39(5):943-58.
- (166).- Lund VJ, Rose GE. Endoscopic transnasal orbital decompression for visual failure due to sphenoid wing meningioma. *Eye.* 2006 Oct;20(10):1213-9
- (167).- Metson R, Pletcher SD. Endoscopic orbital and optic nerve decompression. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006 Jun;39(3):551-61, ix
- (168).- Kasperbauer JL, Hinkley L. Endoscopic orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Am J Rhinol.* 2005 Nov-Dec;19(6):603-6.
- (169).- Kalmann R, Mourits MP. Prevalence and management of elevated intraocular pressure in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol.* 1998 Jul;82(7):754-7
- (170).- Sasim IV, de Graaf ME, Berendschot TT, Kalmann R, van Isterdael C, Mourits MP. Coronal or swinging eyelid decompression for patients with disfiguring proptosis in Graves' orbitopathy? Comparison of results in one center. *Ophthalmology.* 2005 Jul;112(7):1310-5
- (171).- Cruz AA, Leme VR. Orbital decompression: a comparison between trans-fornix/transcaruncular inferomedial and coronal inferomedial plus lateral approaches. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2003 Nov;19(6):440-5
- (172).- Backlund EO. Pterional approach for orbital decompression. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1968;46(3):535-40
- (173).- Gorman CA, DeSanto LW, MacCarty CS, Riley FC. Optic neuropathy of graves's disease. Treatment by transantral or transfrontal orbital decompression. *N Engl J Med.* 1974 Jan 10;290(2):70-5
- (174).- Niho S, Niho M, Niho K. Decompression of the optic canal by the transethmoidal route and decompression of the superior orbital fissure. *Can J Ophthalmol.* 1970 Jan;5(1):22-40.
- (175).- Schick U, Hassler W. Decompression of endocrine orbitopathy via an extended extradural pterional approach. *Acta Neurochir (Wien).* 2005 Feb;147(2):143-9; discussion 149. Epub 2004 Oct 14.
- (176).- Obwegeser JA, Gattinger B. Indication and technique of orbital enlargement in the treatment of endocrine ophthalmopathy. *Acta Med Austriaca.* 2001;28(4):109-12
- (177).- Olivari N. Thyroid-associated orbitopathy: transpalpebral decompression by removal of intraorbital fat. Experience with 1362 orbits in 697 patients over 13 years. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107 Suppl 5:S208-11.

- (178).- Adenis JP, Robert PY. Orbital decompression by the Olivari technique. *J Fr Ophtalmol*. 1994;17(11):686-91
- (179).- Robert PY, Camezind P, Adenis JP. Orbital fat decompression techniques. *J Fr Ophtalmol*. 2004 Sep;27(7):845-50.
- (180).- Lueder GT, Scott WE, Kutschke PJ, Keech RV. Long-term results of adjustable suture surgery for strabismus secondary to thyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 1992 Jun;99(6):993-7
- (181).- Hoover DL. Results of a combined adjustable recession and posterior fixation suture of the same vertical rectus muscle for incomitant vertical strabismus. *J AAPOS*. 1998 Dec;2(6):336-9
- (182).- Dal Canto AJ, Crowe S, Perry JD, Traboulsi EI. Intraoperative relaxed muscle positioning technique for strabismus repair in thyroid eye disease. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2324-30.
- (183).- Luo QL, Tang L, He WM. Clinical investigation of tarsorrhaphy suture for treatment thyroid-associated ophthalmopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2005 Sep;41(9):777-80.
- (184).- Velasco e Cruz AA, Vagner de Oliveira M. The effect of Mullerectomy on Kocher sign. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2001 Sep;17(5):309-15; discussion 315-6.
- (185).- Leibovitch I, Selva D, Davis G, Ghabrial R. Donor site morbidity in free tarsal grafts. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep;138(3):430-3
- (186).- Leibovitch I, Malhotra R, Selva D. Hard palate and free tarsal grafts as posterior lamella substitutes in upper lid surgery. *Ophthalmology*. 2006 Mar;113(3):489-96.
- (187).- Pang NK, Bartley GB, Bite U, Bradley EA. Hard palate mucosal grafts in oculoplastic surgery: donor site lessons. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jun;137(6):1021-5
- (188).- Marks MW, Argenta LC, Friedman RJ, Hall JD. Conchal cartilage and composite grafts for correction of lower lid retraction. *Plast Reconstr Surg*. 1989 Apr;83(4):629-35.
- (189).- Mourits MP, Koornneef L. Lid lengthening by sclera interposition for eyelid retraction in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 1991 Jun;75(6):344-7
- (190).- Lee YJ, Khwarg SI. Polytetrafluoroethylene as a spacer graft for the correction of lower eyelid retraction. *Korean J Ophthalmol*. 2005 Dec;19(4):247-51
- (191).- Peter J, Dolman, Jack Rootman. VISA classification for Graves Orbitopathy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 22(5);319-324

- (192).- Dragan LR, Seiff SR, Lee DC. Longitudinal correlation of thyroid-stimulating immunoglobulin with clinical activity of disease in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006 Jan-Feb;22(1):13-9.
- (193).- Rapoport B, GD Chazenbalk, JC Jaume and SM Mc Lachlan: The thyrotropin (TSH) receptor: Interaction with TSH and autoantibodies; *Endocrine rev* 1998, 19:673-716
- (194).- Kakinuma A, I Morimoto, T kuroda, T Fujihira, S Eto, SM McLachlan and B Rapoport: Comparasion of recombinant human thyrotropin receptors versus procine thyrotropin receptors in the thyrotropin binding inhibition assay for thyrotropin receptor autoantibodies; *Thyroid* 1999, 9: 849-855
- (195).- Kamijo K: TSH-receptor antibody measurement in patients with various thyrotoxicosis and Hashimoto´s thyroiditis: a comparasion of two-step assays, coated plate ELISA using procine TSH receptor and coated tube radioassay using human recombinant TSH-receptor: *Endocrine J* 2003, 50: 113-116.
- (196).- Wippold FJ 2nd. Head and neck imaging: the role of CT and MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2007 Mar;25(3):453-65.
- (197).- Chen L, Liang Y,Heuscher DJ. *Med Phys.* 2003 Oct;30(10):2804-21.
- (198).- Andre Domingos Araujo Souza. Imagen tridimensional de la deformación de la musculatura extraocular en la orbitopatía de Graves: implicaciones del eefcto de volumen parcial. Tesis Doctoral, Departamento de Física y Matemáticas. Universidad de Sao Paulo. Ribeirao Preto-Sp. Sao Paulo,Brasil. 2002
- (199).- Castillo E, Lawler LP. *Diagnostic radiology and nuclear medicine. J Surg Oncol.* 2005 Dec 1;92(3):191-202.
- (200).- Seemann MD. PET/CT: fundamental principles. *Eur J Med Res.* 2004 May 28;9(5):241-6.
- (201).- Wan Harun WA, Ahmad Rajion Z, Abdul Aziz I, Rani Samsudin A. 3D CT Imaging for Craniofacial Analysis Based on Anatomical Regions. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005;1:817-20.
- (202).- Cavalcanti MG, Rocha SS, Vannier MW. Craniofacial measurements based on 3D-CT volume rendering: implications for clinical applications. *Dentomaxillofac Radiol.* 2004 May;33(3):170-6.
- (203).- Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism: in transition. *Curr Opin Hematol.* 2006 Sep;13(5):344-50.

- (204).- Joo SP, Kim TS, Kim YS, Moon KS, Lee JK, Kim JH, Kim SH. Clinical utility of multislice computed tomographic angiography for detection of cerebral vasospasm in acute subarachnoid hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg*. 2006 Oct;49(5):286-90.
- (205).- Budoff MJ. Noninvasive coronary angiography using computed tomography. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005 Jan;3(1):123-32.
- (206).- Marrero JA. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2003 May;19(3):243-9.
- (207).- Wang G, Vannier MW. The effect of pitch in multislice spiral/helical CT. *Med Phys*. 1999 Dec;26(12):2648-53.
- (208).- Remer EM, Motta-Ramirez GA, Shepardson LB, Hamrahian AH, Herts BR. CT histogram analysis in pathologically proven adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Jul;187(1):191-6.
- (209).- Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, et al. Dysthyroid optic neuropathy: the crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology* 1988; 95: 1515-21
- (210).- Taddei F, Pancanti A, Viceconti M. An improved method for the automatic mapping of computed tomography numbers onto finite element models. *Med Eng Phys*. 2004 Jan;26(1):61-9.
- (211).- Teng CS, Smith BR, Clayton B, Evered DC, Clark F, Hall R. Thyroid-stimulating immunoglobulins in ophthalmic Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977 Mar;6(3):207-11.
- (212).- Eckstein A, Quadbeck B, Mueller G, Rettenmeier AW, Hoermann R, Mann K, Steuhl P, Esser J. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003 Jun;87(6):773-6
- (213).- Kahaly GJ, Petrak F, Hardt J, Pitz S, Egle UT. Psychosocial morbidity of Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Oct;63(4):395-402.
- (214).- Cardia MS, Lima N, Knobel M, Medeiros-Neto G. Evaluation of a coated-tube assay for antithyrotropin receptor antibodies in patients with Graves' disease and other thyroid disorders. *Thyroid*. 2004 Apr;14(4):295-300.
- (215).- Oboon B, Zalba B, Lopez C, Gutierrez I, Villanueva B, Gonzalez J. Exoftalmos and palpebral ptosis in the immunocompromised patient. *An Med Interna*. 2003 Jun;20(6):309-11.
- (216).- Chandra A, Lim M, Scott E, Morsman D. Frontoethmoidal mucocele associated with bilateral increased intraocular pressure and proptosis. *Can J Ophthalmol*. 2007 Feb;42(1):143-4.

- (217).- Ishizaki M, Inatomi Y, Yonehara T, Hashimoto Y, kai Y, Hirano T, Uchino M. Two cases of cavernous sinus dural arteriovenous fistula presenting headache as the one and only initial symptom. *Rinsho Shinkeigaku*. 2006 Jul;46(7):501-4.
- (218).- Leibovitch I, Selva D, Goldberg RA, Sullivan TJ, Saeed P, Davis G, McCann JD, McNab A, Rootman J. Periocular and orbital amyloidosis: clinical characteristics, management, and outcome. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1657-64. Epub 2006 Jul 7.
- (219).- Astudillo L, Soler V, Sailler L, Irsutti-Fjortoft M, Arlet-Suau E. Bilateral exophthalmos revealing a case of husband and wife sarcoidosis. *Am J Med*. 2006 May;119(5)
- (220).- Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Apr;35(5):284-92.
- (221).- Mankai A, Toumi D, Chadli-Chaieb M, Ghedira-Besbes L, Saad F, Ouertani M, Sfar H, Jeddi M, Chaieb L, Ghedira I. Anti-thyroid-stimulating hormone receptor antibodies determined by second-generation assay. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(1):26-9.
- (222).- Mencia-Gutierrez E, Gutierrez-Diaz E, Madero-Garcia S. Juvenile xanthogranuloma of the orbit in an adult. *Ophthalmologica*. 2000;214(6):437-40.