

---

# Empeoramiento de la Oftalmopatía de Graves

## luego de la terapia con yodo radioactivo

Víctor Luna-Rodríguez\*

Hildebrando Luna-Jiménez\*\*

---

### SUMMARY

Graves' Ophthalmopathy is one of the most enigmatic clinical findings in Endocrinology. The fact that the most used treatment modality for hyperthyroidism could produce development or progression of the exophthalmos seen in these patients have led to extensive research around the world. The data are in some ways ambiguous or confusing because of the conflicting results obtained from the different research studies. This is a little review of the literature, trying to cover the most prominent points of view from the leaders in the study of this issue.

### INTRODUCCIÓN

J.C.R. es un paciente masculino de 75 años de edad con los antecedentes personales patológicos de Hipertensión Arterial, Cardiopatía Hipertensiva, Obesidad Mórbida e Hiperplasia Prostática Benigna. En el curso del año pasado se le diagnosticó una tirotoxicosis causada por la Enfermedad de Graves. Como medida terapéutica inicial, se le realizó una tiroidectomía subtotal. Posterior a la cirugía, hay una recidiva de los signos de tirotoxicosis y los estudios de gabinete documentan la presencia de tejido tiroideo residual hiperfuncionante. Sus médicos tratantes deciden en ese momento el uso de la terapia con yodo radiactivo. Aproximadamente 1 1/2 mes después, es referido por oftalmología, para manejo en conjunto con endocrinología, por severo empeoramiento de su oftalmopatía. En ese momento se encuentra un paciente abotagado, lento y con signos claros de hipotiroidismo.

---

\* Víctor Luna Rodríguez (Médico General – Clínica Hospital San Fernando, Panamá)

\*\* Hildebrando Luna Jiménez (Especialista en Med. Interna y Endocrinología – Clínica Hospital San Fernando, Panamá).

Sumado a esto, presenta una oftalmopatía Clase 6 (según la Asociación Americana de tiroides y que consiste en signos de severidad + ceguera). Se maneja su hipotiroidismo con levotiroxina sódica, y se le administra concomitantemente prednisona a dosis altas, para luego ir disminuyendo la dosis. Al cabo de unos meses el paciente presenta clara mejoría de sus signos y síntomas. Ha recuperado parcialmente la visión y se está estudiando la opción quirúrgica para mejorar, aún más, su agudeza visual.

### LA ENFERMEDAD DE GRAVES

La Enfermedad de Graves (EG) es, sin lugar a dudas, la forma más común de tirotoxicosis. Se caracteriza por crecimiento difuso de la tiroides, hiperactividad de la glándula y por la presencia de anticuerpos contra sus diferentes componentes.

Se inicia más frecuentemente entre los 20 y 40 años y en una relación hombre-mujer de 8 a 1. Se observa cierta tendencia familiar, y estudios de histocompatibilidad han mostrado una asociación con los grupos HLA-BB y HLA-DR3.

La patogénesis está relacionada con la formación de autoanticuerpos que se unen al receptor de TSH en la membrana celular tiroidea y estimulan a la glándula a hiperfuncionar. Anticuerpos del receptor de TSH (TSH-R Ab {stim}) son detectables en el plasma del 80% de los pacientes con la Enfermedad de Graves. Otros anticuerpos tales como antitiroglobulina (Tg Ab), antimicrosomales o antiperoxidasa (TPO Ab), ANA y anti-DNA de doble cadena, usualmente también están elevados en estos pacientes. Así también, puede estar asociada con otros desórdenes

sistémicos autoinmunes tales como la diabetes mellitus, anemia perniciosa y miastenia gravis (19).

No se puede decir que exista un tratamiento de elección. Dentro de las opciones terapéuticas tenemos las siguientes:

- Propanolol
- Tioureas (Metimazole y PTU)
- Yodo Radiactivo
- Cirugía de la tiroides
- Agentes de contraste yodinados.

El resultado de colocar en una balanza una serie de indicaciones y contraindicaciones, de ventajas y desventajas, llevará al clínico, y a su buen juicio, a elegir el o los métodos más apropiados (14).

## LA OFTALMOPATIA DE GRAVES

También conocida como Oftalmopatía Infiltrativa o Enfermedad Ocular Distiroidea, esta entidad sigue siendo uno de los hallazgos clínicos más enigmáticos en la endocrinología. Ocurre en la EG, pero no así en las otras formas de tirotoxicosis. Algunos pacientes presentan signos oculares meses o años antes de que la enfermedad tiroidea sea aparente. Un proceso autoinmune involucra los músculos extra oculares y parece estar indirectamente relacionado con el causante de la enfermedad tiroidea. Los músculos extra oculares son infiltrados por linfocitos, luego se edematizan y, al final, se fibrosan. Posteriormente, hay compromiso de la grasa retroorbital en el proceso inflamatorio (19). Esto puede involucrar linfocitos y anticuerpos citotóxicos sensibilizados a un antígeno común en los fibroblastos orbitales, músculos orbitales y tejido tiroideo. Se ha propuesto una proteína con un peso molecular de 64 kDa, cuya estructura es desconocida, como el posible antígeno común (8). Los signos clínicos incluyen: exoftalmos (proptosis), retracción del párpado, edema periorbital, oftalmoplegía, quemosis, queratitis superficial (de exposición), inyección sobre inserción muscular, congestión venosa retinal, papiledema, aumento de presión orbital y

ocular, diplopía y hasta falla visual por compresión del nervio ocular (10).

Los signos oculares de la Enfermedad de Graves han sido clasificados por la Asociación Americana de la Tiroides. Esta consiste en siete clases (del 0 al 6) y es excelente para describir el grado de compromiso ocular, pero no el curso de la enfermedad, ya que una clase no siempre progresa hacia la otra. El 0 se define como sin signos o síntomas. La clase 1 se define como con solo signos (y se limita al párpado superior – retracción). En adelante sí comprende la presencia de signos y síntomas. Es clase 2 si hay compromiso de tejidos blandos. Es clase 3 si hay proptosis. Es clase 4 si hay compromiso de los músculos extraoculares. Clase 5 si hay compromiso corneal. Y, por último, es clase 6 si hay ceguera (8).

La Resonancia Nuclear Magnética (MR) es el método de imagen de elección para visualizar esta entidad, aunque la Tomografía Axial Computarizada (CAT) y el Ultrasonido también son útiles. La imagen solo se requiere en casos muy severos o en el exoftalmos eutiroideo, el que hay que diferenciar de otras entidades tales como los tumores orbitales (19).

El manejo dependerá de la severidad de los signos y síntomas. De esta forma tenemos, entre otras cosas:

- Lágrimas artificiales
- Ungüento ocular (para evitar la exposición nocturna por retracción palpebral)
- Diuréticos (para el edema periorbital y conjuntival)
- Esteroides sistémicos en dosis altas (oftalmopatía congestiva severa con alteraciones visuales)
- Radioterapia (órbitas)
- Cirugía descompresiva (puede removerse algunas de las paredes de la órbita según el abordaje quirúrgico) (15) (8).

## LA CONTROVERSIA

Desde hace varios años, es mucho lo que se debate acerca del curso de la Oftalmopatía de

Graves luego de la terapia con yodo radiactivo (RAI). Debido a los resultados tan variados provenientes de los estudios realizados y publicados, hay verdaderos extremos de opinión y posiciones encontradísimas con respecto a este tóxico. Se piensa que los trabajos realizados hasta el momento no son totalmente válidos, ya que muchos abarcan números muy reducidos de pacientes, son retrospectivos, no han sido lo suficientemente seguidos en tiempo, los pacientes han recibido más de un tipo de tratamiento o han sido analizados en relación con un solo tipo de terapia <sup>(16)</sup> <sup>(17)</sup>.

Hay quienes aseguran que el desarrollo de una oftalmopatía clínicamente importante luego de la terapia con yodo radioactivo es simplemente inusual, y que “no es permisible dejar pasar aseveraciones no probadas como la verdad” <sup>(5)</sup>. Estudios prospectivos tales como los de *Sridama et al*, *Manso et al* y *Gwinup et al*, sugieren que no hay diferencia en el curso de la oftalmopatía al comparar las diferentes terapias para el hipertiroidismo. Ellos proponen factores tales como la ausencia de oftalmopatía previa, la presencia de un estado eutiroideo y la pérdida de tejido glandular (luego de la ablación con RAI o la tiroidectomía subtotal) como factores que determinan la no progresión de la oftalmopatía <sup>(13)</sup> <sup>(9)</sup> <sup>(16)</sup>. Inclusive, un estudio prospectivo demostró que el uso de RAI, aunque en menor grado que la tiroidectomía, mejora ciertos parámetros clínicos de la Oftalmopatía de Graves <sup>(7)</sup>.

Otros autores, a pesar de reconocer la importancia estadística de estudios que relacionan el uso de RAI con una exacerbación de la oftalmopatía, recomiendan la ablación tiroidea con RAI como primera modalidad de tratamiento para pacientes con exoftalmos significativo. Esta aseveración se basa en un principio que ellos explican, y que suena muy lógico.

La terapia convencional no-ablativa con RAI es seguida, en algunos pacientes, por una exacerbación del exoftalmos, probablemente debida a la liberación de antígenos tiroideos relacionados a la Oftalmopatía de Graves. Esta progresión del exoftalmos es menos frecuente en los pacientes que se tornan hipotiroideos luego de la primera dosis de

RAI (ablación), en comparación con los que persisten tirotóxicos y requieren una dosis subsiguiente (persistencia de tejido tiroideo residual no suprimido). En resumen, la OG es el resultado de un ataque inmunológico a la órbita debido a un antígeno compartido con la tiroides, y la remoción de cualquier antígeno tiroideo es lo más sensato <sup>(6)</sup>.

En enorme contraste con las observaciones hechas por los autores citados arriba, hay muchos estudios cuyos resultados señalan al RAI como causante de desarrollo o empeoramiento de la Oftalmopatía de Graves. *Kung et al* demostró este hecho sobre todo en pacientes quienes se tornaron hipotiroideos con elevación de TSH y en pacientes sin datos de oftalmopatía previa <sup>(12)</sup>.

De igual forma, *Tallstedt, Tarring et al*, demostraron que, en comparación con otras terapias para el hipertiroidismo, el RAI era más propenso a producir un empeoramiento de la oftalmopatía. Años luego, en un estudio prospectivo-randomizado, el mismo grupo confirmó sus resultados, pero esta vez sugiriendo que este hallazgo era más común en pacientes con niveles de T3 elevados <sup>(11)</sup> <sup>(20)</sup> <sup>(18)</sup>.

En un estudio retrospectivo de 89 pacientes que fueron tratados con RAI, también se observó cierta tendencia al empeoramiento o desarrollo del exoftalmos, pero a diferencia del estudio de *Kung et al*, se describe la presencia de oftalmopatía previa como un factor de riesgo para desarrollar una oftalmopatía severa <sup>(4)</sup>.

*Bartalena et al* en un estudio randomizado, controlado y seguido por 12 meses, de 443 pacientes, con EG y con leve OG o sin ningún signo o síntoma, observaron que la terapia con RAI empeora más la OG que el uso de las drogas antitiroideas (metimazole) y que el agregar prednisona a la terapia con RAI previene el desarrollo o la progresión de la oftalmopatía. Este trabajo complementa hallazgos previos del mismo grupo en el que también demostraron el efecto positivo de los glucocorticoides, principalmente en pacientes con cierto grado de compromiso ocular antes de la terapia con RAI <sup>(2)</sup>. *Ursu et al* obtuvieron resultados similares en este respecto <sup>(3)</sup>.

Muy recientemente se ha descrito al fumado como un factor de riesgo para el empeoramiento de la Oftalmopatía de Graves luego de la terapia con RAI, y como un factor limitante para la buena respuesta a los glucocorticoides <sup>(21)</sup>.

## CONCLUSIÓN

Muchos expertos opinan que pareciera haber más datos que soportan el hecho de que sí se presenta cierto grado de desarrollo y progresión de la oftalmopatía luego de tratar a estos pacientes con yodo radiactivo.

Una mente abierta al momento de analizar toda esta información, en adición a nuestra propia experiencia en la práctica diaria, nos ayudará a tomar la decisión final ante un paciente tirotóxico.

La controversia entre científicos generalmente es beneficiosa al obligarlos a profundizar en el tema debatido.

Aunque para nosotros la cantidad de información parece ser abrumadora en este respecto, los entendidos insisten en que aún faltan las evidencias para poder llevar esta gran controversia a un final feliz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. "Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hiperthyroidism" *N Engl J Med* 1989 Nov 16;32(20):1349-52.
3. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, Nardi M, Martino E, Pinchera A. "Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy". *Ann Intern Med* 1998 Oct 15;129 (8):632-5.

4. Barth A, Probst P, Burgi H. "Identification of a subgroup of Graves 'disease patients at higher risk for severe ophthalmopathy after radioiodine". *J Endocrinol Invest* 1991 Mar; 14 (3):209-12.
5. Clutter W. E. "Radioiodine plus prednisone prevented development or progression of ophthalmopathy in patients with Graves hyperthyroidism" (Commentary) *ACP Journal Club* 1998 May/June; 128 (3):71.
6. DeGroot LJ, Gorman CA, Pinchera A, Bartalena L, Marocci C, Wiersinga MF, Prummel MF, Wartofsky L. "Therapeutic controversies. Radiation and Graves' ophthalmopathy Retro-orbital radiation and radioactive iodine ablation of the thyroid may be good for Graves' ophthalmopathy". *J Clin Endocrinol Metab; Thyroid Rounds* 1994-1996.
7. Fernández Sánchez JR, Rosell Pradas J, Carazo Martínez O, Torres Vela E, Escobar Jiménez F, Garbin Fuentes I, Vara Thorbeck R. "Graves' ophthalmopathy after subtotal thyroidectomy and radioiodine therapy". *Br J Surg* 1993 Sep; 80(9):1134-6.
8. Greenspan FS, Strwler GJ. *Basic & Clinical Endocrinology*, 5th Edition. Appleton & Lange, 1997. Ch.7, pp. 217, 223, 233, 234, 235, 236, 240.
9. Gwinup G, Elias AN, Ascher MS. "Effect on exophthalmos of various methods of treatment of Graves' disease". *JAMA* 1982 Apr 16; 247(15):2135-8.
10. Hall R, Evered D, Greene R. *A Colour Atlas of Endocrinology*. London, Wolfe Medical Publications Ltd, 1979; Ch. 3, pp.51-60.
11. Jameson JL, Molitch ME: *The Endocrine Society's Clinical Endocrinology Update '96 Syllabus*, The Endocrine Society Press, 1996. Section 5. Page 242.
12. Kung AW, Yau CC, Cheng A. "The incidence of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' disease: prognostic factors and the role of methimazole". *J. Clin Endocrinol Metab* 1994 Aug; 79 (2):542-6.

13. Manso PG, Furlanetto RP, Wolosker AM, Paiva ER, de Abreu MT, Maciel RM. "Prospective and controlled study of ophthalmopathy after radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism". *Thyroid* 1998 Jan; 8 (1):49-52.

14. Neal JM: *Case Studies in Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. A Problem Oriented Approach*. New York, IGAKU-SHOIN Medical Publishers, INC., 1996; Ch.3, page 57.

15. Souhami RL, Moxham J. *Textbook of Medicine*. Third Edition, Churchill Livingstone 1997; Ch. 19, pp. 750-751.

16. Sridama V, De Grrot LJ. "Treatment of Graves'disease and the course of ophthalmopathy". *Am J Med* 1989 Jul; 87(1):70-3.

17. Tallstedt L, Lundell G. "Radioiodine treatment, ablation, and ophthalmopathy: a balanced perspective". *Thyroid* 1997 Apr; 7 (2):241-5.

18. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A.

"Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group". *N Engl J Med* 1992 Jun 25; 326 (26):1733-8.

19. Tierney LM, JR., McPhee SJ, Papadakis MA: *Current Medical Diagnosis & Treatment* 1998. 37th Edition Stamford, Appleton & Lange, 1998; Ch.26, pp. 1051, 1053-1055.

20. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M, Hamberger B, "Graves' hiperthyroidism treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-a prospective, randomized study. Thyroid Study Group". *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Aug; 81 (8):2986-93.

21. Ursu HI, Dumitriu L, Grigorie D, Simescu M, Vaida E, Belgum M, Popovici D. "Effects of radioiodine therapy in hyperthyroidism (thyroid function, thyroid volume. Graves' ophthalmopathy, thyrotoxic heart disease)". *Rom J Endocrinol* 1993; 31 (3-4):155-63.