



ORBITOPATÍA DE GRAVES

Hospital General Universitario de Alicante

Servicio de **Oftalmología**

David I. Gijón Carretero R4

Mercedes Roca Hidalgo R4

Servicio colaborador: **Endocrinología y Nutrición**

Dolores Tejedo Flors R4

Caso clínico

- ▶ Mujer de 50 años
- ▶ Antecedentes personales:
 - ▶ Fumadora de 2 paquetes día
 - ▶ Carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda G III
- ▶ Antecedentes oftalmológicos:
 - ▶ Ojo seco

Caso clínico

- Remitida desde Oncología a Endocrinología
- Síntomas:
 - Astenia
 - Edema de partes blandas
 - Síndrome depresivo
- Analítica:
 - TSH 70 mU/L ; T4L 0.6 ng/dl ; TPO 58 UI/L
- Diagnóstico:

Hipotiroidismo primario autoinmune

Caso clínico

- ▶ Tratamiento
 - ▶ Levotiroxina con reducción progresiva por aparición de fase de Hipertiroidismo primario.
 - ▶ TSH < 0,02 mU/L ; T4 Libre 2,1 ng/dL ; **Ac. Antireceptor de TSH 85,5 UI/L**
 - ▶ Inicio de tratamiento con antitiroideos.
 - ▶ Evolución desfavorable: TIROIDECTOMÍA TOTAL

- ▶ Complicaciones asociadas
 - ▶ Mixedema pretibial
 - ▶ **Orbitopatía de Graves.**

Caso clínico

- Remitida a oftalmología por **dolor retroocular bilateral** y **exoftalmos**
- Exploración oftalmológica
 - Inspección: Exoftalmos bilateral simétrico.
 - Movimientos oculares extrínsecos: ducciones y versiones sin limitación.
 - Exoftalmometría de Hertel: 23 / 24 mm
 - Agudeza visual con corrección:
 - Ojo derecho 0.8 // Ojo izquierdo 0.9

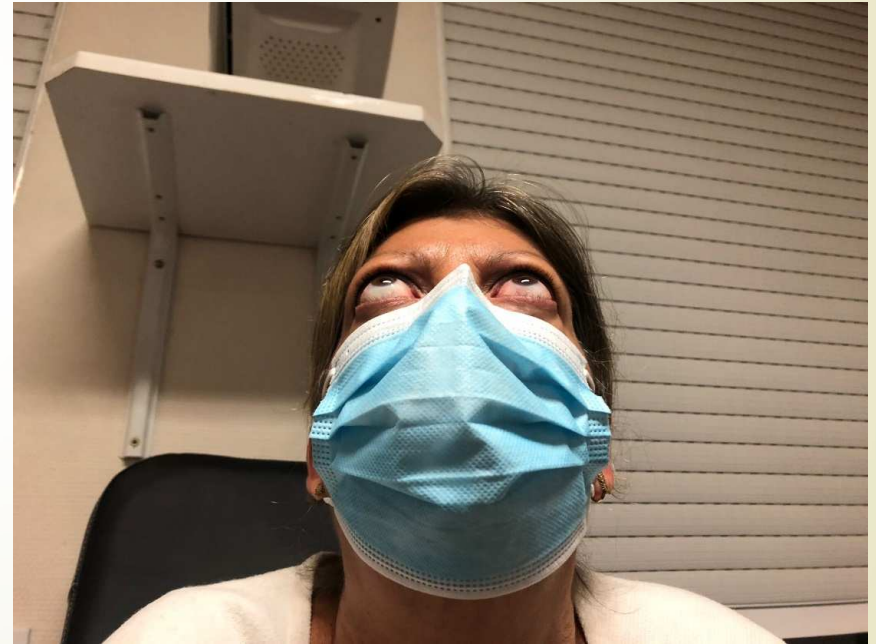


Caso clínico



- Exploración oftalmológica
 - Tensión ocular:
 - Ojo derecho: 24 mmHg // Ojo izquierdo: 25 mmHg
 - Biomicroscopia:
 - Ambos ojos: retracción de párpado superior > 3 mm y párpado inferior > 2 mm. Edema y eritema palpebral. Medios transparentes. Resto normal.
 - Fondo de ojo:
 - Ambos ojos: Papila y polo posterior normal. Retina aplicada.

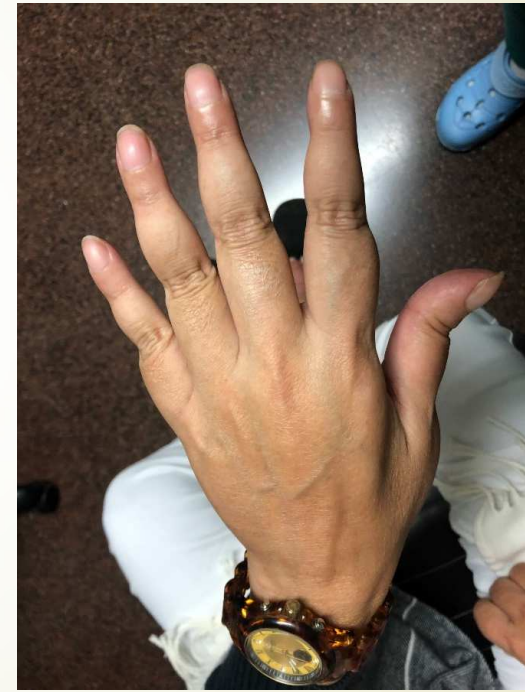
Caso clínico



Caso clínico



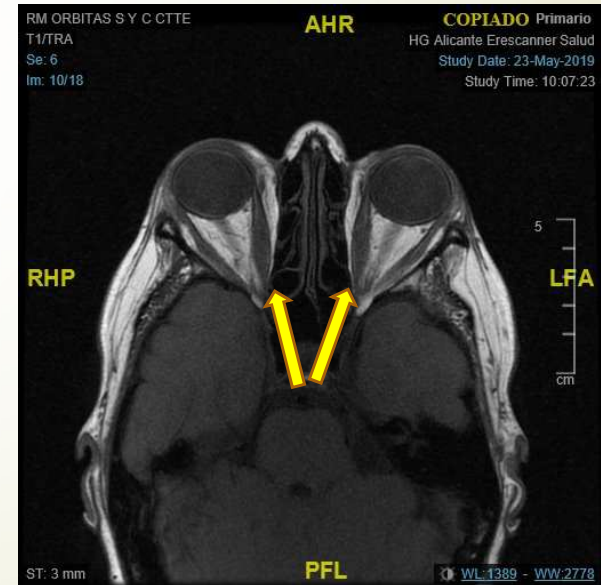
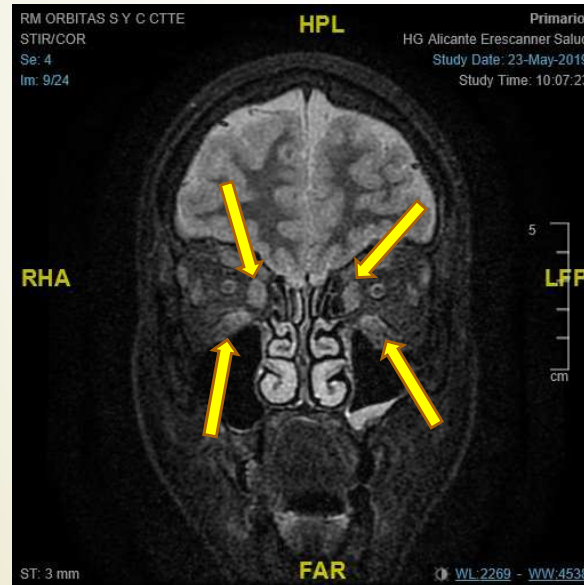
Mixedema pretibial



Acropaquias

Caso clínico

- ▶ Pruebas complementarias
 - ▶ Campo visual
 - ▶ RM órbitas:





ORBITOPATIA DE GRAVES en contexto de enfermedad tiroidea autoinmune



Enfermedad tiroidea **autoinmune**

- **Tiroiditis de Hashimoto:**

Hipoactividad de la glándula tiroides (**hipotiroidismo**).

Bocio difuso -> Atrofia tiroidea.

Ac anti peroxidasa tiroidea (TPO) positivos (90%).

Ac anti tiroglobulina positivos (20-50%).

Ac anti receptor tirotropina (10%).

- **Enfermedad de Graves:**

Hiperactividad de la glándula tiroides (**hipertiroidismo**).

Ac anti receptor de TSH positivos (100%).

Ac anti peroxidasa tiroidea (TPO) positivos (80%).

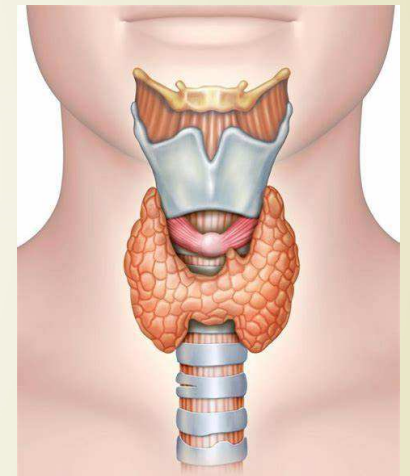
Ac anti tiroglobulina positivos.

No es infrecuente que ambas patologías se den en el **mismo paciente en diferentes momentos evolutivos**, lo que complica el seguimiento y tratamiento.



Hipertiroidismo por Enfermedad de Graves-Basedow (EGB)

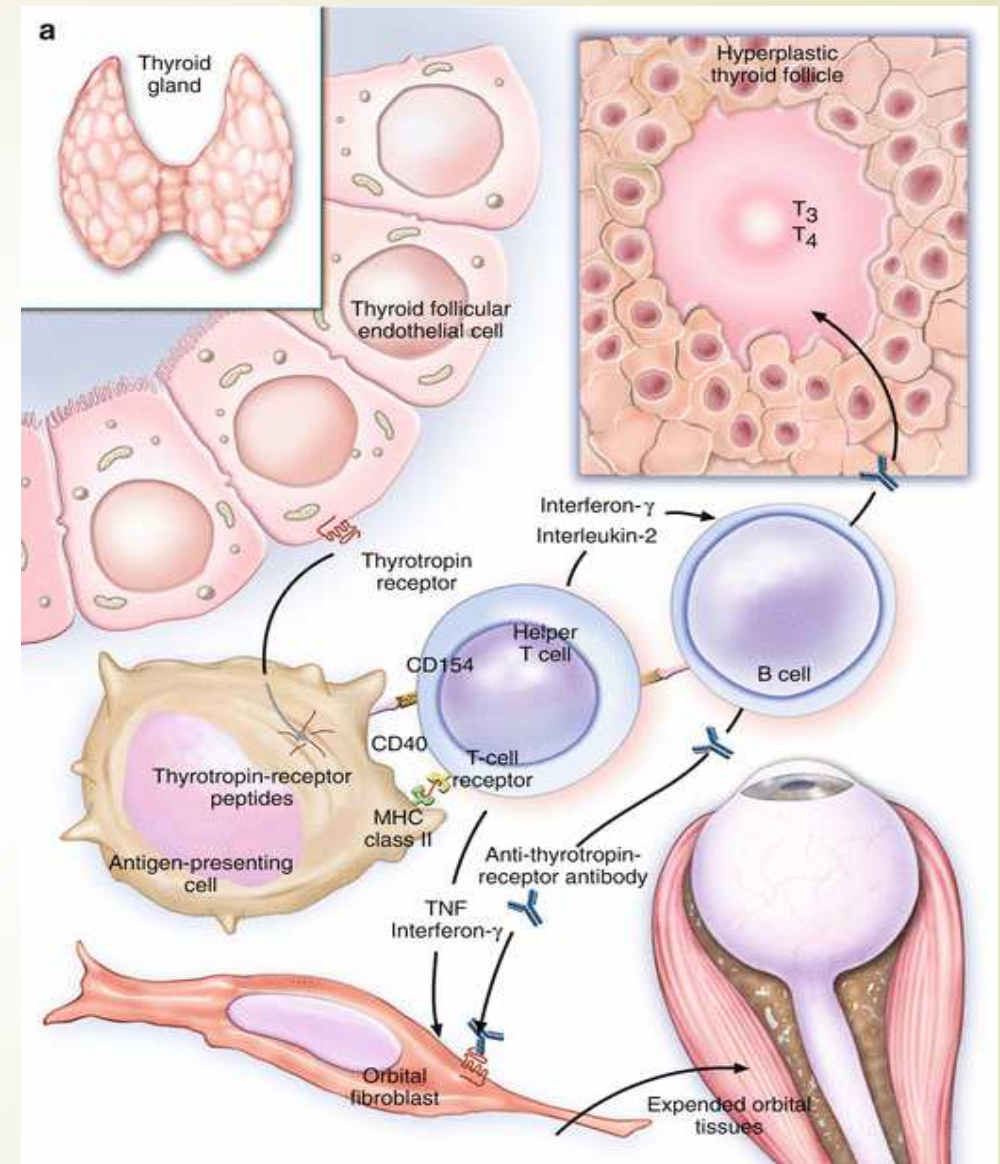
- ▶ **90%** de los casos de **orbitopatía tiroidea**.
- ▶ Causa más frecuente de tirotoxicosis (**60-80%**).
- ▶ Predominancia **femenina**: 10/1.
- ▶ Pico de incidencia **40-60 años**.
- ▶ **FACTORES DE RIESGO**: Estrés, infección, gestación, historia familiar, e incrementos consumo yodo.



Fisiopatología

Autoinmunidad hacia el receptor de tirotrópina en la Enfermedad de Graves:

1. Las **células T** helper se activan, interactuando con las **células B**, mediante la secreción de **IL-2** y **IFN- γ** .
2. Se produce la diferenciación de estas células B en **células plasmáticas** que secretan **anticuerpos anti receptor de tirotrópina**.
3. Estos anticuerpos estimulan el receptor de tirotrópina en las **células epiteliales foliculares tiroideas**, y el receptor de tirotrópina en los **fibroblastos orbitarios**.

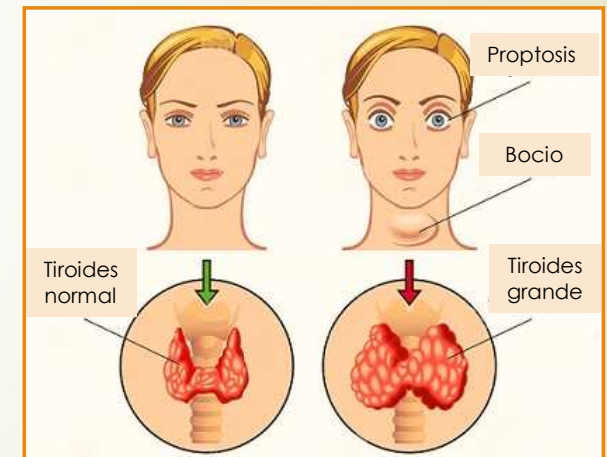
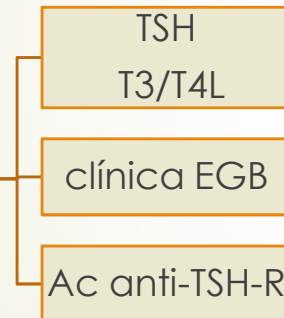


Hipertiroidismo por Enfermedad de Graves-Basedow (EGB)

► Síntomas y signos:

- Tirotoxicosis: Palpitaciones, pérdida ponderal, nerviosismo, etc.
- **Bocio difuso no doloroso** +/- soplo intraglandular.
- **Oftalmopatía** (30-50%) **Manifestación extratiroidea + frecuente.**
- Dermopatía (mixedema pretibial)
- Acropaquias

Diagnóstico

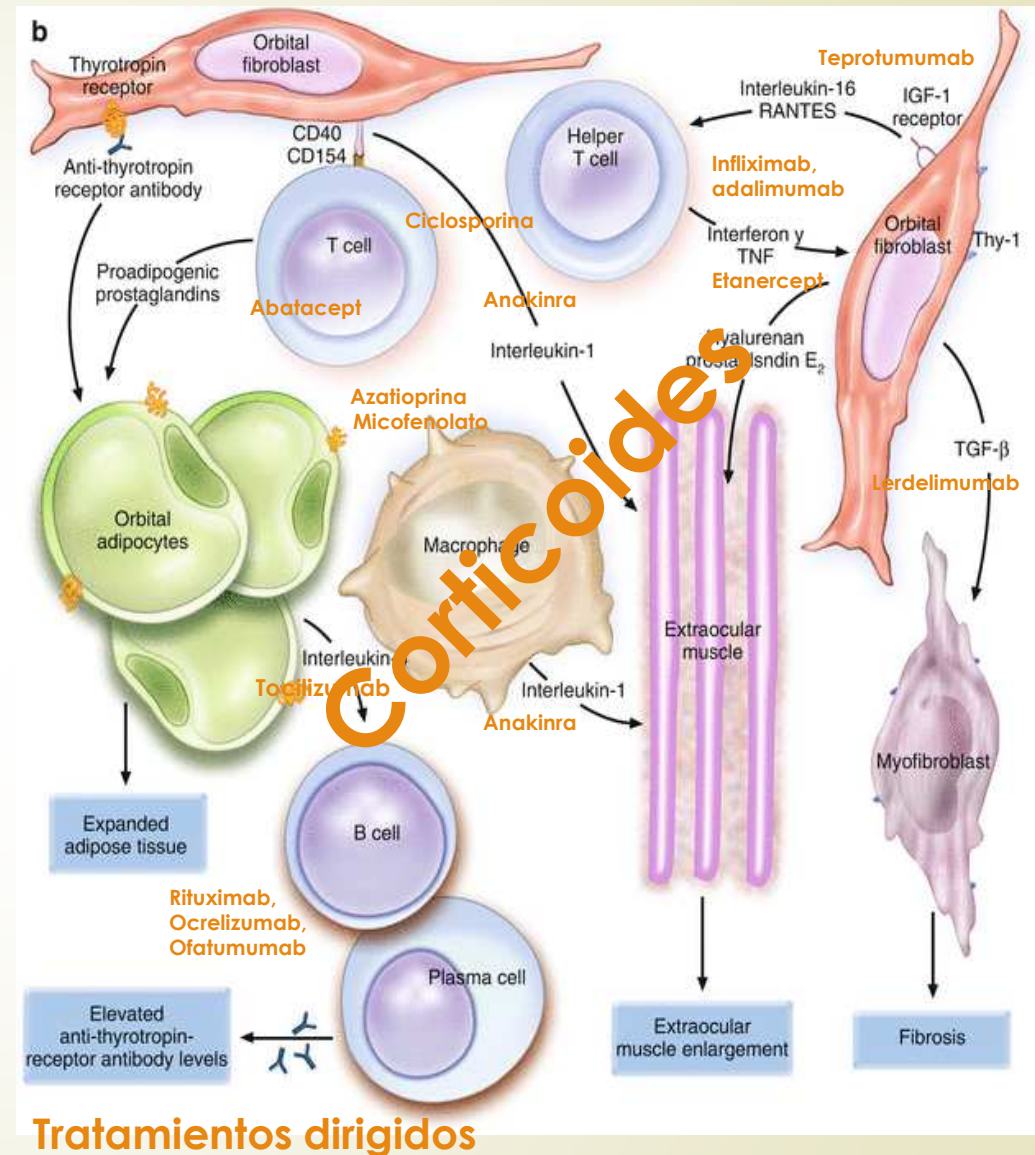


► Tratamiento:

- **Antitiroideos de síntesis** (Ac anti-TSH-R -, 12-18 meses).
- Ausencia de remisión/recidiva -> **Radioyodo con I131** (⚠ oftalmopatía) o **Tiroidectomía**.
- Sintomático: Betabloqueantes.

Fisiopatología Orbitopatía de Graves

1. Las células T activadas producen **prostaglandinas proadipogénicas** que estimulan a los preadipocitos a diferenciarse en células grasas maduras.
2. Por otro lado, las células T helper producen **IFN- γ y TNF** que actúan sobre los fibroblastos Thy-1 para la producción de **ácido hialurónico y prostaglandinas E2** que se acumulan en las fibras musculares extraoculares (**IL-1**).
3. Los fibroblastos Thy-1, expresan el receptor **IGF-1**, mediante el cual se produce el reclutamiento de más linfocitos y células mononucleares.
4. Además, producen **TGF- β** , que estimula la diferenciación en miofibroblastos, participando en la **fibrosis**.





Introducción

- Oftalmopatía Tiroidea, Orbitopatía Tiroidea, Oftalmopatía de Graves (OG)...
- Epidemiología:
 - **Bilateral** (85-95%)
 - >40-60 años
 - **6 veces** más frecuente en sexo **femenino**
 - Más grave en varones >60 años
 - **7 veces** más frecuente en **fumadores**



Introducción

➤ PREVALENCIA

- 10 x 10.000 personas
- Moderada-severa 2.96-4.45 x 10.000
- Amenaza la visión 0.18 x 10.000

➤ INCIDENCIA

- 90% hipertiroidismo
- 6% eutiroides
- 3% Tiroiditis de Hashimoto
- 1% Hipotiroideos

Clínica

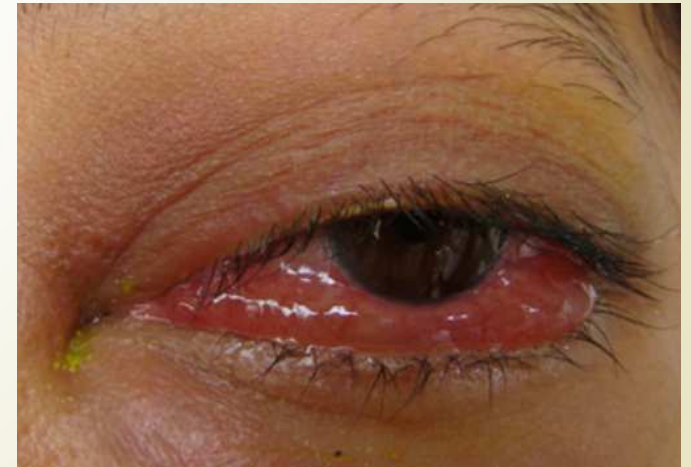
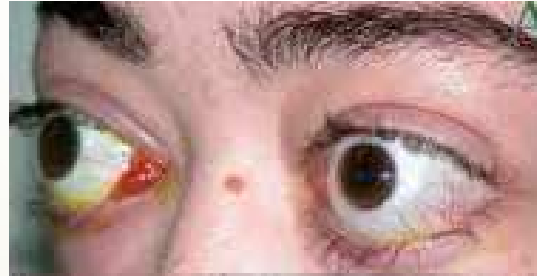
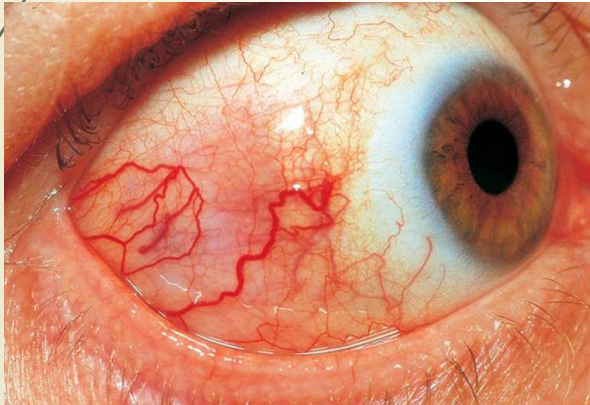
- **FASE CONGESTIVA:**
 - Enrojecimiento y dolor ocular, duración 1-3 años
- **FASE FIBRÓTICA:**
 - Ojo blanco, no dolor ocular. Limitación de la motilidad.



Clínica

➤ AFECTACIÓN DE PARTES BLANDAS

- Congestión epibulbar: signo sensible de actividad inflamatoria.
- Edema periorbitario: edema e inflamación detrás del tabique orbitario
- Alteraciones de la superficie ocular



Clínica

➤ RETRACCIÓN PALPEBRAL

PS: 2 mm por debajo del limbo

PI: sobre el limbo



Signo de Dalrymple

Signo de Von Graefe



Signo de Kocher

Clínica

➤ EXOFTALMOS

- 40-65%
- Axial, tanto unilateral como bilateral
- Etiología más frecuente de exoftalmos axial

Exoftalmometría de Hertel



Caucásicos:
20 mm

Clínica

- ▶ **MIOPATÍA RESTRICTIVA**
 - ▶ 30-50 %
 - ▶ Músculo más afectado:
 - ▶ Recto inferior



Clínica

- **NEUROPATÍA ÓPTICA DISTIROIDEA (NOD)**
 - 6%-8%
 - Test de Braley
 - Pérdida de agudeza visual irreversible
 - Infradiagnosticada

Tabla 2. Hallazgos clínicos para el diagnóstico precoz de NOD, EUGOGO

AV < 0,67	80% NOD	Edema de papila	56% NOD
Ishihara alterado	77% NOD	DPAR	45% NOD
Supraducción < 30 °	71% NOD	PEV alterados	73% NOD
Alteraciones campimétricas	71% NOD	Proptosis > 21 mm	62% NOD

McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey*. Br J Ophthalmol 2007 Apr; 91 (4): 455-8.

DIAGNÓSTICO

DEBEN ESTAR PRESENTES 2 DE LOS SIGUIENTES 3 SIGNOS DE ENFERMEDAD

1

Disfunción tiroidea
autoinmune en
curso o
recientemente
tratada

Enfermedad de Graves

Tiroiditis de Hashimoto

Presencia de AC circulantes sin
disfunción tiroides (TSH)

2

Signos oculares típicos
(1 ó +)

Retracción palpebral uni-bilateral

Proptosis uni-bilateral

Quemosis y/o edema canalicular

Edema palpebral fluctuante

Neuropatía óptica compresiva

Estrabismo (por restricción miopática)

3

Evidencia radiográfica
de engrosamiento
muscular

Recto Inferior

Recto Lateral

Recto Medio

Recto Superior y/o
músculo elevador

DIAGNÓSTICO

- ▶ ¿Exploraciones complementarias?
 - ▶ AS con perfil tiroideo
 - ▶ Utilidad de los niveles de **Ac anti Rc TSH**
 - ▶ Util en casos muy asimétricos o unilaterales
 - ▶ Riesgo de desarrollar OG
 - ▶ Relación directa con la actividad de OG
 - ▶ Relación directa con la gravedad de OG
 - ▶ Relación directa con el pronóstico de OG y de enfermedad de Graves

DIAGNÓSTICO

- ▶ Indicaciones de prueba de imagen RM/TAC
 - ▶ Sospecha de **otras causas** de orbitopatía por ausencia de enfermedad tiroidea (clínica o de laboratorio)
 - ▶ Casos muy **asimétricos**
 - ▶ Dudas sobre la presencia de **actividad** inflamatoria
 - ▶ Monitorizar la **respuesta al tratamiento** inmunosupresor
 - ▶ **Planificar la cirugía** de descompresión orbitaria
 - ▶ Sospecha de **neuropatía** óptica distiroidea (además de CV y PEV)

CONCEPTOS DE ACTIVIDAD Y GRAVEDAD

► 1. ACTIVIDAD

- Lo más determinante: la progresión
- *Clinical Activity Score (CAS)*:

Evaluación inicial
(1-7 puntos)

- **Dolor retroocular espontáneo**
- Dolor al mirar hacia arriba o abajo
- Eritema conjuntival
- **Eritema palpebral**
- Inflamación de carúncula o pliegue semilunar
- Edema conjuntival (quemosis)
- **Edema palpebral**

Evaluación a los 1-3 meses
(1-10 puntos)

- **Incremento ≥ 2 mm de exoftalmos en 3 meses**
- Limitación de la movilidad de $>8^\circ$ en 3 meses
- Disminución de AV 1 línea (Snellen) en 3 meses

ACTIVA ≥ 3 : Tratamiento inmunosupresor INACTIVA < 3 Rehabilitación quirúrgica

CONCEPTOS DE ACTIVIDAD Y SEVERIDAD

► 2. SEVERIDAD (EUGOGO)

<p>LEVE Insuficiente para justificar tratamiento inmunosupresor o quirúrgico</p>	<p>1 ó +</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Retracción palpebral <2 mm - Compromiso leve de tejidos blandos - Exoftalmos <3 mm - Diplopia intermitente o ausente - Exposición corneal con buena respuesta a tratamiento
<p>MODERADO/SEVERO Justifica los riesgos de la inmunosupresión o quirúrgicos</p>	<p>2 ó +</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Retracción palpebral ≥ 2 mm - Compromiso moderado/severo de tejidos blandos - Exoftalmos ≥ 3 mm - Diplopia
<p>MUY SEVERO Precisa intervención inmediata</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Neuropatía óptica distiroidea - Perforación corneal

TRATAMIENTO

MILD GO

General recommendations

- Refrain from smoking
- Treat thyroid dysfunction (preferably with antithyroid drugs, especially if risk factors for deterioration/progression of GO are present (see below))
- Avoid iatrogenic hypothyroidism in treating patients with GD/GO
- Referral to thyroid-eye clinics if risk factors present (active GO, smoker, high TSHR-Ab, unstable / severe hyperthyroidism)
- Search for dry eye syndrome

Management

Local treatment

- Artificial tears, especially when dry eye present
- Ophthalmic gels (cornea protection during the night)

Systemic adjunct therapy for active GO

- Selenium supplementation for six months (fasting intake)

Quality of life markedly impaired



Discuss low dose immunomodulatory (active GO) or rehabilitative surgery (inactive GO) following extensive counseling and shared decision

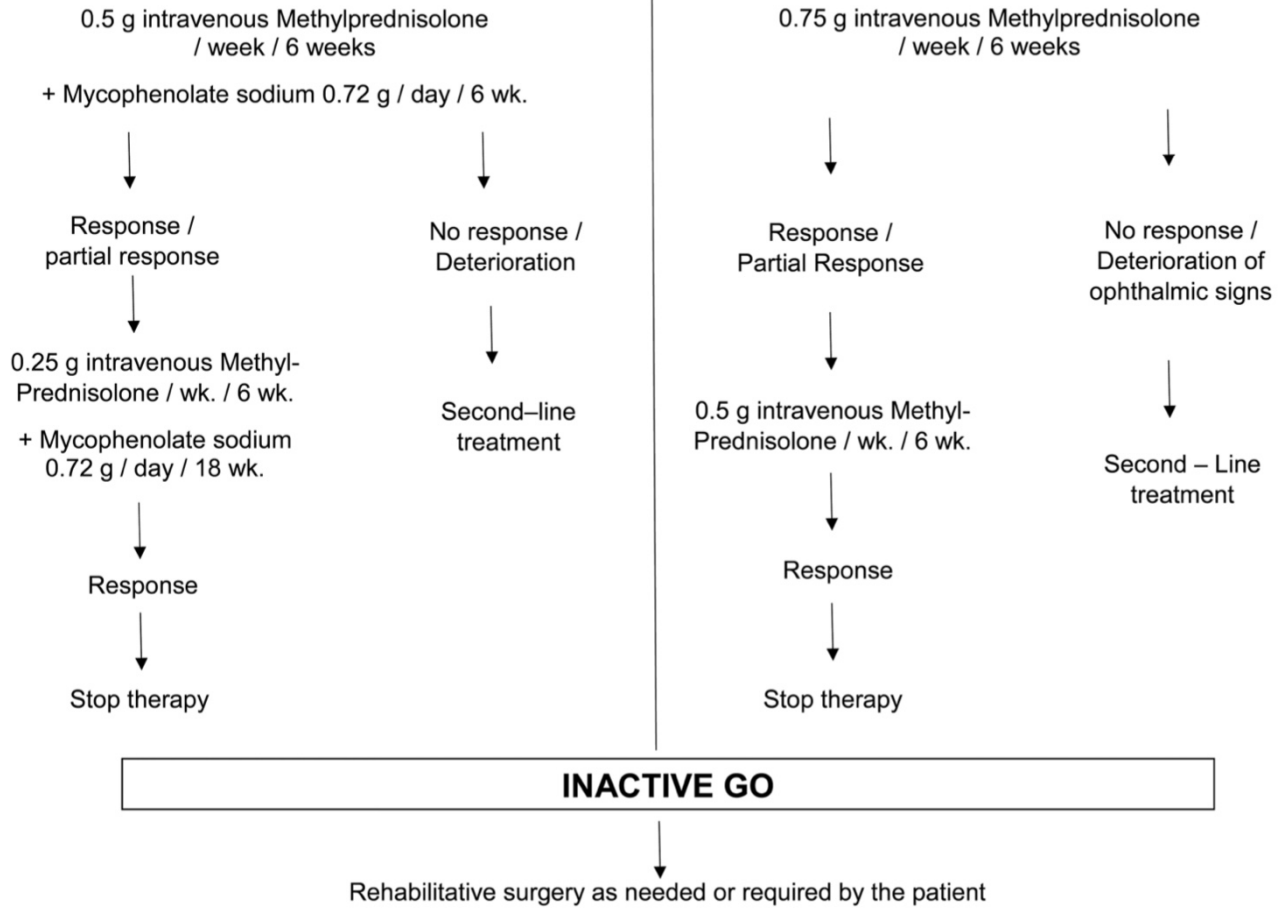
The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinics practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy.

General Recommendations

- Referral to thyroid-eye clinic for counseling and treatment plan shared with patient
- Stop smoking
- Treat thyroid dysfunction with antithyroid drugs
- Avoid iatrogenic hypothyroidism in treating patients with GD/GO

The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinics practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy.

**MODERATE-TO-SEVERE AND ACTIVE GO
FIRST – LINE TREATMENT**

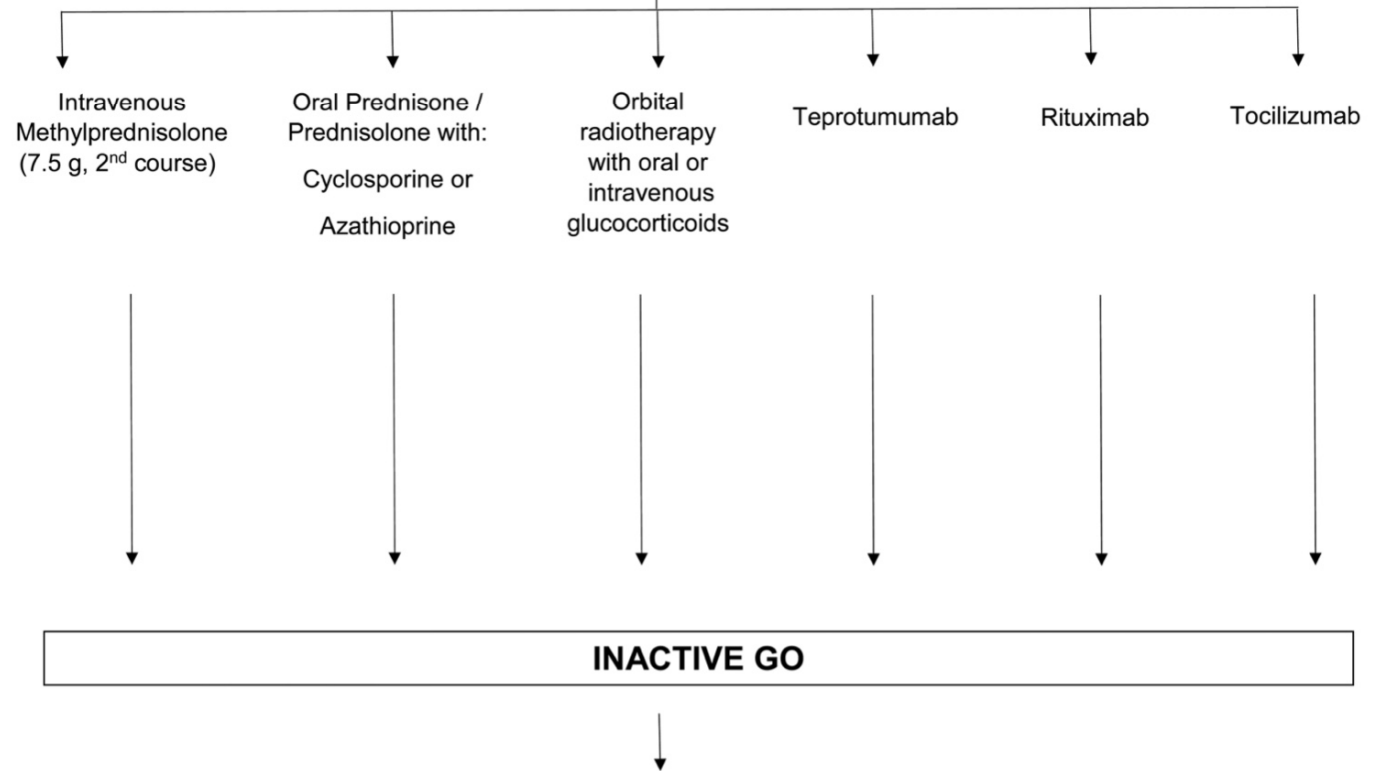


General Recommendations

- Referral to thyroid-eye clinic for counseling and treatment plan shared with patient
- Stop smoking
- Treat thyroid dysfunction with antithyroid drugs
- Avoid iatrogenic hypothyroidism in treating patients with GD/GO

The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinics practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy.

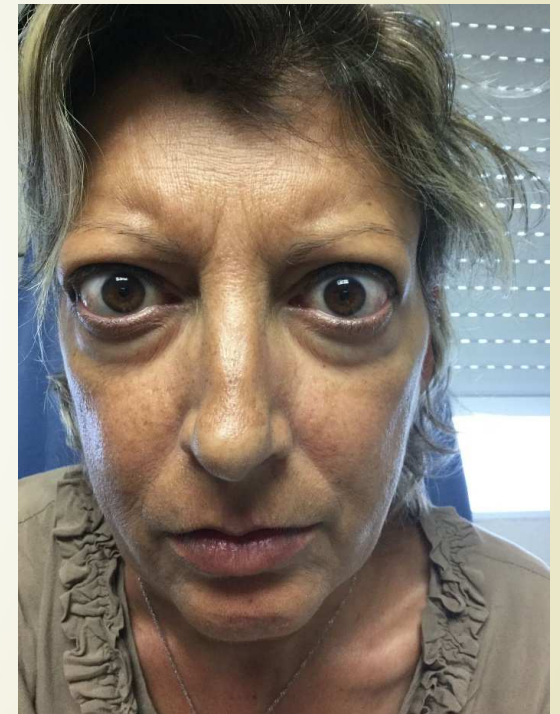
**MODERATE-TO-SEVERE AND ACTIVE GO
SECOND – LINE TREATMENTS**



Rehabilitative surgery (orbital decompression, squint / lid surgery) as needed or required by the patient

Nuestra paciente

- ▶ Fase activa
 - ▶ CAS 4/7
 - ▶ Moderado
 - ▶ Tratamiento:
 - ▶ Lubricacion y antihipertensivo oculares
 - ▶ 4,5 gr de metilprednisolona iv en 12 semanas con buena respuesta
 - ▶ Rituximab
- ▶ Actualmente: fase inactiva
 - ▶ CAS 1/10
 - ▶ Moderado. Marcada retracción palpebral
 - ▶ Tratamiento:
 - ▶ Lubricación y antihipertensivo oculares
 - ▶ Candidata a cirugía rehabilitadora



Nuestra paciente



TRATAMIENTO: rehabilitación quirúrgica

- ▶ 6-8 meses sin signos de actividad inflamatoria
- ▶ 4 pasos en orden (mínimo 3 meses entre paso y paso)
 - ▶ **1. Descompresión orbitaria.** Indicaciones:
 - ▶ Funcional
 - ▶ Neuropatía óptica distiroidea (segunda línea tras corticoides iv)
 - ▶ Fase activa con queratopatía grave
 - ▶ Subluxación del globo ocular
 - ▶ Pliegues coroideos
 - ▶ Rehabilitadora
 - ▶ Retracción muy marcada o exoftalmos desfigurante, estable 6 meses. La exoftalmometría no siempre define la indicación de descompresión orbitaria
 - ▶ **2. Cirugía de la motilidad**
 - ▶ **3. Cirugía de la retracción palpebral**
 - ▶ **4. Blefaroplastia y cejaplastia**

CONCLUSIONES

- OG manifestación **extratiroidea más frecuente**, pero trastorno poco frecuente.
- Impacto negativo en la **calidad de vida** de personas afectadas.
- Importancia medidas locales (**medidas antitabaco**).
- Indicación **terapéutica según actividad y severidad**.
- Los **glucocorticoides** son la **pedra angular** del tratamiento de la OG.
- **Fundamental manejo multidisciplinar y coordinado.**

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. La 2016 European Thyroid Association / European Group on Graves 'Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur J tiroides* . 2016; 5 (1): 9–26. doi: 10.1159 / 000443828
- ▶ Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJ. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:115–120. y. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(10 suppl):15–20.
- ▶ Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479. PMID: 34297684.
- ▶ Bruscolini A, Abbouda A, Locuratolo N, Restivo L, Trimboli P, Romanelli F. Dry eye syndrome in non-exophthalmic Graves' disease. *Semin Ophthalmol*. 2015;30:372–376.
- ▶ Gurdal C, Sarac O, Genc I, Kirimlioglu H, Takmaz T, Can I. Ocular surface and dry eye in Graves' disease. *Curr Eye Res*. 2011;36:8–13.
- ▶ Marcocci C, Bartalena L. Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopath
- ▶ Zhao LQ, Yu DY, Cheng JW. Intravenous glucocorticoids therapy in the treatment of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(7):1177–1186. Published 2019 Jul 18. doi:10.18240/ijo.2019.07.20



¡MUCHAS GRACIAS
POR VUESTRA
ATENCIÓN!



**Se ruega a los asistentes máxima puntualidad
(hora de inicio 8:30 h am)**

*La entrada continua de personas una vez iniciada
la sesión provoca distorsión al ponente y al público
en general. Muchas Gracias"*

Comisión Docencia
Hospital General Universitario de Alicante