

# Prevención de la oftalmopatía tiroidea

S.E. WENGROWICZ SOIFFER

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona.*

El hipertiroidismo por enfermedad de Graves y la oftalmopatía por dicha enfermedad suelen coincidir en su momento de aparición, pero también precederse o sucederse mutuamente<sup>1</sup>. Aunque esta relación temporal alimentó la idea de que ambas son manifestaciones de una misma enfermedad autoinmunitaria, todavía no está esclarecida la identidad de los supuestos antígenos comunes entre los tejidos orbitarios y la glándula tiroidea. Si bien la enfermedad ocular se manifiesta clínicamente con más frecuencia (75-80%) durante los primeros 18 meses del diagnóstico del hipertiroidismo<sup>2</sup>, las técnicas instrumentales (resonancia magnética, tomografía computarizada y/o ecografía orbitaria de alta resolución, y presión intraocular diferencial) pueden demostrar una oftalmopatía subclínica en casi todos los pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves<sup>3</sup>. Del mismo modo, en los pacientes con oftalmopatía, eutiroideos y sin bocio, la detección de anticuerpos antitiroideos y/o contra el receptor de la hormona estimuladora del tiroides (TSH) en el suero o la evidencia de infiltración linfocitaria en la citología tiroidea permite en ocasiones llegar al diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Esta clara relación temporal también fomentó la idea de que el tratamiento del hipertiroidismo podría afectar la gravedad y el curso de la oftalmopatía, en parte porque no es infrecuente observar que la enfermedad ocular aparece después de comenzar el tratamiento o al curar el hipertiroidismo. Por un lado, se trata de esclarecer si la alteración funcional tiroidea, por sí misma, ya se trate de hiper o hipotiroidismo, puede tener algún efecto sobre la evolución de la enfermedad ocular y, por otro, si el tipo de tratamiento del hipertiroidismo produce algún cambio sobre el curso de la enfermedad y si esos cambios se pueden prevenir, o si los cambios oculares se deben al curso natural de la enfermedad.

### **Efecto de la disfunción tiroidea sobre la evolución de la oftalmopatía**

Existe escasa información clínica acerca del efecto de la disfunción tiroidea sobre la evolución de la enfermedad ocular. En uno de los estudios, Prummel et al<sup>4</sup> analizaron una serie retrospectiva de 90 pacientes con oftalmopatía y bajo tratamiento antitiroideo; 54 de los pacientes habían logrado el eutiroidismo y 36 mantenían el hiper o hipotiroidismo a pesar del tratamiento antitiroideo. Al ser divididos

en cuatro subgrupos según la gravedad progresiva en la afección ocular, encontraron mayor número de pacientes con disfunción tiroidea en los subgrupos con oftalmopatía de mayor gravedad, teniendo mayor proptosis y más alta puntuación de actividad clínica (signos inflamatorios externos, disfunción muscular y/o del nervio óptico). En otro estudio, los mismos autores<sup>5</sup> encontraron una mejoría significativa de los cambios oculares cuando logran estabilizar la función tiroidea de los pacientes, mientras que no observaron ninguna variación en la oftalmopatía en los pacientes que permanecieron eutiroideos durante todo el período de seguimiento, de 20 semanas. Además, parece evidente que tanto la hipertiroxinemia como el hipotiroidismo, por sí mismos, tienen un efecto sobre la respuesta inmunitaria<sup>6-8</sup>.

### **Efecto del tratamiento del hipertiroidismo sobre la evolución de la oftalmopatía**

Dado que el curso natural de la enfermedad ocular se caracteriza por una tendencia hacia la mejoría espontánea, no se pueden extraer conclusiones fácilmente sobre si la evolución de la oftalmopatía es parte del curso natural de la enfermedad o está influida por el tratamiento del hipertiroidismo.

Aunque los fármacos antitiroideos no tienen un manifiesto efecto inmunosupresor, se ha podido demostrar que tienen algún efecto inmunosupresor local en la glándula tiroidea, lo que daría lugar a una disminución en la relación células T cooperadoras/supresoras<sup>6,9</sup>. El tratamiento del hipertiroidismo con <sup>131</sup>I probablemente no afecte al sistema inmunitario, más que inactivando o destruyendo los linfocitos intratiroideos, pero se cree que la exposición de antígenos tiroideos, liberados como consecuencia de la destrucción radiofísica de la glándula, podría estimular la producción de autoanticuerpos que tuvieran incluso reactividad cruzada con antígenos orbitarios<sup>10</sup>. Así, se han descrito aumentos significativos en los títulos de anticuerpos antirreceptor de la TSH durante los meses posteriores al tratamiento con radioyodo<sup>11</sup>. También se ha encontrado aumento en la respuesta de inmunidad celular, con un incremento de la reactividad de las células T, como consecuencia del tratamiento con radioyodo en la enfermedad de Graves<sup>12</sup>. La teoría de que la extirpación quirúrgica de tejido tiroideo podría reducir la exposición de antígenos al sistema inmune y, por consiguiente, mejorar la evolución de la oftalmopatía tiroidea no ha sido confirmada<sup>7</sup> y no se han evidenciado cambios en los títulos de anticuerpos anti-TPO o antirreceptor de la TSH en los meses posteriores a la cirugía<sup>13</sup>.

La influencia que el tipo de tratamiento del hipertiroidismo podría ejercer sobre el curso de la enfermedad ocular fue estudiada por diversos grupos, aunque los resultados

Correspondencia: Dra. S.E. Wengrowicz Soiffer.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Avda. Sant Antoni M.<sup>a</sup> Claret, 167. 08025 Barcelona.  
Correo electrónico: wengro@arquimed.es

son difíciles de analizar por problemas metodológicos. Bahn y Gorman<sup>14</sup> sugirieron algunas condiciones para optimizar la interpretación de los datos, señalando la conveniencia de realizar estudios controlados, con criterios objetivos para valorar los cambios oculares, utilizando una sola forma de tratamiento durante el período de observación, siendo éste de no menos de tres y no más de 6 meses, para reducir la influencia de la evolución espontánea, y asegurando el eutiroidismo durante el tiempo de observación.

La extensa bibliografía sobre los estudios clínicos de la relación del tipo de tratamiento del hipertiroidismo y la evolución de la oftalmopatía ha sido excelentemente revisada y analizada en una publicación reciente de Bartalena et al<sup>15</sup>. En ella, se confirma la validez de las recomendaciones de Bahn y Gorman<sup>16</sup> para el análisis correcto de los resultados de estos estudios clínicos. De los trabajos que aportan datos más relevantes se puede afirmar que la progresión de la oftalmopatía después del tratamiento con radioyodo no ocurre en la mayoría de los pacientes. Esto sugiere que existen otros factores de riesgo para la progresión de la enfermedad ocular que pueden contribuir en esta evolución: el tabaquismo, las concentraciones elevadas de triyodotironina (T<sub>3</sub>) pretratamiento, los títulos elevados de anticuerpos antirreceptor de la TSH, las concentraciones de TSH séricas elevadas y la oftalmopatía preexistente son factores de riesgo reconocido para el deterioro del estado ocular después del tratamiento con <sup>131</sup>I. El mismo grupo de Bartalena et al demostró en dos estudios<sup>16,17</sup> que, en los pacientes de alto riesgo, el empeoramiento de la oftalmopatía después del tratamiento con radioyodo podía ser prevenido con un tratamiento corto con corticoides a dosis bajas (prednisona, 0,4-0,5 mg/kg/día durante un mes y reducción gradual hasta suspenderlo en un total de 3 meses). El más válido de estos trabajos<sup>17</sup> es un estudio prospectivo y aleatorizado de 450 pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves y oftalmopatía leve o ausente asignados para tratamiento con radioyodo solo, metimazol o radioyodo seguido de tratamiento con prednisona oral. Entre los 150 pacientes tratados con radioyodo solo, se observó progresión de la oftalmopatía en 23 casos (15%) poco después del tratamiento y cambios persistentes en sólo 8 pacientes (5%), quienes necesitaron tratamiento específico para la oftalmopatía. En el grupo tratado además con prednisona no se observó progresión de la enfermedad ocular; ésta, además, mejoró en dos tercios de los casos del grupo que presentaba oftalmopatía preexistente y el tratamiento con metimazol no influyó el curso de la enfermedad ocular. No existen en la bibliografía estudios controlados sobre el papel de la tiroidectomía en la evolución de la oftalmopatía tiroidea. En un estudio reciente prospectivo y controlado, Marcocci et al<sup>18</sup> analizaron a 30 pacientes con oftalmopatía leve o ausente, de los que sólo uno con oftalmopatía previa evidenció progresión de la enfermedad después de una tiroidectomía casi total, demostrando que la cirugía como tratamiento del hipertiroidismo no tiene un papel relevante en la progresión de la oftalmopatía tiroidea, por lo que no requiere tratamiento preventivo con glucocorticoides.

### Conclusiones

Según la experiencia publicada hasta la fecha sobre la influencia de la disfunción tiroidea y/o del(los) tratamiento(s) de la misma en el curso de la oftalmopatía se puede concluir y recomendar lo siguiente:

1. El tratamiento del hipertiroidismo puede afectar los cambios oculares.
2. El primer paso para tratar la oftalmopatía tiroidea es un riguroso control de la función tiroidea y la recomendación de suspender el consumo de tabaco.
3. El tratamiento con <sup>131</sup>I conlleva un riesgo bajo, aunque no despreciable, de exacerbación de una oftalmopatía preexistente, que es mayor en comparación con la tiroidectomía y los fármacos anti-tiroideos.
4. El tratamiento con <sup>131</sup>I y glucocorticoides (prednisona oral, 0,4-0,5 mg/kg/día durante un mes y reducción gradual hasta completar 3 meses) previene o resuelve la exacerbación de los cambios oculares.
5. La necesidad de indicar glucocorticoides como prevención de la progresión de los cambios oculares se limita a las oftalmopatías graves. En las oftalmopatías leves o moderadamente graves la conducta será expectante.
6. La oftalmopatía deberá estar completamente inactiva (estable) antes de iniciar el tratamiento con <sup>131</sup>I.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Burch H, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14: 747-793.
2. Gorman CA. Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and the diagnosis of thyrotoxicosis. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 515-519.
3. Prummel MF, Wiersinga WM. Medical management of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 1995; 3: 231-234.
4. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, Vander Gaag R. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1098-1101.
5. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, Koornneef L, Berghout A, Vander Gaag R. Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121 (Supl 2): 185-189.
6. Volpé R. Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte-immunocyte signalling: a review. *Thyroid* 1994; 2: 217-223.
7. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Pinchera A. Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism. *Thyroid* 1992; 2: 171-178.
8. Todd I, Pujol-Borrell R, Hammond LJ, Nally JM, Feldmann M, Botazzo GF. Enhancement of thyrocyte HLA class II expression by thyroid-stimulating hormone. *Clin Exp Immunol* 1987; 69: 524-531.
9. Weetman AP. The immunomodulatory effects of antithyroid drugs. *Thyroid* 1994; 2: 145-146.
10. DeGroot LJ. Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 1997; 7: 259-264.
11. McGregor AM, Petersen MM, Capiferri R, Evered DC, Smith BR, Hall R. Effects of radioiodine on thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979; 11: 437-444.
12. Soliman M, Kaplan E, Abdel-Latif A, Scherberg N, DeGroot LJ. Does thyroidectomy, radioactive iodine therapy, or antithyroid drug treatment alter reactivity of patients' T cells to epitopes of thyrotropin receptor in autoimmune thyroid diseases? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2312-2321.
13. De Bruin TWA, Pathwardhan A, Brown RS, Braverman LE. Graves' disease: changes in TSH receptor and anti-microsomal antibodies after thyroidectomy. *Clin Exp Immunol* 1988; 72: 481-485.
14. Bahn RS, Gorman CA. Choice of therapy and criteria for assessing treatment outcome in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 391-407.
15. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000; 21: 168-199.
16. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Lepri A, Pinchera A. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1989; 321: 1349-1352.
17. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Minetti L, Tanda ML, Dell'Unto E et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 73-78.
18. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P et al. The course of ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 503-506.