

Tratamiento radioterápico en la oftalmopatía de Graves

M.C. FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ, J. MONTÁÑEZ UCEDA, F.J. PERACAULAS, J.L. GARCÍA FERNÁNDEZ, M.J. JIMÉNEZ, A. GÓMEZ PUERTO, J.L. SIMÓN y E. ALTOLAGUIRRE REY

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Antecedentes. Hemos analizado de forma retrospectiva 36 pacientes diagnosticados de oftalmopatía de Graves tratados con radioterapia.

Métodos. Hemos tratado 36 pacientes, 30 habían sido tratados previamente con glucocorticoides.

El tratamiento se ha realizado en un acelerador lineal de electrones de 8 Mv con dos campos bilaterales y una dosis total de 20 Gy, fraccionada en 10 sesiones de 2 Gy. Los parámetros medidos han sido la proptosis, la afección de partes blandas, la diplopía y la agudeza visual.

Resultados. La afección de partes blandas mejoró en un 66%, la proptosis en un 55%, la diplopía en un 35% y la agudeza visual en un 20%

($p = 0,06$).

Conclusiones. La radioterapia orbitaria puede mejorar la mayoría de los signos y síntomas de la oftalmopatía de Graves.

RADIATION THERAPY FOR GRAVES' OPHTHALMOPATHY

History. A retrospective analysis of 36 patients with Graves' ophthalmopathy and treated with radiotherapy.

Methods. We have treated 36 patients, 30 had been previously treated with corticosteroids. All 36 patients were treated with an 18 Mv linear accelerator, by which 20 Gy was delivered to the midplane of both orbits in ten fractions. The studied parameters were: soft tissue impairment, proptosis, diplopia and visual acuity.

Results. Soft tissue signs improved with a response rate of 66%, proptosis 55%, diplopia 30% and visual acuity 15% ($p = 0,06$).

Conclusions. Orbital radiotherapy can result in improvement in signs and symptoms of Graves' ophthalmopathy in the majority of patients.

Key words: Graves' ophthalmopathy. Radiotherapy.

El proceso denominado enfermedad de Graves en el mundo de habla inglesa y enfermedad de Basedow en el continente europeo se conoce desde hace más de 100 años; sin embargo, en las áreas en que abunda el yodo ha continuado siendo la enfermedad tiroidea más enigmática y, desde el punto de vista clínico, la más importante de todas ellas. La enfermedad de Graves es una enfermedad multisistémica, autoinmunitaria causada por una secreción excesiva de hormonas tiroideas por la glándula tiroidea. Se presenta con más frecuencia entre la cuarta y quinta décadas de la vida, y afecta a las mujeres más que a los varones, en proporción de 8 a 1. Como enfermedad multisistémica se caracteriza por la presencia de bocio difuso, tirotoxicosis, oftalmopatía infiltrativa y, a veces, de dermatopatía infiltrativa¹⁻⁵.

La oftalmopatía tiroidea puede presentar manifestaciones clínicas, como retracción palpebral, afección de tejidos blandos, proptosis, neuropatía óptica y miopatía restrictiva, y se cree que está relacionada con una infiltración linfocítica en los músculos extraoculares y en las glándulas lagrimales^{6,7}. Respecto a su patogenia parece ser que la oftalmopatía tiroidea es una enfermedad autoinmunitaria organoespecífica en la que se considera que un agente humoral (anticuerpo IgG) es responsable de las alteraciones siguientes: hipertrofia de los músculos extraoculares causada por un aumento de los glucosaminoglucanos, infiltración celular de tejido intersticial con linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y mastocitos con degeneración de fibras musculares que evoluciona a la fibrosis y la proliferación de grasa periorbitaria, tejido conjuntivo y glándulas lagrimales⁸. Su tratamiento incluye un control adecuado del hipertiroidismo como medida primaria. Sin embargo, puede ocurrir también en el paciente eutiroideo e hipotiroideo. En enfermos con signos clínicos evidentes, los glucocorticoides a dosis elevadas son el tratamiento de elección⁹. La radioterapia puede constituir una alternativa a la terapia corticoide^{10,11} y su uso, en las fases precoces, es importante ya que los linfocitos son muy

Correspondencia: Dra. M.C. Fernández Fernández.
Santa Clara, 16, 2.º B. 41002 Sevilla.

Manuscrito recibido el 6-3-2000; aceptado para su publicación el 12-3-2001.

Palabras clave: Oftalmopatía tiroidea, de Graves. Radioterapia.

sensibles a pequeñas dosis de irradiación¹².

Presentamos una revisión de los enfermos tratados en nuestro servicio, desde 1975, con radioterapia externa en acelerador lineal de electrones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde 1975 a 1998 hemos tratado 36 pacientes, 20 mujeres (55,5%) y 16 varones (44,5%) con una edad media de 41 años (rango, 24-61) con una desviación estándar de 10,3. La totalidad de los pacientes recibía tratamiento médico para la enfermedad tiroidea en el momento de la administración de la radioterapia. Cinco de ellos estaban eutiroideos y los restantes, hipertiroideos (tabla 1). Seis pacientes recibieron la radioterapia como primer tratamiento y los restantes, tras glucocorticoides a altas dosis (prednisona oral, 100 mg/día) durante intervalos variables de tiempo. Dos de los pacientes habían recibido tratamiento inmunosupresor con ciclosporina posteriormente a los glucocorticoides.

Se han estudiado una serie de signos y síntomas antes y después del tratamiento. Estos fueron: la afección de partes blandas, la proptosis, la agudeza visual y la diplopía (tabla 2). A la hora de examinar los resultados hemos considerado sólo aquellos que han mejorado, al menos, un grado por parámetro. Los grados de afección que presentaban los pacientes antes del tratamiento quedan recogidos en la tabla 1, y las manifestaciones clínicas en la figura 1.

El diagnóstico se obtuvo mediante un examen clínico y oftalmológico con fondo de ojo, campimetría, agudeza visual y medición de la proptosis. A todos los pacientes se les realizó una analítica

TABLA 1. Características de los pacientes

N.º de pacientes	36
Edad media, años (DE) desviación estándar	41 (10,35)
Sexo	
Mujer	20
Varón	16
Tiempo desde el diagnóstico (DE)	15 meses (13)
Hipertiroideos	31 pacientes
Eutiroideos	5 pacientes
Grado 1	8 (22,2%)
Grado 2	20 (55,5%)
Grado 3	8 (22,2%)

general con estudio hormonal y una TC de órbitas.

El tratamiento se realizó en un acelerador lineal de electrones de 18 Mv con dos campos laterales sobre órbita evitando el cristalino y la hipófisis y con una angulación posterior de 5 grados para evitar la lente contralateral. Se administró una dosis total de 20 Gy repartida en 10 fracciones.

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo, estableciendo la media y su desviación estándar, y el test de Wilcoxon para valores no paramétricos, a fin de comparar los síntomas estudiados antes y después del tratamiento radioterápico.

RESULTADOS

TABLA 2. Parámetros evaluados

Grado	Afección de partes blandas	Proptosis	Diplopía	Agudeza visual
1	Enrojecimiento leve Quemosis Síntomas mínimos	20-23 mm	Infrecuente	0,8-0,5
2	Enrojecimiento moderado Quemosis	> 23-27 mm	Frecuente limitación moderada del movimiento	0,4-0,2
3	Síntomas moderados Enrojecimiento importante Edema claro Síntomas floridos	< 27 mm	Clara disfunción muscular	< 0,2

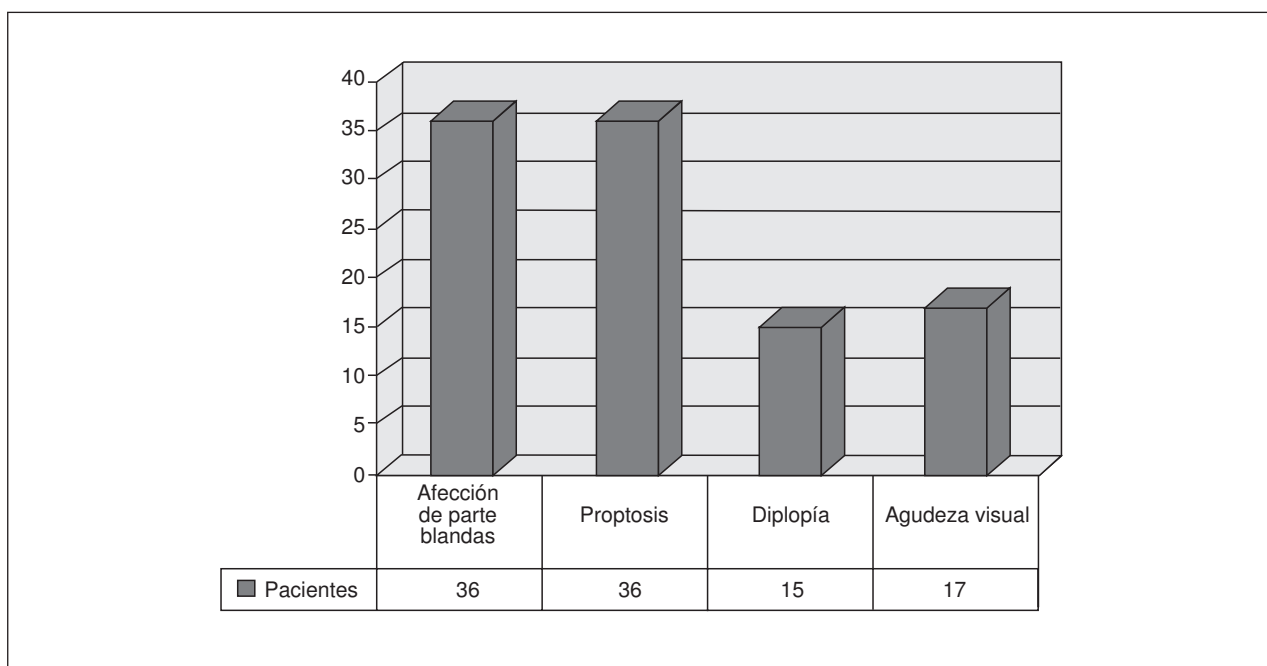


Fig. 1: Número de pacientes que presentaba cada uno de los parámetros evaluados antes del tratamiento.

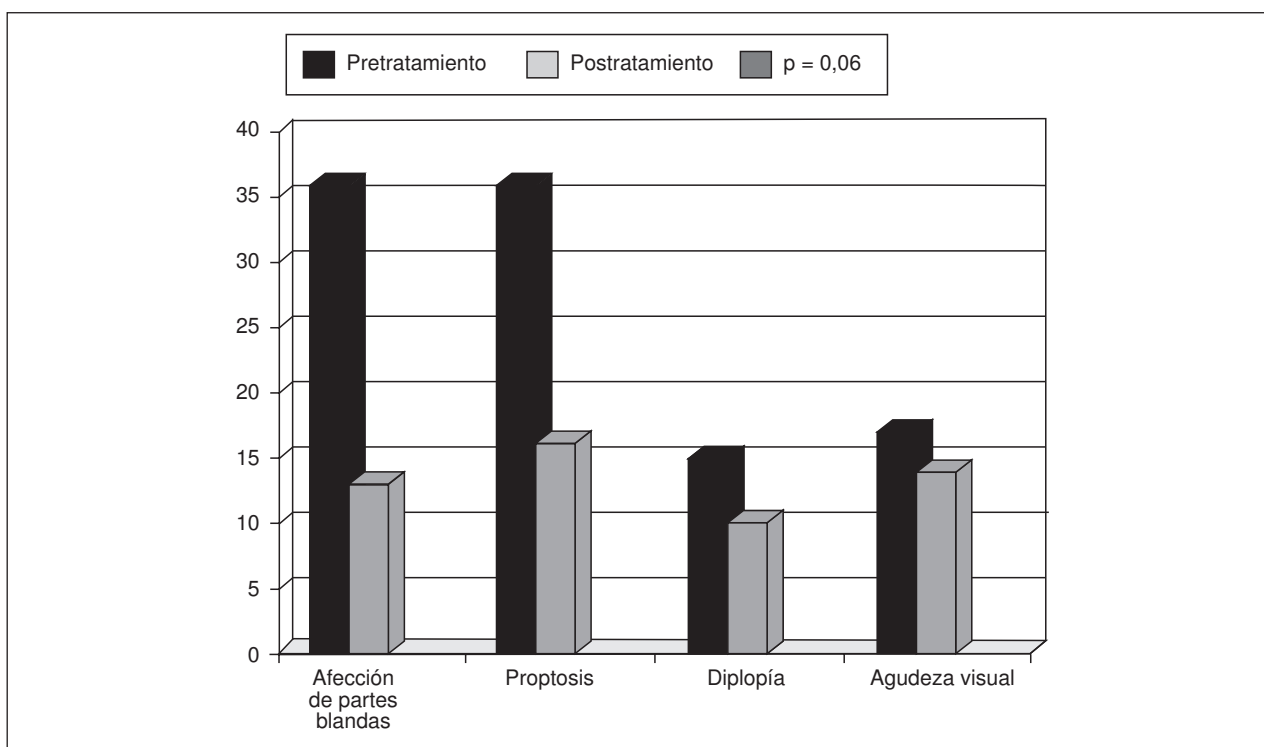


Fig. 2: Número de pacientes que presentaba cada uno de los parámetros evaluados antes y después del tratamiento.

De los 36 pacientes 18 (50%) mejoraron, de forma global en la mayoría de signos y síntomas cuantificados. Un 55% (20 pacientes) mejoraron en un grado y el 44% (16 pacientes), en dos grados. La afección de partes blandas mejoró en un 66% (23 pacientes), la proptosis en un 55% (20 pacientes), la diplopía en 5 pacientes (35%) y la agudeza visual en 3 pacientes (20%), ($p = 0,06$). Estos datos se detallan en la figura 2.

El tiempo medio transcurrido desde el inicio de la radioterapia hasta la mejoría fue de 4 meses con una desviación estándar de 2,7. La afección de partes blandas fue el parámetro que mejoró con más frecuencia (3-4 semanas y 66%, respectivamente). Tras el tratamiento, 4 pacientes tuvieron que ser intervenidos, y en 20 pacientes se pudo suspender la administración de glucocorticoides. Al finalizar el tratamiento radioterápico, todos los pacientes se revisaron cada 3 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses a partir del tercer año, y anualmente desde el quinto año. El tiempo medio de seguimiento fue de 130 meses, con una desviación estándar de 81,9.

DISCUSIÓN

La radiación como tratamiento en la oftalmopatía de Graves induce una supresión de linfocitos y fibroblastos activados en el tejido retrobulbar, por lo que tiene un efecto antiinflamatorio. La afección de partes blandas es el signo que responde de forma más precoz^{13,14}. Petersen et al¹⁵ obtienen una respuesta del 80%, Palmer et al¹⁵ del 78%, y en nuestros pacientes conseguimos un 66% de mejoría en un tiempo medio de 3-4 semanas.

La proptosis y la diplopía responden menos a la irradiación. Sin embargo, un 50-60% de los pacientes mejora y, de esta forma, se evita la intervención quirúrgica. Los distintos

estudios indican una amplia gama de respuestas; así, Palmer et al¹⁶ obtienen un 50% de mejoría en la proptosis y un 24% en la diplopía, Kazim et al¹⁷ un 54 y un 45%, respectivamente, y Petersen et al¹⁵ un 50% en la proptosis y un 61% en la diplopía.

La agudeza visual es el signo que peor respuesta tiene a la irradiación, pero es difícil diferenciar cuándo el déficit de agudeza visual es debido sólo a la oftalmopatía de Graves o se asocian otras alteraciones visuales. Petersen et al¹⁵ obtienen una respuesta del 61%, y Palmer et al¹⁶, del 21%.

En distintas series donde se ha usado la radioterapia como tratamiento de la oftalmopatía de Graves se ha podido interrumpir el tratamiento glucocorticoide en una proporción del 50 al 70%¹⁴⁻¹⁶. En nuestro trabajo, se ha suspendido este tratamiento, tras la radioterapia, en 20 pacientes (55%). Distintos trabajos han comparado el uso de glucocorticoides y de radioterapia, Prummel et al¹⁸ en un estudio aleatorizado y doble ciego trataron 56 pacientes, 28 con glucocorticoides y 28 con radioterapia, y la respuesta a ambos tratamientos fue similar, pero la radioterapia fue mejor tolerada.

En resumen, en la oftalmopatía grave en fase inflamatoria valorada según la clínica o mediante TC, la radioterapia puede ser de utilidad¹⁹. Este tratamiento también puede usarse en pacientes que no responden a tratamiento esteroide, que presentan efectos secundarios o en los que los glucocorticoides están contraindicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Konishi J, Herman MM, Kriss JP. Binding of thyroglobulin and thyroglobulin-antithyroglobulin immune complex to extraocular muscle membranes. *Endocrinology* 1974; 95: 434-446.
2. Mullin BR, Levinson RE, Friedman A. Delayed hypersensitivity in Graves' disease and exophthalmos: identification of thyroglobulin in normal human orbital muscle. *Endocrinology* 1977; 100: 351-366.
3. Sergott RC, Felberg NT, Savino PJ. Graves' ophthalmopathy-immunologic parameters related to corticosteroid therapy. *Invest Ophthalmol*

- Vis Sci 1981; 20: 173-182.
4. Sergott RC, Felberg NT, Savino PJ. The clinical immunology of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1981; 88: 484-487.
 5. Riddick FA. Immunologic aspects of thyroid disease. *Ophthalmology* 1981; 88: 471-475.
 6. Sisler HA, Jakobiec FA, Trokel SL. Ocular abnormalities and orbital changes of Graves' disease. En: Tasman W, Jaeger EA, editores. *Duanes's clinical ophthalmology* (ed. rev.). Filadelfia: J.B. Lippincott, 1989; 2: 1-30.
 7. Trokel SL, Jakobiec FA. Correlation of CT scanning and pathologic features of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 1981; 88: 553-564.
 8. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *End Rev* 1993; 14: 747-793.
 9. Brown J, Coburn JW, Wigod RA. Adrenal steroid therapy of severe infiltrative ophthalmopathy of Graves' disease. *Am J Med* 1963; 34: 786-795.
 10. Leone CR. The management of ophthalmic Graves' disease. *Ophthalmology* 1984; 91: 770-779.
 11. Sandler HM, Rubenstein JH, Fowble BL. Results of radiotherapy for thyroid ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 823-827.
 12. Sautter-Bihl ML. Orbital radiotherapy: recent experience in Europe. En: Wall JR, How J, editores. *Graves' ophthalmopathy*. Cambridge: Blackwell, 1990; 145-157.
 13. Konishi J, Iida Y, Kasagi K. Clinical evaluation of radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Jpn* 1986; 33: 637-644.
 14. Olivetto I, Ludgate C, Allen L. Supervoltage radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: CCABC technique and results. *Int J Radiat Biol Phys* 1985; 11: 2085-2090.
 15. Petersen IA, Kriss JP, McDougall R. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy 1990; 19: 259-264.
 16. Palmer D, Greenberg P, Cornell P. Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1815-1820.
 17. Kazim M, Stephen T, Moore S. Treatment of acute Graves' orbitopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 1443-1448.
 18. Prummel MF, Mourits M, Blank L. Randomised double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 1993; 342: 949-954.
 19. Devron H Char. The ophthalmopathy of Graves' disease. *Med Clin North Am* 1991; 75: 97-118.