



REVISIÓN

Orbitopatía tiroidea, una visión global con atención especial al papel de la radioterapia



Santiago Vilar-González^{a,*}, Cristina Lamas-Oliveira^b, María A. Fagúndez-Vargas^c, Ana T. Núñez-Quintanilla^d, Alberto Pérez-Rozos^e, Jesús Merayo-Llodes^f, José J. Escobar-Barranco^g y José M. Rico-Pérez^h

^a Servicio de Oncología, Queen Alexandra Hospital, Cosham, Reino Unido

^b Servicio Endocrinología y Nutrición, CHUA, Albacete, España

^c Servicio Oftalmología, CHUA, Albacete, España

^d Servicio Física Médica, CHUA, Albacete, España

^e UGC Oncología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

^f Fundación de Investigación Oftalmológica, Oviedo, España

^g Servicio de Oftalmología, Hospital Cruz Roja Dos de Mayo, Barcelona, España

^h Servicio de Oncología, Royal Preston Hospital, Fulwood, Reino Unido

Recibido el 4 de agosto de 2014; aceptado el 11 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 27 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Orbitopatía tiroidea;
Oftalmopatía de
Graves;
Radioterapia;
Irradiación;
Corticoides

Resumen La orbitopatía tiroidea es el síntoma no tiroideo más prevalente en el síndrome de Graves. Presenta una alta incidencia, afectando especialmente a mujeres jóvenes. Existe una clara relación causal con el tabaco, que se halla implicado tanto en su desarrollo como en su evolución y en la respuesta a los diferentes tratamientos. Se trata de un proceso autoinmune que suele evolucionar de manera benigna e independiente del hipertiroidismo, aunque cuando es grave y progresiva representa un gran reto terapéutico. Su evaluación clínica presenta grandes dificultades al no existir una escala de valoración realmente objetiva y representativa de la actividad de la enfermedad. En esta línea pueden ser útiles nuevos marcadores moleculares o de inflamación. En la presente revisión se describen nuevos hallazgos sobre su fisiopatología, así como las diferentes técnicas utilizadas para su tratamiento a lo largo del tiempo. La discusión se centra especialmente en el papel inmunomodulador de la radioterapia, así como en su papel junto con los corticoides.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santiagov06@gmail.com (S. Vilar-González).

KEYWORDS

Thyroid orbitopathy;
Graves
ophthalmopathy;
Radiotherapy;
Irradiation;
Corticosteroids

Thyroid orbitopathy, an overview with special attention to the role of radiotherapy

Abstract Thyroid orbitopathy is the most prevalent non-thyroid symptom in Graves' syndrome. It has a high incidence and particularly affects young women. Smoking is clearly involved in its development and progress, and in its response to different treatments. This autoimmune condition usually has a benign course, independent from hyperthyroidism, but its severe, progressive forms represent a major therapeutic challenge. Clinical evaluation poses great difficulties, as there is no truly objective rating scale representing disease activity. New molecular or inflammation markers may prove to be useful in this regard. This review reports new findings about its pathophysiology and the different techniques used for treatment over time. Discussion particularly focuses on the immunomodulatory role of radiotherapy, as well as on its role together with corticosteroids.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Graves o Basedow se caracteriza por la tríada clásica de hipertiroidismo con bocio difuso, orbitopatía y dermatopatía. Los síntomas pueden aparecer en conjunto a lo largo de la enfermedad o de manera aislada e independiente entre sí.

Se estima una incidencia de afectación orbitaria de entre un 25 a un 50% de los pacientes afectados de síndrome de Graves. Esta afectación puede ir desde manifestaciones leves a síntomas mayores. Únicamente un 5% de los pacientes con orbitopatía tiroidea (OT) requerirá por ello un tratamiento más agresivo, como glucocorticoides o radioterapia. La existencia de algún grado de orbitopatía en el síndrome de Graves corresponde a una incidencia en la población general de unas 16 mujeres y 3 hombres por cada 100.000 habitantes, con una relación mujeres:hombres de 5:1^{1,2}. Suele iniciarse entre la tercera y cuarta décadas de vida. Su presentación clínica puede ser más severa en ancianos y en hombres, y más leve en asiáticos^{2,3}.

Existe una clara relación con el hábito tabáquico, tanto en su génesis y su evolución como en la respuesta a los tratamientos y en su reactivación tras los mismos⁴⁻⁶. Esta relación se sugirió desde la primera descripción de la OT, y es algo mayor en mujeres. El nexo entre tabaquismo y orbitopatía podría deberse a la hipoxia tisular, la modulación mediada por citocinas y la acentuación en la expresión de HLA-DR por parte de los fibroblastos. Dejar de fumar es uno de los pilares básicos del tratamiento de esta enfermedad⁷.

Los factores genéticos desempeñan un papel esencial; se detecta un aumento en la frecuencia de los haplotipos HLA B8, DRw3, Bw36, Bw46 y el polimorfismo de un solo nucleótido (PSN) rs179247, lo que señala una clara predisposición familiar⁸.

La OT puede afectar de manera uni o bilateral, siendo esta última su presentación más frecuente, aunque la gravedad con la que afecta a cada órbita puede ser independiente. Su manifestación clínica es gradual y suele existir correlación débil con la disfunción tiroidea y su tiempo de evolución. Un 80-90% de los pacientes presentan hipertiroidismo durante su comienzo². Su evolución como resultado del tratamiento tiroideo puede ser la mejoría en un 50-64% de los afectados, o la estabilización en el 22-33%^{9,10}.

Aunque las manifestaciones oculares se acompañen de tirotoxicosis, debe descartarse la posibilidad de enfermedades intraorbitarias o intracraneales. Por ello se debe realizar el diagnóstico diferencial con la trombosis del seno cavernoso, el meningioma del ala esfenoidal, los tumores retrobulbares e intracraneales (incluido linfomas orbitarios), la enfermedad inflamatoria orbitaria idiopática o pseudotumor ocular, la hiperplasia linfoidea, la uremia, la hipertensión maligna, el alcoholismo crónico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la obstrucción mediastínica alta, la fístula carótido-cavernosa y el síndrome de Cushing.

En caso de dudas sobre su etiología, la detección de títulos significativos de inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides, inmunoglobulinas inhibitoras de la unión de TSH, anticuerpos antiperoxidasa, la estimulación anómala con hormona liberadora de tirotrópina o las pruebas de supresión tiroidea sugieren que el origen sea una OT. Se debe resaltar que existen pacientes eutiroides e incluso hipotiroideos con OT que no presentan alteraciones de estos indicadores².

La orbitopatía, cuando es grave y progresiva, representa el elemento más difícil de tratar de la OT. La mayor parte de las veces este trastorno sigue una evolución benigna e independiente del hipertiroidismo, e incluso en los casos moderados-severos puede autolimitarse con el tiempo, persistiendo únicamente cierto grado de exoftalmos y oftalmoplejía^{2,9}. A hora de tomar decisiones terapéuticas se debe tener en consideración que el mayor pico de actividad se registra entre los 13 y 24 meses tras su inicio; posteriormente la mayoría de pacientes (hasta un 80-90%) pueden mejorar o permanecer estables¹¹. Por otro lado, hasta un 5% puede presentar reactivación tardía².

No se ha confirmado que la ablación completa del tiroides mediante cirugía o terapia metabólica con iodo-131 resulten más beneficiosos para la enfermedad oftálmica respecto al uso de fármacos antitiroideos; sin embargo, existe consenso en cuanto a la necesidad de controlar adecuadamente la función tiroidea^{7,12}.

Fisiopatología

Recientemente se han descrito importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad. En

este sentido se producen 2 procesos de interés: el desarrollo de linfocitos T reactivos frente al receptor de la tirotropina (TSH-R) y el establecimiento de una compleja red de interacciones celulares mediadas por citocinas, donde participan multitud de células del sistema inmunitario.

Inicialmente existiría un fallo en el control inmunológico que permitiría el desarrollo de autoinmunidad contra el TSH-R. Al respecto se ha encontrado un PSN, el rs179247 en el intrón 1 del gen del TSH-R⁸. Cuando se produce en el timo la inducción de tolerancia mediante la eliminación de todos los linfocitos T reactivos contra antígenos propios (el 95% de todos los linfocitos T), entre ellos el TSH-R, la presencia de dicho polimorfismo induce una baja expresión del TSH-R que impide su correcto reconocimiento antigénico y la consiguiente supresión de la población linfocitaria que lo reconoce. Sin embargo, esos mismos linfocitos podrán reconocer el TSH-R más adelante, cuando circulen a nivel sistémico⁸.

El proceso inmunológico se continuaría con la internalización del TSH-R y su degradación por parte de células presentadoras de antígenos. Estas presentarían los péptidos resultantes, junto con el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMHII), a los linfocitos T colaboradores (LTC), que se activarían interaccionando con células B autorreactivas. Los LTC segregarían interleucina 2 (IL2) e interferón gamma (IF γ). Estas citocinas inducirían la diferenciación de las células B en células plasmáticas, que a su vez producirían anticuerpos anti-TSH-R (Ac anti-TSH-R). En el tiroides estos anticuerpos estimulan los TSH-R en las células foliculoepiteliales, generando hiperplasia y producción de hormonas tiroideas, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4).

Por otra parte, los Ac anti-TSH-R también actúan sobre los TSH-R existentes en los fibroblastos orbitarios, que juntamente con las sustancias liberadas por los LTC inician los cambios tisulares característicos de la OT con expansión de los tejidos orbitarios¹³ (fig. 1).

El proceso continúa con la estimulación por los Ac anti-TSH-R de unos fibroblastos denominados preadipocitos, que se diferencian en adipocitos con una elevada expresión de TSH-R. Entretanto, otros fibroblastos portadores del antígeno Thy1 (FPA-Thy1) son estimulados por las citocinas TNF (factor de necrosis tumoral) e IF γ , e incrementan su producción de ácido hialurónico que liberan al entorno.

Además, el receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1-R) expresado en fibroblastos orbitarios también se estimula, con producción de IL16 y *regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted* (RANTES), que a su vez estimulan el reclutamiento de LTC y otras células mononucleares en la órbita, contribuyendo a retroalimentar dicho escenario, además de promover la adipogénesis orbitaria presente en la orbitopatía¹⁴.

También existen interconexiones directas entre los LTC y los fibroblastos que generan una producción conjunta de IL1. La IL1 es además liberada por macrófagos, que junto a TNF e IF γ liberados por los LTC generan nueva estimulación de los fibroblastos, que a su vez liberan ácido hialurónico y prostaglandina E2 (PGE2). El ácido hialurónico, de carácter altamente hidrofílico, se acumulará en el espacio orbitario alrededor de la musculatura extraocular y entre los adipocitos. Todo ello genera un ensanchamiento de los tejidos orbitarios.

El círculo continúa retroactivándose al producir los LTC prostaglandinas proadipogénicas que estimulan a los preadipocitos, contribuyendo al exoftalmos por ocupación de volumen.

Los adipocitos también participan generando, junto a los fibroblastos, IL6 que a su vez hace madurar a las células B incrementando su producción de Ac anti-TSH-R. Por último, los fibroblastos también producirán factor beta transformante del crecimiento (TGF- β), que estimula tanto la producción de ácido hialurónico como la transformación de los FPA-Thy1 en miofibroblastos, que participarán en el desarrollo de la fibrosis, en especial en etapas avanzadas de la enfermedad¹⁵.

Como vemos se ha avanzado en el conocimiento de la compleja red de señales autocrinas y paracrinas que comunican las diferentes células implicadas (fig. 2).

Signos y síntomas

Todos ellos se desarrollan por un proceso inflamatorio/infiltrativo con fenómenos congestivos:

Signos

- Retracción palpebral.
- Movimientos palpebrales lentos.
- Restricción de los movimientos oculares con limitación de la mirada superior y la insuficiencia de la convergencia.
- Hiperemia palpebral y conjuntival.
- Edema palpebral.
- Quemosis conjuntival y de carúncula.
- Proptosis/exoftalmos.
- Ptosis.
- Opacidad corneal.
- Papiledema.
- Lagofthalmos.
- Úlceras corneales.

Síntomas

- Déficits visuales.
- Alteraciones en la percepción del color.
- Diplopía (inicialmente intermitente).
- Visión borrosa.
- Hipersensibilidad a la luz.
- Dolor con los movimientos oculares.
- Dolor ocular o retro-ocular en reposo.
- Sensación de cambio de imagen.

Valoración oftálmica

Existen multitud de escalas de medición que hacen hincapié en diferentes aspectos de esta enfermedad; en muchas de ellas no se refleja adecuadamente el grado de actividad. Esta ausencia de una valoración realmente objetiva podría contribuir a la miriada de resultados dispares en los estudios publicados hasta la fecha. A todo ello se suma la gran variabilidad clínica, la tendencia a la mejoría espontánea y factores moduladores de la respuesta al tratamiento, tales como hábito tabáquico, edad, sexo, diabetes mellitus,

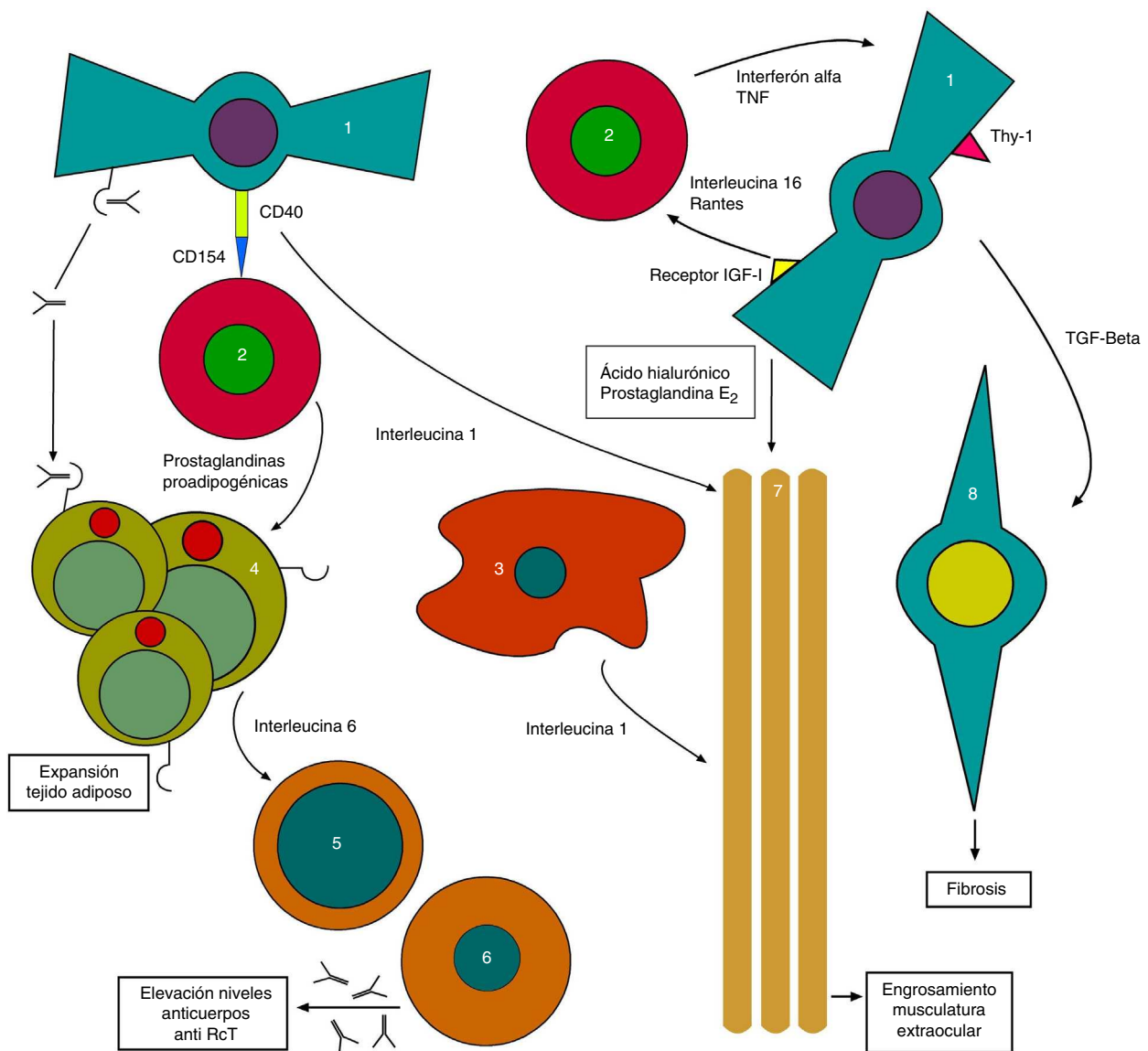


Figura 1 Mecanismo fisiopatológico inicial de la orbitopatía tiroidea.

1: fibroblasto orbitario; 2: linfocito T colaborador; 3: macrófago; 4: adipocito orbitario; 5: linfocito B; 6: célula plasmática; 7: musculatura extraocular; 8: miofibroblasto.

Basada en: Bahn¹⁵

estatus tiroideo, tratamientos previos o enfermedades de larga evolución¹¹.

Se precisan escalas de medición adecuadas y consensuadas para una correcta interpretación de la efectividad de los tratamientos. En la actualidad carecemos de métodos de valoración realmente objetivos y reproducibles. En esta línea, los nuevos marcadores biológicos o de inflamación, e incluso la utilización de la resonancia magnética nuclear, pueden ayudar a mejorar el diagnóstico y gradación de esta enfermedad¹⁶⁻¹⁸.

Entre las escalas utilizadas podemos encontrar:

- ENOSPECS: es la más utilizada en EE. UU., dividida en clases y grados. Es subjetiva, difícil de completar y su utilización requiere una formación previa¹⁹.

- *Clinical Activity Score* (ECAS): más utilizada en España y Europa. Evalúa el dolor y los hallazgos inflamatorios en los tejidos blandos. Esta escala ha demostrado su eficacia a la hora de valorar la respuesta al tratamiento tanto corticoideo como radioterápico²⁰. Según Gorman algunos de sus ítems (edema periorbitario, de carúncula y quemosis) son difíciles de definir porque su causa podría ser congestiva y no inflamatoria, al estar ambos procesos íntimamente relacionados^{1,11}. A pesar de ser más objetiva sigue planteando dudas en los pacientes con grado 2-3 respecto a decisiones terapéuticas.
- Otras escalas de valoración: VISA, EUGOGO, OI, STI, EMR, GAG, MRI, Octreoscan^{21,22}.
- Escalas de valoración de la calidad de vida²³:
 - Generales: MOS SF-24 y SF-36.
 - Específica: GO-QoL.

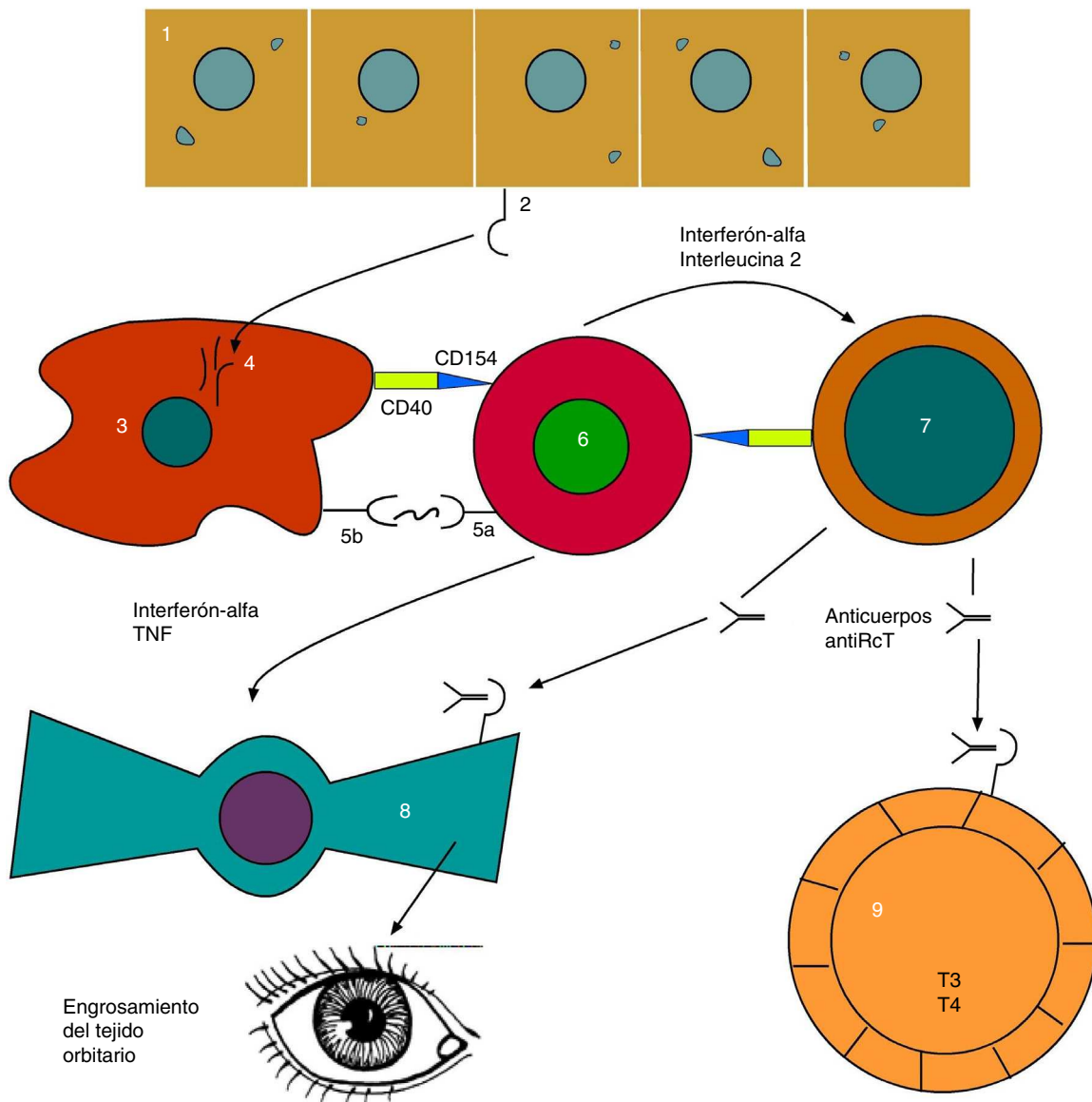


Figura 2 Mecanismo fisiopatológico evolucionado de la orbitopatía tiroidea

1: célula endotelial folicular tiroidea; 2: receptor tirotrópina (RcT); 3: célula presentadora de antígeno; 4: péptidos de degradación del RcT; 5a: receptor linfocito T; 5b: CMH clase II; 6: linfocito T colaborador; 7: linfocito B; 8: fibroblasto orbitario; 9: folículo hiperplásico tiroideo.

Basada en: Bahn¹⁵

Actuaciones terapéuticas

- En la fase inicial de la enfermedad están indicadas medidas sintomáticas tales como: lubricación ocular, protección lumínica, compresas frías, elevación del cabecero de la cama, oclusión palpebral nocturna, toxina botulínica en caso de retracción palpebral superior y prismas si existe diplopía^{11,24}.
- El cese del hábito tabáquico también debe figurar en primera línea entre las acciones terapéuticas de esta enfermedad⁴⁻⁷.
- Existe consenso sobre la importancia de controlar el hipertiroidismo, ya sea mediante fármacos antitiroideos o cualquier tipo de ablación tiroidea¹⁵, aunque se ha puesto en evidencia que los fármacos antitiroideos y la

- tiroidectomía no modifican la evolución de la enfermedad, mientras que el tratamiento con iodo-131 puede agravar su estado²⁵. Se recomienda el uso de baja dosis de corticoides profilácticas tras la ablación con iodo-131, sobre todo en fumadores activos, para prevenir la progresión de la OT durante la radioablación^{7,25,26}.
- Durante largo tiempo se ha venido utilizando la corticoterapia para el tratamiento de la OT, con diferentes pautas y vías de administración. La finalidad es disminuir el componente inflamatorio-infiltrativo. Se ha descrito un control de síntomas hasta en un 65-85% de los casos^{27,28}.

La vía más utilizada actualmente es la sistémica por medio de bolus intravenoso. Los fármacos utilizados son la metilprednisolona y la prednisona²⁷⁻²⁹. Se utilizan altas



Figura 3 Ejemplo de respuesta a RT tras fallo a 2 ciclos de corticosteroides endovenosos a altas dosis. Evolución desde (A) agosto de 2006 (antes de corticoterapia y RT) a (B) agosto 2007 (a los 6 meses fin de RT). Permitida su edición por parte de la paciente.

dosis con progresiva reducción hasta la dosis mínima eficaz y un mantenimiento prolongado. La pauta de administración más usada actualmente en Estados Unidos y Europa es metilprednisolona 500 mg intravenosa semanal durante 6 semanas, seguido de 250 mg intravenosa semanal por otras 6 semanas. Si tras este periodo de tiempo el paciente no ha respondido se ha de valorar el inicio de otras terapias. Dosis mayores solo han demostrado algo más de respuesta a corto plazo, asociada a una mayor toxicidad³⁰. Antes de su administración se aconseja una adecuada selección del paciente, teniendo en cuenta sus comorbilidades, y sobre todo una adecuada valoración hepática²⁷. En ausencia de neuropatía compresiva se aconseja no superar la dosis acumulada de 8 g^{27,31}.

Se ha observado que la administración sistémica de corticoides tiene mayor eficacia que la inyección retrobulbar³². Por otro lado, evidencias procedentes de ensayos aleatorizados y de 2 metaanálisis demuestran mayor eficacia y menor iatrogenia de los glucocorticoides en bolus intravenoso respecto a la administración de dosis altas y mantenidas por vía oral^{27,28,33-35}.

Tras retirar la corticoterapia suelen producirse reactivaciones de la clínica orbitaria en un elevado porcentaje de pacientes^{30,36}. En concreto, en un trabajo del Grupo europeo sobre la orbitopatía de Graves (EUGOGO) donde se estudiaban 3 diferentes pautas de dosis acumulada de metilprednisolona intravenosa para el tratamiento de la OT de moderada a grave, el porcentaje de recidiva a las 24 semanas, tras la mejoría inicial experimentada, era del 33%, 21% y 40%, respectivamente, con dosis de 7,47- 4,98 y 2,25 g³⁰ (fig. 3).

Por último, debemos tener presentes los efectos secundarios de la corticoterapia prolongada: hiperglucemia, hipertensión arterial, compromiso inmunológico, miopatía de predominio proximal, fragilidad capilar, remodelación de la distribución grasa, erupción cutánea, trastornos psiquiátricos, osteoporosis, hepatopatía, etc., incluyendo eventos fatales^{27,31}.

- La descompresión quirúrgica orbitaria se debe reservar para la neuropatía óptica compresiva de rápida evolución que no responde a corticoterapia y radioterapia³⁷. Además estará indicada en pacientes sin actividad clínica con secuelas funcionales o estéticas severas³⁷, una vez transcurrido un plazo sensato de 6-12 meses y en situación eutiroidea²⁴. Consiste en la extracción, mediante diferentes vías de abordaje, de parte del componente óseo

orbitario para aliviar la presión intraorbitaria; las vías más utilizadas son transpalpebral y transconjuntival^{37,38}. Respecto a la extracción exclusiva de la grasa orbitaria se ha mostrado menos efectiva, con un índice elevado de recidivas³⁹. En fases inactivas de la enfermedad se logra una apreciable reducción del exoftalmos/proptosis. Está descrita su eficacia y seguridad en progresiones tras tratamiento médico y radioterápico, o en la resolución del estrabismo por fibrosis muscular establecida^{37,40}. También se debe señalar que puede empeorar estrabismos previos, situación de difícil resolución.

- Se han utilizado otros tratamientos tales como la azatioprina y el metronidazol, sin resultados satisfactorios. También se ha empleado el sulfato de guanetidina tópica al 5-10% con escasa efectividad y efectos secundarios indeseables, en forma de queratitis punteada irritación en el área de la instilación⁴¹. Recientes estudios aleatorizados con placebo han valorado el papel del octeótrido, por su efecto inhibidor de la proliferación y activación linfocitaria, sin demostrar eficacia alguna^{21,42}.
- En los últimos años, en función de un mayor conocimiento fisiopatológico, se están evaluando nuevos fármacos dirigidos a numerosas nuevas dianas terapéuticas¹⁵. Especialmente tocilizumab⁴³ y rituximab⁴⁴ han mostrado resultados prometedores.
- En un reciente estudio aleatorizado a doble ciego⁴⁵, donde se compara un suplemento de selenio (100 µg 2 veces al día) durante 6 meses con pentoxifilina (600 mg 2 veces al día) y placebo (2 veces al día) en pacientes con orbitopatía leve, se pone en evidencia una mejora en la calidad de vida y la afectación ocular, así como una menor progresión de la OT en los pacientes tratados con selenio, pero no en los que recibieron pentoxifilina. Los efectos son evidentes entre los 6 y 12 meses de seguimiento. No se observaron efectos adversos con el uso de selenio, pero sí con pentoxifilina, que produjo problemas gastrointestinales. Se debe señalar que el uso prolongado de selenio determina un mayor riesgo de desarrollo de DM tipo 2 (con dosis de 200 µg al día), de enfermedad vascular periférica, de mortalidad por cualquier causa y de glaucoma, así como su posible interacción con antiagregantes y anticoagulantes^{46,47}. Por ello no debe ser utilizado más allá de 6 meses. Curiosamente, un estudio australiano demostraba una menor concentración sérica de selenio en los pacientes afectados de OT⁴⁸.

Radioterapia

La radioterapia (RT) se utiliza de manera habitual en esta enfermedad desde los años 40, con una larga experiencia en su uso. Debemos remontarnos a 1913 para encontrar el primer tratamiento publicado⁴⁹, aunque no es hasta los trabajos de Donaldson en 1973, con la generalización del megavoltaje (aceleradores lineales y bombas de cobalto), cuando se establece el esquema de tratamiento radioterápico seguido hasta la actualidad en la gran mayoría de centros⁵⁰. Este esquema administra una dosis total de 20 Gy, en fracciones de 2 Gy, 5 veces por semana (normofraccionamiento).

La indicación inicial de la radioterapia era empírica^{32,36,51-53}. Recién en 1993 aparece el primer ensayo aleatorizado⁵⁴. En la actualidad disponemos de metaanálisis que respaldan su eficacia⁵⁵⁻⁵⁸. De la revisión de la literatura se obtiene una serie de conclusiones que exponemos a continuación. Los niveles de evidencia y grados de recomendación empleados para describir su eficacia se basan en los criterios de la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) actualizados en 2001⁵⁹.

Indicaciones de la radioterapia

1. La RT no tiene cabida en el tratamiento meramente estético de la OT¹¹.
2. La RT no está indicada en los casos de actividad leve.
3. La RT estaría indicada para el tratamiento de la orbitopatía moderada-severa^{32,34,55-58}.
4. La neuropatía compresiva es indicación de corticoides a altas dosis y posterior RT, ya que en esta fase es muy difícil la cirugía⁶⁰. Si a pesar de ello no se resuelve la compresión neural se procederá a la descompresión quirúrgica¹¹.
5. La RT también está indicada tras la descompresión quirúrgica con resolución incompleta de la clínica¹⁶.

Contraindicaciones de la RT: retinopatía previa o diabetes mal controlada⁶¹.

Eficacia

1. En estudios retrospectivos y metaanálisis la RT se muestra efectiva en el control de los signos inflamatorios de tejidos blandos (eritema, quemosis, edema periorbitario), con respuestas en torno a un 80%. Es asimismo efectiva en la recuperación de la pérdida de visión por causa compresiva en las fases activas de la enfermedad (41-71%). También actúa recuperando la movilidad de la musculatura extraocular afecta (61%). Finalmente, las remisiones de la proptosis son poco frecuentes (23-51% de los pacientes), con respuestas de escasos milímetros y repercusión estética mínima o dudosa^{6,36,52,53,55,57,58,62-65}. *Nivel evidencia I, grado recomendación B.*
2. En un importante estudio retrospectivo se observó que con el uso conjunto de corticoterapia y RT se obtenía una disminución importante del riesgo de desarrollo de neuropatía óptica frente al uso único de corticoterapia⁶². Recientes metaanálisis también avalan

dicha eficacia^{55,57}. *Nivel evidencia I, grado recomendación B.*

3. Existen al menos 5 revisiones sistemáticas sobre la eficacia de la RT en el tratamiento de la OT, incluyendo una revisión de la colaboración Cochrane⁵⁵⁻⁵⁸. Cabe señalar que muchos de los estudios aleatorizados adolecen de una serie de sesgos metodológicos que restan potencia a la hora de poder emitir conclusiones inequívocas tras dichas revisiones. La propia evolución de la enfermedad, los criterios de selección de los pacientes, la medición de diferentes objetivos más centrados en escalas de valoración de la actividad y no tanto en la calidad de vida, etc., dificultan la realización de estas revisiones y la obtención de claras recomendaciones. En general de todas ellas se obtienen las siguientes conclusiones sobre su eficacia:
 - Mayor eficacia con RT 20 Gy más glucocorticoides frente a solo glucocorticoides.
 - Mayor eficacia con RT 20 Gy frente a RT simulada.
 - Mayor eficacia con RT 20 Gy más glucocorticoides intravenosos frente a RT 20 Gy más glucocorticoides orales.
 - No existen diferencias entre RT 20 Gy frente a solo glucocorticoides.
 - No existe evidencia de que RT más glucocorticoides endovenosos sea más eficaz que solo glucocorticoides endovenosos.
 - Finalmente, no se observan diferencias en cuanto a la calidad de vida, presión intraocular o costes con RT respecto a corticoterapia. *Nivel evidencia I, grado recomendación B.*
4. Según series publicadas, tras finalizar la RT concurrente con la corticoterapia es posible la retirada completa y muchas veces indefinida de la corticoterapia en un alto porcentaje de pacientes (entre un 71% a un 90%)⁵¹⁻⁵³. *Nivel evidencia II-III, grado recomendación B.*
5. Se estima una necesidad de alrededor del 20% de cirugía descompresiva de rescate tras la RT con o sin corticoterapia, asociada en gran medida a la persistencia del hábito tabáquico^{6,37}. *Nivel evidencia III, grado recomendación B.*
6. Cuanto más instaurado está el proceso inflamatorio-fibrótico y más desarrollada está la orbitopatía, menor es la eficacia de la RT^{11,57,58}. *Nivel evidencia I, grado recomendación B.*
7. La mejoría tras la RT a veces se presenta transcurrido un tiempo (> 6 meses)⁵⁰. *Nivel evidencia II-III, grado recomendación B.*
8. Finalmente, la reirradiación presenta unas buenas tasas de respuesta a pesar de la resistencia inicial, o tras la recidiva de los síntomas, aparentemente sin incremento de la morbilidad⁵³. *Nivel evidencia II-III, grado recomendación B.*

Esquema de tratamiento

No se encuentran diferencias en cuanto a tratar con 20 o 30 Gy fraccionado a 2 Gy/sesión en estudios retrospectivos⁵¹. Solo existen 2 trabajos aleatorizados que comparan dosis total (DT). Uno de ellos compara 2,4 frente a 16 Gy a 0,3 y 2 Gy/sesión respectivamente, sin encontrar diferencias significativas entre ambos fraccionamientos⁶⁶. El otro compara 3 ramas de 20 Gy

(1 Gy/semanal), 10 Gy (1 Gy/día) y 20 Gy (2 Gy/día), los 2 últimos en 2 semanas. La primera rama obtiene una mejoría estadísticamente significativa en relación con las otras 2 en cuanto a los síntomas oculares, la hendidura palpebral, la presión intraocular, la proptosis, la agudeza visual, la movilidad ocular, el engrosamiento muscular y en los parámetros de la escala NOSPECS. Asimismo, se objetivó una menor toxicidad radioinducida y un mayor grado de satisfacción de los pacientes con el primer esquema terapéutico⁶⁰. Sin embargo, a pesar de tratarse de un estudio bien balanceado, adolece de tener una muestra pequeña. Por último, según un reciente metaanálisis no existen diferencias entre RT 20 Gy y otros esquemas de RT⁵⁵.

Efectos secundarios

No se han descrito complicaciones graves con la RT, excepto alteraciones visuales o ceguera en el contexto de retinopatía diabética previa, por lo que este tratamiento está contraindicado si existe retinopatía previa o diabetes mal controlada⁶¹. El efecto secundario principal más frecuente son las cataratas, aunque esta alteración también puede ser debida al tratamiento previo con altas dosis de corticoides^{6,63}.

En algunos pacientes se produce alopecia de la cola de las cejas por la entrada de los campos de irradiación, con recuperación posterior completa. En un porcentaje mínimo se puede producir cierta sequedad ocular^{6,53,63}.

En seguimientos prolongados no se ha observado un gran número de segundos tumores radioinducidos^{1,67}. Se ha descrito algún caso excepcional de carcinoma basal pigmentado⁶⁸. El riesgo teórico calculado tras la irradiación retrobulbar con 20 Gy es de 0,3 a 1,2%⁶⁹. De ahí que algunos autores aboguen por no tratar a pacientes jóvenes (< 35 años)²⁴.

Se recomienda un seguimiento mínimo de 3 años tras finalizar la RT, aunque existen series controladas a más largo plazo sin mostrar toxicidad relevante^{6,36,53,61,63,67}. Es frecuente que se requiera corrección quirúrgica de la diplopía, desarrollada tras la radioterapia debido a los efectos sobre la musculatura o los párpados de la misma enfermedad y del tratamiento^{24,37,53}. Dicha cirugía suele ser próxima a la finalización de la RT. Por ello se precisa de un enfoque multidisciplinar de esta compleja entidad, que tenga muy en cuenta a todos los especialistas implicados.

Técnica de la radioterapia

La técnica habitual de irradiación se realiza normalmente con fotones de alta energía (4-6 MV). Se inmoviliza al paciente mediante una máscara termoplástica, procediendo a marcar los puntos de referencia de los láseres en la máscara para permitir la reproducción de la colocación durante las sesiones de tratamiento.

Hoy en día también disponemos de técnicas de localización y administración de la radiación más precisas y conformadas. Existen diferentes sistemas de RT, desde RT estereotáxica fraccionada a radioterapia guiada por la imagen, pasando por la RT de intensidad modulada y una

evolución de esta última, el tratamiento volumétrico de arco modulado). Son sistemas tanto de localización y administración como de cálculo de dosis, que permiten la mejora de la conformación del volumen diana, preservando los órganos de riesgo, en este caso los párpados, el cristalino, la retina y la hipófisis (fig. 4)

En conclusión, la RT, con o sin glucocorticoides, produce una mejora significativa en la OT de moderada a severa, en cuanto al grado de diplopía, agudeza visual, neuropatía óptica, engrosamiento palpebral y motilidad ocular, aunque su eficacia es mayor con el uso conjunto de corticoides. Por otro lado, no ha mostrado ventajas frente a otras alternativas terapéuticas en cuanto a costes, disminución de la presión intraocular o calidad de vida⁵⁵⁻⁵⁸. *Nivel evidencia I, grado recomendación B.*

Discusión

Considerando los resultados contradictorios de las diferentes publicaciones en relación con la eficacia de los distintos tratamientos utilizados, cabría discutir si las muestras estudiadas son representativas de los pacientes con la actividad requerida para que las medidas inmunosupresoras resultaran efectivas. Se debe señalar que tanto la corticoterapia como la RT y los nuevos enfoques terapéuticos basan su actuación en una acción inmunomoduladora. Además, el uso conjunto de corticoides y RT muestra una ventaja añadida, ya que los corticoides controlan la inflamación propia de la enfermedad y también el edema radioinducido por la RT normofraccionada^{11,65}. De todas maneras, si se utilizaran dosis bajas de radiación (≤ 1 Gy/sesión) de manera reiterada podría evitarse la corticoterapia conjunta. Se ha observado que dichas dosis son suficientes para aliviar-controlar los síntomas inflamatorios al inhibir la vía del óxido nítrico presente en dichos procesos. Esta vía resultaría activada por las fracciones habituales de 2 Gy/sesión, y sería la causa del edema radioinducido^{60,70}. En diversas instituciones se han utilizado esquemas con menores dosis por sesión y una prolongación del tiempo total de tratamiento, con gran eficacia en el control clínico y menor toxicidad respecto al normofraccionamiento^{66,71,72}.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto podemos resumir que los pacientes con orbitopatía en fase activa (moderada o severa) y de corta evolución son los sujetos que pueden beneficiarse realmente de la irradiación^{55,60,64}. La RT puede ser utilizada tanto en primera línea asociada o no a corticoides como tras fallo, rechazo o intolerancia de la corticoterapia endovenosa. Disponemos de suficiente evidencia para su utilización frente a otras alternativas, con similares o menores costes e igual calidad de vida. Los efectos secundarios derivados de la radioterapia son locales y de intensidad leve a moderada, sin eventos fatales relacionados con su uso. Los tumores radioinducidos descritos son excepcionales, y los pocos casos reportados de desarrollo de retinopatía o neuropatía óptica suelen estar relacionados con una diabetes previa mal controlada, o con fenómenos compresivos secundarios al aumento de la presión intraorbital. Aun así, es necesario un control estrecho y prolongado de estos pacientes.

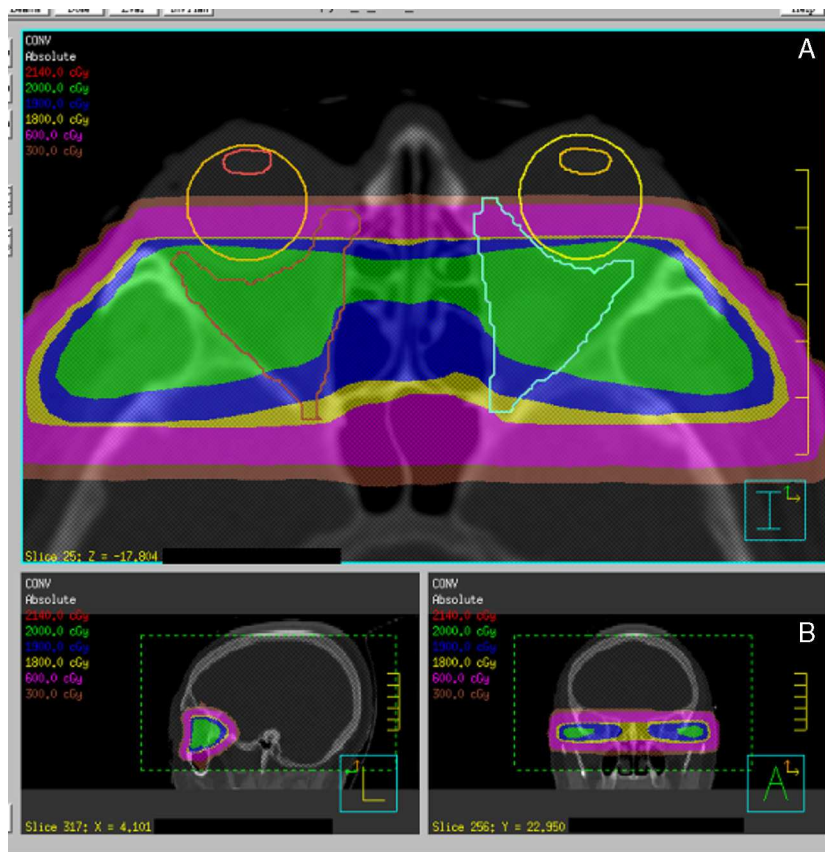


Figura 4 Ejemplo de planificaciones y distribuciones dosimétricas con RT3D convencional (A) (2 campos laterales y opuestos) y VMAT (B) (técnica de irradiación basada en arcos). Se observa el aumento de conformación del área retrobulbar con la técnica de VMAT frente a la técnica convencional.

Por otro lado, no existe un método fiable para medir la actividad de la enfermedad y todos los intentos de cuantificación parecen aportar más confusión, sobre todo si se tienen en cuenta las diferencias interobservador. Es por ello que el uso de nuevos marcadores moleculares o de inflamación, y de la resonancia magnética podrían representar un progreso en este aspecto.

Otra cuestión es el momento adecuado para practicar el tratamiento, ya que en pacientes con una larga evolución, sin actividad inflamatoria y con fenómenos fibróticos instaurados no se conseguirán resultados satisfactorios. Ante la complejidad de esta enfermedad es altamente recomendable un enfoque multidisciplinar de todos los especialistas implicados, que asegurará una mejor calidad asistencial.

Por último, las expectativas del paciente y del profesional pueden diferir. Es por eso que la valoración de la calidad de vida debe constituir una herramienta cotidiana en el manejo clínico de estos pacientes. De este modo obtendremos realmente información objetiva respecto a la eficacia de nuestros tratamientos sobre los síntomas de la enfermedad, y no solamente sobre sus signos. Falta por tanto describir unos parámetros más objetivos, verdaderamente fiables de la actividad de la orbitopatía, que permitan indicar correctamente cualquier tratamiento inmunosupresor, incluida la RT. Solo entonces podremos decidir si el

tratamiento es efectivo y, considerando globalmente todos los aspectos, si está justificado practicarlo.

Conclusiones

Las conclusiones que se pueden extraer sobre el manejo de esta enfermedad tras la revisión efectuada son las siguientes:

- Son necesarias nuevas pruebas diagnósticas consensuadas, que realmente reflejen la actividad de la enfermedad.
- En las etapas precoces y leves de la enfermedad solo están indicadas las medidas sintomáticas y suplementos de selenio.
- El abandono del hábito tabáquico es fundamental en el control de la orbitopatía.
- El control de la función tiroidea es otro aspecto de gran importancia en el que coinciden la mayoría de especialistas.
- La corticoterapia y la radioterapia están indicadas, asociadas o no, cuando existe actividad moderada a severa.
- La descompresión quirúrgica estaría indicada ante una neuropatía óptica resistente a la córtico-RT, o ante la ausencia de actividad, para la descompresión orbitaria.

- La cirugía reparadora puede además ser necesaria para la resolución del estrabismo y afectaciones palpebrales incapacitantes. Además puede estar indicada para actuaciones estéticas.
- Dado lo complejo de esta enfermedad, es altamente recomendable el abordaje multidisciplinar.
- La valoración de la calidad de vida debería ser incluida como una herramienta habitual, tanto en los ensayos como en el manejo clínico de la orbitopatía tiroidea.

Conflicto de intereses

Declaramos no presentar ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A María Ángeles Torres Berrueto por la inestimable ayuda en la confección de las figuras ilustrativas del proceso inmunológico.

Bibliografía

- Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Gravesophthalmopathy: Reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21:168–99.
- Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y. Graves' ophthalmopathy: Epidemiology and natural history. *Intern Med*. 2014;53:353–60.
- Chng CL, Seah LL, Khoo DH. Ethnic differences in the clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:249–58.
- Hegediüs L, Brix TH, Vestergaard P. Relationship between cigarette smoking and Gravesophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:265–71.
- Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:153–61.
- Prabhu RS, Liebman L, Wojno T, Hayek B, Hall WA, Crocker I. Clinical outcomes of radiotherapy as initial local therapy for Graves' ophthalmopathy and predictors of the need for post-radiotherapy decompressive surgery. *Radiat Oncol*. 2012;7:95.
- Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:371–9.
- Colobran R, Armengol MDP, Faner R, Gärtner M, Tykocinski L-O, Lucas A, et al. Association of an SNP with intrathymic transcription of TSHR and Gravesdisease: A role for defective thymic tolerance. *Hum Mol Gen*. 2011;20:3415–23.
- Menconi F, Profilo MA, Leo M, Sisti E, Altea MA, Rocchi R, et al. Spontaneous improvement of untreated mild graves' ophthalmopathy: Rundle's curve revisited. *Thyroid*. 2014;24:60–6.
- Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1443–9.
- Cockerham KP, Kennerdell JS. Does radiotherapy have a role in the management of thyroid orbitopathy. *British J Ophthalmol*. 2002;86:102–4.
- Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, Luo XY, He ZM, Chen TH. Changes in graves' ophthalmopathy after radioiodine and anti-thyroid drug treatment of Graves' disease from 2 prospective, randomized, open-label, blinded endpoint studies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122:1–6.
- Iyer S, Bahn R. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of the TSH receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:281–9.
- Zhao P, Deng Y, Gu P, Wang Y, Zhou H, Hu Y, et al. Insulin-like growth factor 1 promotes the proliferation and adipogenesis of orbital adipose-derived stromal cells in thyroid associated ophthalmopathy. *Exp Eye Res*. 2013;107:65–73.
- Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362:726–38.
- Pawlowski P, Mysliwiec J, Mrugacz M, Zak J, Bakunowicz-Lazarczyk A, Rejdak R, et al. Elevated percentage of HLA-DR+ and ICAM-1+ conjunctival epithelial cells in active Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252:641–5.
- Politi LS, Godi C, Cammarata G, Ambrosi A, Iadanza A, Lanzi R, et al. Magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in the evaluation of thyroid-associated orbitopathy: Getting below the tip of the iceberg. *Eur Radiol*. 2014;24:1118–26.
- Tvito-Green R, Reich E, Robenshtok E, Chodick G, Ron-Kella Y, Stiebel-Kalish H. Third-generation ELISA thyrotropin-receptor antibody levels as an adjuvant tool to guide management of patients with graves orbitopathy. *Endocr Pract*. 2014;20:145–9.
- Pinchera A. Classification of eye changes of Gravesdisease. *Thyroid*. 1992;2:235–6.
- Mourits M, Prummel M, Wiersinga W, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Gravesophthalmopathy. *Clin Endocrinol*. 1997;47:9–14.
- Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5910–5.
- Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:229–48.
- Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:359–70.
- European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO). Consensus Statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:273–85.
- Marcocci C, Marinò M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:325–37.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011;17:456–520.
- Zang S, Ponto K, Kahaly G. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: Efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:320–32.
- Gao G, Dai J, Qian Y, Ma F. Meta-analysis of methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2014;42:769–77.
- Alhambra Expósito MR, Gálvez Moreno MA, Moreno Moreno P, Prior Sánchez I, Muñoz Jiménez C, Benito López P. Clinical efficacy of intravenous glucocorticoid treatment in Graves' ophthalmopathy. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:10–4.
- European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4454–63.
- European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: A questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:247–53.

32. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Gravesophthalmopathy: A comparative study. *Clin Endocrinol*. 1987;27:33–42.
33. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5234–40.
34. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Gravesophthalmopathy: Results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3562–7.
35. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1999–2007.
36. Marquez S, Lum B, McDougall I, Katkuri S, Levin P, MacManus M, et al. Long-term results of irradiation for patients with progressive Gravesophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:766–74.
37. Eckstein A, Schittkowski M, Esser J. Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:339–58.
38. Mourits M, Bijl H, Altea M, Baldeschi L, Boboridis K, Currò N, et al. Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1518–23.
39. Chang M, Baek S, Lee TS. Long-term outcomes of unilateral orbital fat decompression for thyroid eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:935–9.
40. Michel O, Oberländer N, Neugebauer A, Fricke J, Rüssmann W. Preliminary report: Long-term results of transnasal orbital decompression in malignant Gravesophthalmopathy. *Strabismus*. 2000;8:113–8.
41. Asregadoo ER. Guanethidine ophthalmic solution 5 per cent. Use in the treatment of endocrine exophthalmos. *Arch Ophthalmol*. 1970;84:21–4.
42. Wémeau JL, Caron P, Beckers A, Rohmer V, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Gravesorbitopathy: Clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:841–8.
43. Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2014;30:162–7.
44. Minakaran N, Ezra DG. Rituximab for thyroid-associated ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD009226.
45. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Gravesorbitopathy. *N Engl J Med*. 2011;364:1920–31.
46. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;147:217–23.
47. Bleys J, Navas-Acien A, Laclaustra M, Pastor-Barriuso R, Menke A, Ordovas J, et al. Serum selenium and peripheral arterial disease: results from the national health and nutrition examination survey, 2003–2004. *Am J Epidemiol*. 2009;169:996–1003.
48. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, Schneider H, Pope J, Burdon KP, et al. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80:905–10.
49. Jules F. Acute purulent keratitis in exophthalmic goiter treated by repeat tarso raphy resection of cervical sympathetics and X-rays: Retention of vision in one eye. *Tras Ophthalmol Soc UK*. 1913;33:58–62.
50. Donaldson S, Bagshaw M, Kriss J. Supervoltage orbital radiotherapy for Gravesophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;37:276–85.
51. Petersen IA, Kriss JP, McDougall IR, Donaldson SS. Prognostic factors in the radiotherapy of Gravesophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19:259–64.
52. Palmer D, Greenberg P, Cornell P, Parker RG. Radiation therapy for Gravesophthalmopathy: A retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13:1815–20.
53. Matthiesen C, Thompson JS, Thompson D, Farris B, Wilkes B, Ahmad S, et al. The efficacy of radiation therapy in the treatment of Graves' orbitopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:117–23.
54. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Gravesophthalmopathy. *Lancet*. 1993;342:949–54.
55. Viani GA, Boin AC, de Fendi LI, Fonseca EC, Stefano EJ, Paula JS. Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arq Bras Oftalmol*. 2012;75:324–32.
56. Rajendram R, Bunce C, Lee RW, Morley AM. Orbital radiotherapy for adult thyroid eye disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD007114.
57. Dolman PJ, Rath S. Orbital radiotherapy for thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:427–32.
58. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3857–65.
59. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20:21–35.
60. Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S, Hommel G. Low-versus high-dose Radiotherapy for Gravesophthalmopathy: A randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:102–8.
61. Miller M, Goldberg S, Bullock J. Radiation retinopathy after standard radiotherapy for thyroid-related ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1991;112:600–1.
62. Shams PN, Ma R, Pickles T, Rootman J, Dolman PJ. Reduced risk of compressive optic neuropathy using orbital radiotherapy in patients with active thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:1299–305.
63. Kouloulis V, Kouvaris J, Zygogianni A, Mosa E, Georgakopoulos J, Theodosiadis P, et al. Efficacy and toxicity of radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: The University of Athens experience. *Head Neck Oncol*. 2013;5:12.
64. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Gravesophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:15–20.
65. Mourits M, van Kempen-Harteveld M, García M, Koppeschaar H, Tick L, Terwee C. Radiotherapy for Gravesorbitopathy: Randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2000;355:1505–9.
66. Gerling J, Kommerell G, Henne K, Laubenberger J, Schulte-Mönting J, Fells P. Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:182–9.
67. Schaefer U, Hesselmann S, Micke O, Schueller P, Bruns F, Palma C, et al. A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Gravesophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:192–7.
68. Haenssle HA, Richter A, Buhl T, Haas E, Holzkamp R, Emmert S, et al. Pigmented basal cell carcinomas 15 years after orbital radiation therapy for Graves ophthalmopathy. *Arch Dermatol*. 2011;147:511–2.

69. Snijders-Keilholz A, de Keizer R, Goslings B, Van Dam E, Jansen J, Broerse J. Probable risk of tumour induction after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Radiother Oncol.* 1996;38:69–71.
70. Hildebrandt G, Seed M, Freemantle C, Alam C, Colville-Nash P, Trott K. Mechanisms of the anti-inflammatory activity of low-dose radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;74:367–78.
71. Uhlenbrock D, Fischer H, Rohwerder R. Radiotherapy in endocrine ophthalmopathy-evaluation of 56 cases. *Strahlentherapie.* 1984;160:485–91.
72. Cardoso CCDD, Giordani AJ, Wolosker AMB, Souhami L, Manso PG, Dias RS, et al. Protracted hypofractionated radiotherapy for Grave's ophthalmopathy: A pilot study of clinical and radiological response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1285–91.