



# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

[www.elsevier.es/ofthalmologia](http://www.elsevier.es/ofthalmologia)



## Editorial

### **Orbitopatía de Graves: una enfermedad poco conocida por el oftalmólogo. «El presente y el futuro está en los inhibidores de citoquinas. Cómo y cuándo utilizarlas»**



### **Graves' ophthalmopathy: A disease little-known by the ophthalmologist. «The present and future is in cytokinase inhibitors. How and when to use them»**

**J.V. Pérez-Moreiras, M. Varela-Agra\* y C. Prada-Sánchez**

Centro Oftalmológico Moreiras, Instituto Internacional de Órbita y Oculoplástica, Santiago de Compostela, La Coruña, España

La enfermedad de Graves-Basedow es un trastorno o una enfermedad de etiología desconocida en la que concurren: hipertiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y, ocasionalmente, dermatopatía en miembros inferiores. La enfermedad tiroidea autoinmune está relacionada con otras tiroiditis, como la de Hashimoto y la atrofia tiroidea primaria<sup>1</sup>. La enfermedad distiroidea (hiper, hipo y normotiroideo) afecta al tiroides (95%), a los tejidos orbitarios (50%) y a los miembros inferiores (4%) produciendo mixedema.

La orbitopatía de Graves (OG) u oftalmopatía tiroidea (OT) es la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves-Basedow. Es poco frecuente (En España afecta alrededor de 10.000 mujeres y 2.000 hombres cada año); un 15% de los casos pueden presentar cuadros clínicos de actividad inflamatoria moderada a severa, con exoftalmos, estrabismo restrictivo y retracción palpebral que pueden producir neuropatía compresiva, diplopía y alteraciones corneales por cierre palpebral insuficiente.

Sabemos que tienen OT activa o inflamatoria el 15-20% de los pacientes, con signos clínicos como son el exoftalmos bilateral (80%), el estrabismo restrictivo (35-40%), la retracción palpebral (85%) y la neuropatía compresiva y/o queratopatía (15%).

Los oftalmólogos de mi generación apenas teníamos formación sobre enfermedad que inflama y edematiza los tejidos blandos de la órbita (grasa y músculos). Digamos que era una enfermedad sistémica poco conocida, y peor diagnosticada, en comparación con otras como la hipertensión, la diabetes o las enfermedades reumáticas.

En la década de los setenta y los ochenta compartíamos pacientes con OT activa con los endocrinólogos. Los cuadros clínicos eran floridos, con grandes exoftalmias y visión doble vertical en la mayoría de los casos, pero no sabíamos cómo tratar la exoftalmia salvo con agresivas descompresiones óseas. En 2004 publicamos que la incidencia de la OT en la enfermedad orbitaria<sup>2</sup> era del 10% en 1986 y del 52,4% en 2004; hoy en día es del 83%, existiendo un incremento progresivo gracias a un mejor diagnóstico.

Los cuadros clínicos con actividad inflamatoria evidente representan el 62% de los casos en nuestra estadística de los últimos 5 años, basada en 534 pacientes. Cuanto mejor conocen los oftalmólogos y los endocrinos la OT, antes se puede hacer un diagnóstico y un tratamiento médico que evite la cirugía.

El oftalmólogo tiene que saber que el paciente con OT puede comenzar en los primeros meses solo con inflamación

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [imagenes@clinicamoreiras.com](mailto:imagenes@clinicamoreiras.com) (M. Varela-Agra).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ofthal.2015.11.001>

0365-6691/© 2015 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

periocular y conjuntival, sin hipertiroidismo (18-20%), puede aparecer simultáneamente el cuadro clínico ocular y tiroideo (30-35%) o acudir derivado por el endocrinólogo y el diagnóstico hecho (50%). En los primeros 3 meses responden a los esteroides entre el 75-80% de los pacientes, entre el cuarto y el sexto mes responden el 50% de los pacientes y a partir de los 12 meses, solo el 20% de ellos.

En muchos casos, los primeros signos se disfrazan de conjuntivitis alérgicas que no responden a tratamientos convencionales. Aparece edema e inflamación con quemosis en la conjuntiva, visión confusa o doble y retracción palpebral. Estos síntomas aparecen al despertar y mejoran en horas (a veces se diagnostica como accidente vascular). Puede existir hiperemia conjuntival y edema en el pliegue semilunar, más frecuente que en la carúncula. Por las mañanas, nuestros pacientes pueden ser referir inflamación palpebral que mejora a lo largo del día y se confunde con bolsas grasas (no es infrecuente que las operen y descubran edema entre la grasa).

Si diagnosticamos de una manera precoz la OT en los primeros meses, siempre tendrá inflamación. Los resultados serán buenos con esteroides como tratamiento inicial a dosis de 2 a 10 mg/kg de metilprednisolona intravenosa u oral según la gravedad o severidad del caso. Otras opciones son: azatioprina, ciclosporina, derivados de la somatostatina, radioterapia, infliximab, etanercept<sup>3,4</sup>, con menos del 10% de respuesta<sup>5</sup>. Con la llegada de la terapia biológica en los últimos años, se ha utilizado rituximab (Anti CD 20), pero los resultados no han sido satisfactorios<sup>6</sup>.

Según afirmación del *European Group On Graves Orbitopathy* (EUGOGO), los pacientes con OT activa mediana y severa deben de ser tratados con megadosis de esteroides (500 mg de metilprednisolona en 3 días alternos o una por semana de 5 a 7 semanas). Cuando no tienen respuesta favorable, aconsejan esperar meses o años a que se desactiven para ser intervenidos de las secuelas del exoftalmos, el estrabismo restrictivo y la retracción palpebral. En los casos de actividad leve, de menos de *clinical activity score* (CAS) 3/10 de Mourits, aconsejan una actitud expectante con tratamiento de selenio 100 µg cada 12 h. La única alternativa a la cirugía descompresiva en los casos de neuropatía o queratopatía con riesgo de úlceras y perforación.

En 2008, en un curso sobre OT en Lisboa, tuvimos largas discusiones con el Dr. Joao Cabral sobre la opción de tratar a los pacientes con OT activa media y severa con inhibidores de la interleucina-6 (IL-6) para frenar el cuadro inflamatorio activo autoinmune. Soma C. Jyonouchi y Rebecca Bahn hacen referencia en 2001 a la excesiva secreción de IL-6 y a la estimulación que producen sobre la TSH-R en fibroblastos en la OT<sup>7</sup>. En diciembre de 2009 aparece en el mercado español el tocilizumab para la artritis reumatoide y ya empezamos a utilizarlo en varios casos con sorprendentes resultados.

En estudios de patogenia de Griepentrog en 2009<sup>3</sup> se resalta la importancia de la liberación de diversas citoquinas (IL-1, 4, 6, 8, 10, 12) que influyen en el fibroblasto orbitario para liberar glucosaminoglucanos, ácido hialurónico y glucoproteínas. Esta cascada dará lugar a edema e inflamación en los tejidos orbitarios con aumento de volumen en los adipocitos, miofibroblastos y fibras musculares, lo que provocará exoftalmos por grosamiento de los músculos, hasta 6 y 8 veces su

volumen normal, y aumento del volumen de grasa. El grado de aumento del volumen oscila en cada paciente sin que sepamos la causa real por la que en unos casos aumenta el volumen de los músculos y en otros, la grasa.

Desde 2009 utilizamos inhibidores de la IL-6, el tocilizumab y el anticuerpo monoclonal humanizado IgG en los casos refractarios a megadosis de esteroides. El tocilizumab se une específicamente a los receptores de la IL-6, tanto solubles como unidos a membranas (IL-6s e IL-6r), inhibiendo su actividad. La IL-6 y los linfocitos B siguen en sangre periférica sin unirse, con lo cual no se reactiva la inflamación.

Cuando fracasaban todas las indicaciones terapéuticas que hemos comentado, solo nos quedaba la cirugía rehabilitadora como alternativa, pero esta no mejoraba la inflamación ni la actividad por encontrarse en un círculo vicioso; al unirse la IL-6 a los receptores de los linfocitos B, se activa la secreción de anticuerpos antirreceptores de la TSH (TSI) y se produce más inflamación y edema en la grasa y en los músculos oculares por los glucosaminoglucanos.

Desde 2010, en la OT activa aconsejamos el tratamiento con inhibidores de la IL-6 (tocilizumab) cuando fracasan las megadosis de esteroides. Se reduce así la inflamación en el 100% de los casos (desde CAS 10/10 a <2/10)<sup>4</sup>; a la vez que acortamos el tiempo de actividad inflamatoria, los pacientes se incorporan antes a su vida habitual y evitamos la evolución a un cuadro clínico más severo. Analizamos y publicamos los resultados en los 18 primeros casos tratados desde diciembre de 2009 a febrero de 2012, todos ellos refractarios a megadosis de esteroides, con un seguimiento de 12 meses y una respuesta favorable en más del 97% de los pacientes en pocos meses<sup>8</sup>. Estos recibieron de 4 a 8 pautas en 8 meses, con controles de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, transaminasas, colesterol, serología, hepatitis B y C y Mantoux, según el protocolo.

Los 18 pacientes recibieron un promedio de  $5,38 \pm 1,6$  dosis de 8 mg/kg/mes (más dosis que en la actualidad porque no sabíamos cuándo dejar la medicación al no disponer de referencias en la literatura). Se normalizó el CAS tras 4 meses en el 95% de los pacientes y los TSI se redujeron a valores normales en el 60% de los casos. El exoftalmos se redujo en 3,2 mm de media (varía entre 1 y 8 mm), en el 83,3% mejoró la motilidad, en el 53,35% desapareció la diplopía en posición primaria de la mirada (PPM) al tener un estrabismo vertical u horizontal <10° y la retracción palpebral superior (*scleral show*) disminuyó en 2,5 mm. Hemos tenido un 15% de recidivas que han mejorado con 1-2 pautas más y también varios pacientes, un 15%, que necesitaron más de 4 pautas para bajar el CAS a <2/10.

Meses después del tratamiento realizamos la cirugía rehabilitadora de las secuelas de esta enfermedad, aunque las mismas se habían reducido en más de un 50% de los casos.

Como efectos secundarios en el seguimiento nos encontramos con: un 15% de neutropenia, un 10% de descenso de plaquetas, elevación de transaminasas y colesterol. Con menor incidencia: un 18% con cansancio o fatiga, mialgias, alergias y algunas alteraciones digestivas. Entre 3 y 5 años más tarde, ninguno ha tenido recidivas.

Desde 2010 a 2015 hemos tratado con tocilizumab a 113 pacientes refractarios a esteroides, pero hemos estudiado los primeros 64 con seguimiento de 7 meses desde la última pauta. Los hemos clasificado en 2 grupos:

Grupo 1: CAS > 4/10 de Mourits, 44 pacientes (2009 a 2015).

Grupo 2: CAS < 3/10 de Mourits, 20 pacientes (2012 a 2015).

En todos los pacientes hemos obtenido buenos resultados (<CAS 2/10) y hemos aprendido a tratar y a saber cómo y cuándo suspender el tratamiento. La exoftalmia se ha reducido en 3-3,2 mm, la diplopía ha desaparecido en PPM en los casos de ángulo inferior a 10° y la retracción palpebral superior ha bajado en 2,2 mm. Podemos objetivar la incidencia y el riesgo de recidivas: en la mayoría de los casos (8/9 casos) aparecerán antes de los 6 primeros meses tras suspender el tratamiento. El riesgo de recidiva será mayor en aquellos pacientes que mantienen los TSI elevados (49%) después del tratamiento, a pesar de presentar un CAS normalizado.

Hoy sabemos que el tratamiento no se suspende hasta que baje el CAS del grupo 1 a < 2/10 y el del grupo 2 a < 1/10. Los TSI seguirán altos en el 50% de los pacientes del grupo 1 y en el 43% del grupo 2. El riesgo de recidiva será del 14% en los siguientes 12 meses y la trataremos con una sola pauta en la mayoría de ellos.

Creo que si motivamos y formamos bien a oftalmólogos y endocrinólogos para que hagan diagnóstico precoz de la OT activa reduciremos la incidencia de esta enfermedad en un 90%<sup>9</sup>.

Con este descenso tan llamativo en el número de cirugías de descompresión, estrabismo y retracción palpebral, vemos que se acerca el final de la cirugía o microcirugía en la OT siempre que se realice el diagnóstico en los primeros 6 meses de la orbitopatía.

### Agradecimientos

Deseamos agradecer el apoyo y la ayuda a todo el personal del Centro Oftalmológico Moreiras y, en especial, a Sonia Pasín y

Dolores Lemos, por su inestimable colaboración en nuestros estudios de investigación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Moreiras JV, Prada Sánchez MC. Oftalmopatía tiroidea. Diagnóstico, clínica y tratamiento. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 1995. Mesa Redonda del 71 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología, Salamanca, 1995.
2. Pérez-Moreiras JV, Prada Sánchez MC. Thyroid Orbitopathy. Cap. 41, Text Book. Highlights of Ophthalmology. Panama; 2004. p. 949-1036.
3. Griepeutrog GJ, Garrity JA. Update on the medical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Int J Gen Med.* 2009;2:263-9.
4. Butnaru D, Pérez Moreiras JV, Sánchez-Ramón S. Anti-IL-6R therapy on Graves' ophthalmopathy. Letter to the editor. *Clin Immunol.* 2013;147:120-1.
5. Bartalena L, Baldeschi L, Dickison A, Eckstein A, Kendall-Tayllor P, Marcocci C, et al., 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.
6. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Gradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:432-41.
7. Jyonouchi SC, Valyasevi RW, Harteneck DA, Durrón CM, Bahn RS. Interleukin-6 stimulates thyrotropin receptor expression in human orbital preadipocyte fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2001;11:929-34.
8. Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2014;30:162-7.
9. Bartalena L. Commentary: Rituximab, adalimumab, etanercept, tocilizumab: Are biologics the future for Graves' orbitopathy? *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2014;30:420-3.