

Características Clínico-Epidemiológicas de la Oftalmopatía de Graves: Significado Etiopatogénico

ELIZABETH GARRIDO

*Departamento de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Endocrinología,
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.*

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si las características clínico-epidemiológicas y de laboratorio que presentan a su ingreso los pacientes hipertiroides por Enfermedad de Graves, influyen en la ocurrencia de la Oftalmopatía de Graves (OG). **MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio analítico, observacional, de corte transversal de 97 pacientes hipertiroides, 69 cumplieron los parámetros del protocolo. **RESULTADOS:** La OG es más frecuente en mujeres en proporción de 1,1:1 y en la 5ª década de la vida, aunque ninguno de estos factores mostró significancia. El inicio paralelo, dentro de los 6 primeros meses de manifestaciones sistémicas, sí es estadísticamente significativo. El tabaco demostró significancia estadística en el desarrollo de OG. Los grados severos son más frecuentes en varones. El exoftalmos está presente en 27% de pacientes y predominan los signos clínicos dependientes de partes blandas. **CONCLUSIONES:** Los primeros 6 meses de iniciadas las manifestaciones sistémicas y el antecedente de tabaquismo deben constituir motivo de alerta para detectar la aparición de OG. El exoftalmos es detectado en un tercio de pacientes, siendo la Exoftalmometría de Haertel un método 100% específico para su determinación. El dosaje sérico de Ig no es útil en la valoración del paciente en riesgo.

Palabras claves: Oftalmopatía; Enfermedad de Graves; Exoftalmia.

GRAVES DISEASE: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND ETIOPATHOGENIC SIGNIFICANCE SUMMARY

OBJECTIVE: To determine if the epidemiological, clinical and laboratorial features observed among hyperthyroid patients with Graves disease, influence the appearance of Graves Ophthalmopathy (GO). **MATERIAL AND METHODS:** Analytical, observational and cross-sectional trial of 97 hyperthyroid patients. 69 patients completed the inclusion criteria. **RESULTS:** GO is more frequent among women (1,1:1) and in the fifth decade, although none of them were significant. Simultaneous onset between systemic complaints and GO, in the first six months, had statistical significance. Tobacco did correlate significantly with development of GO. Severe involvement of GO are more frequent in males. Exophthalmos was present in 27% of patients. **CONCLUSIONS:** The first six months of onset of clinical manifestations of Graves disease and smoking habit should alert us about the risk of GO development. Exophthalmos is present in a third of patients, and Haertel Exophthalmometry method is 100% specific to make the diagnosis. Immunoglobulin plasma level determination fails to be useful in the patient risk assessment.

Key words: Eye Diseases; Graves Diseases; Exophthalmos.

Correspondencia:

Dra. Elizabeth Garrido
Facultad de Medicina. UNMSM.
Av. Grau 755. Lima 1, Perú
E-mail: d100009@sanfer.unmsm.edu.pe

INTRODUCCIÓN

La Oftalmopatía de Graves es una manifestación de la Enfermedad de Graves que constituye hasta el momento un gran enigma, puesto que el conocimiento con que contamos es escaso. Actualmente se puede tratar la enfermedad hipertiroidea con la certeza de que se controlarán sus manifestaciones sistémicas y de estimulación adrenérgica, se puede bloquear la conversión periférica de T4 a T3, aislar proteínas e inmunoglobulinas que estén relacionadas con su aparición, pero no definir con certeza la etiopatogenia, ni predecir el curso y pronóstico de una oftalmopatía incipiente (¹). Por ello, el estudio de esta entidad clínica y de su evolución con los diversos tipos de terapia es una tarea desafiante para cualquier investigador.

Este trabajo trata de aportar nuevos datos de la presentación en nuestro medio de este síndrome asociado a la enfermedad tiroidea autoinmune, apoyando la idea de que la Oftalmopatía de Graves debe ser considerada como una forma de actividad autoinmune de origen tiroideo, pero no ligada como condición *sine qua non* al estado de hipertiroidismo, sino mas bien orientándola a adquirir la categoría de una entidad separada, tratando de precisar los factores etiológicos relacionados, su frecuencia y significancia en el país, sus características y severidad en el momento de su presentación, para así poder prever sus consecuencias, intentando agilizar el diagnóstico y el tratamiento.

Muchos términos se han utilizado para describir el compromiso ocular que se asocia a Enfermedad de Graves, entre los que está, por supuesto, el de Oftalmopatía de Graves (²). En este trabajo se ha elegido esta última denominación como la más adecuada porque la oftalmopatía puede ser parte de un desorden multisistémico o una manifestación aislada de la Enfermedad de Graves. Se trata de un desorden autoinmune órgano-específico que compromete el contenido orbitario en su totalidad (³).

El estudio experimental es difícil por cuanto la enfermedad ocular severa no es muy común, y los órganos blanco son relativamente inaccesibles (⁴), aunque se ha logrado realizar estudios en modelos animales (^{5,6}).

Prevalencia

La Oftalmopatía de Graves constituye la primera causa de exoftalmos uni o bilateral en adultos (¹). En

90% de los casos ocurre en asociación con otras manifestaciones sistémicas en la Enfermedad de Graves, con grados de severidad muy variables (⁷). De los casos restantes, casi 50% se asocian a hipotiroidismo y los otros son bioquímicamente eutiroideos, que posteriormente desarrollan anticuerpos positivos contra receptores de TSH, tiroglobulina y peroxidasa tiroidea (⁸).

La incidencia reportada de oftalmopatía clínicamente aparente, varía entre 17 y 85% (^{1,3,9-15}). Más de 2/3 de pacientes hipertiroideos desarrollan oftalmopatía en el transcurso de 2 años desde que se diagnostica la enfermedad multisistémica (⁴), sugiriendo una etiología autoinmune de reacción cruzada, aunque no explica la escasa frecuencia en los hipotiroides primarios, ni los escasos casos severos.

Etiopatogenia

Existe una asociación hereditaria bien documentada cuando se trata de hablar de la enfermedad tiroidea autoinmune. Se propone el estrés, las infecciones relacionadas con *Yersinia enterocolitica* y los virus, como desencadenantes de la reacción autoinmune. La ingesta de sustancias ricas en yodo, fármacos, alimentos, poluyentes artificiales como los bifenoles policlorinados y policlorinados y el tabaco, son otros factores postulados (¹⁶). En lo referente a Oftalmopatía de Graves, aparecen en la literatura muchas otras asociaciones aún en estudio.

En cuanto al tabaco, el mecanismo probable es la alteración de los procesos autoinmunes (^{17,18}), aunque son diversos los mecanismos patogénicos postulados (¹⁹⁻²¹).

El autoantígeno del receptor para TSH (TSH-R) podría producir la reacción inmunogénica. Por PCR se ha detectado mRNA para TSH-R en fibroblastos retrooculares. Este receptor interactuaría a su vez con los linfocitos T (²²). Cuando los hipertiroideos viran a (+) en el dosaje de TR-Ab (anticuerpos contra el receptor de TSH) post-tratamiento con radioyodo, desarrollan oftalmopatía (^{22,23}).

En relación con los antígenos de membrana, hasta hoy no se ha determinado al antígeno prevalente. La detección de anticuerpos exógenos es muy difícil a este nivel (⁴). En ensayos con membranas de músculo ocular porcino se intentó buscar antígenos posibles y los anticuerpos contra estas membranas resultaron positivos en más del 50% de los pacientes hipertiroideos con

oftalmopatía, mientras ninguno de los hipertiroideos sin oftalmopatía los presentaban ⁽²⁴⁾. Estos antígenos han sido identificados como proteínas específicas del músculo ocular con pesos moleculares de 55, 64 y 95 kDa ⁽²⁵⁻²⁷⁾, lo que ocurriría sería la presentación de antígenos en la membrana del músculo extraocular ^(27,31).

El músculo extraocular es considerado blanco primario de la reacción autoinmune, desde que se evidenció la expresión de HLA-DR y de la proteína de Shock por calor en células intersticiales de músculos extraoculares ⁽³⁰⁾. Esto explicaría por qué no se objetivó alteración en electromiografía ⁽³²⁾ y en los estudios anatómopatológicos de los músculos extraoculares se observa infiltración por linfocitos T activados, con algunos linfocitos B y macrófagos, rodeados de fibroblastos activados y edema intersticial ⁽⁴⁾.

Los HLA B8 y DR3 serían más frecuentes en hipertiroideos caucásicos con oftalmopatía ⁽¹⁾, aunque en realidad existiría poligenicidad. La asociación con los diferentes HLA depende también de la raza ⁽³³⁾. En EEUU se ha identificado HLA-DR4, DRW6 y los HLA predominantes ya descritos ⁽³⁴⁾. Es interesante el hallazgo de una asociación entre la DM tipo 1 y la Oftalmopatía de Graves ⁽³⁵⁾.

Las moléculas de adhesión ejercen una acción permisiva de interacción entre los CD4+ activados y el tejido conectivo periorbitario, específicamente en los fibroblastos productores de glicosaminoglicanos (GAG), que son muy sensibles a estas moléculas, a citoquinas, a otras proteínas solubles y a inmunoglobulinas liberadas en el curso de la reacción inmune en las células musculares ⁽³⁶⁾. Las ELAM-1 muestran asociación con la actividad de la Oftalmopatía de Graves, revelando una importante participación endotelial ⁽³⁷⁾, de fibroblastos ^(38,39) y del epítipo de unión con el ácido hialurónico, el CD44 ⁽³⁴⁾.

Existen indicios de células plasmáticas incluidas en el infiltrado linfocitario de la tiroides y en tejidos retrooculares (grasa, tejido conectivo y músculo), productoras de IgG e IgA en la tiroides, como de IgA en el tejido orbitario, especialmente en el perimio del músculo extraocular ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾.

A pesar de que no se sabe que tipo de inmunidad (Th1 o Th2) predomina en los tejidos retrooculares de los pacientes con oftalmopatía, estos comportamientos no aparecen en los tejidos de controles normales ^(34,44,45).

Clasificación

Clasificación de Werner revisada en 1977 ⁽⁴⁶⁾:

- Clase 0** : No signos ni síntomas.
- Clase 1** : Sólo signos, no síntomas. Signos limitados al párpado superior, retracción, con o sin visión de esclera y/o proptosis, sólo asociada a clase 1, hasta 22 mm. Hasta esta clase se considera Oftalmopatía No Infiltrativa.
- Clase 2** : Compromiso de tejidos blandos, síntomas de excesiva lagrimación, sensación de cuerpo extraño, malestar retrobulbar, fotofobia, no diplopia.
- Clase 3** : Proptosis mayor de 22 mm, o asociada a clases 2 a 6.
 - A : Ausente <20 mm.
 - B : Mínima 21-23 mm.
 - C : Moderada 24-27 mm.
 - D : Severa ≥28 mm.
- Clase 4** : Compromiso músculos extraoculares, usualmente con diplopia.
 - A : Ausente.
 - B : Mínima; limitación de movimiento evidente en extremos de la mirada en una o más direcciones.
 - C : Moderada; restricción evidente de movimiento sin fijación de posición.
 - D : Marcada; fijación de posición de 1 ó 2 ojos.
- Clase 5** : Compromiso corneal, primariamente debido a lagofthalmos.
 - A : Ausente.
 - B : Mínima; laceración.
 - C : Moderada; ulceración.
 - D : Marcada; necrosis, perforación.
- Clase 6** : Pérdida visual, debida a compromiso del nervio óptico.
 - A : Ausente.
 - B : Mínima; palidez del disco, defecto de campos visuales. Visión 20/20 – 20/60.
 - C : Moderada. Palidez del disco y visión 20/70 – 20/200.
 - D : Marcada: Visión menor del 20/200.

Es importante mencionar también la categorización de severidad del hipertiroidismo según diferentes

parámetros, como son el grado de bocio (I, II, III), la baja de peso (< 5 kg, 6-10 kg, >10 kg), frecuencia cardíaca (<100 latidos/min, 100-120 latidos/min, >120 latidos/min), compromiso de fuerza muscular (leve, moderado o severo) y las características neuropsiquiátricas (irritabilidad, insomnio o psicosis).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal, observacional, iniciado en mayo de 1997, al cual ingresaron todos los pacientes con diagnóstico clínico y funcional de hipertiroidismo, forma Graves Basedow, que concurrieron al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Acudieron 110 pacientes nuevos, de los cuales 97 aceptaron formar parte del estudio, no siendo considerados los pacientes que habían recibido previamente tratamiento con radioyodo, cirugía tiroidea, corticoides, terapia inmunosupresiva o radioterapia ocular. Se incluyó en el análisis a 69 pacientes (48 mujeres y 21 varones) que cumplieron con todos los parámetros indicados en la Ficha de Evaluación. En esta ficha se incluyó los datos de filiación, antecedentes personales o familiares de otras enfermedades autoinmunes, tabaquismo, tiempo y severidad de presentación del hipertiroidismo, con el correspondiente examen clínico basado en los parámetros de clasificación descritos anteriormente (⁴²); igualmente incluyó medición exoftalmométrica mediante Exoftalmometría de Haertel según la técnica habitual en posición sentado, considerando exoftalmos aquella medida mayor de 20 mm en uno o ambos ojos. Un médico oftalmólogo verificó la presencia o no de lesión corneal a través de lámpara de hendidura. Asimismo, se consideró los dosajes hormonales y de inmunoglobulinas, cuyos valores normales son los siguientes:

T4 total	=	5,1 – 13,5 ug/dL
T4 libre	=	0,8 – 1,9 ng/dL
T3 total	=	82 – 179 ng/dL
T3 libre	=	2,1 – 4,7 pg/dL
IgA	=	68 – 423 mg/dL
IgG	=	844 – 1912 mg/dL
TSH	=	0,4 – 4,0 mUI/dL

Estos dosajes se realizaron mediante el método de electroquimioluminiscencia, con los equipos Inmulite y Elecsys para el estudio hormonal, y mediante inmunofluorescencia para el de inmunoglobulinas. Las pruebas dinámicas con radioyodo se realizaron en el

Equipo de Captación de I¹³¹ (Nuclear-Chicago), obteniéndose un promedio que constituye el 100% cada día, con el cual se compara el conteo del paciente tras la ingesta de 10 a 50 uCi de I¹³¹, en 2 evaluaciones, cuyos valores normales son 5% a 15% en la medición temprana (realizada a las 2 h de la ingesta de I¹³¹) y 15% a 40% para la medición tardía (realizada a las 24 h post ingesta).

En los pacientes con proptosis o diplopia marcadas se realizó tomografías axiales computarizadas con un tomógrafo de 3ª generación, en cortes de 6 mm y 3 mm de espesor y reconstrucción 3D en bloque orbitotemporal, con cortes de 1,5 mm (Foto N° 1).

Se clasificó la oftalmopatía mediante la Clasificación de Werner ya descrita.

Además, respecto al antecedente de tabaquismo, se clasificó del modo siguiente: Tabaquismo Social (fumadores ocasionales), Tabaquismo Leve (quienes fumaban hasta 2 cigarrillos/día en los últimos 5 años previos al diagnóstico de hipertiroidismo), Tabaquismo Moderado (quienes fumaban entre 2 y 6 cigarrillos/día) y Tabaquismo Pesado (quienes fumaban más de 6 cigarrillos/día en el mismo período de tiempo) (¹⁸).

Análisis Estadístico

El estudio se culminó en Mayo de 1998. Los datos fueron incluidos en el software estadístico SPSS, manejándolos mediante el modelo de regresión logística dicotómica, seleccionando las variables significativas en el desarrollo de la Oftalmopatía de Graves mediante el método Forward Wald. Algunos datos obtenidos de la Ficha de Evaluación se describen mediante frecuencias (odds ratio y riesgo relativo).

El modelo estadístico planteado que predice, basado en los factores identificados como de riesgo, la posibilidad que un hipertiroidismo haga Oftalmopatía de Graves, se presenta a continuación:

$$Y = B_1X_1 + B_2X_2 + B_3X_3 + B_4X_4 + B_5X_5 + \dots + B_pX_p$$

Este modelo ha sido validado, comparándolo con chi cuadrado y el estadístico D de máxima verosimilitud, donde:

B₁, B₂, B₃, ..., B_p Es la significancia de cada variable estudiada que resulta relevante

	en la presentación de Oftalmopatía de Graves.
Y	Indica Oftalmopatía de Graves.
X1,X2,X3,...Xp	Variables que resultan relevantes en el desarrollo de Oftalmopatía de Graves.
p	Última variable relevante en la Oftalmopatía de Graves.

Este modelo, validado como está, no requiere intercepto que explique otras variables fuera de él.

Los valores chi cuadrado de cada variable han sido evaluados con la prueba wald y el coeficiente de puntuación eficiente de Rao, confirmándose así las variables a ser tenidas en cuenta en el modelo como influyentes en el desarrollo de Oftalmopatía de Graves.

Con esta fórmula se logra un "Overall" (Capacidad Predictiva) de 76.81%.

Con el parámetro Wald se confirma significancia de $p < 0.05$ para un intervalo de confianza de 95% con valores < 1.96 (⁴⁷). Al estudiar la variable "dosaje de inmunoglobulinas", fue evidente que no podía aplicarse en ella el modelo debido a que el grupo de sujetos que contaban con esta información era menor que el total del estudio. Por esta razón esta variable fue estudiada mediante la fórmula V de Cramer.

RESULTADOS

El total de atenciones ambulatorias en el HNERM es de aproximadamente 417836 por año. De ellas, 14249 son realizadas en el Servicio de Endocrinología. Cada año se realizan 1398 atenciones de pacientes hipertiroides, de las cuales aproximadamente 110 (100-120 pacientes) corresponden a pacientes cuyo diagnóstico es establecido por primera vez. Se aplicó el estudio a 97 pacientes, 31 varones (31%) y 68 mujeres (69%), de los cuales 69 cumplieron todos los parámetros de la ficha de evaluación propuesta. En el grupo seleccionado se detectó oftalmopatía en 50 pacientes (72%). La distribución por sexo se muestra en la Tabla N° 1.

En lo referente a la relación entre la frecuencia de oftalmopatía y la edad de los pacientes, los hallazgos se muestran en la Tabla N° 2.

Tabla N° 1.- Presencia de oftalmopatía según sexo.

Oftalmopatía	Sexo			
	Masculino		Femenino	
	n	%	n	%
Ausente	7	33	12	25
Presente	14	67	36	75
Total	21	100	48	100

Respecto de los antecedentes personales de carácter autoinmune, se obtuvo lo siguiente: 3 pacientes con Artritis Reumatoide, 1 con síndrome antifosfolipídico, 4 asmáticos, 3 con rinitis alérgica, 1 con canicie precoz, 1 con DM tipo 1 y 2 con hiperprolactinemia. Coexistieron asma, DM tipo 1 y Enfermedad de Graves en una paciente. De los 15 pacientes con antecedentes personales patológicos positivos (21,7% del total), sólo 2 no presentaron oftalmopatía.

Tabla N° 2.- Oftalmopatía según grupos etáreos.

Edad	Oftalmopatía					
	Presente		Ausente		Total	
	n	%	n	%	n	%
17-31 años	12	63.0	7	37.0	19	100
31-40 años	12	66.7	6	33.0	18	100
41-50 años	16	88.9	2	11.1	18	100
50-76 años	10	71.4	4	28.6	14	100
Total	50	72.4	19	27.5	69	100

Acerca del tabaquismo, la mayor frecuencia la tuvieron los fumadores: a pesar que 42 de los 69 pacientes fueron no fumadores (60.8%), sólo 27 de ellos (64%) presentaron oftalmopatía, mientras que de los 27 pacientes fumadores, 23 pacientes (85%) presentan dicha patología. Esto se expone más detalladamente en la Tabla N° 3.

Sobre la relación entre el inicio de la oftalmopatía y el inicio de las manifestaciones sistémicas del hipertiroidismo, de los 50 pacientes con oftalmopatía, 24 (35%) la presentaron al mismo tiempo que el

Tabla N° 3.- Oftalmopatía respecto a grado de tabaquismo.

Oftal- mopatía	No Fuma		Social		Leve		Moderado	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausente	15	36	2	29	2	14	0	0
Presente	27	64	5	71	12	86	6	100
Total	42	100	7	100	14	100	6	100

hipertiroidismo, y 26 (38%) la tuvieron entre 6 meses antes y 6 meses posteriores al diagnóstico.

También se estableció la relación entre el tiempo de evolución del hipertiroidismo y la presentación de oftalmopatía. Cabe mencionar aquí un paciente sin clínica de hipertiroidismo, el cual debutó con oftalmopatía y mediante dosaje hormonal pudo confirmarse el estado de hipertiroidismo (Tabla N° 4).

Tabla N° 4.- Tiempo de evolución del hipertiroidismo respecto a la presencia de oftalmopatía.

Oftal- mopa- tía	Tiempo de Evolución del Hipertiroidismo							
	No Presentó		0-6m		6m-1 año		>1 año	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ausente	0	0	6	18	6	30	7	47
Presente	1	100	27	82	14	70	8	53
Total	1	100	33	100	20	100	15	100

Se comparó el grado de severidad del hipertiroidismo, para relacionarlo con la presencia o ausencia de oftalmopatía. La presencia de oftalmopatía se encontró en 22 de 34 pacientes con hipertiroidismo leve (65%), en 8 de 10 con hipertiroidismo moderado (80%), y en 19 de 24 con hipertiroidismo severo (79%).

Complementando este estudio, se muestran las características clínicas observadas en la Oftalmopatía de Graves. La exoftalmometría realizada en nuestros pacientes muestra que 27% de pacientes de nuestro estudio presentan proptosis de cualquier grado de severidad, siendo el grado leve el más frecuente (Tabla N° 5).

En 20 pacientes con oftalmopatía Clase 3 o más se decidió realizar evaluación tomográfica de órbitas. Se encontró compromiso de músculos extraoculares en 10 de ellos, proptosis en los 20 evaluados y elongación de nervios ópticos en 3. Los músculos comprometidos fueron: recto externo (4 pacientes, 20%), recto interno (4 pacientes, 20%) (Fotos N° 1 y 2), recto inferior (2 pacientes, 10%), recto superior (1 paciente, 5%).

Tabla N° 5.- Exoftalmometría de los pacientes estudiados.

Exoftalmometría	Fem.	Masc.	Total	%
≤ 20 mm	39	11	50	73
21 - 23 mm	7	5	12	17
24 - 27 mm	2	4	6	9
≥ 28 mm	0	1	1	1
Total	48	21	69	100

Los signos observados más frecuentemente, fueron los siguientes: retracción del párpado superior (signo de Dalrymple: 85%), tremor palpebral durante la oclusión suave (Rosembach: 75%), edema del párpado inferior (Enroth: 66%), esclera superior visible en la mirada hacia abajo (Von Graeffe: 54%) y en la mirada hacia arriba (Griffith: 35,3%). Al evaluar el signo de Ballet, (diplopia), su presencia fue más evidente en la mirada horizontal que en otras direcciones. Igualmente se estudiaron las diversas clases de compromiso de la Clasificación NOSPECS, con lo cual se determinó la frecuencia de su presentación: 9 pacientes se encontraron en la clase 1 (13%), 39 en la clase 2 (44%), 19 en la clase 3 (27,5%), 11 pacientes presentaron la clase 4 (11,5%), y 4 la clase 5 (5,8%) (los datos correspondientes a cada clase se superponen, excepto entre la clase cero y las siguientes). Además se confirmó la mayor frecuencia de casos severos entre los pacientes varones; del total de varones, 9 pacientes (42,9%) y 7 (33,3%) presentaron oftalmopatía en las clases 3 y 4 respectivamente, mientras sólo 10 pacientes (20,8%) y 4 (8,3%) del total de pacientes mujeres la presentaron en estas clases.

Se dosó inmunoglobulinas A y G, sin embargo no pudo aplicarse la el análisis de regresión logística para verificar su relevancia, por no contar en todos los ca-

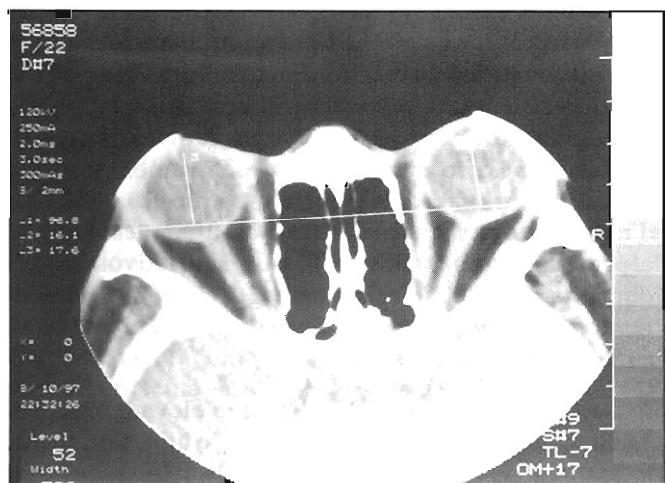


Foto N° 1.- Plano Neurocular, que es aquel donde se observan los 2 cristalinos, las 2 cabezas de los Nervios ópticos, los 2 canales ópticos y la silla turca. En la foto se observa un Exoftalmos leve, donde la cabeza del nervio óptico referida al plano bicanthal externo no cruza la línea bicanthal.

Los resultados pertinentes (sólo 44 contaron con dosaje de IgA, de los cuales 35 fueron normales, y 43 tuvieron dosaje de IgG, de los que 30 tuvieron resultados normales). Por esta razón se realizaron tablas de contingencia por separado para los pacientes evaluados con dicho dosaje de inmunoglobulinas séricas. Debido a las características de estas tablas de contingencia (muchas celdas, con algunos casilleros en cero), para estudiar su asociación con la presencia de oftalmopatía fue necesario someterlas al Coeficiente de V-Cramer, que para el caso de IgA fue 0.028 y para IgG 0.19752, valores que indican que no existe la asociación sugerida.

Por último, se estudió la frecuencia de la elevación de T3 (tanto la fracción libre como la total) para compararla con el dosaje normal de T3 respecto a la presencia o no de oftalmopatía, detectándose T3 elevada en 31 pacientes con oftalmopatía, T3 normal en 6, y en 26 pacientes no pudo realizarse (por depender de la disponibilidad de reactivos en el laboratorio). En lo referente a T4, los 69 pacientes estudiados presentaron valores de T4 (libre y/o total) elevados, puesto que esto constituyó uno de los parámetros de inclusión en el estudio, motivo por el cual no se aplicó el análisis estadístico a esta variable.

DISCUSIÓN

Se encontró Oftalmopatía de Graves en un 72% de pacientes hipertiroideos, frecuencia ligeramente mayor a lo descrita por algunos autores a quienes ya se hizo referencia previamente, aunque hay otros que describen frecuencias tan altas como 90% (7).

Verificamos la gran frecuencia de oftalmopatía en el sexo femenino, sin embargo, al aplicar la prueba de Puntuación Eficiente de Rao se determinó que el sexo, a pesar de su frecuencia, no es relevante para la presentación de oftalmopatía en la población estudiada ($p > 0.05$). Esto reflejaría más bien la mayor frecuencia del hipertiroidismo en el sexo femenino. Al realizar el estudio descriptivo se encontró que la relación mujer:varón fue de 2.6:1; por esta razón se optó por comparar porcentajes de presentación (75%/67%) obteniéndose que la relación mujer:varón se modifica a 1,1:1, llamativamente menor que la relación descrita en el hipertiroidismo (5:1), lo cual coincide con lo descrito por otros investigadores. Una hipertiroides tiene 2.57 veces más probabilidades de hacer oftalmopatía que un hipertiroides (RR: 2.57). Varios autores mencionan la igualdad de sexos en la presentación de oftalmopatía (33), e incluso brindan mayor frecuencia de casos severos entre los varones.

Confirmamos que la oftalmopatía tiene una distribución etárea similar a la totalidad de pacientes

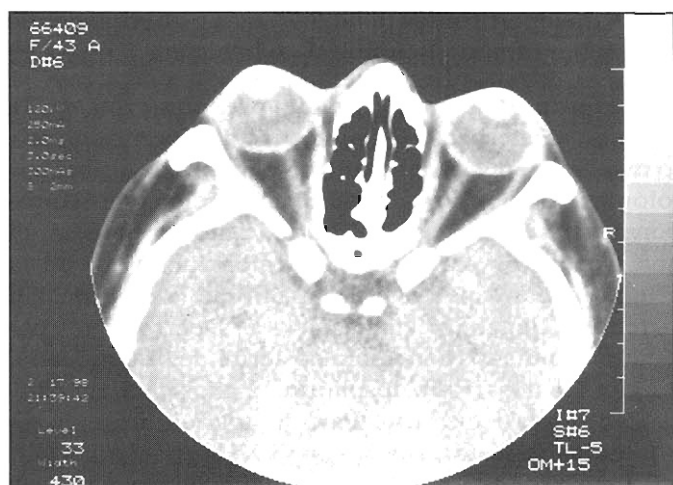


Foto N° 2.- Se aprecia un engrosamiento de músculos rectos internos.

hipertiroides en nuestro Servicio, que corresponde predominantemente a edades entre 40 y 50 años (⁴²), verificándose que al tener la enfermedad entre los 40 y 50 años, el Riesgo Relativo de presentar Oftalmopatía de Graves es de 1,32; en segundo lugar se encuentran los pacientes mayores de 51 años. Entre los enfermos con hipertiroidismo mayores de 31 años, existen 1,55 veces más enfermos con oftalmopatía que cuando sus edades están entre 17 y 31 años, y 63% más posibilidades que los mayores de 31 años desarrollen oftalmopatía.

Los hallazgos sobre antecedentes personales parecerían indicar que las asociaciones autoinmunes podrían tener importancia en el desarrollo de la Oftalmopatía de Graves cuando se desencadena el estado de hipertiroidismo; sin embargo, debido al reducido número de pacientes con estos antecedentes, no ha sido posible corroborar la significancia etiopatogénica en el desarrollo de la Oftalmopatía de Graves.

El tabaquismo influyó positivamente en la presentación de la Oftalmopatía de Graves (valor crítico de Wald: 3,84, Wald encontrado: 3,98). Se determinó que si un hipertiroides sufre de tabaquismo, presenta 2 veces mayor incidencia de oftalmopatía que si no lo padece y su riesgo relativo se incrementa también con el grado de tabaquismo: si comparamos a quienes fuman más de un cigarro/día con los no fumadores y fumadores sociales, el riesgo de presentar Oftalmopatía de Graves es 2 veces mayor. Pero, si comparamos a los fumadores moderados con quienes fuman menos, el riesgo se incrementa 7 veces más, de modo que al fumar más de 6 cigarrillos al día, un hipertiroides tiene 69% más posibilidades de desarrollar oftalmopatía que si no lo hiciera.

Referente al momento de presentación de la oftalmopatía respecto al diagnóstico de hipertiroidismo, lo más frecuente fue el inicio en paralelo de ambas patologías, lo que apoya la fuerte asociación que se propone entre ellas ($p < 0,05$). Otros autores encuentran una frecuencia mayor para el inicio posterior de la oftalmopatía respecto al desarrollo de la enfermedad sistémica, llegando ésta hasta 41%. Dentro de los pacientes estudiados con inicio posterior de oftalmopatía, ninguno la desarrolló después de 2 años de diagnosticado el hipertiroidismo. Para la aparición previa de oftalmopatía se describen hasta 19% de pacientes (³⁴), en el presente estudio dicha frecuencia llega a 22%.

El riesgo relativo de presentar Oftalmopatía de Graves, cuando el tiempo de evolución del hipertiroidismo

está entre 0 y 6 meses, es de 1,17, lo que corrobora el hallazgo previo en cuanto al momento de aparición de la oftalmopatía en el curso de la Enfermedad de Graves. Al validar esta variable mediante χ^2 para el modelo descrito, se determinó que para un nivel de significación del 5%, no es significativo. Sin embargo, en un procedimiento de selección se recomienda no limitar el nivel de significación hasta 5 o 10%, puesto que en la práctica estos límites son muy restrictivos para la identificación de factores de riesgo, fijándose generalmente en 20% el valor p de entrada para la citada prueba de Wald (⁴³).

La Oftalmopatía de Graves tiene elevada frecuencia en todos los niveles de severidad de hipertiroidismo, de manera que un hipertiroides con manifestaciones clínicas sutiles y aquel clínicamente eutiroides con perfil hormonal de enfermedad, pueden presentar oftalmopatía tanto o más severa que uno muy comprometido metabólicamente.

Al realizar la evaluación exoftalmométrica de nuestros pacientes, se determinó que sólo 27,5% de ellos presentaron algún grado de proptosis, siendo la forma leve la más frecuente. Resaltamos que en las formas más intensas de proptosis, los pacientes son varones (5 de cada 7 pacientes). Los hallazgos tomográficos descritos han sido tomados de pacientes de clase 3b en adelante, por lo cual la proptosis está siempre presente. Esto permite corroborar que la exoftalmometría convencional de Haertel se constituye en un método con 100% de especificidad para la detección de proptosis; no podemos decir lo mismo de la sensibilidad del método, porque no se realizaron tomografías en todos los pacientes. El engrosamiento de músculos extraoculares, que se determina cuando su diámetro transversal es mayor de 4mm y es un parámetro de actividad de la oftalmopatía, ha sido predominante en los músculos extraoculares relacionados a la mirada horizontal y fue encontrado en 16% de pacientes (signo de Ballet). Llama la atención la descripción de otros autores, por el mayor compromiso de la mirada vertical, al comprometerse el músculo recto inferior. Las tomografías realizadas fueron sin embargo escasas, por lo que no podemos confirmar este fenómeno.

Los signos clínicos más comunes son los dependientes de partes blandas. Este hallazgo concuerda con lo presentado por Niño, quien encontró 4 de los 5 signos descritos, como los más frecuentes en su casuística (⁴⁷). Al estratificar los pacientes en las clases de

Werner, observamos que 40 pacientes (58%) son portadores de oftalmopatía no infiltrativa; sin embargo, puesto que las categorías de esta clasificación no son excluyentes, vemos una superposición con la forma infiltrativa, cuyos signos los encontramos hasta en 34 pacientes (49%). El compromiso corneal evidenciado mediante estudio con lámpara de hendidura, es bastante escaso, a pesar que el síntoma "prurito ocular" o "sensación de cuerpo extraño" es común, probablemente debido a que estas últimas descripciones dependen de la sequedad corneal, sin requerir necesariamente laceración, ulceración o perforación corneal para su presentación (⁴⁰).

Respecto a la asociación entre el dosaje de T3 y la presentación de oftalmopatía, en 1978 Lawton y Fells (⁴⁹) realizaron un estudio en el que encontraron que una significativa proporción de pacientes con oftalmopatía se encontraba dentro del 10% de hipertiroideos de tipo Graves que presentan valores elevados sólo de T3 con valores de T4 normales o muy ligeramente elevados; este hallazgo no ha podido ser repetido en esta investigación. La aplicación estadística del Coeficiente V de Cramer descartó la significación estadística de los niveles de T3 en la presentación de Oftalmopatía de Graves.

Por último, se esperaba que el dosaje sérico de inmunoglobulinas fuese un parámetro útil para el diagnóstico de oftalmopatía, pero esto no fue demostrado. Parecería que la valoración intratisular orbitaria no tiene relación con la sérica, lo cual podría descartar su uso en el estudio de los pacientes con Oftalmopatía de Graves (^{24,38,39}); esto último requiere ser investigado con mayor profundidad, mediante dosaje inmunohistoquímico realizado en biopsias retrooculares.

CONCLUSIONES

Los primeros 6 meses de iniciadas las manifestaciones sistémicas y el antecedente de tabaquismo deben constituir motivo de alerta para detectar la aparición de oftalmopatía. Conviene considerar que las mujeres se afectan con frecuencia, aunque con menor severidad, especialmente entre los 40 y 50 años. El exoftalmos es detectado en un tercio de pacientes, siendo la Exoftalmometría de Haertel un método 100% específico para su detección. El dosaje sérico de inmunoglobulinas no es útil en la valoración del paciente en riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Burch H, Wartofsky L. Graves' Ophthalmopathy: Current Concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14 (6): 747-93.
- 2) Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic Criteria for Graves' Ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; 119(6): 792-5
- 3) Jacobson D, Gorman C. Endocrine Ophthalmopathy: Current Ideas concerning etiology, pathogenesis and treatment. *Endocrine Reviews* 1984; 5: 200-20.
- 4) Weetman A. Thyroid associated eye disease: Pathophysiology *Lancet* 1991; 338(8758): 25-8.
- 5) Dobyns B, Steelman S. The Thyroid stimulating hormone of the anterior pituitary as distinct from the exophthalmos producing substance. *Endocrinology* 1953; 52: 705-7.
- 6) Ahmann A, Baker JR Jr, Weetman AP, Wartofsky L, Nutman TB, Burman KD. Antibodies to porcine eye muscle in patients with Graves' ophthalmopathy: identification of serum immunoglobulins directed against unique determinants by immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(3): 454-60.
- 7) Perros P, Crombie AL, Kendall Taylor P. Natural History of Thyroid associated Ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42(1): 45-50.
- 8) Bech K. Thyroid Antibodies in Endocrine Ophthalmopathy. A review. *Acta Endocrinol* 1989; 121 (Suppl 2): 117-22.
- 9) Becker J. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott Company; 1995. Pages: 395-8.
- 10) Bartley G, Fatourech V. The Incidence of Graves Ophthalmopathy in Olmsted County. *Am J Ophthalmol* 1995; 120 (4): 511-7.
- 11) Wayne E. Diagnosis of Thyrotoxicosis. *Br Med J* 1954; 4859: 411-9.
- 12) Young J. Dysthyroid Ophthalmopathy in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979; 16(2):105-7.
- 13) McClintock J, Frawley T. Hyperthyroidism in Children: Observations in 50 treated cases, including an evaluation of Endocrine Factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1956; (16): 62-85.
- 14) Uretsky S, Kennerdell JS, Gutai JP. Graves' Ophthalmopathy in Childhood and Adolescence. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(11): 1963-4.
- 15) McKendrick T, Newns GH. Thyrotoxicosis in Children: A follow up study. *Arch Dis Child* 1965; 40: 71-6.
- 16) Prummel M, Wiersinga WM. Smoking and Risk of graves' Disease. *JAMA* 1993; 269(4) 479- 482.
- 17) Shine B, Fells P, Edwards OM, Weetman AP. Association between Graves' Ophthalmopathy and Smoking. *The Lancet* 1990; 335(8700): 1261-3.
- 18) Cooper DS. Tobacco and Graves' Disease: Smoking Gun or Smoke and Mirrors? (Editorial). *JAMA* 1993; 269 (4): 518-19.
- 19) Grubeck Loebenstein B, Trieb K, Szankay A, Hoffer W, Anderl H, Wick G. Retrobulbar T Cells from patients with Graves' Ophthalmopathy are CD8+ and specifically recognize Autologous Fibroblasts. *J Clin Invest* 1994; 93(6): 2738-43.

- 20) Ericsson U, Lindgärde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goiter, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med* 1991; 229(1): 67-71.
- 21) Feliciello A, Porcellini A, Ciullo I, Bonavolontà G, Avvedimento EV, Fenzi G. Expression of Thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retroorbital tissue. *Lancet* 1993; 342(8867): 337-8.
- 22) Tallstead L, Lurdell G. Occurrence of Ophthalmopathy after treatment for Graves' Hyperthyroidism. *N Eng J Med* 1992; 326: 1733-8.
- 23) Wall J, Triller H. Antibodies reactive with an intracellular Epitope of a recombinant 64 KDa Thyroid and Eye muscle protein in patients with thyroid autoimmunity and Ophthalmopathy. *J. Endocrinol Invest* 1993; 16: 863-8.
- 24) Atabay C, Tyutyunikov A. Serum Antibodies with eye muscle membrane antigens are detected in patients with non specific orbital inflammation. *Ophthalmology* 1995; 102 (1): 145-53.
- 25) Wall J, Hayes M. Native gel electrophoresis and isoelectric focusing of a 64 KDa eye muscle protein shows that it is an important target for serum antibodies in patients with thyroid associated Ophthalmopathy and not expressed in other skeletal muscle. *J. Clin Endocrinol metab* 1995; 80(4): 1226-32.
- 26) Zhang Z. Identification of antigenic Epitopes of 1D antigen recognized by antibodies in serum of patients with thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Immunol Immunop* 1995; 77: 193.
- 27) Barsouk A, Wengrowickz S. New Assays for the measurement of serum antibodies reactive with eye muscle membrane antigens confirm their significance in thyroid associated Ophthalmopathy. *Thyroid* 1995; 5(3): 195.
- 28) Tanaka k, Hiromatsu Y. Localization of Heat Protein Shock in Orbital Tissue from patients with Graves' Ophthalmopathy using *in situ* hybridization. *Life Sciences* 1993; 54: 355-9.
- 29) Hiromatsu Y, Tanaka K. Human histocompatibility leukocyte Antigen DR and Heat Shock Protein 70 Expression in eye muscle tissue in thyroid Ophthalmopathy. *J Clin. Endoc Metabolism* 1995; 80(2): 685-91.
- 30) Salvi M, Bernard N. Prevalence of Antibodies Reactive with a 64 KDa Eye Muscle Membrane Antigen in Thyroid Associated Ophthalmopathy. *Thyroid* 1993; 1(3): 207-13.
- 31) Sergott R, Glasser J. Graves' Ophthalmopathy. A clinical and immunologic Review. *Surv Ophthalmol* 1981; 26 (1): 1-21.
- 32) Horace K, Iv Y. Medical Approach to Ophthalmopathy of Graves' Disease. *Mayo Clinic Proc* 1972; 47: 980-5.
- 33) Marocci C, Bartalena L. Recent Progress in Graves' Ophthalmopathy. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 1996; 3 (5): 417-21.
- 34) De Bellis A, Bizzarro A. Behavior of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and Endotelial-Leucocyte Adhesion Molecule-1 concentrations in patients with toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1995; 80 (7): 2118-21.
- 35) Smith T, Bahn A. Stimulation of Glycosaminoglycan accumulation by Interferon in cultured human retroocular fibroblasts. *J. Clin, Endocrinol. Metabolism* 1991; 72: 1169-71.
- 36) Hasfelder A, Dutton C. Detection of TSH-Receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' Ophthalmopathy and Pretibial Dermopathy. *Thyroid* 1993; 3: 297-300.
- 37) Trieb K, Sztankay A. Do Heat Shock Proteins play a role in Graves' Disease? *J Clin Endocrinol Metabolism* 1993; 77 (2): 528-34.
- 38) Mc Lachlan S, Prummel M. Immunoglobulin A in Graves' orbital tissue: Deoxyribonucleic acid amplification by polymerase chain reaction *J Endocrinol Invest.* 1994; 17: 247-52.
- 39) Molnar I, Balazs C. IgA Anti-eye muscle cytosol autoantibodies and the clinical stage in Graves' disease. *J. Endocrinol Invest.* 1994; 17: 671.
- 40) Char D. *Thyroid Eye Disease.* 1997. Third Edition. Pags. 37-57
- 41) Werner S. Modification of the Classification of the Eye Changes of Graves' Disease. Recommendations of the Ad Hoc Committee of the ATA. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1977; 44: 203.
- 42) Pohl A. Parámetros Clínicos para establecer los índices de Frecuencia y grados de severidad en el Hipertiroidismo, forma Graves Basedow. II Congreso Peruano de Endocrinología. 1985, Noviembre 21.
- 43) Ferrán Ananaz M. SPSS para Windows. Programación y Análisis Estadístico. Serie McGraw-Hill de Informática. Madrid: McGraw-Hill; 1995.
- 44) Cartalena L, Marocci C. Cytokine Antagonists: New Ideas for the Management of Graves' Ophthalmopathy. *J Clin Endoc Metabolism* 1996; 31: 446-8.
- 45) Burch H, Selliti D. Thyrotropin Receptor Antisera for the Detection of Immunoreactive Protein Species in Retroocular Fibroblasts Obtained from Patients with Graves' Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1994; 78(6): 1384-91.
- 46) Perros P, Crombie A. Age and Gender influence the severity of thyroid associated Ophthalmopathy: a study of 101 patients attended a combined thyroid eye clinic. *Clinic Endocrinol* 1993; 38, 367-72.
- 47) Niño J. Hallazgos Clínicos en la Oftalmopatía de Graves en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Octubre 1991 a Mayo 1996. 1996. Tesis de Especialidad. UNMSM.
- 48) Carrasco De la Peña J, Herran M. Estadística Multivariada en las Ciencias de la Vida. Editorial Ciencia 3. 1993.
- 49) Lawton N, Fells P. Medical Investigation of Dysthyroid Eye Disease. Third International Symposium on orbital Disorders Headed by Orbital Center Amsterdam. 1978; 343.