

Orbitopatía en la Tiroiditis de Hashimoto*

Dra. María Teresa Bernal S.

* Residente III

Dra. Olga Winz De Wilde

* Departamento De Estrabología

* Dr. Federico Serrano

Departamento De Oculoplástica

PRESENTACION DE UN CASO CLINICO

Resumen

Las enfermedades tiroideas autoinmunes donde se agrupa la enfermedad de Hashimoto, son entidades ocasionadas por defectos genéticos de la inmunoregulación produciéndose auto-anticuerpos para receptores de TSH, los cuales generan reacciones cruzadas con antígenos de superficie celular de los músculos extraoculares y del tejido conectivo dentro de la órbita. Los síntomas y signos clínicos que se presentan en la Orbitopatía en esta enfermedad son consecutivos a los cambios mecánicos que ocurren en la órbita. En la tiroiditis de Hashimoto la presencia de Orbitopatía es un hallazgo infrecuente y por esto el interés de realizar una revisión del tema para la presentación de éste caso clínico.

La tiroiditis linfocítica crónica fué descrita por primera vez en 1912 por Hashimoto, caracterizada por la presencia de bocio e infiltración linfocítica difusa, atrofia de células parenquimatosas y fibrosis de la glándula tiroidea.

En 1956 Roitt y Doniach demostraron la asociación de anticuerpos anti-tiroglobulina en suero de pacientes con tiroiditis de Hashimoto considerándose desde entonces ésta una entidad de origen autoinmune. (1)

En la actualidad su frecuencia se ha incrementado primero por un aumento en su diagnóstico y segundo por un aumento real en su incidencia. Aproximadamente un 3 - 4% de la población en el mundo tiene tiroiditis autoinmune, sin olvidar que el estadio final de esta entidad es una hipofunción tiroidea. (2)

La enfermedad es cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres y más común en la raza blanca, diagnosticándose con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años.

Es generalmente aceptado en la actualidad que bajo el término de Enfermedad Tiroidea Autoinmune se agrupan la Tiroiditis de Hashimoto y la

* Escuela Superior de Oftalmología Instituto Barraquer de América Santafé de Bogotá, Colombia

• Ganador del mejor trabajo de investigación En el XXV Congreso Nacional de Oftalmología Junio 1992

Enfermedad de Graves, aunque múltiples aspectos separan las dos entidades no pudiéndose considerar como diferentes expresiones en el espectro de una sola enfermedad.

La Enfermedad de Graves y la Tiroiditis de Hashimoto puede ocurrir dentro de una misma familia e incluso coexistir dentro de la misma glándula tiroidea. (3)

Existe claramente una base genética en la tiroiditis autoinmune. Por su alta incidencia en mujeres se dice que el cromosoma X puede jugar un papel principal en la expresión genética de anticuerpos. Existirán genes mutantes heredados predominantemente en el cromosoma X y por la edad de presentación de la enfermedad de alta penetrancia. (4)

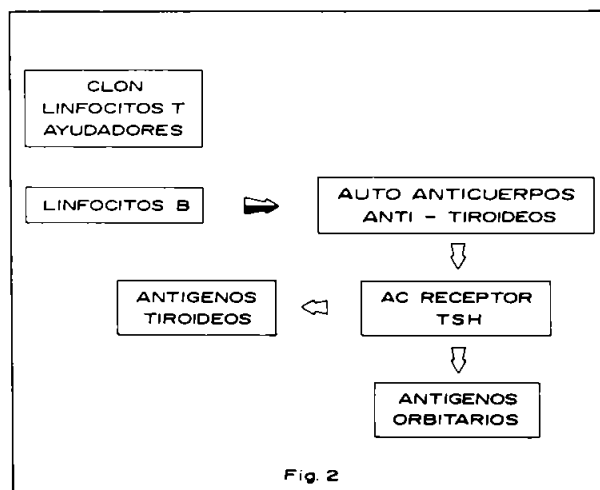
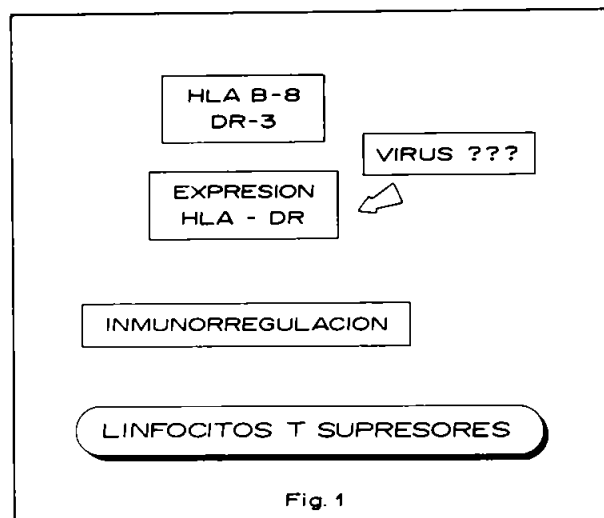
Está demostrada la asociación con ciertos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. En aquellas formas de tiroiditis autoinmune con tiroides atrófico hay una elevada incidencia de HLA-B8 y DR3 mientras que la presencia de tiroiditis con bocio se asocia a HLA-DR5. (5)

Fisopatología

Aunque la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes tiroideas no ha sido bien aclarada se considera que son ocasionadas por defectos genéticos específicos o en ocasiones esporádicos en la inmunoregulación lo que ocasionaría una disfunción en los linfocitos T supresores permitiendo que un clon de linfocitos T ayudadores estimule la producción de anticuerpos tiroideos contra antígenos tiroideos, resultando una destrucción de las células tiroideas. (6,7)

Se ha postulado que partículas virales estimulan la producción de interferón induciendo la expresión antigénica de HLA-DR, así cuando éste se expresa células T inmunocompetentes lo reconocen al igual que a los antígenos extrínsecos. La glándula tiroidea en la Tiroiditis de Hashimoto y en la Enfermedad de Graves expresa antígenos DR actuando como una fuente de células presentadoras de antígeno.

El defecto en los linfocitos T supresores permitiría que un clon "ilícito" de linfocitos T ayudadores escapara de control e iniciara una respuesta celular inmune. Los linfocitos T como se mencionó anteriormente, cooperarían con grupos de linfocitos B presentes que producirían autoanticuerpos. Tomarían la forma de inmunoglobulinas o anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI o TSAb), los cuales están dirigidos a receptores de TSH. Fig. 1 y 2



Se han encontrado también en la Tiroiditis autoinmune anticuerpos contra otros antígenos ejerciendo un efecto nocivo en las células parenquimatosas tiroideas, bien sea como complejos inmunes o en asociación con linfocitos (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), macrófagos o células "Killer". (8)

Manifestaciones Clínicas

Existe una amplia variación en la presentación clínica en esta entidad. Algunos pacientes se encuentran asintomáticos sin evidencia de signos clínicos y el diagnóstico es hecho al realizar pruebas de función tiroidea, en cirugía o en autopsias. Por el contrario otros pacientes se presentan con evidencia clínica clara de disfunción tiroidea.

Es característico en la Tiroiditis de Hashimoto la presencia de bocio el cual se desarrolla en corto tiempo, de semanas a pocos meses, habitualmente difuso, consistente y elástico .

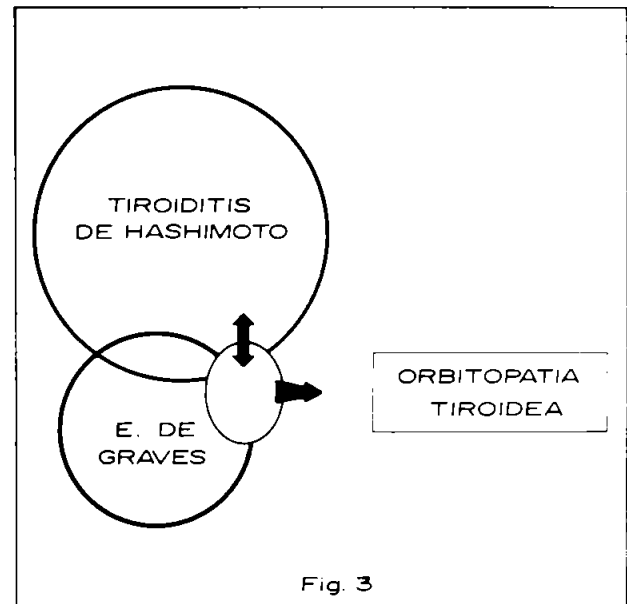
Casi en la mitad de los pacientes se observa desde el inicio signos de hipotiroidismo.

El hipertiroidismo ocurre en la Tiroiditis de Hashimoto, básicamente por dos motivos. El primero porque coexista en la misma glándula una Enfermedad de Graves, donde el hallazgo funcional predominante es el exceso en la producción de hormona tiroidea a pesar de evidencia histológica de Tiroiditis de Hashimoto. Los anticuerpos tiroideos característicamente se encuentran muy elevados.

La segunda forma de hipertiroidismo puede ocurrir transitoriamente en la fase inicial de la Tiroiditis de Hashimoto como consecuencia de una descarga de hormona tiroidea preformada como consecuencia del proceso inflamatorio. (2, 4)

Una de las importantes diferencias entre la Enfermedad de Graves y la Tiroiditis de Hashimoto es la elevada prevalencia de la orbitopatía tiroidea en la Enfermedad de Graves, encontrándose sólo aproximadamente en un 2% en la Tiroiditis de Hashimoto, la cual se comporta como una orbitopa-

tía tipo Graves. (2) En la figura 3 se observa la relación existente entre estas tres entidades dentro de un mismo entorno.



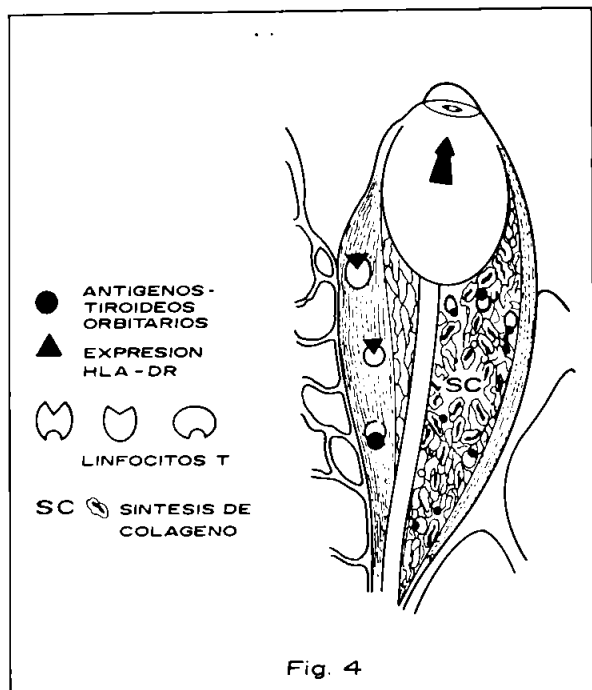
Orbitopatía

Los hallazgos patológicos dentro de la cavidad orbitaria en asociación a los desordenes autoinmunes tiroideos conocidos (3,7) ponen de manifiesto que la Orbitopatía tipo Graves es una entidad inmunológicamente mediada, al igual que el órgano blanco son los músculos extraoculares y el tejido conectivo.

Se ha demostrado que existe una reacción cruzada entre un anticuerpo tiroideo citotóxico y un antígeno de superficie celular de los músculos extraoculares (8,9,10), que bien pudiera ser un derivado de la tiroglobulina. Así mismo como se han demostrado receptores para TSH en la grasa orbitaria y músculos extra-oculares. Se ha hipotetizado que el factor exoftalmogénico fuera el fragmento B de la tirotropina (TSH). (7)

Uno de los posibles mecanismos a través de los

cuales la reacción inmunológica intervendría en la fisiopatología de la orbitopatía tiroidea es la estimulación en la producción de colágeno. Fig. 4



Los síntomas y los signos clínicos que se presentan en la Orbitopatía Tiroidea tipo Graves son el resultado de los cambios mecánicos que ocurren dentro de la órbita.

Los cambios oculares de las enfermedades tiroideas autoinmunes han sido clasificados según las recomendaciones de la Ad Hoc Committee of The American Thyroid Association (11, 12), en clases de 0 a 6.

La ausencia de signos o síntomas clínicos coloca al paciente en una clase 0.

* CLASE 1

Se presentan signos y no síntomas.

- Retracción del párpado superior
- Lagofthalmos.
- Mirada fija y brillante.

La retracción del párpado se debe a dos facto-

res: una contracción excesiva del músculo del Müller causado por el sinergismo entre el exceso de hormona tiroidea y catecolaminas y por la hiperacción del músculo elevador, debido a un exceso de la innervación sobre el recto superior cuando se contrae en contra de un músculo recto inferior que está engrosado.

Se puede presentar proptosis hasta de 22 mm. sin ningún síntoma. Si es mayor de 22 aún sin síntomas se considera clase 3.

* CLASE 2

Incluye pacientes con compromiso de tejidos blandos y la presencia de síntomas y signos clínicos.

Un importante y temprano signo es la inyección y edema de los párpados con apariencia tirante de la piel y marcado aumento de las carúnculas. La grasa orbitaria se prolapsa a través del septum, temporalmente en el párpado inferior y nasalmente en el párpado superior. La glándula lagrimal es empujada hacia adelante haciéndose palpable. Los ojos se tornan inyectados, con marcada dilatación de vasos bulbares. La conjuntiva aparece vidriosa y puede existir edema subconjuntival.

Como consecuencia de estos signos aparecen síntomas tales como lagrimeo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño y malestar orbitario.

* CLASE 3

Presencia de Proptosis.

Es usualmente bilateral aunque su curso puede ser desigual.

El límite superior normal de una exoftalmometría aunque está sujeto a variaciones étnicas se considera 20 mm. con la medición de Hertel.

Hay proptosis unilateral cuando se encuentra una discrepancia de 3 mm. o más entre las mediciones de los dos ojos.

* CLASE 4

Compromiso de Músculos extra oculares.

La evidencia clínica de miopatía, ocurre alrededor de un 30-40% de todos los pacientes con

cambios oculares. Algunas veces la diplopia puede ser el primer síntoma de la enfermedad.

El músculo recto inferior es el primero en afectarse y posteriormente se afectan los rectos laterales.

El compromiso anatómico se traduce clínicamente en hipoacción, paresia o parálisis muscular.

* CLASE 5

Compromiso Corneal.

En esta clase el cuadro clínico es debido a factores mecánicos. La córnea se encuentra expuesta por la retracción palpebral, el compromiso muscular y el exoftalmos ocasionando lesiones que van desde la queratitis hasta la ulceración.

* CLASE 6

Pérdida de Visión.

La asociación entre enfermedad del nervio óptico y la orbitopatía relacionada con el tiroides no es común y su incidencia no se encuentra directamente relacionada con la actividad de la glándula tiroidea.

Los factores mecánicos son su causa en la mayoría de los casos, reflejado directamente en la pérdida de visión y en los hallazgos campimétricos consistentes en la combinación de defectos arcuatos inferiores y escotomas centrales.

Diagnóstico

El diagnóstico de la Tiroiditis autoinmune es hecho en la mayoría de los casos cuando aparecen los signos clínicos. Los test de función tiroidea varían según la etapa evolutiva de la enfermedad. Al inicio los niveles de T3 y T4 séricos son normales pero el TSH se encuentra aumentado, así como la captación de Iodo radioactivo. Con el pasar del tiempo la habilidad de la glándula tiroidea para responder al estímulo de la TSH disminuye y los niveles de T3 y T4 empiezan a declinar. (2, 3, 4)

El diagnóstico se conforma con el hallazgo de

elevados títulos séricos de anticuerpos anti-tiroideos del tipo antimicrosomales.

La biopsia tiroidea con aguja, thru-cut o por aspiración, muestra característicamente infiltración difusa de linfocitos, células plasmáticas con formación de folículos y centros germinales linfoides. Los folículos tiroideos muestran disrupción y algunas células epiteliales muestran características oxifílicas en su citoplasma (células de Askanazy). En la actualidad este procedimiento no se realiza de rutina para el diagnóstico, se hace en los casos en que se sospecha un carcinoma de tiroides.

Tratamiento

El hipotiroidismo es obviamente tratado con suplencia tiroidea.

Por el contrario el problema para el especialista es el difícil manejo de la orbitopatía que acompaña a esta enfermedad, haciéndose indispensable el trabajo interdisciplinario entre el Oftalmólogo, Endocrinólogo, Internista, Radioterapeuta y Cirujano.

Las modalidades de tratamiento más efectivas o la combinación de estas es un área de controversia (13, 14). Con base en los mecanismos autoinmunes de la enfermedad se han utilizado una variedad de terapias inmunosupresoras con corticosteroides (15), ciclofosfamida (16), ciclosporina (17), radioterapia (18), plasmaféresis (19, 20) o la combinación entre ellos (21, 22, 23).

Desde el punto de vista quirúrgico, en aquellos casos de severa proptosis o incluso por razones cosméticas se utiliza la decompresión orbitaria (24, 25, 26) De igual manera el compromiso de la motilidad ocular con consecuencias funcionales y/o estéticas puede ser corregido con cirugía (27, 28).

Los resultados son variables, en ocasiones no comparables y difíciles de evaluar en el tiempo.

Presentación De Un Caso Clínico

Mujer blanca de 51 años que consultó a la Clínica Barraquer en Octubre de 1991 por presentar de 6 meses de evolución edema progresivo de párpados, disminución de agudeza visual y protrusión del ojo derecho.

No existían antecedentes personales y familiares de importancia.

Al examen inicial se encontró:
 OD V: 0.10 -1.0 (-2 x 10°) V: 0.20
 OI V: 0.80 -0.50 ESFERICO V: 1.0

OD: Edema blando de párpados superior e inferior con adecuada oclusión palpebral, muestreo escleral inferior de 4 mm., quemosis conjuntival temporal leve y engrosamiento de carúncula. Córnea con adecuada transparencia. Angulo camerular abierto e iris sano. Nervio óptico con excavación de 0.4 de apariencia sana. Retina sana.

OI: Adecuada oclusión palpebral. Retracción palpebral superior marcada, sin otros hallazgos positivos.

Tonometría: OD 16 AG ortoposición 36 AG en supravversión.

OI 16 AG en orto y supravversión.

Exoftalmometría de Hertel:

Base 102
 OD 21 mm. OI 18 mm.
 Exoftalmos derecho de 3 mm.

Examen estrabológico: exotropía derecha de 16 prismas con hipertropía derecha de 8 prismas. Limitación de rectos superior, inferior y medio. Diplopía en todas las posiciones de mirada en visión cercana y lejana. Foto 1

Se realizó un sonograma de órbita derecha mostrándose un engrosamiento de todos los músculos con alta reflectividad interna y discreto edema de las vainas del nervio óptico, descartándose lesión tumoral orbitaria. Foto 2

RM 5,9



Foto 1 Características clínicas iniciales.

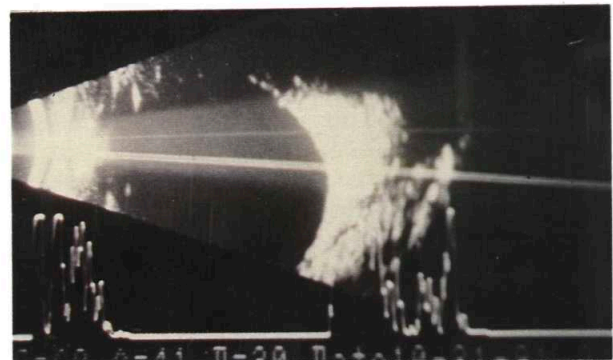


Foto 2 Sonograma de Orbita derecha, Modo A y B, ilustrando engrosamiento de músculo Recto Medio.

RI 4,9
 RS 6,4
 RL 3,9

Los campos visuales mostraron en el OD aumento de la mancha ciega con disminución relativa de campo nasal superior y en OI normal.

La tomografía axial computarizada de orbitas descartó proceso tumoral. Se evidencia engrosamiento generalizado de cuatro músculos rectos en ambos ojos mayor en ojo derecho. Foto 3 y 4

Con la impresión diagnóstica de una ORBITOPATIA TIROIDEA es estudiada por endocrinología.

Se hace el diagnóstico de una TIROIDITIS DE

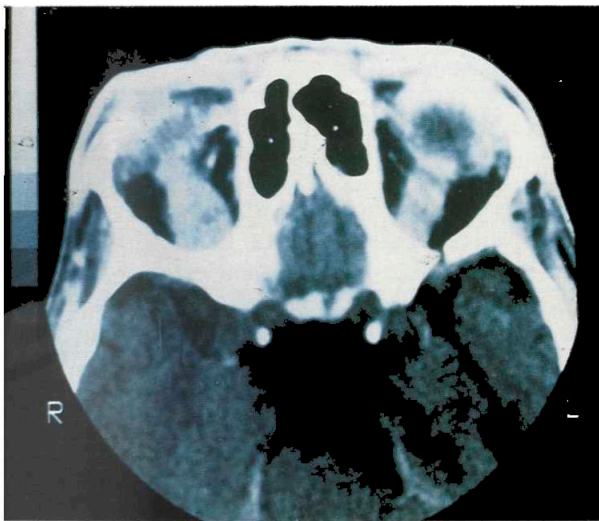
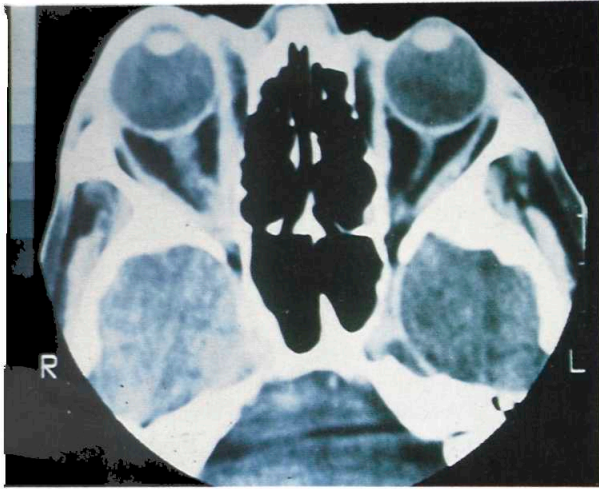


Foto 3 y 4 Tomografía Axial Computarizada donde se evidencian órbitas sin procesos tumorales y engrosamiento de 4 músculos rectos en ambos ojos.

HASHIMOTO con un bocio difuso e hipotiroidismo, a través de pruebas de función tiroidea, gammagrafía tiroidea, anticuerpos anti-tiroideos microsomales positivos altos (1/1200) y una biopsia-aspiración con aguja fina de tiroides en la cual se reporta un gran infiltrado linfocitario y células de Askanazi típicas de esta entidad. Foto 5

Se inicia tratamiento con suplencia de hormona tiroidea.

Desde el punto de vista oftalmológico se ini-

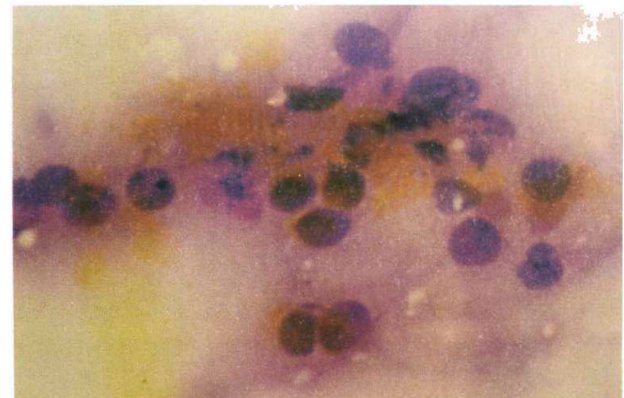
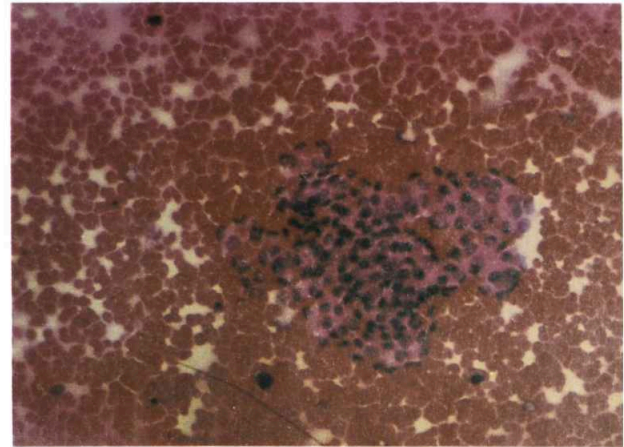


Foto 5 Material de Biopsia-Aspiración de Tiroides con coloración de H y E, en donde se observa la gran infiltración linfocitaria.

ció Timolol tópico en ojo derecho para controlar presión intraocular.

Con una adecuada suplencia tiroidea y control de presión intraocular en superversión, la orbitopatía se hacía progresiva, se incrementó el edema palpebral y apareció queratitis inferior en ambos ojos a pesar de existir al examen una oclusión palpebral adecuada.

Por este motivo y de común acuerdo con endocrinología se decidió utilizar inmunosupresores del tipo metilprednisolona el que además brindaría un potente efecto anti-inflamatorio.

La evolución fue satisfactoria, disminuyó en forma importante el edema palpebral, desapareció

la queratitis, el exoftalmos disminuyó a 1 mm. se incrementó la agudeza visual a 0.50 y en los exámenes paraclínicos de igual manera hubo mejoría.

Un sonograma de control a los 5 meses mostró disminución del grosor muscular así como de su reflectividad interna, cediendo el edema de las vainas del nervio óptico.

Foto 6

RM 3,9
RL 5,9
RI 4.7
RS 4.2

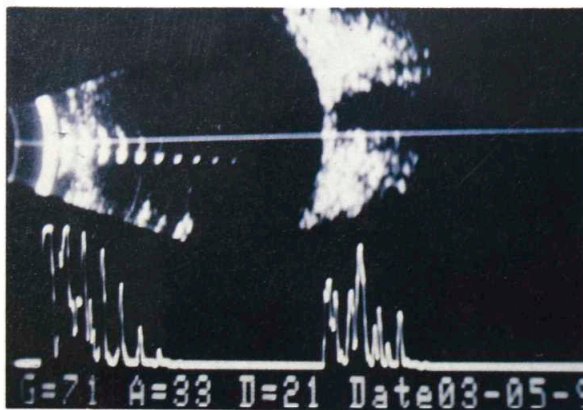
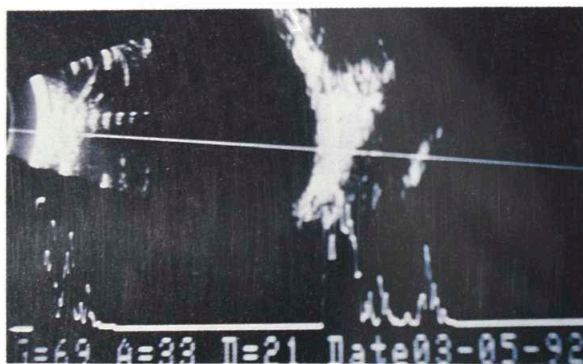


Foto 6 Sonograma de Orbita derecha, Modo A y B al quinto mes de tratamiento.

En la actualidad la paciente se encuentra eutiroides, con presiones intraoculares normales, exoftalmos estable e infiltración de tejidos blandos muy moderada. El campo visual se mantiene sin cambios al igual que la agudeza visual. Foto 7



Foto 7 Características clínicas al octavo mes de tratamiento.

Palabras Claves

Tiroiditis de Hashimoto, Inmunoregulación, Antígenos Tiroideos, Antígenos Orbitarios, Orbitopatía Relacionada con el Tiroides.

Bibliografía

1. SINGER P. Thyroiditis. Med Clin North Am Vol. 75, No. 1, Jan 1991
2. THE THYROID. Sidney H. Ingbar. 5th edition. L.E. Brauerman. 1986
3. Williams textbok of Endocrinology. 8 th edition. W.B. Saunders company. 1990
4. ENDOCRINOLOGY. Edited by Leslie J, de Grott. Thyroid Gland. Chapter 43. 1989
5. BADENHOOP K. Et-al. Susceptibility to Thyroid Autoimmune Disease: Molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for Goitrous Hashimoto's Thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 71: 1131-1137, 1990
6. RAPOPORT B. Pathophysiology of Hashimoto's Thyroiditis and Hypothyroidism. Annu Rev Med 1991 42: 91-96

7. THYROID EYE DISEASE. Second edition. Devron Char 1990
8. HIROMATSU Y. et-al A thyroid cytotoxic antibody that cross-react with an eye muscle cell surface antigen may be the cause of thyroid associated ophthalmopathy. J clin Endocrinol Metab 67: 565, 1988
9. SALVI M., HIRIMATSU Y. et-al Pathogenesis of Thyroid Associated Ophthalmopathy. Dev Ophthalmol 1989, 20: 58
11. WERNER S.C. Modification of the classification of the eye changes of Graves disease: Recommendation of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association. J clin Endocrinol Metab 1977, 44:203
12. BOUZAS A.G. The Montgomery Lecture, 1980. Endocrine Ophthalmopathy. Trans Ophthalmol Soc U.K. 100:511
13. Treatment of Graves' Ophthalmopathy. N Eng J Med 1989, 321: 1403
14. BAHAN R. et-al Diagnosis and management of Graves' Ophthalmopathy, J clin Endocrinol Metab 1990, 71: 559
15. BARTALENA L. et-al Orbital cobalt irradiation with systemic corticosteroides for Graves' opthalmopathy: Comparison with systemic corticosteroid alone. J clin Endocrin and Metabolism 1983, 56:1139
16. KAHALI G. et-al Treatment of Graves' Orbitopathy and its results. Dev Ophthalmol 1989, 20:109
17. UTECH C. et-al, Treatment of Graves' Orbitopathy and its results. Dev Ophthalmol. 1989, 20: 109
18. SAUTER - BIHL M.L. et-al Radiotherapy of Graves' Ophthalmopathy. Dev Ophthalmol 1989, 20: 139
19. ZIELINSKY C.C. et-al Long term follow-up fo patients with Graves' orbitopathy treated by plasmapheresis and immunosuppression. Dev Ophthalmol 1989, 20: 130
20. Principles of Internal Medicine. Update V. Harrison 1984. Therapeutic Plasmapheresis and related apheresis techniques. p 67
21. PRUNNEL M. et-al Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' Ophthalmopathy. N Eng J Med 1989, 321: 1353
22. BARTALENA L. et-al Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' Ophthalmopathy after radiiodine therapy for hyperthyroidism N Eng J Med 1989, 321: 1349
23. NAGAYAMA Y., IZUMI M., et-al Treatment of Graves Ophthalmopathy With High Dose Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy. Acta Endocrinol. (Copenh) 1987, 116:513
24. HAIRTING F., XOORNNEEF L., et-al., Decompression Surgery in Graves Orbitopathy. A Review of 14 Years Experience at the Orbita Centrum Amsterdam. Dev. Ophthalmol. 1989, 20:185
25. BUSCHMAN W., RICHTER W., et-al., Indications and Results of Orbital Decompression Surgery. Dev. Ophthalmol. 1989. 20:173

Abstract

The Thyroid Autoimmune Diseases where the Hashimoto Thyroiditis is classified, are entities caused by genetic defects in immunoregulation that cause auto-antibodies against the TSH receptors, generating crossed reactions with the cellular surface antigens of the extraocular muscles and the connective tissue within the orbit. The clinical signs and symptoms in this disease are the consequences of the mechanical changes in the orbit. In the Hashimoto Thyroiditis the presence of Orbitopathy is infrequent, and this is why the interest of the literature revision to support this clinical case.
