

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ORBITOPATÍA TIROIDEA. REVISIÓN SOBRE PUNTOS CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Thyroid orbitopathy. Review of key points for diagnosis and treatment

Alicia GALINDO-FERREIRO; Victoria MARQUÉS-FERNÁNDEZ

Hospital Universitario Rio Hortega. Servicio de Oftalmología. Unidad de Oculoplástica, Valladolid, España

Correspondencia: ali_galindo@yahoo.es

Fecha de recepción: 18 de agosto de 2020

Fecha de aceptación: 1 de septiembre de 2020

Fecha de publicación: 3 de septiembre de 2020

Fecha de publicación del fascículo: 1 de diciembre de 2021

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: La orbitopatía tiroidea (OT) es una patología autoinmune de etiología desconocida. Se trata de una enfermedad edematosa e inflamatoria crónica y a veces subaguda o aguda, cuyas características principales son edema palpebral, úlceras corneales, hipertensión ocular, exoftalmos generalmente bilateral, estrabismo restrictivo, diplopía y neuropatía óptica. Realizar una revisión y actualización acerca del enfoque diagnóstico y terapéutico de la OT. Métodos: Revisión de la literatura publicada referente a la OT y manera actual de enfocar esta patología. Resultados: OT es una enfermedad inflamatoria orbitaria con un posible origen autoinmune y que suele asociarse a trastornos metabólicos de la glándula tiroidea. Fisiopatológicamente su mecanismo no está claro. Afecta mayormente a mujeres y está negativamente influenciada por factores como el tabaquismo, la edad, el sexo y la raza. Es imprescindible clasificarla en cuanto a su severidad y su actividad para un correcto manejo. Conclusiones: El conocimiento clínico de OT es esencial para el diagnóstico precoz de la enfermedad. El tratamiento médico, en caso de OT activa, debe ser precoz, agresivo y acorde a la fase en que se presente el paciente con el fin de evitar las graves consecuencias de la OT. El tratamiento quirúrgico deberá ser lógico y ordenado, pero a su vez rápido, con el fin de devolver al paciente al entorno laboral, social y familiar.

PALABRAS CLAVE: órbita; tiroides; enfermedad de Graves; oftalmopatía; orbitopatía

ORBITOPATÍA TIROIDEA. REVISIÓN SOBRE PUNTOS CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

GALINDO-FERREIRO A Y MARQUÉS-FERNÁNDEZ V

SUMMARY: Introduction and objective: Thyroid orbitopathy (TO) is an autoimmune disease of unknown etiology. It is a chronic and sometimes subacute or acute edematous and inflammatory disease, the main characteristics of which are eyelid edema, corneal ulcers, ocular hypertension, generally bilateral exophthalmos, restrictive strabismus, diplopia and optic neuropathy. To review and to update the current diagnostic and therapeutic approaches. To propose a practical, basic and precocious approach based in the knowledge of the TO. Methods: Literature review and exposition of our experience in the management of TO. Results: TO is an inflammatory orbital disease that probably has an autoimmune origin and most of the time is related to systemic disorders of the thyroid gland. Pathogenesis of the disease is not yet fully understood. Women are more likely to develop TO, and the disease is clearly affected by several factors such as smoking, age, sex and race. It is crucial to determine TO severity and activity for a correct management. Conclusions: Clinical knowledge is essential for the early diagnosis of this disorder, and it is the most important factor for the proper management of the disease. The medical treatment must be initiated promptly and should be aggressive and based in the current phase of the disease, in order to avoid the severe damage that follows TO. The surgical approach must be logical and sequential, but, on the other hand, must be rapid and aggressive in order to return the patient to his/her labour, social and familiar environment.

KEYWORDS: orbit; thyroid; Graves' disease; ophthalmopathy; orbitopathy

INTRODUCCIÓN

La orbitopatía tiroidea (OT) es una patología autoinmune de etiología desconocida. Se trata de una enfermedad edematosa e inflamatoria crónica y a veces subaguda o aguda, cuyas características principales son edema palpebral, úlceras corneales, hipertensión ocular, exoftalmos generalmente bilateral, estrabismo restrictivo, diplopía y neuropatía óptica [1]. Alrededor del 90% de OT se asocian a hipertiroidismo, 5% hipotiroidismo y (como tiroiditis de Hashimoto), y 5% eutiroidismo [2]. Es conocida también con el nombre de oftalmopatía de Graves por su asociación con la enfermedad de Graves, considerándose la manifestación extratiroidea más frecuente de esta enfermedad [2]. Es la primera causa de patología orbitaria.

La incidencia de OT en enfermedad de Graves es del 50%, la gran mayoría solo presentará formas subclínicas y solo un 3-5% desarrollarán formas severas [3]. Tiene un predominio del sexo femenino [1]. La edad de presentación de la OT presenta rango de edad puede oscilar entre los 25 a 65 años. La edad media de presentación es ligeramente mayor en hombres que en mujeres.

Este artículo ofrece una actualización en la clínica, diagnóstico y manejo actual de la OT.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisión narrativa de la literatura publicada referente a la OT y manera actual de enfocar esta patología.

FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo de la OT están la disfunción tiroidea (hipertiroidismo y tiroiditis de Hashimoto), el tabaquismo y el tratamiento con yodo radioactivo.

Respecto al tabaco señalar que es el principal factor de riesgo de desarrollar una OT cuando existe enfermedad de Graves, puede empeorar una OT preexistente y el riesgo aumenta con el número de cigarrillos y disminuye al dejar de fumar [4].

CLÍNICA

Los signos y síntomas más frecuentes en la OT son los indicados en la Tabla 1.

ORBITOPATÍA TIROIDEA. REVISIÓN SOBRE PUNTOS CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

GALINDO-FERREIRO A Y MARQUÉS-FERNÁNDEZ V

Tabla 1. Signos y Síntomas de la orbitopatía Tiroidea (OT).

| | |
|------------------------|--|
| Córnea -conjuntiva | Hiperemia bulbar, Queratoconjuntivitis límbica superior / sicca, Úlceras corneales |
| Párpados | Edema, retracción palpebral |
| Músculos extraoculares | Miopatía restrictiva |
| Grasa | Aumento volumen |
| Glándula lagrimal | Engrosamiento/ojo seco |
| Nervio óptico | Neuropatía óptica, alteración colores, defecto pupilar aferente |

Cuando recibimos una OT, lo primero que debemos hacer es clasificarla en función de su gravedad (leve, moderado-severo y muy severo –neuropatía óptica–) y su actividad (activa e inactiva) [4].

La clasificación de la gravedad en la OT de la Declaración de Consenso del Grupo Europeo sobre Orbitopatía de Graves (*Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy, EUGOGO*) se expone en la Tabla 2 [5].

Tabla 2. Clasificación de la gravedad en la OT de la Declaración de Consenso del Grupo Europeo sobre orbitopatía de Graves (EUGOGO).

| | |
|-----------------|--|
| LEVE | Pacientes con leve impacto en vida diaria, QoL Buena, insuficiente para justificar tratamiento inmunosupresor. Tiene solo 1 de las siguientes características: retracción palpebral <2 mm, afectación leve tejidos blandos, exoftalmos <3 mm, diplopía transitoria o ausente, exposición corneal que mejora con lubricantes. |
| MODERADA SEVERA | Pacientes con gran impacto en vida diaria, QoL afectada, que justifica tratamiento inmunosupresor o quirúrgico. Tiene solo 1 de las siguientes características: retracción palpebral >2 mm, afectación grave tejidos blandos, exoftalmos > 3mm, diplopía constante. |
| MUY SEVERA | Pacientes con neuropatía óptica compresiva o alteración corneal severa por exposición. |

La clasificación de actividad de OT es:

1. Estadio o fase activa. Signos y síntomas de inflamación en párpados (edema, hipertrofia, hiperemia, inyección), conjuntiva (quémosis, hiperemia, inyección),

alteración de visión (con o sin neuropatía), motilidad ocular (normal, alterada, restrictiva) con o sin diplopía temporal o permanente, córnea (queratopatía, úlceras por exposición), papila (edema, hiperemia) y exoftalmos (cualquier medida).

2. Estadio o fase inactiva. No presenta inflamación ni actividad inflamatoria, la ha tenido anteriormente o proviene de una fase activa más inflamatoria.

La EUGOGO establece parámetros para la puntuación de actividad clínica (PAC/CAS) que otorga 1 punto a cada uno de los elementos presentes, considerando una OT activa si PAC ≥ 3 (Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros para la puntuación de actividad clínica (PAC) o *clinical activity score* (CAS), EUGOGO.

| |
|---|
| En la primera visita y sucesivas |
| DOLOR OCULAR ESPONTANEO DOLOR OCULAR AL MOVIMIENTO ENROJECIMIENTO PALPEBRAL ENROJECIMIENTO CONJUNTIVAL EDEMA PÁRPADOS EDEMA CONJUNTIVA (QUEMOSIS) EDEMA O HIPEREMIA CARUNCULA |
| A partir de la segunda visita |
| EMPERAMIENTO DE EXOFTALMOS >2MM EMPEORAMIENTO DE MOE PÉRDIDA DE >1 LINEA ESNELLEN |

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la OT no está clara aún. El hipertiroidismo está producido por la interacción de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI) con los receptores de TSH, existiendo un autoantígeno común al tejido tiroideo y a los tejidos orbitarios. En la OT nos encontramos con un aumento de volumen de los músculos extraoculares, de la grasa y del tejido conectivo al que se llega por un mecanismo de reconocimiento del antígeno que comparten tiroides y tejidos orbitarios por parte de los linfocitos T autorreactivos y los linfocitos T CD4+, segregando estos últimos citocinas que van

a activar a los CD8+ y los fibroblastos que secretan glucosaminoglicanos, produciendo un efecto osmótico que edematiza el espacio retroorbitario, con el consiguiente edema periorbitario y muscular que conduce a la aparición de proptosis. Por otro lado, se produce un aumento del tejido graso de la órbita debido a la transformación hormono-dependiente de los fibroblastos en adipocitos; además existe una infiltración muscular de linfocitos, macrófagos y mastocitos que producen desestructuración-atrofia de dicha musculatura que altera su función [6-8]. Sin embargo hay pacientes con OT en los que no se detecta anti TSI. Por eso se sabe que hay otro mecanismo implicado en la OT. La inmunoglobulina que activa el receptor del factor de crecimiento tipo I de insulín-like (IGF-IR) [9].

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE UN PACIENTE CON OT

Debemos mantener una estrecha relación entre el médico endocrino, el oftalmólogo, el otorrinolaringólogo y el médico de cabecera (manejo multidisciplinar) para conocer el estado del paciente, dado que sin un correcto control endocrino no va a ser posible un buen control oftalmológico [10].

El papel del endocrino es fundamental para determinar los valores de hormonas tiroideas e hipofisarias (T3, T4, TSH), y el tratamiento más adecuado: fármacos antitiroideos, yodo radiactivo o tiroidectomía total o subtotal para conseguir el eutiroidismo [11].

Dentro de las tareas a desarrollar por parte del oftalmólogo, están las siguientes [12]:

- Historia clínica y oftalmológica detallada.
- Medida de agudeza visual.
- Medida grado exoftalmos (exoftalmometría de Hertel) [13].
- Lámpara de hendidura: detectar alteraciones de superficie ocular.
- Tonometría: posición primaria y en supraducción (Test de Braley).

- Exploración de fondo de ojo.
- Evaluación retracción palpebral superior e inferior.
- Evaluación de motilidad ocular extrínseca e intrínseca.
- Test de colores (si sospecha neuropatía óptica).
- Campo visual: búsqueda escotomas centrales o paracentrales.
- Fotografía en posición primaria y de perfil (en caso de alteración motilidad ocular fotografías en las 9 posiciones diagnósticas).
- Encuesta de calidad de vida de OT, de EUGOGO, *QoL*. Debe ser entregada en cada visita. Tabla 4 [14].
- TAC orbitario diagnóstico para valoración de exoftalmos –línea interzigomática mediante técnica de Segni–, musculatura, para casos de duda diagnóstica con pseudotumor – tumor orbitario, y terapéutica para la planificación quirúrgica en casos de descompresión [15].
- Analíticas seriadas anticuerpos anti TSI (anti-Trab).

DERIVACION A CENTROS ESPECIALIZADOS

Tras una valoración del paciente por los médicos de atención primaria o por oftalmólogos generales, se debe decidir si el paciente debe ser evaluado y tratado por un centro especializado en pacientes tiroideos. A continuación exponemos determinados criterios que nos pueden ayudar a tomar esa decisión [12].

- No remitir pacientes con antecedentes de enfermedad de Graves que no tienen síntomas ni signos de OT.
- Remitir pacientes con presentaciones poco habituales (OT unilateral o OT eutiroides), aunque sus síntomas o signos sean leves, para hacer un diagnóstico exacto.

ORBITOPATÍA TIROIDEA. REVISIÓN SOBRE PUNTOS CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

GALINDO-FERREIRO A Y MARQUÉS-FERNÁNDEZ V

Tabla 4. Encuesta de Calidad de Vida (QoL) de OT, de EUGOGO. Debe ser entregada en cada visita.

| ¿Síntomas respecto a sus ojos en la última semana? | 1 | 2 | 3 |
|--|------------------------------|--------------------------|-----------------|
| | Si, severamente incapacitado | Si, un poco incapacitado | No incapacitado |
| Andar en bicicleta | | | |
| Conducir | | | |
| Caminar dentro de casa | | | |
| Caminar fuera de casa | | | |
| leer | | | |
| Ver TV | | | |
| Realizar actividades recreación | | | |
| Durante la semana pasada se sintió limitado en sus actividades diarias debido a su enfermedad ocular tiroidea? | | | |
| | Si, severamente incapacitado | Si, un poco incapacitado | No incapacitado |
| ¿Siente que su apariencia ha cambiado debido a su enfermedad ocular tiroidea? | | | |
| ¿Siente que es observado en la calle debido a su enfermedad ocular tiroidea? | | | |
| ¿Siente que recibe reacciones no placenteras debido a su enfermedad ocular tiroidea? | | | |
| ¿Siente que su enfermedad ocular influencia en su autoestima? | | | |
| ¿Siente que su enfermedad ocular influencia en al hacer nuevas amistades? | | | |
| ¿Se siente aislado socialmente debido a su enfermedad ocular tiroidea? | | | |
| ¿Siente que está menos en fotografías que antes de que tuviera su enfermedad ocular tiroidea? | | | |
| ¿Trata de disimular los cambios en su apariencia debido a su enfermedad ocular tiroidea? | | | |

- Derivación urgente si:
 - Deterioro inexplicable de la visión, conciencia de cambio en la intensidad o en la calidad de la visión del color en uno o en ambos ojos o antecedentes de subluxación ocular repentina.
 - Opacidad evidente de la córnea, córnea expuesta cuando se cierran los párpados o inflamación de la papila óptica.
- Derivación no urgente:
 - Ojos anormalmente sensibles a la luz, arenosos que no mejoran tras 1 semana de lubricantes tópicos, dolor detrás de los ojos, detección de un cambio progresivo en el aspecto de los ojos y/o los párpados en los últimos 1-2 meses causando preocupación en el paciente, diplopía.
 - Existencia de retracción palpebral, inflamación o enrojecimiento anormal de párpado o conjuntiva, restricción de movimientos oculares, inclinación de la cabeza para evitar la visión doble.

OPCIONES DE TRATAMIENTO de OT

1.-MÉDICO. Con bolos de metilprednisolona en primera instancia solo si el paciente está con OT activo.

2.-QUIRÚRGICO. A raíz de la introducción de la descompresión orbitaria por Dollinger [16] a principios del siglo XX, han surgido numerosas técnicas quirúrgicas [3]. Debido a la falta de evidencia científica de una técnica sobre otra, los cirujanos de órbita actualmente usamos una técnica u otra dependiendo de nuestra experiencia clínica.

Existen dos grandes grupos de descompresiones orbitarias:

- Descompresión ósea, mediante extirpación de las diferentes paredes óseas de la órbita. Se puede:
 - Pared medial-etmoidal. Se puede realizar vía caruncular [17] o vía endoscópica nasal [18].
 - Pared lateral superficial o profunda [19].

- Balanceada (medial y lateral) [20].
- Suelo orbitario.
- Descompresión grasa, mediante extirpación de contenido intraorbitario del paquete infero-temporal [3, 21, 22].

ALGORITMO DE TRATAMIENTO

Ante un paciente con OT seguiremos la conducta descrita en el la Figura 1. Es importantísimo la colaboración y trabajo multidisciplinar. Control por atención primaria, control por el endocrino y por los oftalmólogos oculoplásticos. Así como otras especialidades como ORL y Maxilofacial [4].

Dentro de las medidas locales en un paciente con OT leve se utilizan principalmente lubricantes tópicos (lágrimas artificiales y pomada durante la noche), mantener las hormonas lo más controladas posible y dejar de fumar. Además deberemos añadir selenio 200 microgrammos al día durante 6 meses desde el diagnóstico [2, 23, 24].

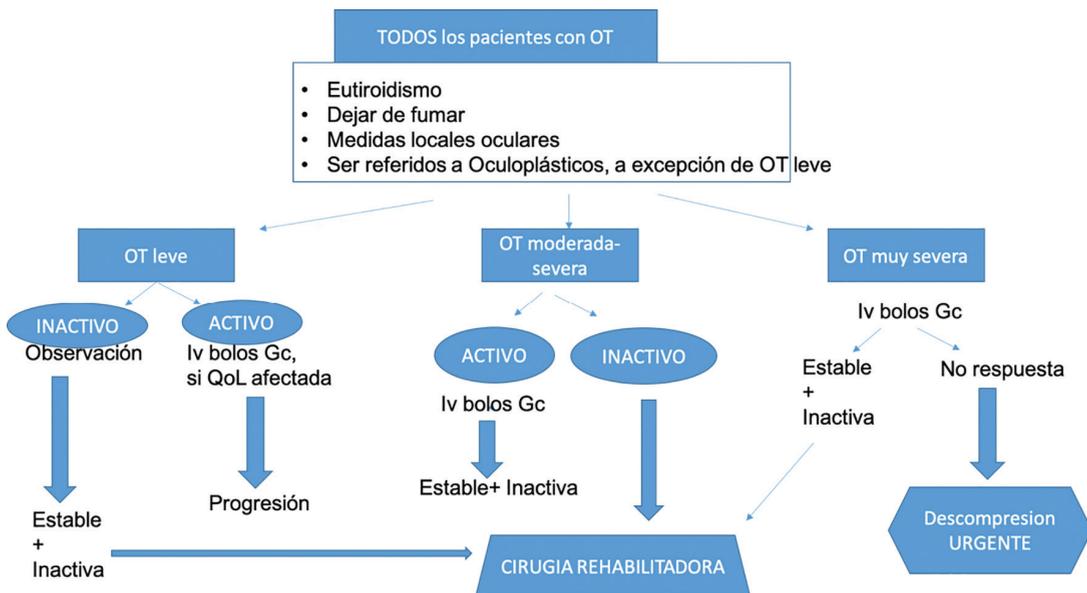


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de OT EUGOGO 2016.

ORBITOPATÍA TIROIDEA. REVISIÓN SOBRE PUNTOS CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

GALINDO-FERREIRO A Y MARQUÉS-FERNÁNDEZ V

Si la OT leve se activara y produjera una afectación grave de la QoL, entonces se justifica el tratamiento de bolos de metilprednisolona 12 semanas. Se debe vigilar a los pacientes con OT leve inactiva porque un 15% de ellos en el tiempo se convertirán en OT moderada-severa. Si la OT leve es estable y con la enfermedad inactiva podemos mantenerlo simplemente con observación y en aquellos casos en los que persista una retracción palpebral se puede realizar cirugía para corregirla siempre que se haya mantenido estable mínimo un año.

En los pacientes que presentan una OT moderada-severa activa (y en los que han progresado desde una leve), se administrarán corticoides intravenosos en forma de pulsos de metilprednisolona 500 mg una vez a la semana sin asociar vía oral (6 ciclos, y después otras 6 semanas 250 mg/día).

Antes de tratar a los pacientes, se debe descartar disfunción hepática, hipertensión arterial, antecedentes de úlcera, diabetes mellitus, infección urinaria, glaucoma, e infecciones sistémicas como tuberculosis, VIH, sífilis. Para preservar la calidad ósea se asocia al tratamiento calcio, bifosfonatos, vitamina D y omeprazol para minimizar los efectos secundarios de los glucocorticoides, si el tratamiento se prolongara más de 3 meses. Además se añadirá trimetropin-sulfametoxazol 1 vez al día a días alternos, durante los 3 meses de terapia esteroidea [25]. Se hará una evaluación clínica de respuesta a las 6 semanas, como exponemos en la Tabla 5.

En pacientes con OT activa moderada-severa, no respondedores a glucocorticoides (GC) por vía intravenosa (Figura 2):

- Si presentan diplopía o una motilidad restringida, podemos recurrir a la radioterapia (RT) con o sin corticoides orales simultáneos. La RT con dosis acumuladas inferiores (10 Gy) puede ser tan eficaz y mejor tolerada a que la RT con dosis mayores (20 Gy). Hay que tener precaución en pacientes menores de 35 años, con

Tabla 5. Evaluación de respuesta a los esteroides a la sexta semana de tratamiento en Orbitopatía Tiroidea (OT) activa.

| | Mejoría | Sin cambio | Deterioro |
|------------------|---|-------------|---|
| Índice compuesto | Al menos 1 parámetro mejorado en un ojo: <ul style="list-style-type: none"> • Reducción de fisura palpebral (FP) 3mm • Reducción de signos NOSPEC S • Reducción CAS 2 puntos | Sin cambios | Neuropatía óptica + 2 de: <ul style="list-style-type: none"> • Aument o 3 mm FP • Aument o de signos NOSPECS • Empeoramiento de >8° o diplopía • Empeoramiento CAS |
| QoL | Aumento 6 puntos | Sin cambios | Disminución 6 puntos |
| CAS | Reducción 3 puntos | Sin cambios | Aumento CAS |

la retinopatía diabética y en hipertensos graves [26, 27].

- Otra opción son los inmunosupresores como la ciclosporina [28], las terapias biológicas como Rituximab [29, 30] o Tocilizumab. El anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor tipo 1 de la IGF1 (Teprotumumab) está siendo estudiado con muy buenos resultados, pero aún no están comercializados en España [6, 31, 32]. La opción terapéutica dependerá del tipo de OT y de la experiencia del equipo multidisciplinar.

Dentro de la cirugía rehabilitadora se pueden realizar diferentes procedimientos en el siguiente orden siempre que sea necesario: descompresión orbitaria, cirugía de músculos extraoculares para corregir miopatía restrictiva y diplopía si existiese y finalmente, cirugía palpebral.

En pacientes con alto riesgo para la viabilidad ocular (OT muy severa activa), bien sea por peligro de perforación ocular debido a gran proptosis o por neuropatía óptica distiroidea, habrá que tratar inmediatamente con glucocorticoides

ORBITOPATÍA TIROIDEA. REVISIÓN SOBRE PUNTOS CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

GALINDO-FERREIRO A Y MARQUÉS-FERNÁNDEZ V

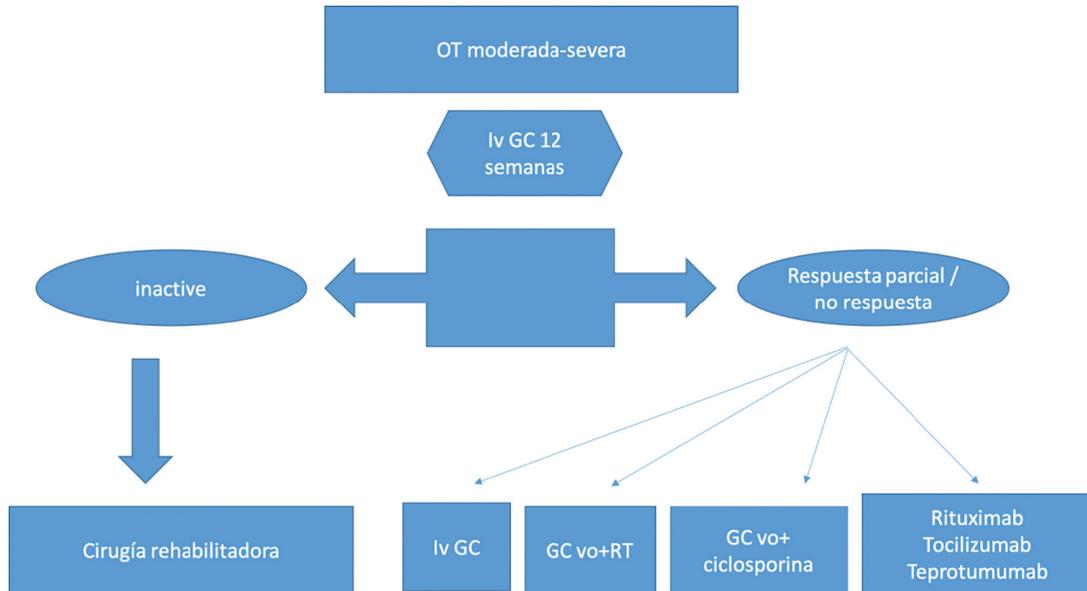


Figura 2. Algoritmo en orbitopatía tiroidea (OT) activa no respondedores a esteroides.

intravenoso, metilprednisolona 1 gr/día durante 3 días (máximo 8 grs). Si hay mejoría clínica, al cuarto día se comienza con glucocorticoides orales 120 mg, no menos de 1 mg/kg/día en pauta descendente durante 3 a 4 meses. Si a las 48 horas de metilprednisolona endovenosa no hay mejoría clínica, se debe proceder a la descompresión orbitaria urgente de la pared medial, con o sin asociación de otras paredes.

La utilización de lubricantes oculares, cámara húmeda, blefarorrafia o recubrimiento con membrana amniótica están indicados cuando existe riesgo de perforación [5, 33].

Los pacientes con disfunción tiroidea que van a recibir I131 deben ser cuidadosamente evaluados por el oftalmólogo, siguiendo el algoritmo de la Figura 3 [34]. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo randomizado en pacientes que reciben I131 [35] que concluye que se debe administrar glucocorticoides orales 35 mg/día durante 2 días después del inicio del I131 e ir bajando paulatinamente en 10 semanas o bien metilprednisolona

intravenosa 500 mg a la semana 2 veces seguidas de 250 mg/semana 2 veces. Apunta también que el tratamiento profiláctico está indicado en pacientes con historia menor de hipertiroidismo de 5 años de evolución.

CONCLUSIONES

La OT es una patología que vemos a menudo en nuestra consulta y que en muchas ocasiones pasa desapercibida. Por esta razón es importante mantener un alto nivel de sospecha.

Una vez diagnosticada la OT es fundamental establecer un tratamiento adecuado en base a las características y la gravedad del paciente ante el que nos encontramos, por eso la utilización de protocolos de tratamiento multidisciplinar nos facilita nuestra práctica clínica diaria.

En la actualidad el tratamiento de la OT se basa en medidas locales, glucocorticoides intravenosos, radioterapia o cirugía, dependiendo del estadio

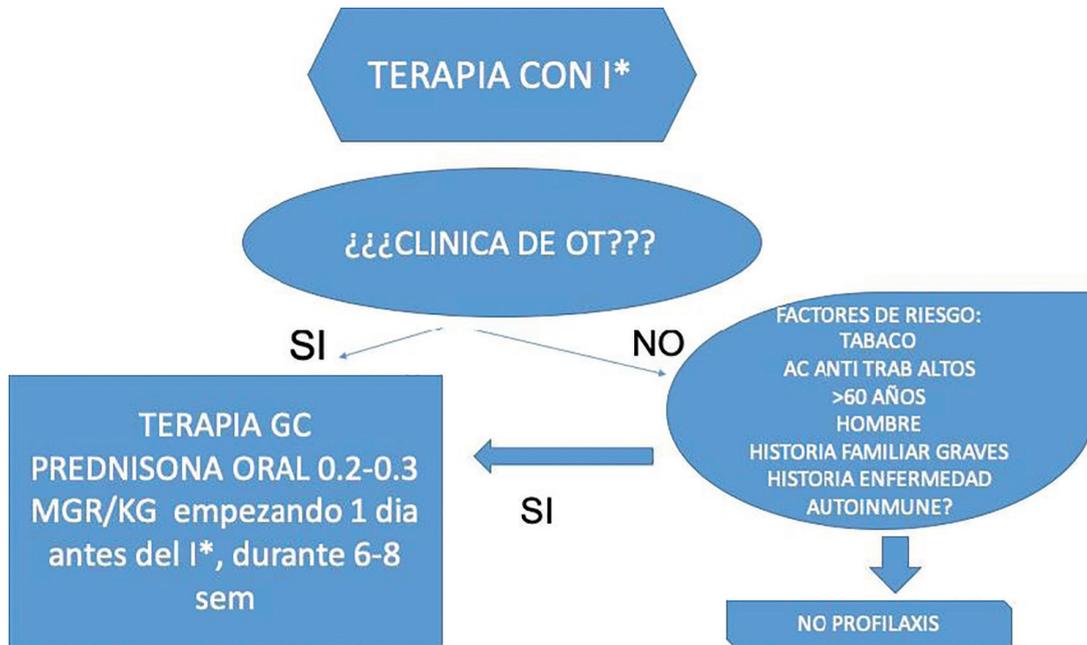


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de pacientes con disfunción tiroidea que van a recibir Yodo radioactivo (I*) para consultar con el oftalmólogo.

de la enfermedad y en un futuro próximo parece que las nuevas terapias biológicas van a tener un mayor protagonismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leo M, Mautone T, Ionni I, Profilo MA, Sabini E, Menconi F, et al. Variables affecting the long-term outcome of graves orbitopathy following high-dose intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients not treated with orbital radiotherapy. *Endocr Pract.* 2016;22(10):1177–86.
2. Li Z, Cestari DM, Fortin E. Thyroid eye disease: what is new to know? *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29(6):528–34.
3. Al-Sharif E, Alsuhaibani AH. Fat-removal orbital decompression for thyroid associated orbitopathy: The right procedure for the right patient. *Saudi J Ophthalmol.* 2017;31(3):156–61.
4. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016;5(1):9–26.
5. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(3):273–85.
6. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(2):104–16.
7. Ludgate M. Fibrosis in dysthyroid eye disease. *Eye.* 2020;34(2):279–84.
8. Marcinkowski P, Hoyer I, Specker E, Furkert J, Rutz C, Neuenschwander M, et al. A new highly thyrotropin receptor-selective small-molecule antagonist with potential for the treatment of graves' orbitopathy. *Thyroid.* 2019;29(1):111–23.

9. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1748–61.
10. Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ, Hullo A, Kahaly GJ, et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(2):207–11.
11. Effraimidis G. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Predictive scores in autoimmune thyroid disease: are they useful? *Eur J Endocrinol.* 2019;181(3):R119–31.
12. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: The European Group on Graves' orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(3):387–9.
13. Ramli N, Kala S, Samsudin A, Rahmat K, Zainal Abidin Z. Proptosis - Correlation and Agreement between Hertel Exophthalmometry and Computed Tomography. *Orbit.* 2015;34(5):257–62.
14. Fayers T, Dolman PJ. Validity and reliability of the TED-QOL: A new three-item questionnaire to assess quality of life in thyroid eye disease. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(12):1670–4.
15. Nkenke E, Benz M, Maier T, Wiltfang J, Holbach LM, Kramer M, et al. Relative en- and exophthalmometry in zygomatic fractures comparing optical non-contact, non-ionizing 3D imaging to the Hertel instrument and computed tomography. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2003;31(6):362–8.
16. Alper MG. Pioneers in the history of orbital decompression for Graves' ophthalmopathy. *Doc Ophthalmol.* 1995;89(1–2):163–71.
17. Graham SM, Thomas RD, Carter KD, Nerad JA. The transcaruncular approach to the medial orbital wall. *Laryngoscope.* 2002;112(6):986–9.
18. Hernández-García E, San-Román JJ, González R, Nogueira A, Genol I, Stoica B, et al. Balanced (endoscopic medial and transcutaneous lateral) orbital decompression in Graves' orbitopathy. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(11):1183–7.
19. Sagiv O, Satchi K, Kinori M, Fabian ID, Rosen N, Ben Simon GJ, et al. Comparison of lateral orbital decompression with and without rim repositioning in thyroid eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(4):791–6.
20. Kacker A, Kazim M, Murphy M, Trokel S, Close LG. «Balanced» orbital decompression for severe Graves' orbitopathy: Technique with treatment algorithm. *Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2003;128(2):228–35.
21. Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (graves' disease) by removal of intraorbital fat: Experience with 147 operations over 5 years. *Plast Reconstr Surg.* 1991 DOI: 10.1097/00006534-199104000-00004
22. Anthony Wolfe S. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy (graves' disease) by removal of intraorbital fat: Experience with 147 operations over 5 years. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87(4):642–3.
23. Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Marcocci C, Guglielmi R, Papini E. A 2016 Italian Survey about the Clinical Use of Selenium in Thyroid Disease. *Eur Thyroid J.* 2016;5(3):164–70.
24. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011 DOI: 10.1056/NEJMoa1012985
25. Calero-Bernal ML, Martin-Garrido I, Donazar-Ezcurra M, Limper AH, Carmona EM. Intermittent Courses of Corticosteroids Also Present a Risk for Pneumocystis Pneumonia in Non-HIV Patients. *Can Respir J.* 2016;2016. DOI: 10.1155/2016/2464791
26. Viani GA, Boin AC, De Fendi LI, Fonseca EC, Stefano EJ, de Paula JS. Radiation therapy for graves' ophthalmopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arq Bras Oftalmol.* 2012;75(5):324–32.
27. Kim JW, Han SH, Son BJ, Rim TH, Keum KC, Yoon JS. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(5):991–8.
28. Laurberg P, Berman D, Bülow Pedersen I, Andersen S, Malling S, Carlé A. Triple therapy (glucocorticoid + ciclosporin + orbital irradiation) for diplopia (DIP) of moderate-to-severe graves' orbitopathy (MSGO). A prospective follow-up study. *Thyroid.* 2015

ORBITOPATÍA TIROIDEA. REVISIÓN SOBRE PUNTOS CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

GALINDO-FERREIRO A Y MARQUÉS-FERNÁNDEZ V

29. Bartalena L. What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(2):149–52.
30. Stan MN, Salvi M. Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - Lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R101–9.
31. Patel A, Yang H, Douglas RS. A New Era in the Treatment of Thyroid Eye Disease. *Am J Ophthalmol*. 2019 Dec;208:281–8.
32. Chatterjee, Nimrat Walker G. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Physiol Behav*. 2017;176(10):139–48.
33. Choe CH, Cho RI, Elnor VM. Comparison of lateral and medial orbital decompression for the treatment of compressive optic neuropathy in thyroid eye disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2011;27(1):4–11.
34. Delfino L, Gauna A, Yampey J. Oftalmopatía de Graves y tratamiento con I131. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2015
35. Vannucchi G, Covelli D, Campi I, Currò N, Dazzi D, Rodari M, et al. Prevention of orbitopathy by oral or intravenous steroid prophylaxis in short duration Graves' disease patients undergoing radioiodine ablation: A prospective randomized control trial study. *Thyroid*. 2019;29(12):1828–33.