

# Oftalmopatía tiroidea como inicial y única manifestación clínica de la enfermedad de Graves en una paciente en edad escolar

M.<sup>a</sup> Angeles Santos Mata, Noemí Martínez Espinosa

*Servicio de Pediatría. Hospital SAS Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz.*

## Resumen

La Enfermedad de Graves (EG) es una patología rara en la infancia, con una baja prevalencia (0,02%). En un 25-60% de los casos podemos encontrar afectación ocular. La oftalmopatía de Graves (OG) es un proceso autoinmune asociado con la EG, no teniendo que aparecer necesariamente a la vez que la misma. En la población pediátrica presenta un curso evolutivo más leve que en los adultos. En estos casos, además del tratamiento de la EG, cuyo objetivo es restaurar el estado eutiroideo y alcanzar el mayor periodo de remisión posible, hay que considerar el manejo de la oftalmopatía. En este último aspecto, la mayoría de los clínicos coinciden en mantener una actitud expectante, reservando la intervención activa para aquellos casos que muestren un empeoramiento significativo o que no presentan mejoría tras alcanzar el estado eutiroideo. En estos casos la terapéutica más extendida es el uso de corticoides, siendo excepcional que sea necesario recurrir al uso de la cirugía descompresiva, mientras que el uso de radioterapia orbitaria está contraindicada en niños. Se presenta el caso de una niña de 9 años con EG cuya única e inicial sintomatología es la afectación ocular (exoftalmos, retracción palpebral, y restricción de la motilidad ocular), que precisó además del tratamiento del estado hipertiroideo con carbi-

mazol, el manejo de la oftalmopatía mediante aplicación de lágrimas artificiales, oclusión palpebral nocturna y corticoides orales, respondiendo favorablemente.

**Palabras clave:** Enfermedad de Graves, oftalmopatía de graves, exoftalmos, terapéutica, infancia.

## **Thyroid ophthalmopathy as initial and sole clinical manifestation of Graves' disease in a patient of school age** **Abstract**

Graves' disease (GD) is a rare condition with an estimated prevalence of 0.02% in childhood. Graves' Ophthalmopathy (GO) is an autoimmune process strongly linked with GD. It is reported in 25 - 60% of pediatric cases, and may appear before, after or at the same time as the hyperthyroidism. In children, ocular involvement typically presents a milder clinical course than in adults. In addition to the systemic treatment of GD, which aims to establish long term euthyroidism, in these patients we must consider the management of ophthalmopathy. In this sense, most of the physicians agree to play an expectating attitude, reserving an active intervention to those cases that show a significant worsening or that do not improve after reaching the euthyroid state. In these cases, the most extended treatment is the use of systemic corticosteroids. The need for more aggressive therapies such as decompressive surgery is extremely rare in childhood, while the use of orbital radiotherapy is contraindicated in children. We present the case of a 9 year old girl with GD who presented initially with hyperthyroidism and ocular involvement (exophthalmos, eyelid retraction, restriction of ocular motility). No thyroid dysfunction symptomatology was pre-

---

## Correspondencia:

M<sup>a</sup> Angeles Santos Mata.  
Servicio de Pediatría. Hospital SAS Jerez.  
Avda. Andalucía, 41.  
11407 Jerez de la Frontera. Cádiz.  
Tel: 666807706  
E-mail: masantostata@hotmail.com

*sent at this time, despite the biochemical signs. Besides carbimazole, the patient required management of ophthalmopathy with artificial tears, night time eyelid occlusion and oral corticosteroids, with favorable evolution.*

**Key Words:** *Graves Disease, Graves Ophthalmopathy, Exophthalmus, Therapeutics, Childhood.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves (EG) es una patología rara en la infancia, con una baja prevalencia (0,02%) y un pico máximo de incidencia entre los 11 y 15 años de edad<sup>(1)</sup>, siendo infrecuente en menores de 10 años. No obstante, representa la primera causa de hipertiroidismo en la población pediátrica<sup>(2)</sup>, con una mayor frecuencia en el sexo femenino, en niños con otras patologías autoinmunes y en pacientes con historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune<sup>(3)</sup>. Se trata de una enfermedad autoinmune, causada por la producción de autoanticuerpos IgG contra el receptor de la tirotrina (TSHR) de las células tiroideas (Thyroid-Stimulating Antibody - TSAb o TSI). Estos autoanticuerpos tienen la capacidad de activar el receptor al que se unen, estimulando así la producción autónoma de hormonas tiroideas (T4 y T3), y el crecimiento de la glándula<sup>(4)</sup>. Los niveles elevados de hormonas desencadenan la activación y aumento de sensibilidad del sistema nervioso simpático autónomo debido a un incremento en el número de receptores B-adrenérgicos, que es responsable de la mayoría de síntomas y signos<sup>(1)</sup>. Aproximadamente el 75% de los pacientes con EG tiene además anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) y el 25-55% antitiroglobulina (ATG), pero tienen poca influencia en la patogenia de la enfermedad<sup>(5)</sup>.

En la infancia el hipertiroidismo se presenta frecuentemente de forma larvada, lo que puede llevar a una demora diagnóstica de unos ocho meses en los prepúberes y cinco meses en los púberes. Los hallazgos clínicos más característicos vienen representados por un bocio (de tamaño variable, generalmente simétrico y que puede pasar inadvertido cuando es pequeño); así como signos/síntomas que reflejan el aumento de actividad adrenérgica tales como taquicardia, nerviosismo, hipertensión arterial, aumento del apetito, temblor, pérdida de peso, sudoración profusa o diarrea entre otros<sup>(5)</sup>.

La afectación ocular, denominada oftalmopatía de Graves (OG), es un proceso autoinmune asociado con la EG y que no siempre aparece al mismo tiempo que el hipertiroidismo. La OG precede al estado hipertiroideo en aproximadamente el 20% de los casos, coincide con ella en un 40%, aparece en los 6 meses siguientes al diagnóstico en alrededor del

20% de los pacientes, y tras el tratamiento de la EG en el resto<sup>(6)</sup>. En la población pediátrica es muy infrecuente, con una tasa de incidencia de entre 1,7 y 3,5 casos por cada 100.000 habitantes por año y 0,79 - 6,5 por cada 100.000 niños<sup>(7)</sup>. Esto posiblemente sea debido a la baja incidencia de la EG en pediatría, pues el riesgo de OG en pacientes afectados de EG es similar en niños y adultos<sup>(3)</sup>. Sin embargo, cuando aparece en la edad pediátrica, la OG suele cursar de forma más leve<sup>(3)</sup>.

La OG está desencadenada por un aumento de volumen de la musculatura extraocular, así como del tejido conectivo y adiposo retroorbitario debido al proceso inflamatorio y a la acumulación en estos tejidos de glicosaminoglicanos (GAG hidrófilos), principalmente ácido hialurónico. La secreción de GAG por los fibroblastos se ve incrementada como consecuencia de la actuación de citoquinas procedentes de la activación de células T. Dicha activación se cree que puede ser iniciada por el antígeno del receptor de la TSH. El hecho de que la EG y la oftalmopatía a menudo acontezcan concomitantemente, ha llevado a plantear la posibilidad de que la activación del sistema inmune debe ser secundaria a un antígeno compartido por ambos tejidos. La presencia de mRNA de receptores de TSH en fibroblastos y adipocitos orbitarios ha provocado la especulación de que este receptor puede ser el antígeno implicado en la patogenia de la oftalmopatía. Otros autoantígenos pueden estar implicados en la patogénesis de la oftalmopatía pero probablemente con un papel secundario. La existencia de una correlación entre la gravedad de la oftalmopatía y los niveles séricos de anticuerpos frente al receptor de TSH es también compatible con la hipótesis de que estos anticuerpos –y no sólo las células T– pueden desempeñar un papel importante en la oftalmopatía activando los receptores de la TSH en fibroblastos y adipocitos<sup>(8,9)</sup>.

Como ya hemos referido con anterioridad, la sintomatología y evolución de la OG en la infancia es más leve, siendo el edema periorbitario y la proptosis las manifestaciones oculares predominantes. El exoftalmos suele ser sutil, siendo muy infrecuente la proptosis grave. Otras situaciones más onerosas como la restricción de la motilidad ocular, el estrabismo grave y la disfunción óptica, casi nunca están presentes y no suele representar una amenaza para la visión<sup>(3)</sup>.

En el tratamiento de la OG podemos considerar tres fases<sup>(10)</sup>:

**1. Restauración y mantenimiento del estado eutiroideo.** En nuestro medio el tratamiento de primera elección en la EG en niños es el carbimazol o el metimazol, recurriendo a tratamiento mediante radioyodo o tiroidectomía en caso de que el trata-

miento farmacológico no resulte efectivo, o se presenten reacciones adversas a la medicación, o recividas. El tratamiento con radioyodo puede causar el desarrollo o empeorar la OG ya existente, si bien este efecto se minimiza asociando tratamiento corticoideo.

**2. Tratamiento sintomático.** Medidas locales tales como elevar el cabecero de la cama durante la noche, oclusión palpebral nocturna y empleo de lágrimas artificiales. La fotofobia y la sensibilidad al viento y aire frío puede mejorar con el empleo de gafas oscuras.

**3. Tratamiento específico:** con glucocorticoides, y/o cirugía descompresiva orbitaria, y/o radioterapia orbitaria, esta última contraindicada en niños.

Los pacientes con OG deben ser tratados en función de la gravedad de su enfermedad ocular. La mayoría de los pacientes presentan una afectación leve y no progresiva, con un curso evolutivo favorable, más aún en pacientes pediátricos. En estos pacientes el tratamiento pasa por la reversión del estado de hipertiroidismo (si está presente) y el alivio de los síntomas oculares (tratamiento sintomático). El aumento de la proptosis y síntomas progresivos puede justificar el tratamiento con glucocorticoides. En pacientes seleccionados puede ser necesario recurrir a la descompresión quirúrgica (curso progresivo de la oftalmopatía pese a tratamiento, pérdida o amenaza de pérdida de visión), y a la radioterapia orbitaria<sup>(10)</sup>. La resistencia al tratamiento de la OG en pediatría es excepcional, y la radioterapia no está indicada en estas edades<sup>(11)</sup>. Existen otras opciones terapéuticas como los análogos de la somatostatina, anticuerpos monoclonales (rituximab), que aún están en fase de estudio<sup>(10, 12)</sup>.

Como ya hemos expuesto anteriormente, la Enfermedad de Graves es una patología rara en niños, y aún más su asociación a oftalmopatía, siendo excepcional que las manifestaciones oculares precisen tratamiento específico. Se expone el caso clínico de una paciente que a la temprana edad de 9 años se diagnostica de Enfermedad de Graves, siendo su única e inicial manifestación sintomatológica la afectación ocular, que precisa tratamiento con corticoides.

## EXPOSICIÓN DEL CASO

Niña de 9 años de edad que acude a urgencias pediátricas por presentar dolor ocular, visión de destellos luminosos en ambos ojos y dificultad para el cierre palpebral completo de 7 días de evolución. Se acompaña de sudoración ocasional. No refiere nerviosismo, ni aumento del apetito, tampoco intolerancia al calor, ni sensación de palpitaciones, ni

episodios de diarrea. No existen antecedentes familiares reseñables y como antecedente personal, únicamente destacar que 3 meses antes había estado ingresada en planta de hospitalización para estudio por proteinuria en rango no nefrótico e hipertransaminasemia, presentando entonces un perfil tiroideo normal.

En la exploración física se observa una proptosis ocular bilateral con retracción palpebral, hiperemia conjuntival y restricción de los movimientos oculares a la supravversión (Figuras 1 y 2), así como un bocio palpable y visible con el cuello extendido (Grado Ib) sin otros hallazgos. Presenta una tensión arterial de 108/50 y una frecuencia cardiaca de 110 lpm. No se aprecia temblor ni se constata pérdida de peso en las últimas semanas.

El estudio analítico revela la existencia de un hipertiroidismo con positividad de anticuerpos antitiroideos y estimulantes del tiroides (TSH 0,005 mcUI/ml; T4 libre 3,7 ng/ml, T3 libre 11,8 pg/ml, Ac Anti-TPO > 600 UI/ml, Ac Anti-TG: 1890UI/ml, TSI 15U/L, tiroglobulina 2,4 ng/ml). No se evidenciaron otras alteraciones inmunológicas asociadas (inmunoglobulinas, marcadores de enfermedad celíaca, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticélulas parietales dentro de la normalidad). La ecografía tiroidea muestra una glándula aumentada de tamaño, con una ligera disminución de la ecogenicidad y una hipervascularización muy llamativa e importante formación de pseudonódulos por tractos fibróticos lineales (Figura 3). La gammagrafía tiroidea evidencia un bocio leve difuso hipercaptador (Figura 4).

La valoración oftalmológica revela una ausencia de diplopia, con restricción motriz del recto inferior de ojo izquierdo a la supravversión, así como retracción palpebral con hiperemia conjuntival. Agudeza visual: 0.8 en ambos ojos. Tensión ocular: 12 mmHg. Tanto por ECO como por RNM, se constata un engrosamiento de los músculos rectos inferiores con tendón conservado (Figura 5).

Ante estos hallazgos, se diagnostica de enfermedad de Graves con oftalmopatía acompañante, iniciándose tratamiento del hipertiroidismo con carbimazol a 0,5 mg/kg/día, tratamiento sintomático ocular con lágrimas artificiales (1 aplicación cada 6 horas) junto con oclusión palpebral nocturna. Dada la limitación en la motilidad ocular, se indicó también prednisona oral (1mg/kg/día) para la OG. El curso evolutivo es favorable, pudiendo reitrar las lágrimas artificiales a los 21 días y permitiendo el descenso progresivo de la dosis de corticoides hasta suspenderlos a las 4 semanas de su inicio. A los 2,5 meses presenta normalización de la función tiroidea y desaparición del exoftalmos. A los 14 meses se encuentra eutiroidea, sin precisar tratamien-



Figura 1. Se observa un exoftalmos bilateral con retracción palpebral e hiperemia conjuntival acompañante.



Figura 2. Proptosis y retracción palpebral bilateral significativa.

to y con negativización de los anticuerpos estimulantes del tiroides y de los anticuerpos antiperoxidasa.

## DISCUSIÓN

La Oftalmopatía de Graves (OG) es un proceso autoinmune que representa una de las manifestaciones extratiroideas más importantes de la EG. No siempre acontece al mismo tiempo que el estado hipertiroides, pudiendo anticiparse a este e incluso manifestarse una vez alcanzada la situación de eutiroidismo. En el caso que exponemos, si bien la OG es concomitante con el hipertiroidismo analítico, la clínica oftalmológica precede al restante cortejo de síntomas/signos propios de la EG, que no están presentes al diagnóstico. Esta circunstancia puede favorecer una demora diagnóstica con el consecuente retraso en el inicio del tratamiento dando lugar a un cuadro clínico oftalmológico más florido, que precisa una terapéutica más agresiva a su diagnóstico. En nuestra paciente, aunque desconocemos exactamente cuando se inició la disfunción hormonal tiroidea, sí que podemos decir que ha tenido un tiempo evolutivo como máximo de 3 meses, ya que contamos con un perfil tiroideo normal realizado durante un ingreso previo en ese tiempo.

Se estima que la proporción de casos de participación ocular en pacientes con EG es similar en niños y adultos (o incluso ligeramente más elevada en los primeros), aunque podamos tener la falsa convicción de que no es así, debido a la baja

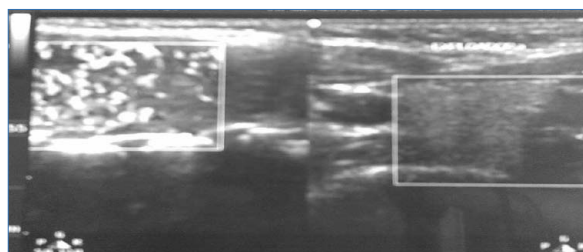


Figura 3. Ecografía tiroidea: aumento de tamaño de la glándula con ligera disminución de la ecogenicidad y una hipervascularización muy llamativa con importante formación de pseudonódulos por trectos fibróticos lineales.

incidencia que la EG tiene en la infancia, lo que hace que los casos de OG sean aún más inusuales. La participación ocular puede encontrarse en un 25-60% de los pacientes, si bien con una forma de presentación y curso evolutivo más leve en niños y adolescentes que en la población adulta, resultando infrecuente el hallazgo de manifestaciones graves tales como restricción de la motilidad ocular, estrabismo severo, afectación del nervio óptico o compromiso visual, siendo los hallazgos más habituales la retracción palpebral con afectación de partes blandas y una discreta proptosis. En estas diferencias pueden estar implicados numerosos factores de tipo inmunológico, genético o ambiental. Uno de los factores ambientales bien estudiado es el tabaquismo, que presenta una fuerte asociación con la OG, y que no encontramos en nuestra paciente ni en la mayoría de los niños de su edad<sup>(4,12)</sup>.



Figura 4. Gammagrafía tiroidea que evidencia un bocio leve difuso hipercaptador.

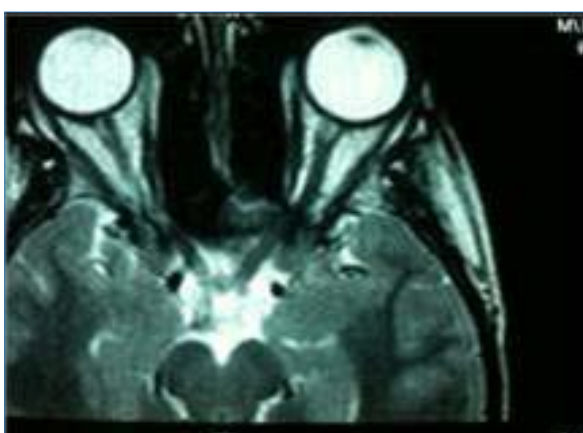


Figura 5. RMN de órbitas: engrosamiento de músculos rectos inferiores.

El debut de la enfermedad en el caso expuesto resulta peculiar pues se presenta a una corta edad (9 años), siendo su manifestación inicial la afectación ocular sin otros signos/síntomas de hipertiroidismo que le acompañen y cursando con una restricción de la motilidad ocular, que como ya hemos expuesto anteriormente resulta infrecuente, y nos recuerda que debemos incidir en la exploración oftalmológica en los pacientes con OG, también en la edad pediátrica.

En estos pacientes además del tratamiento de la EG, cuyo objetivo es restaurar el estado eutiroideo y alcanzar el más largo periodo de remisión posible, hay que considerar el manejo de la oftalmopatía. Si bien en población adulta existen pautas terapéuticas claramente establecidas, en la infancia existe una mayor controversia. La mayoría de los clínicos coinciden en mantener una actitud expectante dado el curso más leve y con menos complicaciones que se aprecia a esta edad, reservando la intervención activa para aquellos casos que muestren un empeoramiento

significativo o que no presentan mejoría tras alcanzar el estado eutiroideo. En esta situación la terapéutica más compartida es el uso de corticoides, sin que haya un consenso en cuanto a las dosis más adecuadas y/o vía de administración. Es excepcional que sea necesario recurrir al uso de la cirugía descompresiva, mientras que el uso de radioterapia orbitaria está contraindicada en niños<sup>(3,6,11,15)</sup>.

En el caso clínico expuesto, la presencia de limitación para la supravversión del recto inferior del ojo izquierdo y la dificultad para el cierre ocular completo con exposición corneal y proptosis marcada fue lo que motivó añadir al tratamiento de base de la EG con carbimazol, la corticoterapia con prednisona, inicialmente a dosis de 1 mg/kg/día con descenso progresivo hasta suspenderse a las 4 semanas de tratamiento, y presentando una evolución favorable. En la población adulta, el tratamiento de la OG moderada-grave activa con corticoides orales muestra una respuesta favorable en el 33-63% de los casos<sup>(11)</sup>. La evolución del hipertiroidismo también fue favorable, incluso pese a que a menor edad y mayor elevación de T4 libre existe mayor dificultad de respuesta al tratamiento<sup>(2)</sup>.

## CONCLUSIONES

La Enfermedad de Graves es una patología infrecuente en niños, y aún más su asociación a oftalmopatía, siendo excepcionales las manifestaciones graves de la misma al debut de la enfermedad. Pese al curso más leve de esta complicación en la población pediátrica, es fundamental establecer una terapéutica precoz, encaminada a restablecer el estado eutiroideo y mantener una estrecha vigilancia ocular. Es conveniente incluir una adecuada valoración oftalmológica, ya que aunque la mayoría de los casos sólo precisan una actitud expectante, en otros puede ser necesario adoptar medidas te-

rapeúticas para contribuir a una evolución favorable, evitando posibles recaídas.

### Referencias Bibliográficas

1. Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4<sup>o</sup> ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; c2009. Chapter 32, Hipertiroidismo; p385-390.
2. Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: controversies in management. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(5):305-11.
3. Gogakos AI, Boboridis K, Krassas GE. Pediatric aspects in Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010;7Suppl2:234-44.
4. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(1):73-89.
5. Iglesias C, Rodriguez MD. Hipertiroidismo. *Protopro. Diagn ter pediatr*. 2011;1:129-40.
6. Bartley GB, Fatourechi V, Kadmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA et al. Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol*. 1996;121(4):426-34.
7. Eha J, Pitz S, Pohlenz J. Clinical features of pediatric Graves' orbitopathy. *Int Ophthalmol* 2010;30(6):717-21.
8. Davies TF. Pathogenesis and clinical features of Graves' ophthalmology (orbitopathy). In: UpToDate, Ross DS (Ed.), UpToDate, Mulder JE, 2012.
9. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362(8):726-38.
10. Davies TF. Treatment of Graves' orbitopathy (ophthalmology). In: UpToDate, Ross DS (Ed), UpToDate, Mulder JE, 2012.
11. 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.
12. Krassas GE, Gogagos A. Thyroid-associated ophthalmopathy in juvenile Graves' disease—clinical, endocrine and therapeutic aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(10):1193-206. Review.
13. Kaleva NN, Pehlivanova NI, Misheva ZP, Shabanova TD, Balabanova AV. Contemporary diagnostic and therapeutic abilities in childhood thyroid-associated ophthalmopathy with a clinical case description. *Flia Med (Plovidiv)*. 2010; 52(2):57-63.
14. Krassas GE. Treatment of juvenile Graves' disease and its ophthalmic complication: the 'European way'. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):407-14. Review.
15. Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves' ophthalmopathy. *Med Clin N Am*. 2012;96(2):311-28.