



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional
I. M. S. S.**

**EVOLUCION DEL EXOFTALMOS ENDOCRINO DE ACUERDO
AL TIPO DE TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO**

TESIS DE POSTGRADO
Que para obtener la Especialidad en
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRIOLOGIA

p r e s e n t a

Dra. Elisa Nishimura Meguro



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	8
DISCUSION	11
CONCLUSIONES	17
TABLAS	18
GRAFICAS	20
BIBLIOGRAFIA	25

R E S U M E N

Investigamos la evolución del exoftalmos en pacientes hipertiroideos tratados con I-131 (grupo I) o cirugía tiroidea (grupo II). No encontramos diferencia entre ambos grupos con respecto a edad, sexo y tiempo de seguimiento.

En el grupo I, nueve pacientes (45%) presentaron progresión del exoftalmos, uno mejoría (5%) y 10 (50%) estabilización. En el grupo II, el exoftalmos aumentó en ocho casos (40%) mejoró en seis (30%) y se estabilizó en seis (30%). El análisis estadístico no mostró diferencia significativa entre ambos grupos.

Por rastreo post quirúrgico con 1 mCi de I-131 se confirmó ausencia de tiroides en nueve pacientes (45%) y remanente tiroideo en 11 (55%) lo cual no modificó la evolución del exoftalmos.

El tiempo de evolución del exoftalmos previo al tratamiento referido por los pacientes fue de 1 a 95 meses en el grupo I (promedio 25.21) y de 2 a 264 meses en el grupo II (promedio 36.94), el análisis de varianza no mostró influencia del mismo sobre el comportamiento del exoftalmos.

Por lo anterior, la elección del tratamiento del hipertiroidismo del bocio tóxico difuso debe basarse en criterios independientes de la presencia y severidad del exoftalmos.

I N T R O D U C C I O N

El bocio tóxico difuso ó enfermedad de Graves Basedow, es la causa más frecuente de hipertiroidismo en nuestro país. Comprende en forma clásica al hipertiroidismo, existiendo también autiroidismo y en algunos casos hipotiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y en menor proporción, mixe-
dema pretibial y acropaquia (1,2). De éstos, la oftalmopa-
tía ha recibido considerable atención por los problemas tan-
to estéticos como funcionales que ocasiona. Se presenta ---
prácticamente en el 100% de los casos en su forma no infil-
trativa (3,4) y es evidente clínicamente en el 30-50% de --
los pacientes como exoftalmos ó forma infiltrativa (1,5,6,7),
que se define como protusión de uno ó ambos ojos, igual ó -
mayor de 20 mm con barra de Hertel ó la diferencia entre -
ambos ojos igual ó mayor de 2 mm (9.30).

Desde que Dobyns en 1950 propuso a la TSH como posible causa de la oftalmopatía de la enfermedad de Graves, se han propuesto múltiples teorías, lo cual nos habla de la comple-
jidad de este padecimiento. En 1970, Kon y Winand (10), a -
partir de la proteólisis de TSH, aislaron lo que ellos lla-
maron factor productor de exoftalmos (EPS), teoría que pron-
to fue rechazada debido a que la enfermedad de Graves cursa

con TSH baja y otros padecimientos con TSH alta no cursan -- con exoftalmos. En la teoría de los complejos inmunes (11, - 12,13), se postula que el complejo de tiroglobulina y anti-- cuerpo anti-tiroglobulina (u otro antígeno tiroideo), alcan-- zan la órbita por drenaje linfático a partir de tiroides y - desencadenan una reacción inmune a ese nivel (14, 15). En -- contra de esta teoría se ha observado que no hay relación de complejos inmunes fijadores de complemento con exoftalmos y-- generalmente no se asocia con otras enfermedades por comple-- jos inmunes.

En la actualidad, hay considerable evidencia de que el-- exoftalmos de la enfermedad de Graves, al igual que el hiper-- tiroidismo, es una enfermedad autoinmune (2,6,16,17). Se ha-- observado inmunidad humoral y celular contra antígenos de - músculos extraoculares y de tejido conectivo retroorbitario. Estos anticuerpos podrían ser parte de una respuesta policlo-- nal a antígenos tiroideos (2,6,36), una reacción cruzada --- contra antígenos compartidos por órbita y tiroides (18) ó u-- na respuesta primaria estimulada directamente por antígenos-- orbitarios.

La asociación entre oftalmopatía e hipertiroidismo en la enfermedad de Graves es prácticamente del 100% (aunque - no necesariamente manifestado como exoftalmos infiltrativo) y algunos investigadores han encontrado relación entre el 1

nicio del hipertiroidismo y la presentación del exoftalmos (20), por lo que se ha postulado que puede ser el tiroides la fuente primaria de antígenos y anticuerpos contra tejido orbitario y que la eliminación del tiroides, básicamente por medio de cirugía, disminuirá los antígenos y la --- fuente misma de anticuerpos, logrando mejoría del exoftalmos como lo han reportado Catz y Perzik, Perzik, Rothmund, Gwinup y Marushak (21,22,23,24).

Por otro lado existen reportes en contra de lo anterior por Volpé, Hamilton, Pequegnat y Werner (25,26,27, --- 28) y actualmente se postula la posibilidad de que se trate de dos padecimientos autoinmunes independientes (2,6). - De hecho, no se ha encontrado una relación directa entre la presentación y duración del exoftalmos y la disfunción tiroidea, el exoftalmos puede presentarse antes, durante ó -- después del hipertiroidismo (29).

El tratamiento del exoftalmos endócrino comprende tanto medicamentos, como cirugía orbitaria, plasmaféresis y ra dioterapia. La indicación para usar alguno de ellos depende principalmente del estadio clínico del exoftalmos dado que aún no se ha precisado su etiología. En su evolución natural, se ha observado que en una minoría se autolimita a los 3-6 - meses de su inicio, más la mayoría de los casos persisten (30).

La probable influencia del tratamiento del hipertiroi-
dismo sobre la evolución del exoftalmos, nos llevó a inves-
tigar el curso del exoftalmos en pacientes hipertiroideos -
tratados con I-131 ó cirugía tiroidea, captados de 1976 a -
1980, en el servicio de Endocrinología del Hospital de Espe-
cialidades del Centro Médico Nacional, I.M.S.S.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se estudiaron en forma prospectiva cuarenta pacientes-ingresados al servicio de 1976 a 1980, los que cursaban clínica y bioquímicamente con bocio tóxico difuso y exoftalmos.

Treinta y cinco mujeres y cinco hombres, con edades entre 20 y 60 años (promedio 44 años), a lo que se realizó -- captación tiroidea de I-131 a las 24 hr, gamagrama tiroideo y determinación por radioinmunoensayo de los niveles en suero de triyodotironina, tiroxina, tiroxina libre y hormona - estimulante del tiroides, antes y después del tratamiento - del hipertiroidismo y cuantas veces fue necesario durante el curso de la observación.

Los pacientes fueron asignados al azar en dos grupos:

Grupo I: veinte pacientes, dieciocho mujeres y dos hombres, con edades entre 20 y 59 años (promedio 37.5 años), -- que recibieron I-131 como tratamiento del hipertiroidismo.

Grupo II: veinte pacientes, diecisiete mujeres y tres hombres, con edades entre 19 y 51 años (promedio 30.5 años) tratados del hipertiroidismo con tiroidectomía.

A los pacientes del grupo I se les administró betabloqueadores (propranolol) y tranquilizantes (diazepam) a dosis respuesta y recibieron de 5 a 25 mCi como dosis total - de I-131, de acuerdo a su evolución, con lapsos de 4 a 6 me

ses entre cada dosis de 5 mCi.

El grupo II se llevó al eutiroidismo previo a la cirugía con drogas antitiroideas a dosis respuesta (metimazol).

El exoftalmos se valoró por un mismo médico utilizando barra de Hertel y se consideró variación igual ó mayor de 2 mm en uno ó ambos ojos para definir aumento, disminución ó estabilización del exoftalmos (8). Para evaluar el cambio en la medición del exoftalmos en el curso del seguimiento, se tomó la medición promedio de ambos ojos, tanto inicial como final, ya que el contraste en "T" no mostró diferencia entre el uso de valores promedio ó de cada ojo por separado.

El tiempo de observación para ambos grupos fue de 2 a 162 meses (promedio 43.27), los del grupo I de 2 a 162 meses (promedio 49.6) y los del grupo II de 2 a 158 meses --- (promedio 36.95).

Los métodos estadísticos utilizados fueron χ^2 y análisis de varianza (49).

RESULTADOS

En cuanto a la distribución por sexo y edad, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo I y II, así como tampoco en relación al tiempo de seguimiento.

Grupo I (Tabla 1): el promedio de exoftalmometría fue de 19.85 ± 2.82 mm pretratamiento, y de 21.15 ± 2.56 mm post tratamiento, lo cual no fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$) (gráfica 1). Nueve pacientes (45%) presentaron aumento del exoftalmos, con una exoftalmometría pre tratamiento de 18.9 y post tratamiento de 21.83 mm. Se observó mejoría en un caso (5%) con valores pre y post tratamiento de 18.5 y 17.5 respectivamente y diez pacientes con estabilización (50%), con valores pre y post tratamiento de 20.8 y 20.9 mm en promedio respectivamente (gráfica 2).

Grupo II (tabla 2): la exoftalmometría pre tratamiento fue de 20.675 ± 3.35 mm y post tratamiento de 21.25 ± 2.72 mm sin diferencia significativa ($p > 0.05$) (gráfica 3). El exoftalmos aumentó en ocho pacientes (40%) con valores pre y post tratamiento de 19.0 y 21.43 mm, la mejoría se observó en seis casos (30%) con valores de 21.83 y 20.16 mm pre y post tratamiento respectivamente y en seis (30%) la estabilización, con mediciones pre y post tratamiento de 21.75-

y 22.08 mm (gráfica 2).

Al comparar ambos grupos, no se encontró diferencia significativa en cuanto al número de pacientes cuyo exoftalmos mejoró, se estabilizó ó progresó (gráfica 2).

En relación al tipo de cirugía, se realizó gamagrama tiroideo post tratamiento con 1 mCi de I-131 en todos los pacientes del grupo II, confirmándose ausencia de tiroides en nueve pacientes (45%) y remanente en 11 (55%), lo cual no influyó en la evolución del exoftalmos analizado (gráfica 4).

El tiempo de evolución del exoftalmos antes del tratamiento referido por los pacientes del grupo I fue de 25.21 meses (1 a 95 meses) para diecinueve pacientes, ya que en un caso se desconocía el dato.

En el grupo II, la duración fue de 36.94 meses (2 a 264 meses) para diecinueve pacientes por desconocerse el dato en uno.

El análisis de varianza no mostró diferencia estadística en el tiempo de duración del exoftalmos pre tratamiento y el curso del mismo (gráfica 5).

Todos los pacientes sometidos a cirugía tiroidea evolucionaron al hipotiroidismo, el cual fue substituído oportunamente. Los pacientes del grupo tratado con I-131 lograron eutiroidismo como consecuencia del I-131 ó posterior a la substitución en los casos en los que se presentó hipotiroidis-

mo.

No se observó ninguna complicación al tratamiento en -- el grupo I, en el grupo II, las complicaciones secundarias a la cirugía fueron seis casos de hipoparatiroidismo transitorio (30%) y un paciente (5%) con parálisis del nervio recurrente.

D I S C U S I O N

Para un padecimiento que puede tener remisión espontánea (30), es difícil valorar la influencia de determinado tipo de tratamiento. El exoftalmos endócrino tiene una evolución prácticamente impredecible y la respuesta a los distintos tipos de tratamiento es algunas veces decepcionante.

Lo anterior ha llevado al estudio de otros factores que podrían producir su regresión ó por lo menos su estabilización. Existen reporte a favor y en contra de la influencia del tipo de tratamiento del hipertiroidismo sobre la evolución del exoftalmos. En 1988, Grussendorf y colaboradores publican dos estudios (31,32) en los cuales se encontró regresión del exoftalmos en pacientes tratados con tiroidectomía casi total para su hipertiroidismo, en comparación con los tratados con antitiroideos ó antitiroideos más radioterapia retroorbitaria.

Se ha evaluado el comportamiento de los anticuerpos contra la tiroides usando diferentes tipos de tratamiento contra el hipertiroidismo (33,34,35). En la enfermedad de Graves se ha observado que la cirugía tiroidea se acompaña de disminución considerable de dichos anticuerpos, supuestamente por eliminar los antígenos que estimulan su producción y probablemente a la fuente misma de anticuerpos (37, ----)

38). Podría esperarse que de estar implicados los anticuerpos contra la tiroides en la fisiopatología del exoftalmos-
endócrino habría mejoría con el tratamiento quirúrgico, sin embargo nosotros no encontramos diferencia significativa entre el número de pacientes que mejoraron ó se estabilizaron de su exoftalmos, tanto en los tratados con I-131 como cirugía, lo cual no apoya lo anterior, ni tampoco la posibilidad emitida por algunos investigadores de que el tratamiento con I-131 agrava el curso del exoftalmos, al permitir mayor liberación de antígenos (34,40).

Los investigadores que apoyan a la cirugía tiroidea como tratamiento de elección del hipertiroidismo asociado con exoftalmos mencionan que ésta debe ser total, ya que cualquier remanente tiroideo permitiría la persistencia de la respuesta inmune (21,22,23,24). Analizando la evolución del exoftalmos de acuerdo al tipo de cirugía tiroidea, total ó subtotal, no encontramos significancia estadística ($p > 0.05$). Cabe señalar al respecto que se ha encontrado en algunos estudios (28) que el rastreo post quirúrgico con 1 mCi de I-131 puede no ser suficiente y utilizando dosis de 5 a 25 mCi han demostrado remanente, por lo que existe la posibilidad de que un porcentaje mayor del que encontramos haya sido realmente una tiroidectomía subtotal. Aún cuando nosotros no cuantificamos niveles de anticuerpos dirigidos a tiroi---

des, se ha reportado que la cirugía tiroidea, incluso la sub total, se acompaña de disminución en los niveles de dichos anticuerpos y mejoría del exoftalmos (31,32).

Analizamos el comportamiento del exoftalmos según el tiempo de evolución referido por los pacientes ya que el exoftalmos tiene un componente irreversible, básicamente dependiente del tiempo de evolución y que es la fibrosis retro orbitaria (2,6), pero el análisis de varianza no mostró influencia en el comportamiento del exoftalmos. Por otro lado, tampoco se apoya la posibilidad de que la falla en la mejoría del exoftalmos pudiese deberse a remisión inmunológica del padecimiento de larga evolución. Es decir, según esta hipótesis, el exoftalmos y el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves podrían ser parte de un padecimiento autoinmune único, pero en pacientes con larga evolución la alteración inmunológica pasaría a ser un problema secundario.

El análisis genético de los pacientes hipertiroideos con ó sin exoftalmos ha revelado que los antígenos mayores de histocompatibilidad parecen ser distintos (HLA DR3 y DR7 respectivamente) (47), lo que podría en parte explicar su frecuente asociación pero su evolución independiente, aún cuando otros reportes no han encontrado lo mismo (38,41).

La persistencia del hipertiroidismo se ha postulado también como factor nocivo para el exoftalmos, ya que pueda-

incrementar la supresión de los linfocitos T supresores y - favorecer aún más la respuesta autoinmune (26), aún cuando se menciona que no es por acción directa sino como reflejo de la actividad inmunológica alterada. No es posible analizar la participación de este factor ya que al final del seguimiento todos los pacientes del grupo I y II se encontraban eutiroides (como resultado directo del tratamiento ó posterior a la substitución), pero un análisis reportado -- previamente (42) respecto al comportamiento del exoftalmos a los dos años post tratamiento, cuando aún no todos los pacientes lograban el autiroidismo, no reveló progresión del exoftalmos en aquellos pacientes que persistían con hipertiroidismo.

Se ha tratado de explicar por algunos autores que la - mejoría del exoftalmos en pacientes tratados con tiroideomía se debe a la administración previa de antitiroideos para lograr el autiroidismo y someterse a cirugía en las mejores condiciones, ya que se atribuye a estos medicamentos un efecto inmunomodulador (por lo menos in vitro) sobre la producción de anticuerpos, supuestamente alterando las reacciones oxidativas en células productoras de anticuerpos que se encuentran en tiroides y tal vez, disminuyendo el número de receptores a TSH (43,44,46). También existe la hipótesis de que la remisión lograda por antitiroideos se debe al euti--

roidismo mismo alcanzado a través de la inhibición de la --
hormonogénesis, más no por efecto inmunosupresor (45). En --
este estudio todos los pacientes sometidos a cirugía tiroi-
dea recibieron antitiroideos y la evolución no difirió del-
grupo tratado únicamente con I-131 lo cual no apoya lo ante-
rior.

Dos pacientes recibieron prednisona como parte de su --
tratamiento (paciente No. 10 del grupo I y NO. 15 del grupo
II), y en dos pacientes hubo necesidad de realizar cirugía-
descompresiva orbitaria (pacientes No. 13 del grupo I y No.
18 del grupo II). En todos ellos el exoftalmos se estabili-
zó según nuestros criterios señalados previamente, pero el
número pequeño de estos pacientes no permite analizar la --
probable influencia de estos factores en la evolución del e-
xoftalmos (46).

Tres pacientes del grupo II (No. 4, 5 y 7) recibieron-
previo a la cirugía tiroidea I-131, y en dos de ellos (no.-
5 y 7) se estabilizó el exoftalmos, progresando en el otro-
paciente. Nuevamente el número de paciente no permite anali-
zar su influencia sobre el exoftalmos.

Ya que estudios recientes por Marushak y Gussendorf a-
poyan nuevamente a la cirugía tiroidea como tratamiento de-
elección del hipertiroidismo asociado con exoftalmos (24,31,

32), se necesitan más estudios con un mayor número de pa---
cientes para establecer con precisión el papel del tipo de
tratamiento del hipertiroidismo sobre la evolución del exof
talmos.

Este estudio clínico apoya la hipótesis de que el exof-
talmos y el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves pue--
den ser dos padecimientos autoinmunes diferentes de frecuen-
te asociación, ó que se trate de un padecimiento autoinmu--
ne único, pero que la fuente primaria de antígenos y anti---
cuerpos dirigidos a tejido orbitario no se origina en tiroi-
das.

CONCLUSIONES

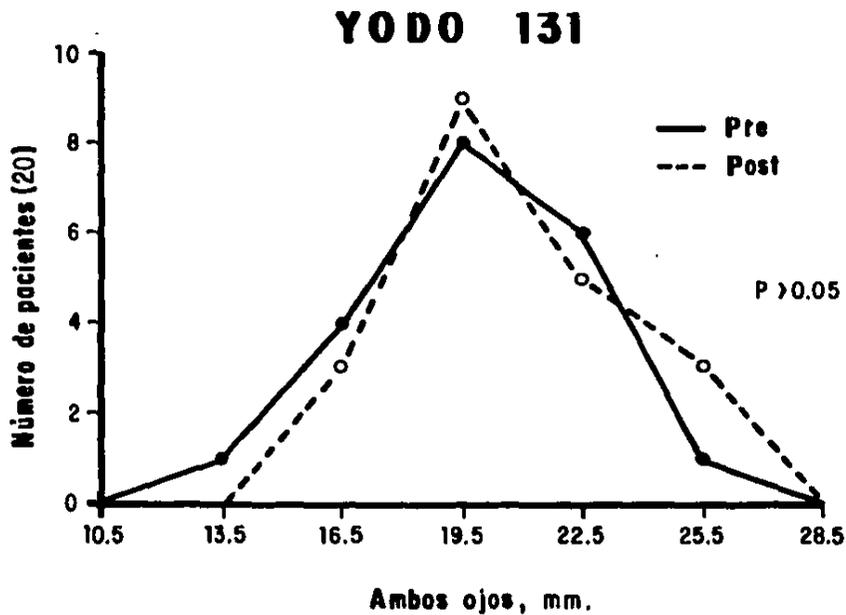
1. El tratamiento del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves, ya sea con I-131 ó con cirugía total ó subtotal, no modifica la evolución del exoftalmos.
2. El tiempo de evolución del exoftalmos no determinó su respuesta al tipo de tratamiento del hipertiroidismo asociado.
3. Ante pacientes con bocio tóxico difuso, el tratamiento del hipertiroidismo hasta el momento debe basarse en criterios independientes de la presencia y severidad del exoftalmos.

PACIENTE	SEXO/EDAD	EXOFTALMOS INICIAL	EXOFTALMOS FINAL	EVOLUCION meses
		OD - OI	OD - OI	
1	F/31	18 - 20	20 - 21	95
2	F/33	27 - 27	26 - 26	60
3	M/55	22 - 22	22 - 22	11
4	M/31	19 - 18	20 - 19	18
5	F/29	21 - 22	21 - 21	26
6	F/28	21 - 22	22 - 22	10
7	F/26	17 - 20	17 - 18	10
8	F/21	18 - 20	20 - 20	12
9	F/38	18 - 18	24 - 25	8
10*	F/39	24 - 23	24 - 23	2
11	F/24	18 - 16	21 - 21	25
12	F/59	17 - 17	21 - 21	8
13**	F/44	20 - 20	20 - 20	10
14	F/26	22 - 22	24 - 23	12
15	F/37	18 - 14	18 - 14	1
16	F/68	18 - 20	19 - 21	7
17	F/20	14 - 15	17 - 18	3
18	F/43	21 - 21	23 - 25	48
19	M/58	23 - 23	24 - 25	48
20	F/45	18 - 20	18 - 20	72

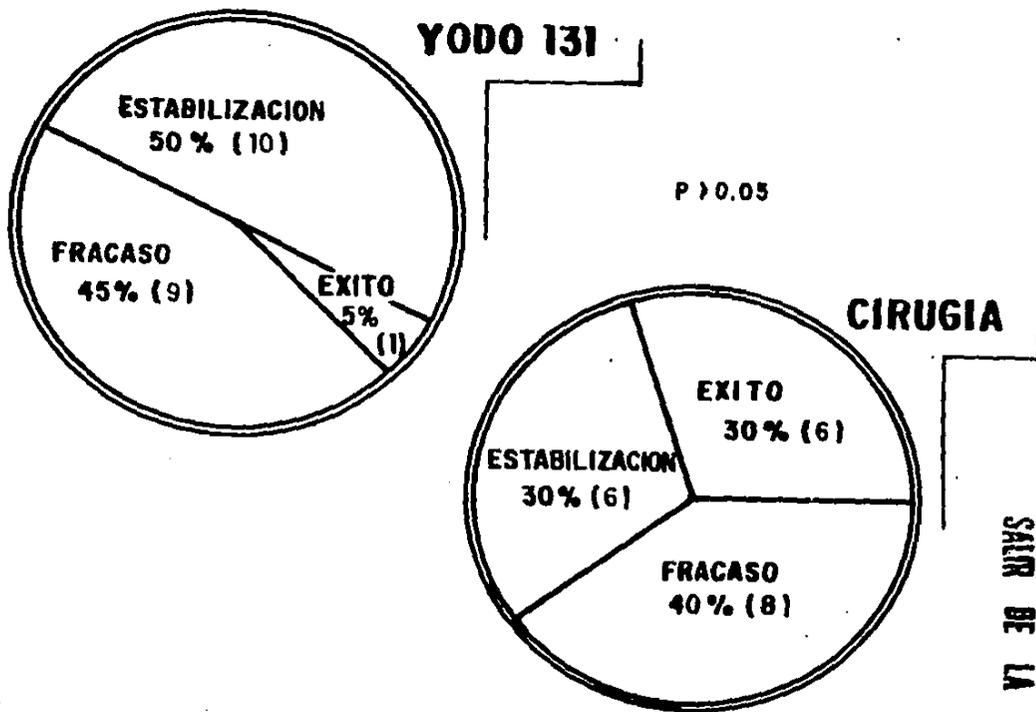
Tabla 1: pacientes tratados con I-131. *Prednisona, ** Cirugía orbitaria descompresiva.

PACIENTE	SEXO/EDAD	EXOFTALMOS INICIAL	EXOFTALMOS FINAL	EVOLUCION meses	CIRUGIA
		OD - OI	OD - OI		
1	F/20	27 - 28	24 - 24	17	total
2	F/50	19 - 16	20 - 19	16	total
3	F/33	20 - 22	19 - 20	2	subtotal
4***	F/26	17 - 17	18 - 19	7	subtotal
5***	F/27	21 - 21	21 - 20	8	subtotal
6	F/21	21 - 20	24 - 23	72	subtotal
7***	M/30	20 - 22	21 - 22	31	subtotal
8	F/51	19 - 17	23 - 21	36	subtotal
9	F/24	21 - 19	18 - 18	27	total
10	F/26	23 - 24	22 - 22	14	total
11	F/27	18 - 19	22 - 21	9	subtotal
12	F/22	17 - 19	17 - 17	13	subtotal
13	M/23	31 - 26	30 - 28	5	subtotal
14	F/51	24 - 23	23 - 24	14	total
15*	F/19	20 - 20	20 - 20	14	total
16	F/29	21 - 21	22 - 19	62	total
17	F/20	17 - 19	18 - 20	6	total
18**	F/42	21 - 22	22 - 23	264	subtotal
19	F/42	15 - 14	18 - 19	12	subtotal
20	F/27	23 - 24	24 - 25	72	subtotal

Tabla 2: pacientes tratados con cirugía tiroidea. *Prednisona, ** Cirugía orbitaria descompresiva, *** I-131 previamente.



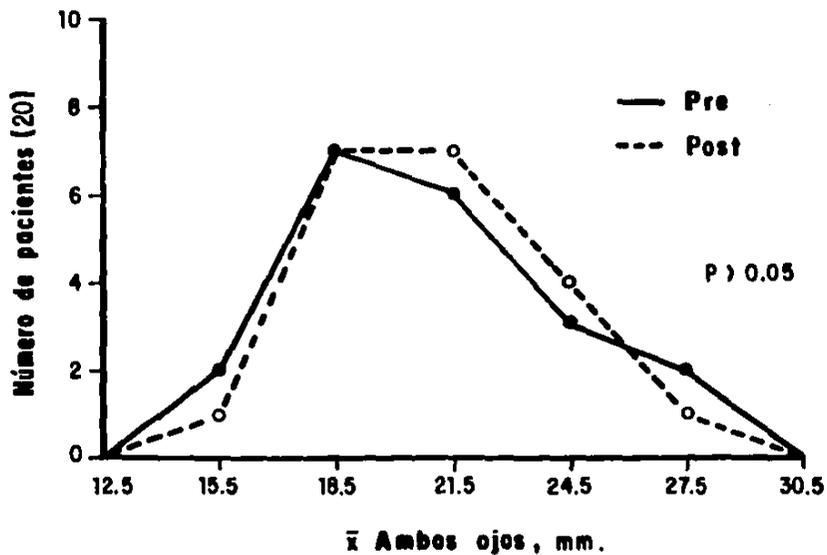
GRAFICA # 1



GRAFICA # 2

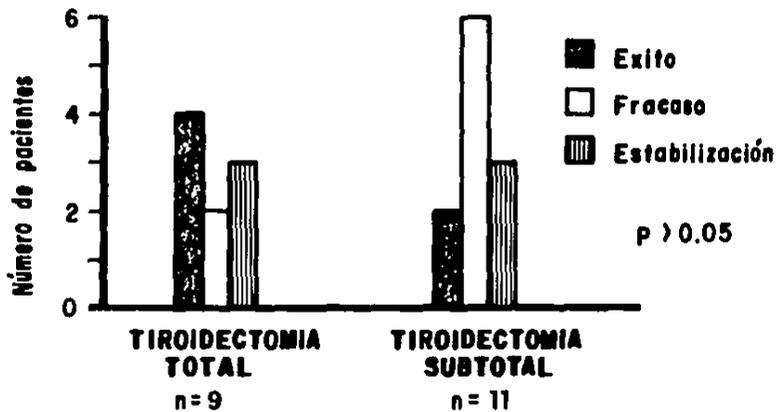
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CIRUGIA



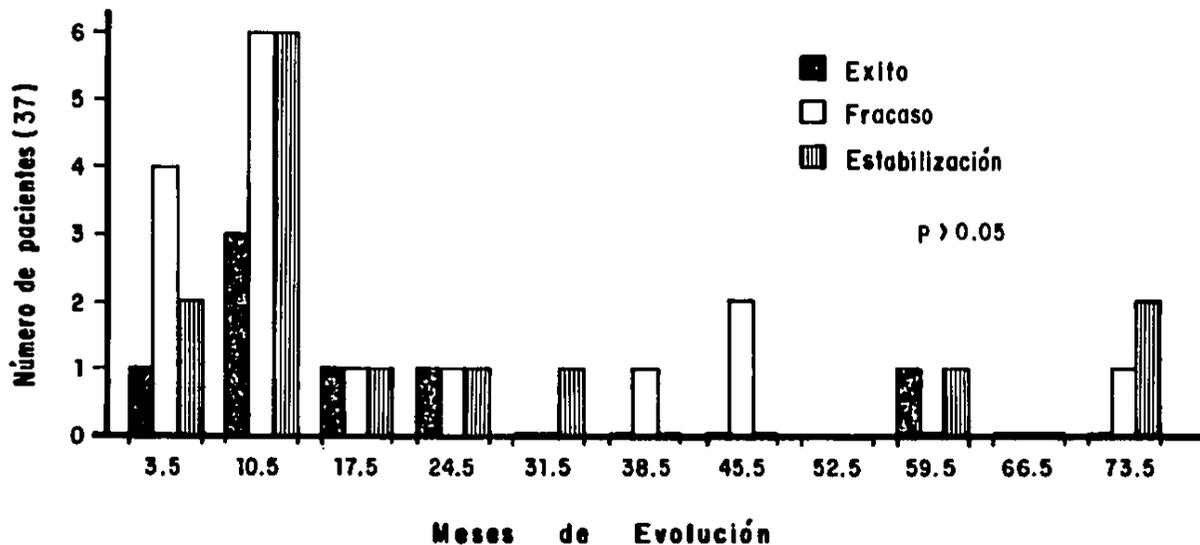
-22-

GRAFICA # 3



GRAFICA # 4

EVOLUCION DE EXOFTALMOS



GRAFICA # 5

B I B L I O G R A F I A

1. Clínicas Médicas de Norteamérica. Enfermedades de la Tiroides. 1985.
2. Burman K, Baker J. Immune mechanisms in Graves' disease. *Endoc Rev* 1985; 6: 183.
3. Werner SC, Coleman DJ, Franzen BA. Ultrasonografic evidence of a consistent orbital involvement in Graves' disease. *N Eng J Med* 1974; 290: 1447.
4. Gamblin GT, Harper PG, Galentine P, et al. Prevalence of increase intraocular pressure in Graves' disease: evidence of frequent subclinical ophthalmopathy. *N Eng J Med* 1984; 308: 420.
5. Weetman AP, McGregor AM, Hall R. Ocular manifestations of Graves' disease: a review. *J R Soc Med* 1984; 77: 936.
6. Jacobson DH, Gorman LA. Endocrine Ophthalmopathy: current ideas concerning etiology, pathogenesis and treatment. *Endoc Rev* 1984; 5: 200.
7. Wall JR, Henderson J, Strakosch CP, et al. Graves' ophthalmopathy. *Can Med Assoc J* 1981; 124: 855.
8. Streeten DH, Anderson Jr G, Reed G, Woo P. Prevalence, natural history and surgical treatment of exophthalmos. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 122.
9. Werner SC. 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.
10. Winand RJ y Kohn CD. *J Biol Chem* 1970; 245: 902.
11. Mori T, Kriss JP. Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. *J Clin -*

- Endocrinol Metab 1971; 33: 668.
12. Van Herle AJ, Viler RP, Matthes NL, Brown J. J Clin Invest - 1973; 53: 1300.
 13. Konishi J, Herman HH, Kriss JP. Binding of TG and TG anti TG immune complex to extraocular muscle membrane. Endocrinology 1974; 95: 434.
 14. Kriss JP. Radioisotopic thyroidolymphography in patients --- with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1970; 31: 315.
 15. Ram MD, Archer BT, Brown HW. Resumen T12 de la 49 reunión A-sociación Americana de Tiroides, 1973.
 16. Clin Endocrinol Metab 1985; 14: 33.
 17. Graves' ophthalmopathy. West J Med 1985; 142: 532.
 18. Clin Exp Immunol 1985; 62: 361.
 19. Berta A, Kalman K, Patvaros I, et al. Changes in tear pro-tein composition in Graves' disease. Hun Orbit 1986; 5: 97.
 20. Gorman CA. Temporal relationship between onset of Graves' - ophthalmopathy and diagnosis of thyrotoxicosis crisis. Mayo Clin Proc 1983; 58: 515.
 21. Catz B, Perzik SL. Total thyroidectomy in the management of- thyrotoxic and euthyroid Graves' disease. Am J Surg 1969; - 118: 434.
 22. Perzik S. Total thyroidectomy in the management of Graves'- disease. Am J Surg 1976; 131: 284.
 23. Gwinup E, Elias AN, Ascher MG. Effect on exophthalmos of va- rious methods of treatment of Graves' disease. JAMA 1982; - 247: 2135.
 24. Marushak D, Svend F, Mogens B. Regression of ophthalmopathy in Graves' disease following thyroidectomy. Acta Ophthalmo- logica 1984; 62: 767.
 25. Hamilton R, Mayberry W, McConahey W, et al. Ophthalmopathy- of Graves' disease: a comparison between patients treated - surgically and patients treated with radioiodine. Mayo Clin Proc 1967; 42: 812.
 26. Pequegnat P, Mayberry W, McConahey W, et al. Large doses of

- radioiodine in Graves' disease: effect on ophthalmopathy and long acting thyroid stimulator. *Mayo Clin Proc* 1967; 42: -- 802.
27. Warner SC, Feind C, Aida M. Graves' disease and total thyroidectomy. Progression of severe eye changes and decrease in serum long acting thyroid stimulator after operation. *N Eng J Med* 1967; 276: 132.
 28. Volpé R, Resbarats-Schoumbaum M, et al. The effect of radioablation of the thyroid gland in Graves' disease with high levels of long acting thyroid stimulator (LATS). *Am J Med* 1969; 46: 217.
 29. Agapitos PJ, Hart IR. Long term follow up of ophthalmic Graves' disease. *Can Med Assoc J* 1987; 130: 367.
 30. Williams' Textbook of Endocrinology. 7a edición. Editorial - Saunders, Phil. 1985, p 756.
 31. Grussendorf M, Horster PA, Inanc Y, et al. Subtotal thyroidectomy as therapy of choice in the treatment of endocrine ophthalmopathy: a comparison with retrobulbar irradiation or thyrostatic treatment on its own (Germ). *Wien Klin Wochenschr* 1988; 100: 355.
 32. Grussendorf M, Horster FA, Inanc Y, et al. Influence of --- near total thyroidectomy on endocrine ophthalmopathy in patients with Graves' disease (Germ). *Aktuel Endokrinol Stoffwechsel* 1988; 9: 158.
 33. Mukhtar E, Smith B, Pyle G, Hall R. Relation of the thyroid stimulating immunoglobulins to thyroid functions and effect of surgery, radioiodine and antithyroid drugs. *Lancet* 1975; 1: 713.
 34. *Endocrinol Jpn* 1985; 33: 327.
 35. *Endocrinol Jpn* 1986; 33: 751.
 36. Kaulfersch W, Baker JR, Burmun KF, et al. Immunoglobulin and T cells antigen receptor gene arrangements indicate that --

- the immune response in autoimmune thyroid disease is polyclonal. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 958.
37. Acta Endocrinol (Copenh) 1986; 11: 351.
 38. Weetman AP, Su AK, Warther CA, et al. Immunogenetics of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 619.
 39. Glatstein E, McHardy-Young S, Brast N, et al. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 833.
 40. Easnick RD, Grumet FC, Payne RD, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 1705.
 41. Kendall-Taylor P, Stephenson A, Stratton A, et al. Differentiation of autoimmune ophthalmopathy from Graves' hyperthyroidism by analysis of genetics markers. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 601.
 42. Vázquez Chávez C et al. Exoftalmos endócrino, análisis de su evolución. Presentado en la Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.
 43. Ouwkerk BM, Krenning EP, Doctor R, et al. Cellular and humoral immunity in patients with hyperthyroid Graves' disease before, during and after antithyroid drug treatment. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 385.
 44. Volpé R, Karlsson A, Sansson R, Dahlberg A. Evidence that antithyroid drugs induce remission in Graves' disease by modulating thyroid cellular activity. *Clin Endocrinol* 1986; 25: 453.
 45. Chan J y Walfish PG. Activated (Ia+) T lymphocytes and their subsets in autoimmune thyroid disease: analysis by dual laser flow microfluorocytometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 403.
 46. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, et al. Cyclosporin and prednisone vs prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy.

- pathy: a controlled randomized and prospective study. Eur --
J Clin Invest 1986; 16: 45.
47. Freker M, Stensky V, Balzs C, et al. Genetics factors in Gra
ves' ophthalmopathy. Clin Endocrinol (Oxf) 1986; 25: 479.
 48. Wilson R, Mc Killop JH, Chprpram M, Thomson JA. The effect -
of antithyroid drug on B and T cells activity in vitro. Clin
Endocrinol (Oxf) 1988; 28: 389.
 49. Downie & Heath Métodos estadísticos aplicados. Editorial Har
per & Row Latinoamericana.