

Orbitopatía tiroidea: Hallazgos e indicaciones de las técnicas de imagen. Aplicación de los métodos de valoración cuantitativos

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: María Jesús García Sánchez, Begoña Marín Aguilera, Margarita Sánchez Orgaz, Alberto Jiménez Rodrigo, Miguel Bello Erias, César Oterino Serrano.

Objetivos Docentes

-Mostrar los hallazgos de imagen característicos de la orbitopatía tiroidea en las diferentes técnicas de imagen.

-Valorar la utilidad de las distintas técnicas en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, poniendo énfasis en los métodos de valoración cuantitativos.

Revisión del tema

-Introducción:

La orbitopatía tiroidea (OT) u orbitopatía de Graves (OG) es el trastorno orbitario más común y la causa más frecuente de proptosis. Es clínicamente sintomática en un 25-50% de los pacientes con enfermedad de Graves, de los cuales un 5-6% desarrollará una afectación severa (1).

Es más frecuente en mujeres, aunque tiende a ser más grave en hombres y en pacientes mayores de 50 años (2). Existe una fuerte asociación entre el tabaquismo y el riesgo y la gravedad de la orbitopatía (3)(4).

La mayoría de los pacientes con OT tienen una enfermedad asociada al tiroides (85% enfermedad de Graves y 10% tiroiditis autoinmune) y presentan hipertiroidismo, aunque puede darse también en pacientes eutiroideos (5).

-Patología:

Es una inflamación orbitaria autoinmune que afecta fundamentalmente a los músculos extraoculares y a la grasa orbitaria. En el 90% de los casos la afectación es bilateral, aunque discretamente asimétrica. (6)

La etiología exacta del proceso se desconoce, aunque evidencias recientes sugieren que los fibroblastos orbitarios, que expresan el receptor de la TSH (TSH-R), tienen un papel fundamental en la patogenia del proceso. (7)

A grandes rasgos, la activación autoinmune de estos fibroblastos por los linfocitos T se traduce en una inflamación orbitaria (Figura 1):

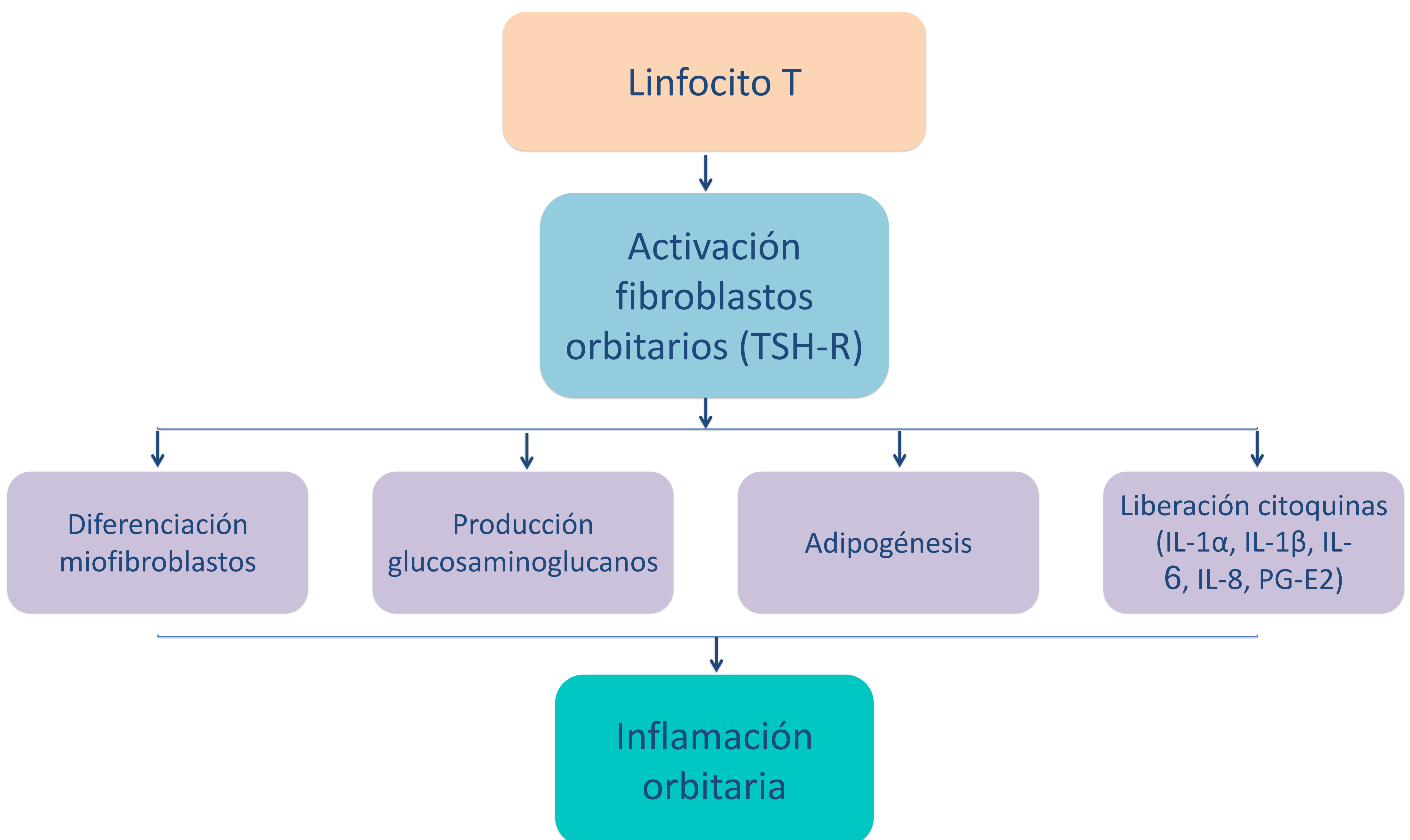


Figura 1: Patogénesis de la orbitopatía tiroidea: anticuerpos contra la hormona estimulante del tiroides, (TSH) se unen a los receptores (TSH-R) dispuestos en los fibroblastos orbitarios. La activación de estos fibroblastos desencadena la liberación de citoquinas que reclutan linfocitos-T. Estos linfocitos-T cuando interactúan con los fibroblastos, favorecen la proliferación y diferenciación en miofibroblastos, la producción de glucosaminoglucanos, inducen la adipogénesis y promueven la producción de citoquinas y la secreción de factores de activación de células T, que perpetúan la inflamación orbitaria.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Clínica:

Este proceso en fases iniciales, da lugar a un aumento del volumen de la grasa orbitaria y a edema de los músculos extraoculares. Clínicamente estos cambios se traducen en la aparición de proptosis, edema e hiperemia de los tejidos blandos periorbitarios, alteración de los movimientos oculares y en casos severos, neuropatía óptica (Figura 2). Esta fase inflamatoria o de actividad, es auto-limitada y suele durar de 18 a 24 meses.



Figura 2: Paciente con orbitopatía de Graves en fase activa. Se aprecia proptosis bilateral, edema palpebral, hiperemia y quemosis conjuntival, junto con edema de la carúncula en OI. El paciente también presentaba restricción de la motilidad en supraducción y ducciones laterales en ambos ojos, con diplopía en esas posiciones.
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

Esta fase disminuye progresivamente y es seguida de una fase inactiva o crónica en la que predominan los cambios fibróticos (Figura 3).



Figura 3: Paciente con orbitopatía de Graves en fase inactiva. Se aprecia importante proptosis residual, sin cambios inflamatorios asociados. El paciente también presentaba restricción en la supraducción en ambos ojos por fibrosis de los rectos inferiores.
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

En la fase inflamatoria es esencial instaurar un tratamiento inmunosupresor precoz, (en los casos en los que está indicado), para intentar minimizar estos cambios fibróticos y prevenir complicaciones potencialmente severas como la pérdida de visión por afectación del nervio óptico.

-Diagnóstico. Técnicas de imagen:

-Indicaciones de las técnicas de imagen:

El diagnóstico de OG se basa habitualmente en la combinación de una clínica oftalmológica característica en un paciente con evidencia de enfermedad tiroidea autoinmune. Sin embargo, en un 15% de los pacientes la orbitopatía es predominantemente unilateral y, en un 3% precede al desarrollo de enfermedad de Graves, complicando el diagnóstico clínico (8).

Existen alteraciones en las pruebas de imagen orbitarias en el 90% de los pacientes con enfermedad tiroidea, incluso sin afectación clínica evidente.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son las técnicas más utilizadas, pudiendo resultar de utilidad también la ecografía. No obstante, las técnicas de imagen no siempre son necesarias en los pacientes con OT, siendo sus indicaciones fundamentales las siguientes (9). (Tabla 1)

1. Diagnóstico incierto.
2. Dudas en la actividad de la enfermedad: pueden orientarnos sobre si el paciente está en fase inflamatoria y se beneficiará de un tratamiento inmunosupresor.
3. Sospecha de neuropatía distiroidea (ND).
4. Planificación de cirugía de descompresión orbitaria.

Indicaciones	Prueba de imagen
Dudas diagnósticas	TC
Valorar actividad de la enfermedad	RM
Sospecha de ND	RM
Descompresión orbitaria	TC

Tabla 1: Indicaciones de las técnicas de imagen. *ND*: neuropatía distiroidea.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Diagnóstico. Técnicas de imagen:

-Hallazgos radiológicos: (10) (11)

– Proptosis bilateral: se puede medir trazando una línea entre la vertiente anterior de los huesos cigomáticos, (línea inter cigomática), en un corte axial de TC o RM que atraviese el diámetro máximo del globo ocular.

Se mide la distancia entre esta línea y la superficie corneal anterior y entre la línea inter cigomática y la esclera posterior. Se considera patológico una distancia mayor de 21 mm y menor de 9.9 ± 1.7 mm, respectivamente. También es patológico cuando el globo ocular sobrepase en más de dos tercios la línea inter cigomática. (Figura 4)

- Aumento del volumen de la grasa orbitaria, que puede mostrar un aspecto «sucio» con aumento de su atenuación en la fase inflamatoria de la enfermedad. (Figura 5)

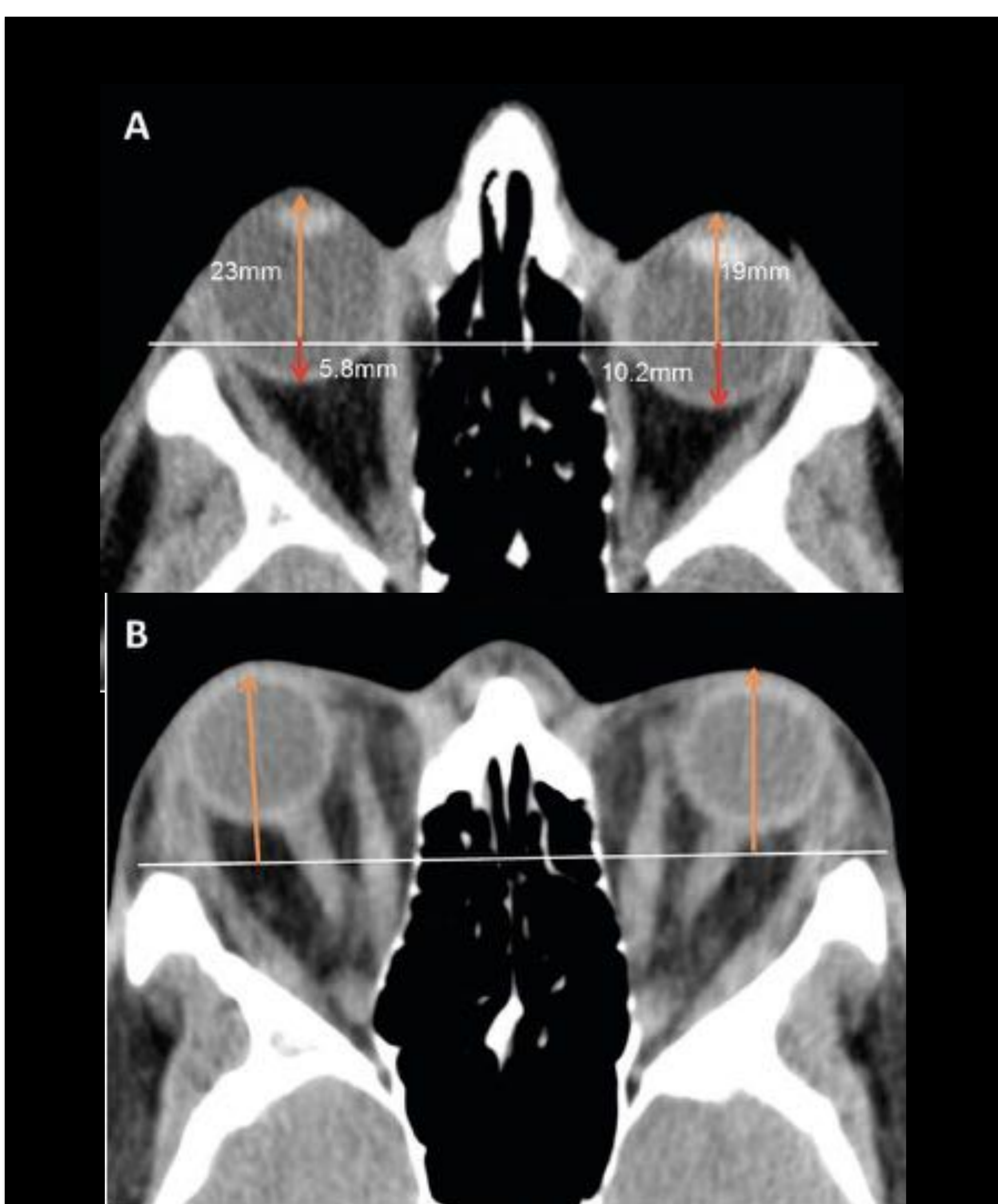


Figura 4: Imágenes axiales de TC de órbita de dos pacientes con orbitopatía tiroidea. (A) Proptosis unilateral derecha. La distancia medida perpendicularmente desde la línea inter cigomática (línea blanca) hacia la superficie corneal anterior derecha es de 23 mm (flecha naranja), y de 6,2 mm desde la línea inter cigomática al margen escleral posterior (flecha roja), indicativo de proptosis. Estas distancias en la órbita izquierda son normales.

(B) Proptosis bilateral severa. Desplazamiento anterior de los globos oculares que sobrepasan en más de 2/3 la línea inter cigomática (línea blanca).
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

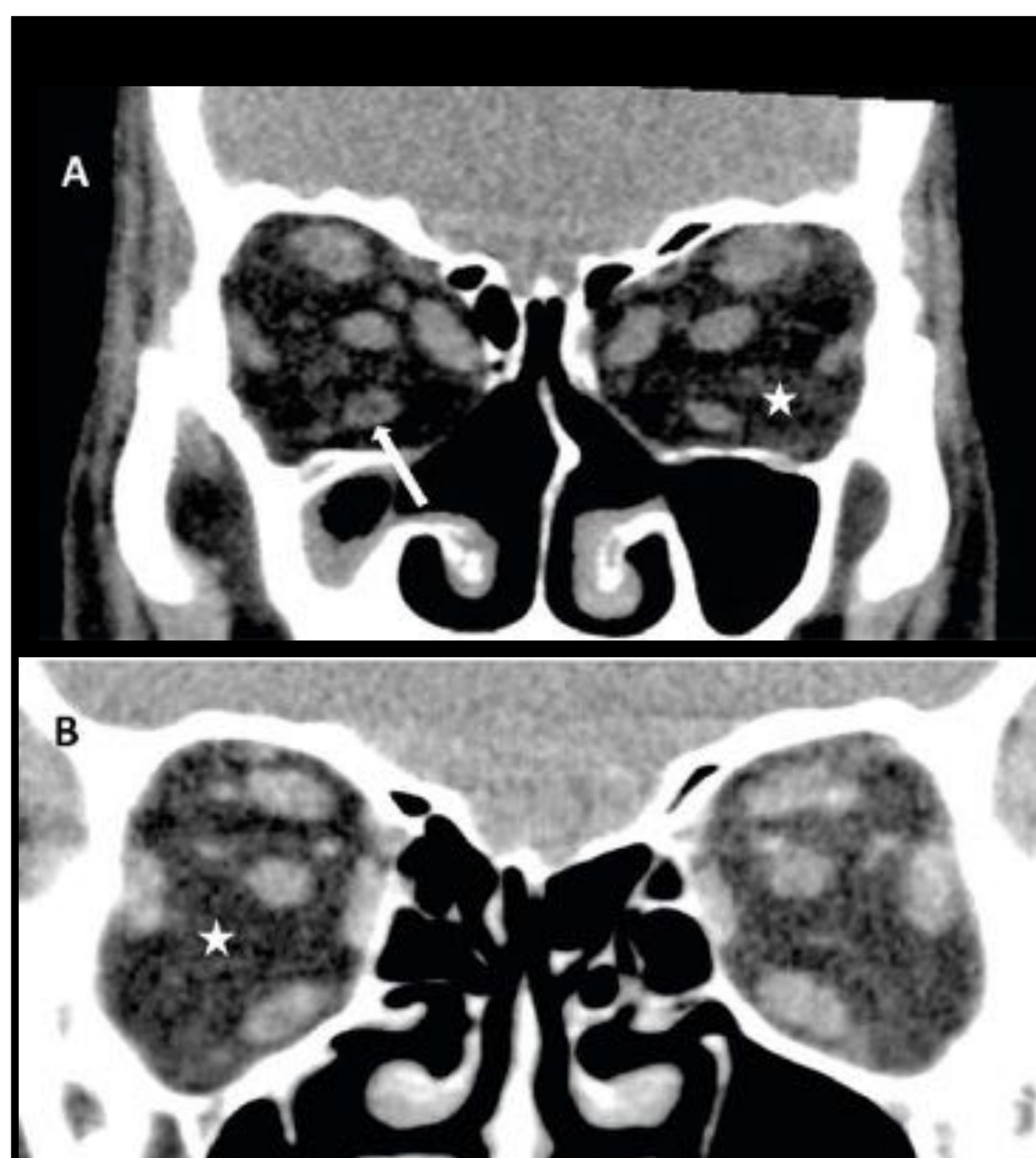


Figura 5: Imágenes de TC coronal de órbitas sin contraste de dos pacientes con orbitopatía de Graves. Aumento del volumen de la grasa intra y extraconal en ambas órbitas (asterisco). Este hallazgo puede ser el único visualizado en pacientes con orbitopatía tiroidea. Leve engrosamiento de la musculatura extraocular en ambos pacientes. Infiltración grasa del músculo recto inferior derecho como signo de cronicidad (flecha) (A).
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Diagnóstico. Técnicas de imagen:

-Hallazgos radiológicos:

- Prolapso de la glándula lagrimal, secundario al aumento del volumen orbitario que ocasiona un desplazamiento anterior del tabique orbitario. (Figura 6)

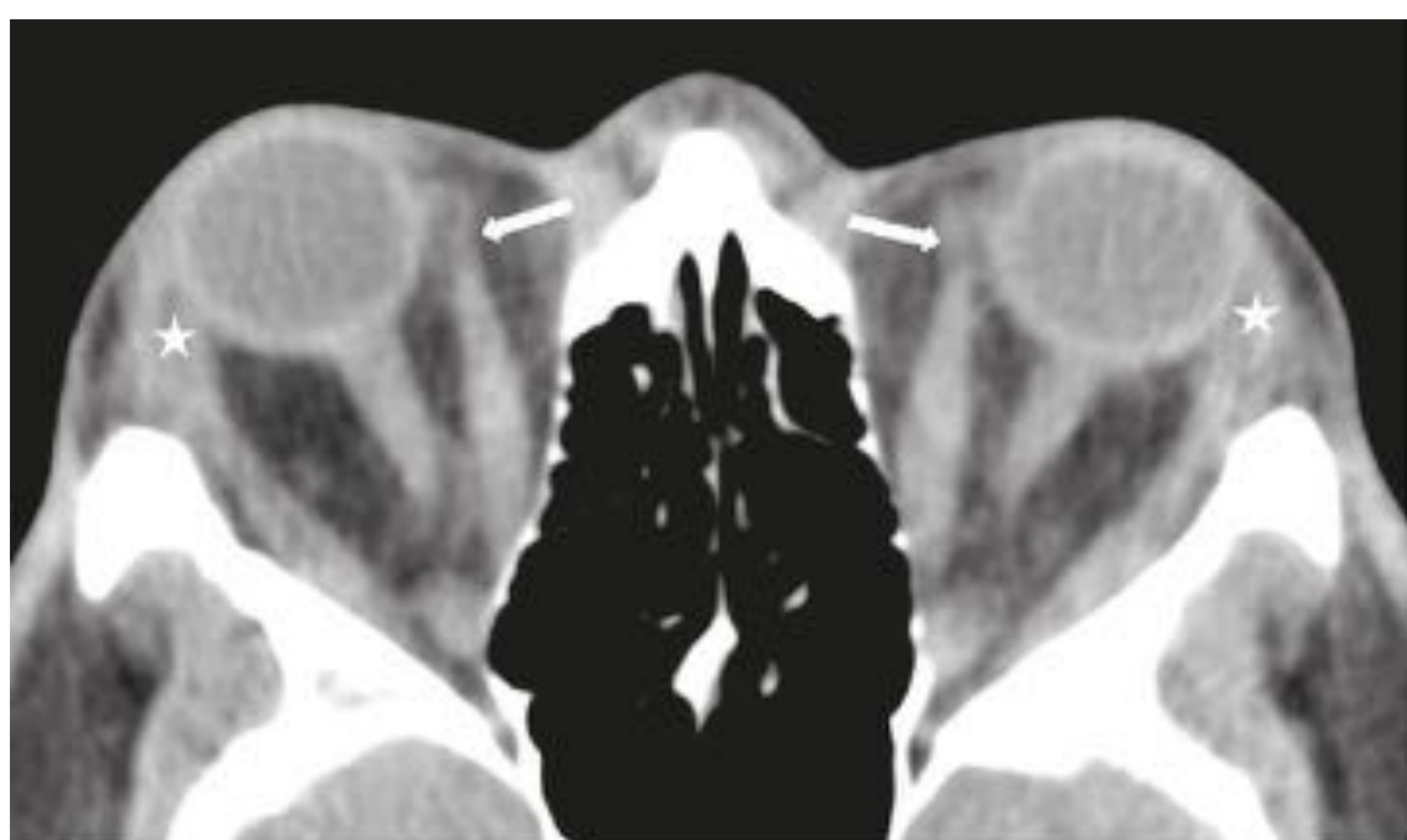


Figura 6: TC axial sin contraste de un paciente con orbitopatía tiroidea y proptosis severa. Desplazamiento anterior del septo orbitario (flechas) y prolapso de las glándulas lagrimales secundario al aumento de volumen del contenido de la órbita (asteriscos).

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

- Engrosamiento bilateral de varios músculos extraoculares, (asintomático en un 71% de los pacientes). (Figura 7)



Figura 7: afectación de los músculos extraoculares en orden decreciente de frecuencia.

La afectación aislada del recto externo es rara y obliga a plantear otros diagnósticos alternativos como miositis, linfoma, metástasis.

Los músculos afectados muestran bordes bien definidos y un engrosamiento que afecta al vientre muscular estando respetada la inserción tendinosa anterior, a diferencia de lo que sucede en la miositis (12). (Figuras 8-13)

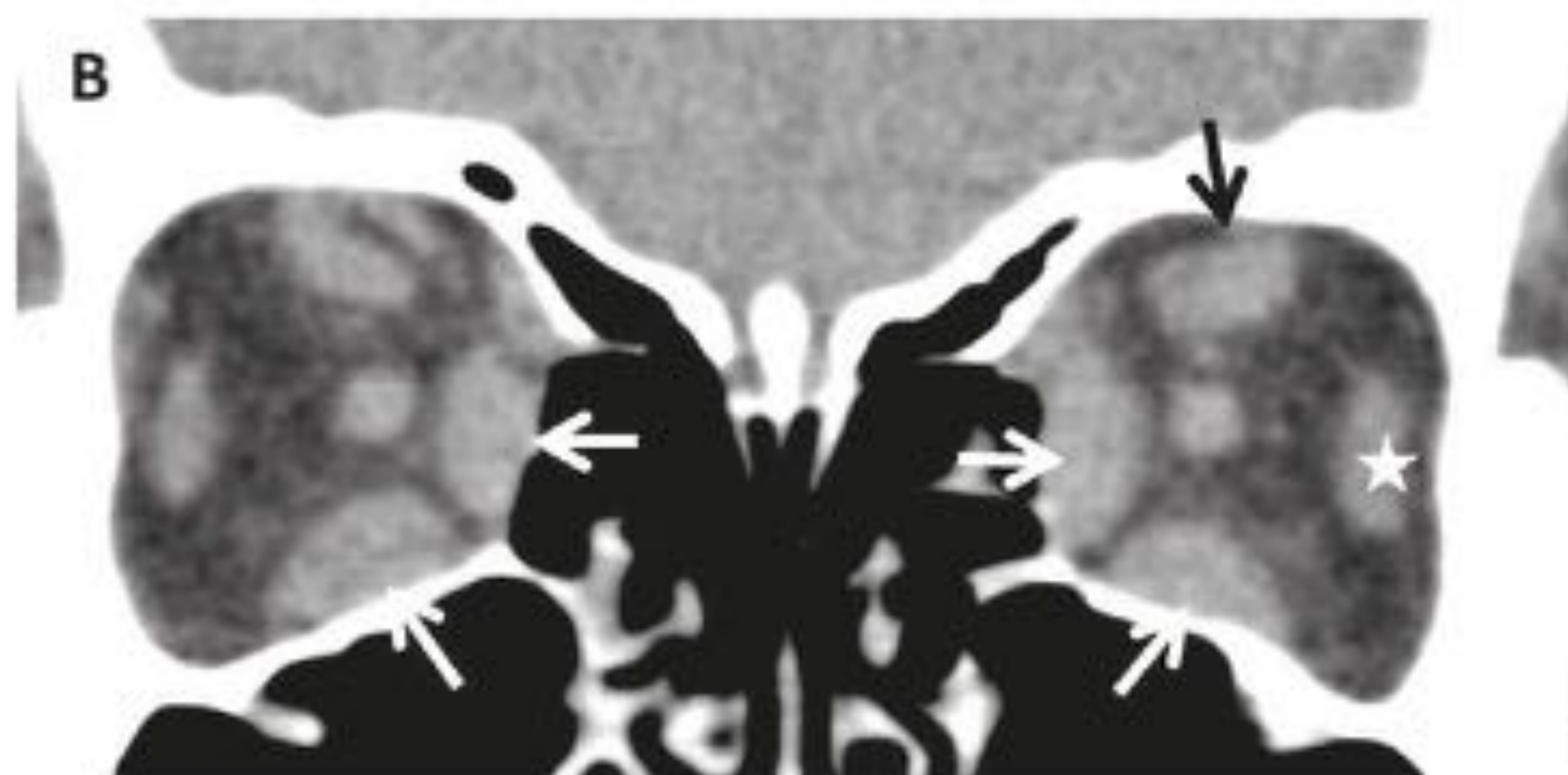
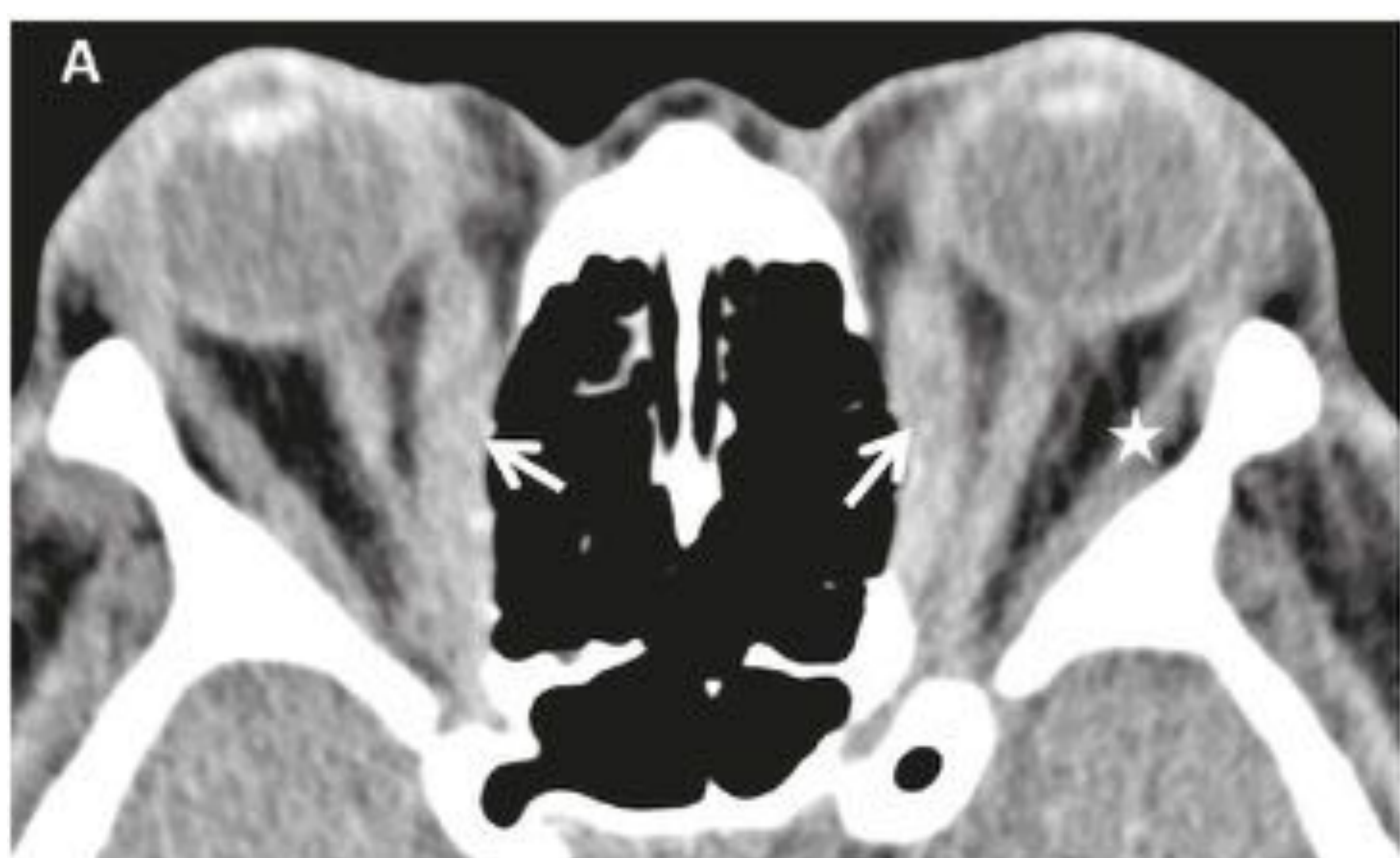


Figura 8: TC axial (A) y coronal (B) de órbita sin contraste de un paciente con orbitopatía tiroidea (OT). Engrosamiento bilateral y simétrico de la musculatura extrínseca ocular con afectación principalmente de los rectos medial e inferior y, en menor medida, del recto superior (flechas). Los músculos engrosados muestran un aspecto fusiforme estando respetado el tendón, hallazgo característico de la OT. El músculo recto externo se encuentra respetado (asterisco).

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Hallazgos radiológicos:

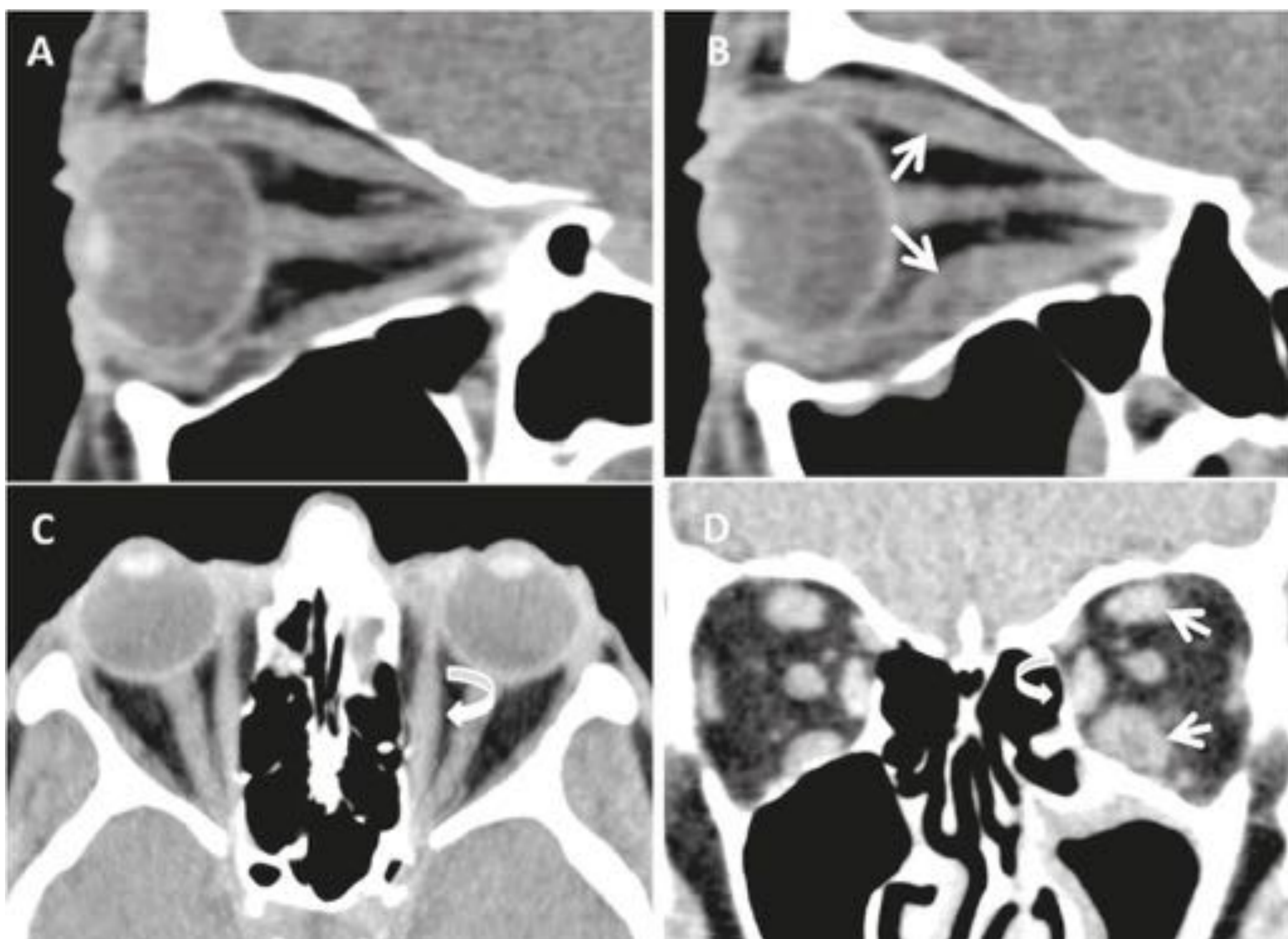


Figura 9: TC de órbitas sin contraste de un paciente con OT unilateral y proptosis izquierda. Imágenes sagitales de la órbita derecha (A) e izquierda (B). Imagen axial (C). Imagen coronal (D). Engrosamiento de los rectos superior e inferior de la órbita izquierda (flechas) estando respetados en la órbita derecha. Engrosamiento del recto interno izquierdo (flecha curva).
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

Proyección	Utilidad
Sagital	Rectos superiores e inferiores en toda su longitud.
Axial	Rectos internos y externos
Coronal	Grado de engrosamiento y compresión del nervio óptico en el vértice orbitario.

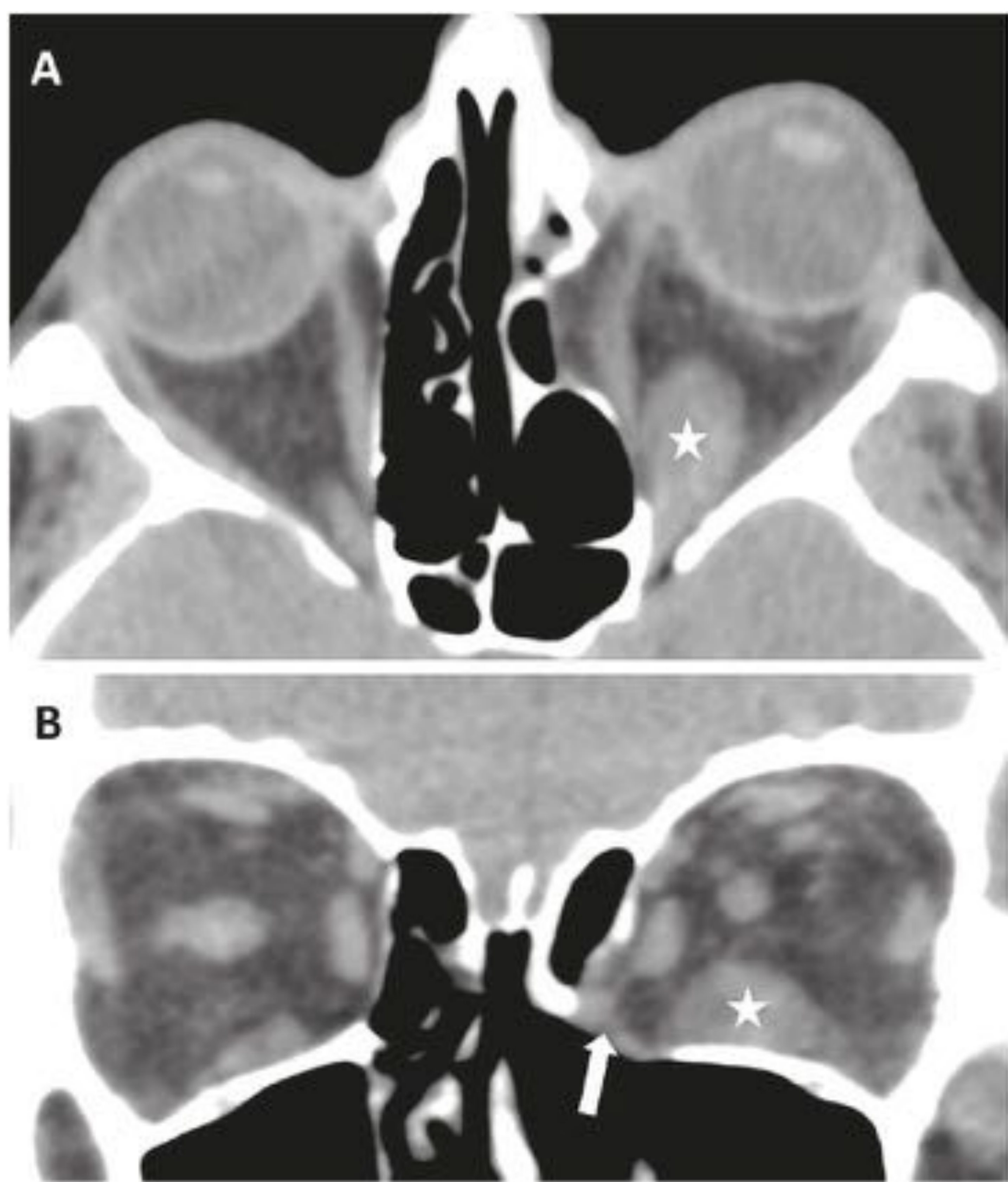


Figura 10: TC axial (A) y coronal (B) de órbita sin contraste de un paciente con OT y afectación unilateral. Proptosis izquierda. Engrosamiento unilateral y aislado del músculo recto inferior izquierdo (asteriscos). A diferencia de la miositis, el músculo presenta un contorno bien definido y no se identifican cambios inflamatorios en la grasa adyacente. En este caso, la afectación muscular se asocia a un aumento de volumen de la grasa orbitaria izquierda y, a una remodelación de la lámina papirácea del etmoides y del suelo orbitario izquierdo (flecha), lo que orienta al diagnóstico de OT.
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

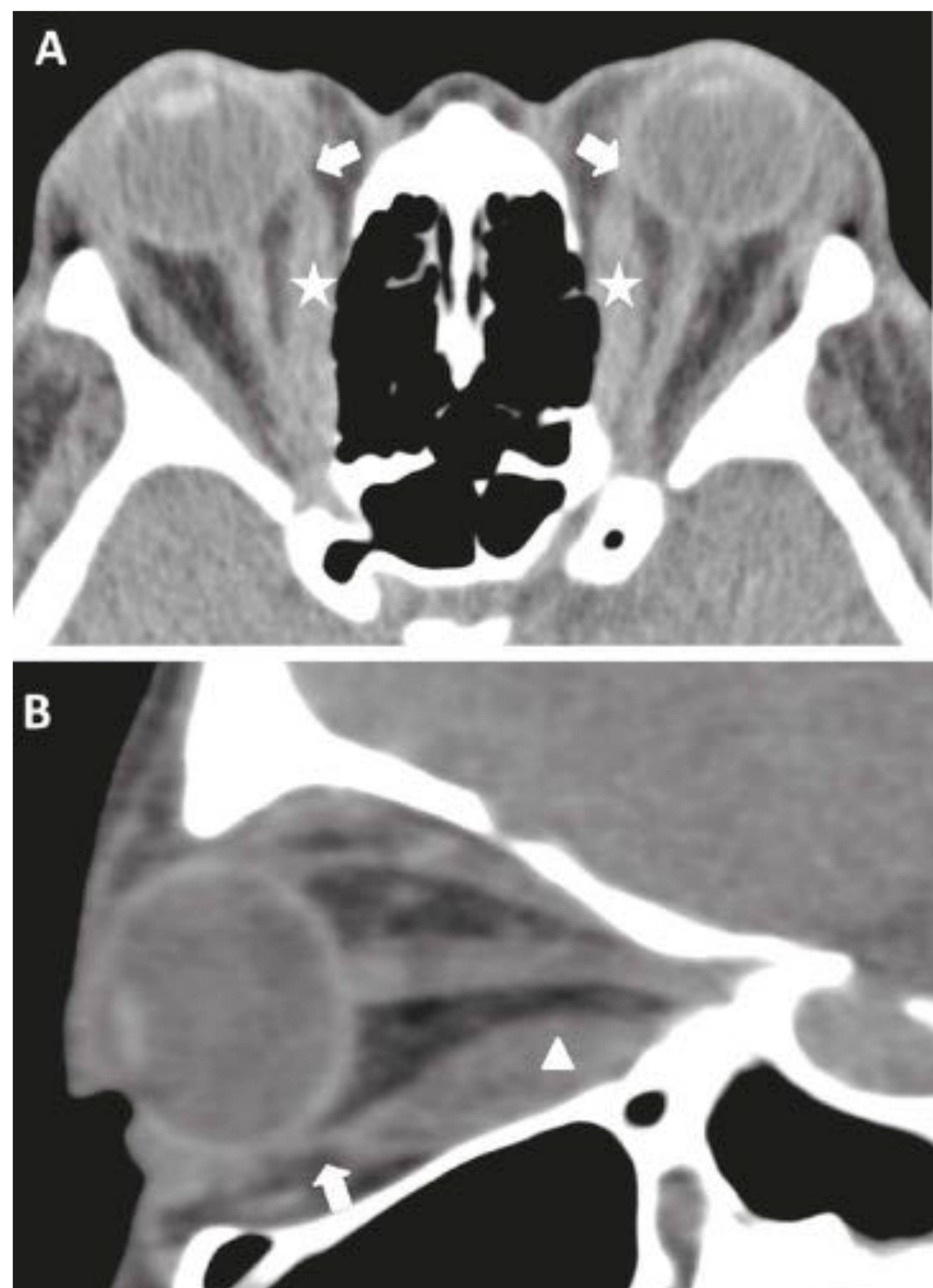


Figura 11: TC axial (A) y sagital (B) de órbita sin contraste de un paciente con orbitopatía de Graves. Engrosamiento fusiforme y bien definido de los vientres musculares de los músculos rectos mediales de ambas órbitas (asteriscos) y del recto inferior (punta de flecha). La inserción tendinosa anterior (flechas) se encuentra respetada, a diferencia de lo que ocurre en otras entidades como las miositis.
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Hallazgos radiológicos:

- Diagnóstico diferencial

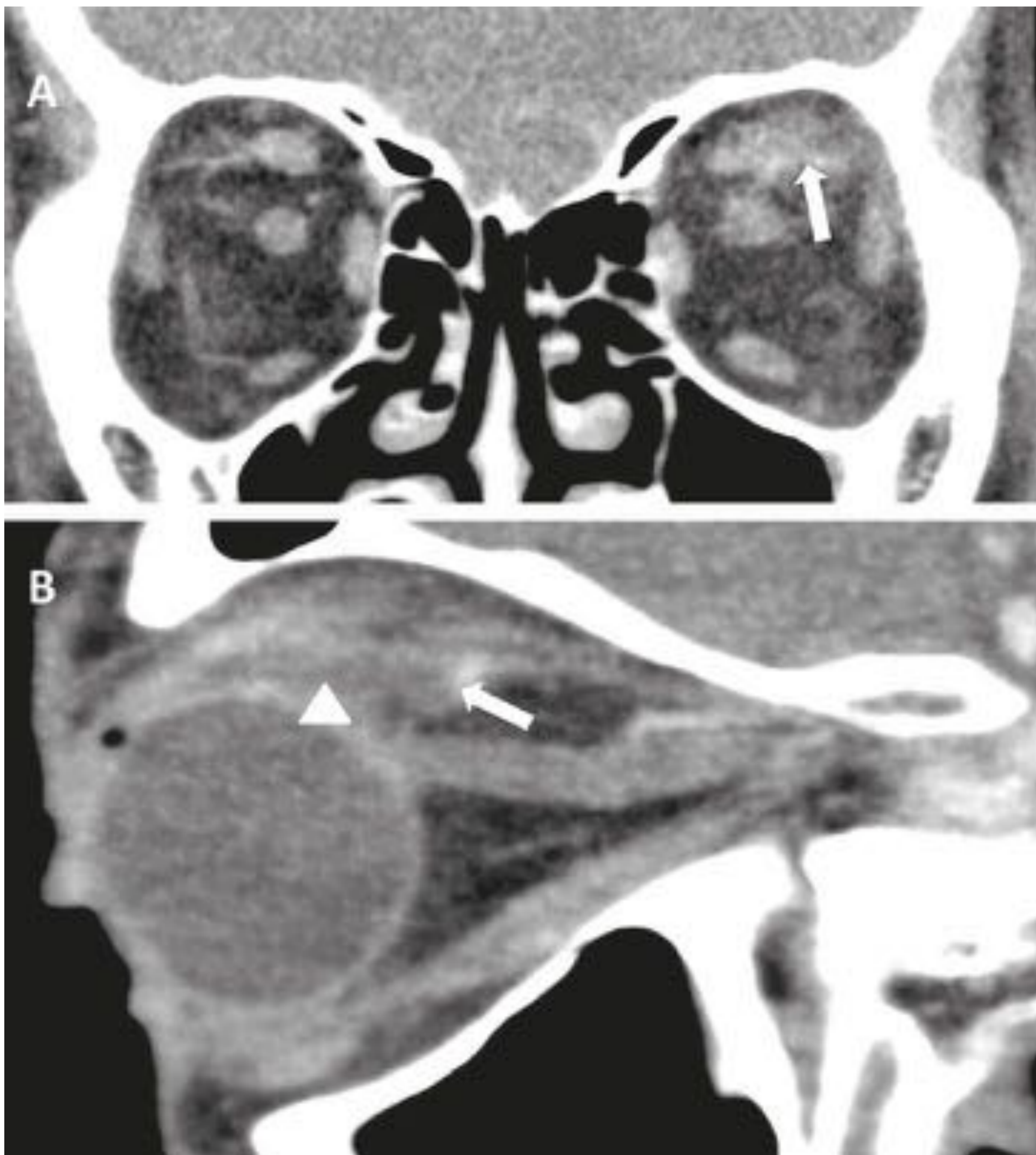


Figura 12: Miositis. TC coronal (A) y sagital (B) de órbita con contraste de una paciente con miositis del recto superior y oblicuo superior izquierdos. Engrosamiento irregular del músculo recto superior y oblicuo superior izquierdos, de bordes mal definidos, con aumento leve de su captación y trabeculación de la grasa adyacente sugestivo de miositis (flechas). Existe afectación de la inserción tendinosa anterior a diferencia de lo que ocurre en la orbitopatía tiroidea (punta de flecha).

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

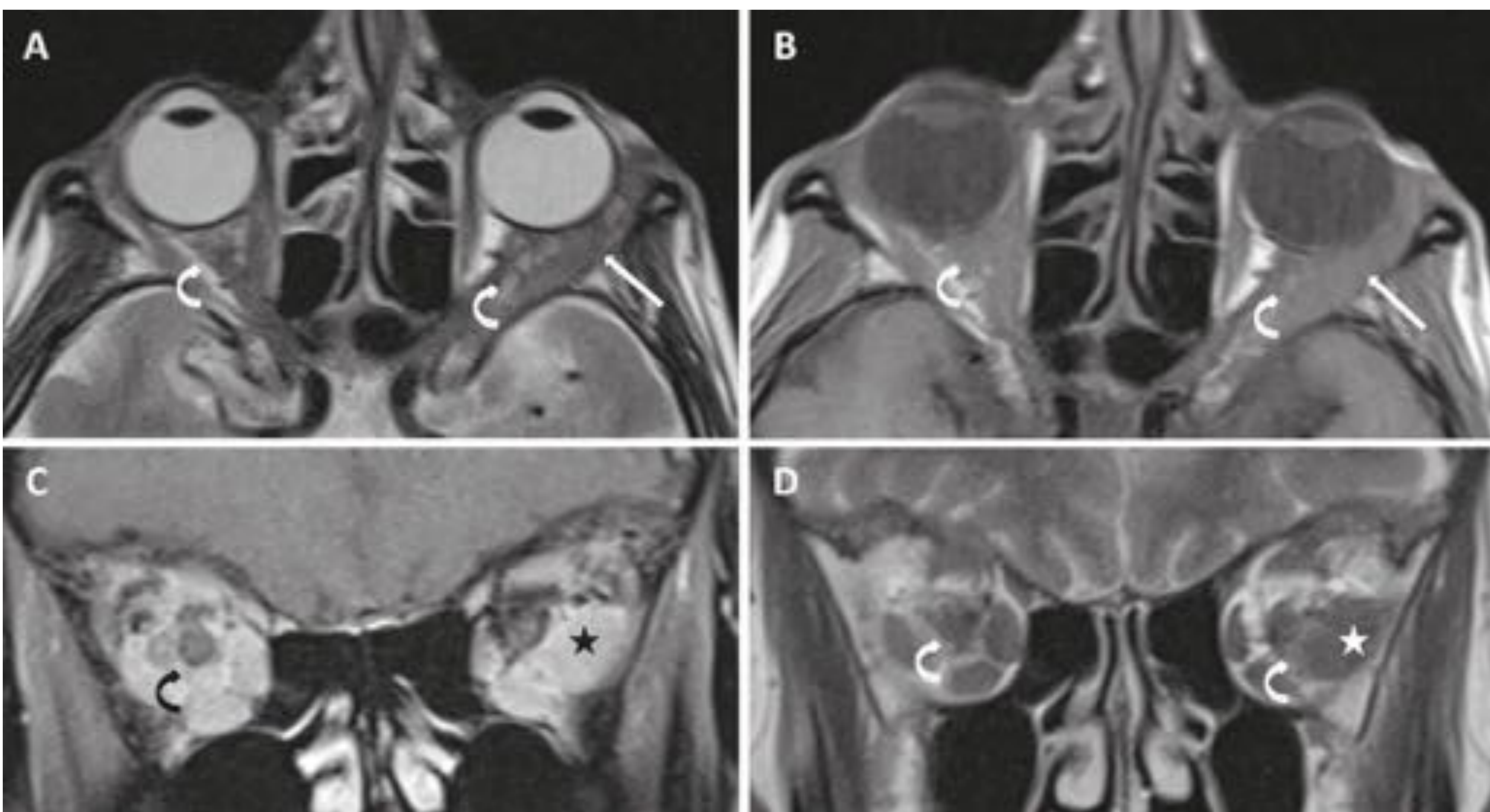


Figura 13: Diagnóstico diferencial del engrosamiento de la musculatura extraocular. Afectación metastásica. Estudio de RM orbitaria de una paciente con antecedentes de cáncer de mama diseminado y dolor a la movilización ocular. (A) Secuencia axial potenciada en T2; (B) secuencia axial potenciada en T1 sin contraste; (C) Secuencia coronal potenciada en T1 con saturación grasa y tras la administración de contraste; (D) Secuencia coronal potenciada en T2. Engrosamiento mal definido de la musculatura extraocular que afecta principalmente al músculo recto lateral izquierdo (asterisco C-D) hipointenso en T1 y T2 con afectación de la inserción tendinosa anterior (flechas A y B) y captación de contraste tras la administración de gadolinio (C). Existe también infiltración de la grasa intraconal en ambas órbitas (flechas curvas) por un material de partes blandas que muestra el mismo comportamiento de señal en T1-T2 y captación de contraste. La afectación principalmente del recto externo orienta a otras etiologías distintas de la orbitopatía tiroidea.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Diagnóstico. Técnicas de imagen:

-Hallazgos radiológicos:

Las pruebas de imagen también son útiles para distinguir la fase activa de la enfermedad de la fase inactiva o crónica. (Figuras 14 y 15) Tabla 2

Fase activa / inflamatoria	Hallazgos
TC con contraste	Engrosamiento, edema y ↑ realce de los músculos afectados.
RM • T1 • T2 ¹ • T1 + contraste (Gd)	<ul style="list-style-type: none"> • Isointensos respecto a otros músculos. • Variable (hipointensos – hiperintensos). La presencia de áreas de hiperintensidad de señal en T2 pueden ser debidas al proceso inflamatorio.¹ • Puede observarse realce.
Fase inactiva / crónica	Hallazgos
TC y RM	Adelgazamiento e infiltración grasa de los músculos afectados, probablemente por acumulación de mucopolisacáridos y linfocitos o, un aspecto en cordón. El aumento del volumen de la grasa orbitaria permanece aumentado persistiendo el exoftalmos y el desplazamiento del tabique orbitario.
¹ Este hallazgo se ha relacionado con una mejor respuesta al tratamiento corticoideo.	

Tabla 2: Hallazgos radiológicos de la fase activa e inactiva en la orbitopatía de Graves.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

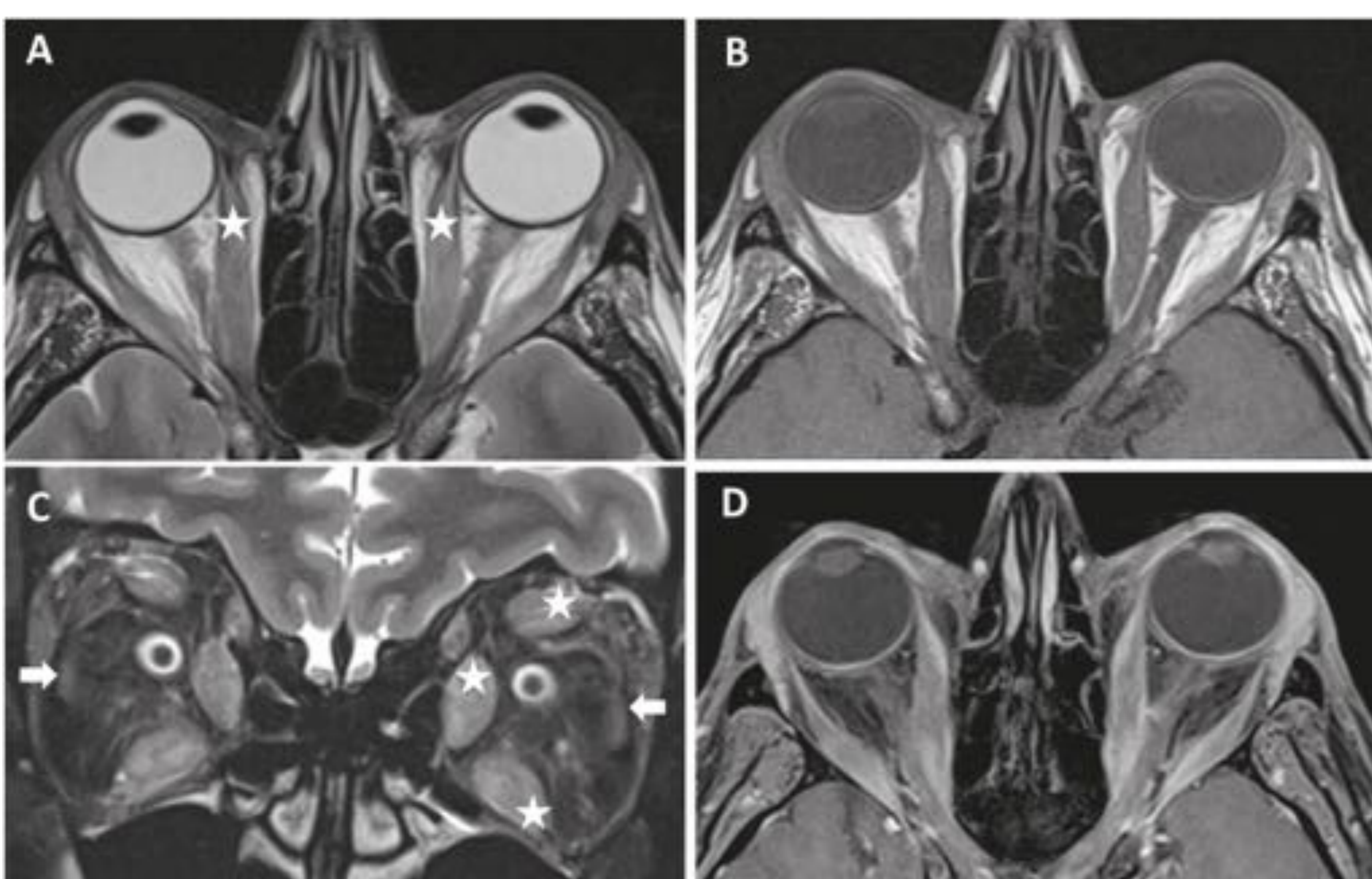


Figura 14: Hallazgos en RM de la orbitopatía de Graves en fase de actividad. Secuencias axial T2 sin supresión grasa (A), axial T1 (B), coronal T2 con supresión grasa (C) y axial T1 con supresión grasa y tras la administración de contraste (D). Engrosamiento bilateral y simétrico de los músculos rectos inferior, medio y superior que muestran aumento de su señal en las secuencias axial y coronal potenciadas en T2 como signo de actividad (asteriscos). No se observa alteración de señal de los músculos afectados en T1 (B). Tras la administración de contraste muestran aumento de su captación (D). Los rectos externos se encuentran respetados (flechas). Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Diagnóstico. Técnicas de imagen:

-Hallazgos radiológicos:

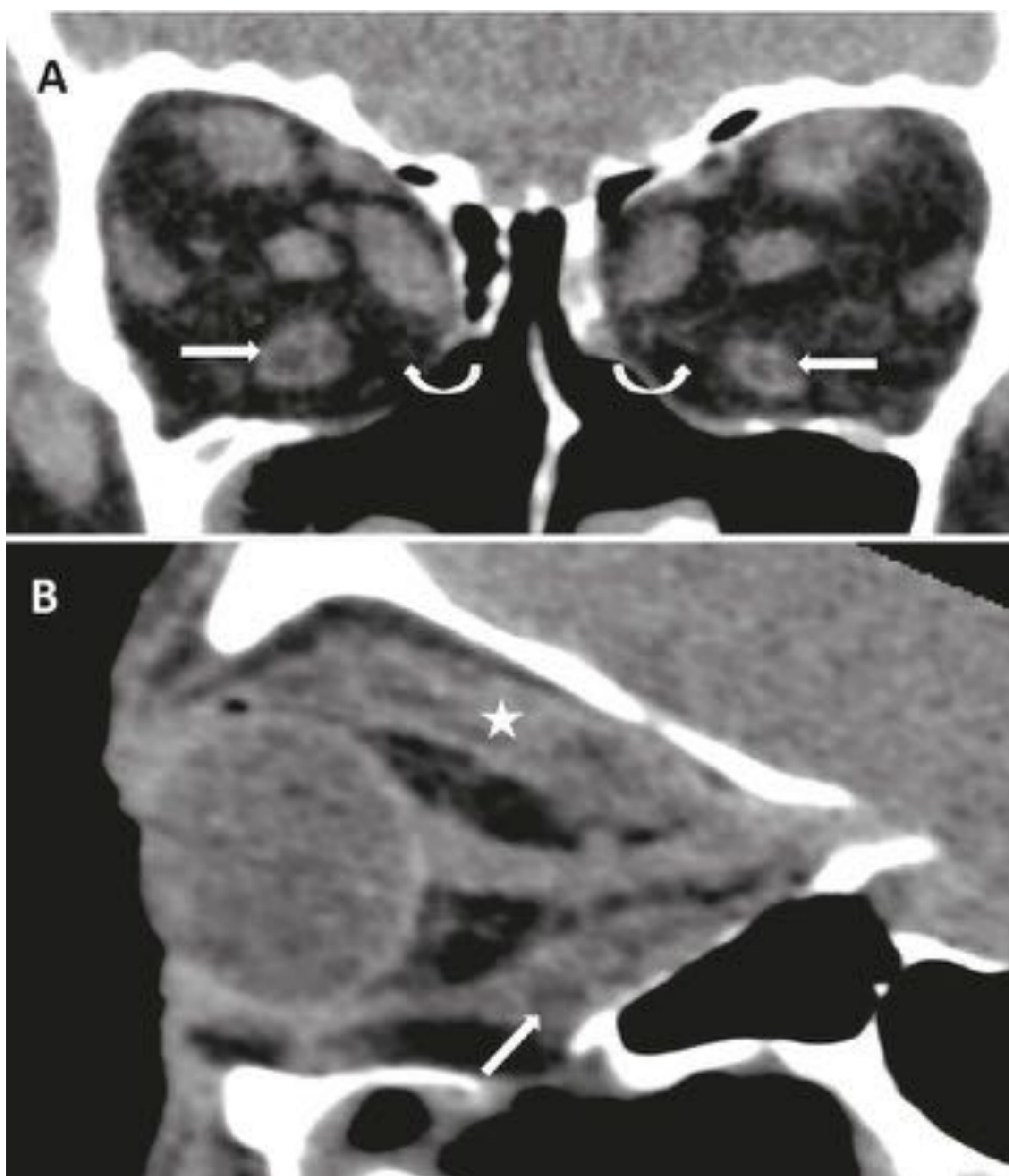


Figura 15: Hallazgos en TC de la OG en fase crónica o inactiva. TC coronal (A) y sagital (B) sin contraste. Adelgazamiento bilateral de ambos rectos inferiores en comparación con el resto de la musculatura extrínseca con presencia de áreas hipodensas en su interior, de atenuación similar al resto de la grasa orbitaria, en relación con infiltración grasa (flechas). La proyección sagital (B) muestra también infiltración grasa del músculo recto superior (asterisco). Persistencia del aumento de volumen de la grasa orbitaria a pesar de la cronicidad y remodelación de la pared orbital medial (flechas curvas).

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

- Aumento de calibre de la vena oftálmica por dificultad en el drenaje venoso en el vértice orbitario, lo que contribuye al exoftalmos. (Figura 16)
- Cambios óseos, especialmente en la lámina papirácea del etmoides con arqueamiento o remodelación de la misma como consecuencia del aumento de la presión muscular. (Figura 17)

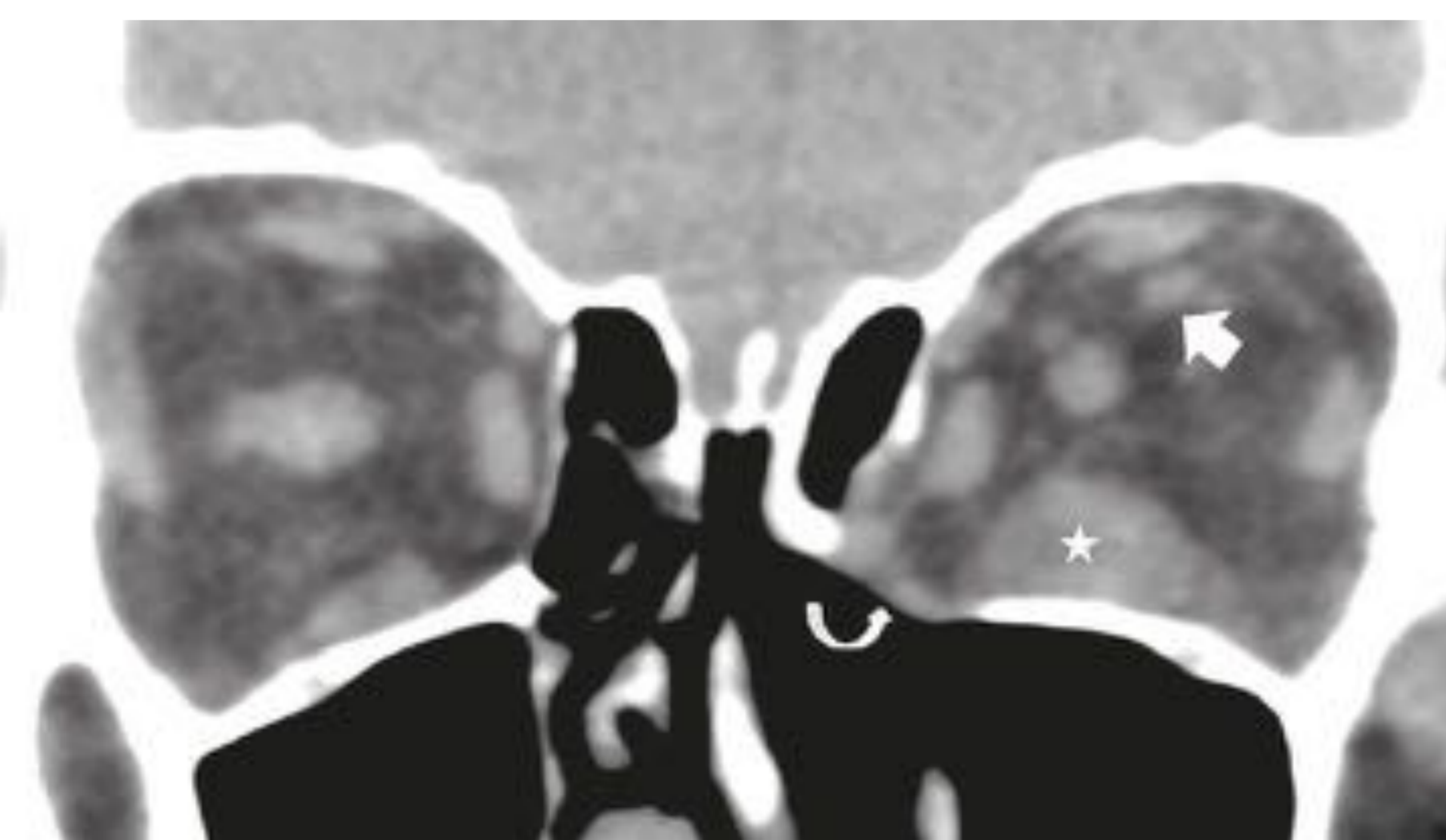


Figura 16: TC coronal sin contraste de un paciente con orbitopatía tiroidea y proptosis unilateral izquierda. Asimetría de calibre de las venas oftálmicas superiores, aumentada en el lado izquierdo, debido a que el aumento de volumen de las estructuras contenidas en la órbita izquierda provoca secundariamente una dificultad en el drenaje venoso (flecha). Engrosamiento del vientre muscular del recto inferior izquierdo (asterisco). Aumento de volumen de la grasa de la órbita izquierda con remodelación de la pared medial-inferior de la órbita (flecha curva).

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

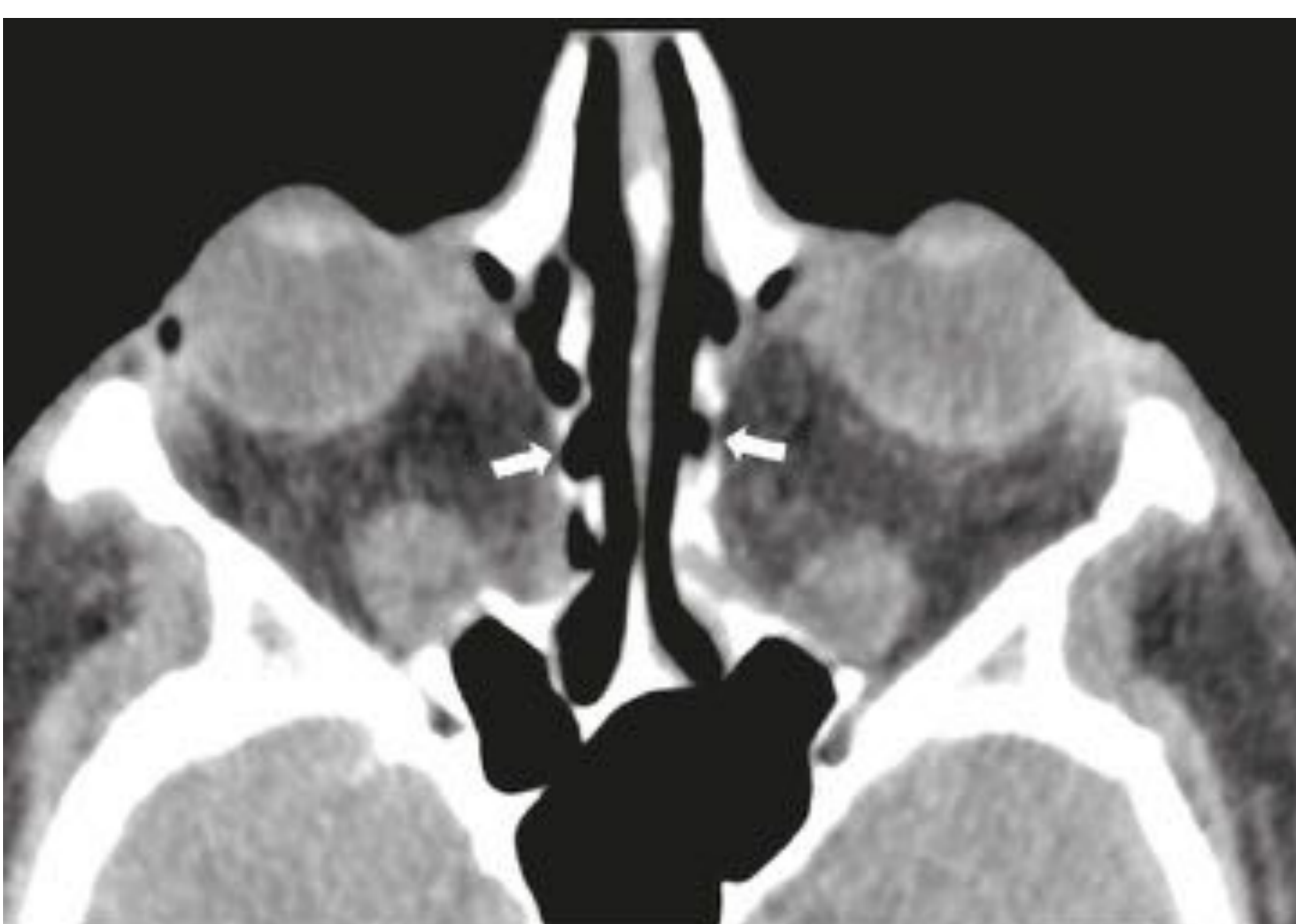


Figura 17: TC axial sin contraste de un paciente con orbitopatía tiroidea. El aumento de la presión intraorbitaria, secundaria a un aumento de volumen de su contenido, produce durante la evolución, una remodelación de la lámina papirácea del etmoides (flechas), normalmente de curso paralelo, con el consiguiente arqueamiento.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Diagnóstico. Técnicas de imagen:

-Hallazgos radiológicos:

- En casos de larga evolución, se puede producir incluso una descompresión orbitaria espontánea. (Figura 18 y 19)

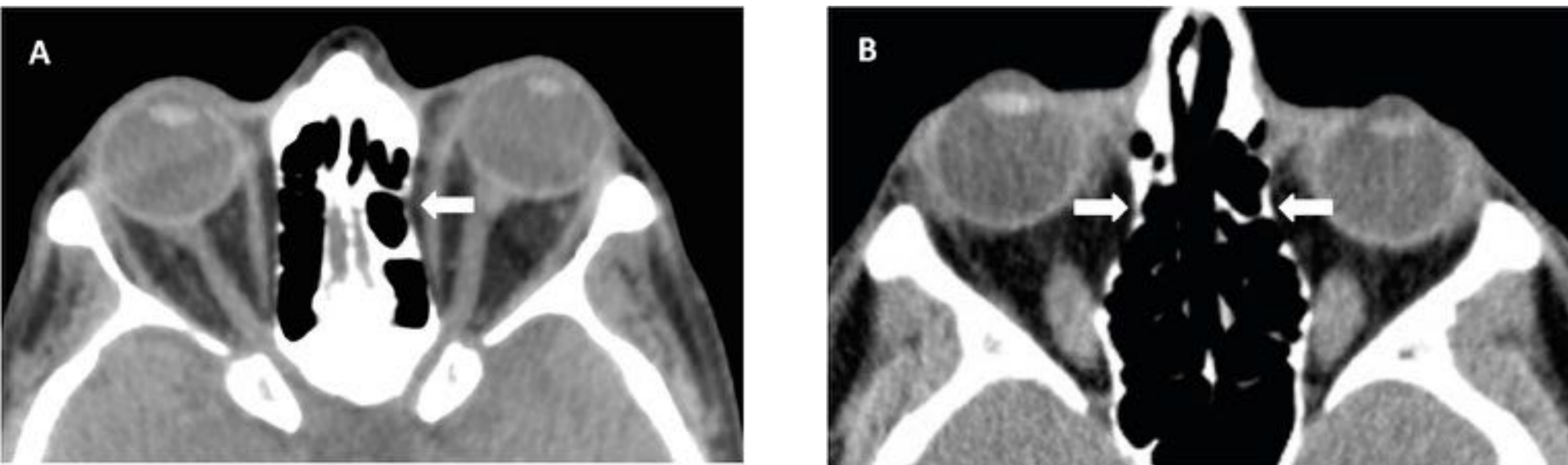


Figura 18: Descompresión orbitaria espontánea medial. TC axial sin contraste de dos pacientes con orbitopatía tiroidea. (A) Proptosis unilateral izquierda. Remodelación leve de la lámina papiácea del etmoides izquierdo (flecha), que normalmente debe seguir un curso paralelo a la del lado contralateral. (B) A medida que progresa la afectación, se produce una mayor remodelación de la lámina papiácea que favorece la descompresión espontánea de la órbita. El engrosamiento de los ventres musculares con respecto del tendón anterior muestra una apariencia de botella de Coca-Cola, (signo de la botella de Coca-Cola.)

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid



Figura 19: Descompresión orbitaria quirúrgica. TC coronal sin contraste (A) de un paciente con orbitopatía tiroidea previo a la descompresión quirúrgica. TC de control postquirúrgico del mismo paciente; imágenes coronal (B), axial con ventana de partes blandas (C), axial con ventana ósea (D). Cambios postquirúrgicos en la región medial, lateral e inferior en ambas órbitas (flechas) en relación con cirugía de descompresión orbitaria.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Diagnóstico. Técnicas de imagen:

-Hallazgos radiológicos:

-Neuropatía distiroidea (ND): es la complicación más seria y afecta aproximadamente al 4-8% de pacientes con OT. (13)

La causa más ampliamente aceptada es la compresión del nervio óptico secundaria al incremento de volumen de grasa orbitaria y al engrosamiento muscular en el vértice orbitario (crowded orbital apex-syndrome) que puede observarse especialmente en la proyección coronal. Con menor frecuencia, la elongación del nervio óptico por la proptosis, también puede ser causa de neuropatía (Figura 20).

A pesar del aumento de las pruebas clínicas, la ND sigue siendo una complicación difícil de diagnosticar y con un pronóstico que mejora significativamente con una detección y tratamiento precoz. Varios estudios han demostrado que ciertos parámetros valorables mediante la TC aumentan la sospecha de ND, y esta técnica es la modalidad de elección más frecuente en pacientes con OT debido a su capacidad para visualizar huesos y tejidos blandos en la órbita.

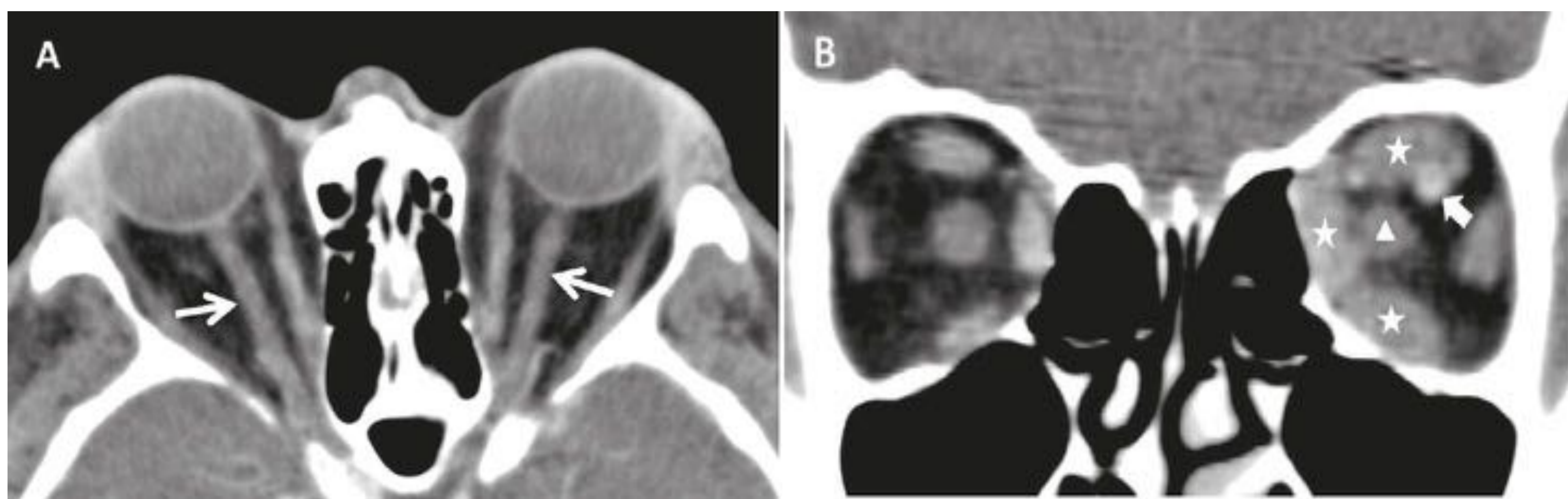


Figura 20: (A) TC axial de órbita sin contraste de un paciente con orbitopatía tiroidea. Proptosis bilateral secundaria a un aumento de volumen de la grasa orbitaria, que condiciona un marcado estiramiento bilateral de los nervios ópticos (flechas). (B) TC coronal de órbita con contraste de otro paciente con orbitopatía tiroidea y proptosis unilateral izquierda. Asimetría de calibre de ambas venas oftálmicas superiores, aumentada en el lado izquierdo, como signo de congestión (flecha). Marcado engrosamiento de los vientres musculares del recto inferior, medio y superior izquierdos (asterisco) que ocasionan una compresión del nervio óptico (punta de flecha) en el vértice orbitario, en el contexto de una neuropatía distiroidea.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Tomografía computarizada (TC):

La TC proporciona una imagen precisa del ápex orbitario, especialmente de las estructuras óseas. Con esta técnica se puede evaluar la relación entre la ND y la severidad del engrosamiento de los músculos extraoculares mediante la aplicación de la escala de Nugent, el índice muscular de Barret y la evaluación de la presencia del prolapso de la grasa orbitaria a través de la fisura orbitaria superior mayor de 2 mm. (14)(15)(16)

-Escala de Nugent: es una escala de calificación basada en los hallazgos de imágenes coronales para evaluar el grado de borramiento de la grasa que rodea al nervio óptico, debido al engrosamiento de los músculos extraoculares en el ápex. (Figura 21) Tabla 3.

Borramiento de la grasa perineural	Compresión apical del nervio óptico
No borramiento	Grado 0
Borramiento <25%	Grado 1
Borramiento 25-50%	Grado 2
Borramiento > 50%	Grado 3

Tabla 3: Escala de Nugent

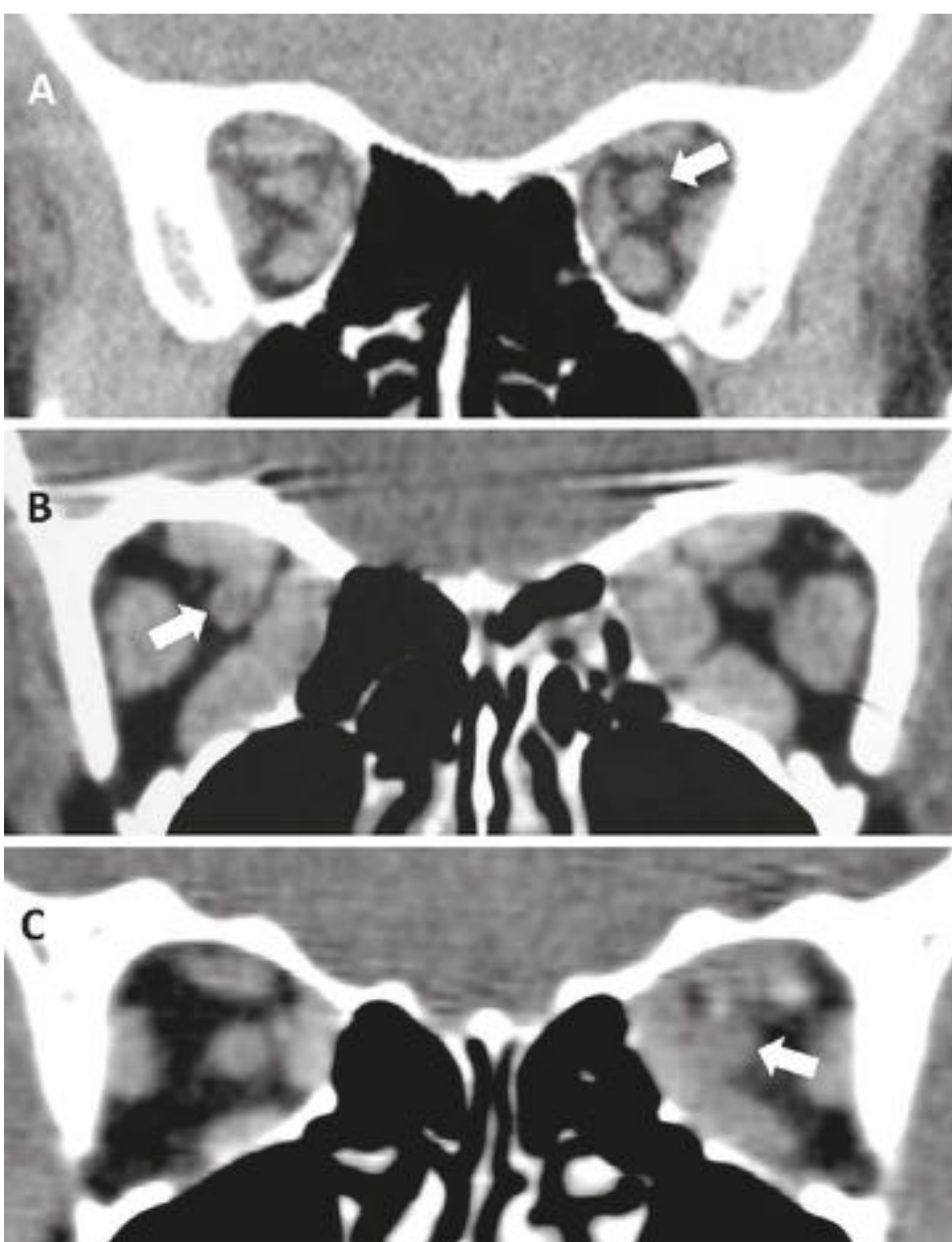


Figura 21: Escala de Nugent. Valoración de la compresión del nervio óptico por los músculos extraoculares en el ápex orbitario. TC coronal de órbita sin contraste, de tres pacientes con orbitopatía tiroidea en los que se observa un engrosamiento de la musculatura extrínseca. (A) No se identifica borramiento de la grasa perineural en ninguna de las órbitas (grado 0 de la puntuación de Nugent) (flecha). (B) Borramiento de la grasa perineural de hasta un 25% de su circunferencia en la órbita derecha (grado 1 de la puntuación de Nugent) (flecha). (C) Borramiento de la grasa perineural en la órbita izquierda de entre un 25-50% (grado 2 de la puntuación de Nugent) (flecha).
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Tomografía computarizada (TC):

- **Índice muscular según el método de Barret:** es un método que correlaciona el grado de engrosamiento de los músculos extraoculares con el desarrollo de ND. Las medidas se obtienen a partir de una proyección coronal, calculando el porcentaje de los diámetros horizontal y vertical de la órbita ocupados por los músculos extraoculares. El mayor de estos dos valores se toma como índice muscular final. (17) (Figura 22)



Figura 22: Método Barret para calcular el índice muscular. TC coronal de órbita sin contraste de un paciente con orbitopatía tiroidea. El índice vertical se calcula sumando los diámetros verticales de los rectos superior e inferior (A y B) y dividiendo el resultado obtenido por la altura de la órbita (C). El índice horizontal se calcula dividiendo la suma de los diámetros horizontales de los rectos medial y lateral (D y E) y dividiendo el resultado entre el diámetro horizontal de la órbita (F). El mayor de estos dos valores se toma como índice muscular final.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

Estudios previos han evaluado los hallazgos radiológicos asociados con ND con diferentes resultados. Todos parecen coincidir en que los principales hallazgos cuantificables en la TC que pueden hacer sospechar una ND son el grado de compresión del nervio óptico en el ápex, (grado 3) y el aumento del índice de diámetro muscular, especialmente del recto medial. (18)(19)(20)(21)

Prolapso de la grasa orbitaria a través de la fisura orbitaria superior mayor de 2 mm
Borramiento de la grasa perineural (Escala de Nugent)
Incremento del índice muscular (Método de Barret)
Disminución del ángulo de la pared orbitaria medial
Evaluación de la geometría y del volumen orbitario
Aumento de tamaño del recto medial.
Ausencia de hipodensidades en los músculos rectos, (más frecuentes en fase inactiva)

Tabla 4: Hallazgos cuantitativos predictores de neuropatía distiroidea.

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Tomografía computarizada (TC):

Hallazgos radiológicos predictores de ND	Prolapso de la grasa en la fisura orbitaria	Compresión apical grado 3	Índice diámetro muscular	Geometría orbitaria
Birchal y col	Sí	Sí	Sí	-
Giaconi y col	Sí	Sí	Sí	-
Weiss y col (2011)	-	Sí (a m)	Sí (a u)	-
Chan y col	No	Sí (a u)	Sí (a m)	Sí (a m)
Weiss y col (2012)	-		Sí (a u) RM (a m)	No

Tabla 5: Hallazgos en TC predictores de neuropatía distiroidea (ND) según distintos estudios. (a m: análisis multivariante, a u: análisis univariante, RM: recto medial).

-Valoración de la actividad de la orbitopatía tiroidea mediante TC:

La evaluación objetiva del grado de actividad inflamatoria es esencial para determinar el momento y el tipo de tratamiento que un paciente necesita.

El clinical activity score (CAS) es la escala más utilizada, pero está sujeta a cierta subjetividad clínica y a la cooperación del paciente. Una puntuación de 3 o superior, indica una OT activa. Tabla 7.

1. Dolor retrobulbar espontáneo.
2. Dolor en la supra o infraducción.
3. Enrojecimiento palpebral.
4. Hiperemia conjuntival.
5. Edema palpebral.
6. Edema de la carúncula.
7. Quemosis conjuntival.

Tabla 6: Clinical activity score (CAS)

Los avances técnicos en el análisis de las imágenes en 3D del TC han mejorado la precisión de la medida cuantitativa de la grasa orbitaria, los músculos extraoculares y la glándula lagrimal. Varios estudios han explorado la relación entre la medida cuantitativa del volumen de los tejidos orbitarios en el análisis de las imágenes de TC y las características clínicas de los pacientes con orbitopatía tiroidea.

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Valoración de la actividad de la orbitopatía tiroidea mediante TC:

Existen modelos de regresión que incorporan la medida del volumen total de los músculos extraoculares y de la glándula lagrimal por un lado y, la medida de la densidad de la grasa orbitaria y de la glándula lagrimal por otro, que pueden predecir la actividad inflamatoria en pacientes con OT con una exactitud de un 84,5%. (22)

En pacientes con OT activa, la densidad de la grasa orbitaria es mayor y la de la glándula lagrimal menor (Figura 23). Existe también una correlación directa entre la inflamación y un mayor volumen de los músculos extraoculares y de la glándula lagrimal. Tabla 7

Según otro estudio es posible utilizar la atenuación de los rayos X en unidades Hounsfield (HUs) (23). La escala HS es un valor de densidad de un tejido específico, proporcional a sus coeficiente de absorción de rayos X y puede usarse como un marcador sensible de actividad inflamatoria.

Aumento de **volumen**:

- Músculos extraoculares
- Glándula lagrimal
- Grasa intra y extraorbitaria

Cambios en la **densidad** de las partes blandas orbitarias:

- ↑ Grasa extraorbitaria
- ↓ Glándula lagrimal

Tabla 7: Parámetros predictores de la actividad inflamatoria en orbitopatía tiroidea valorables mediante TC.

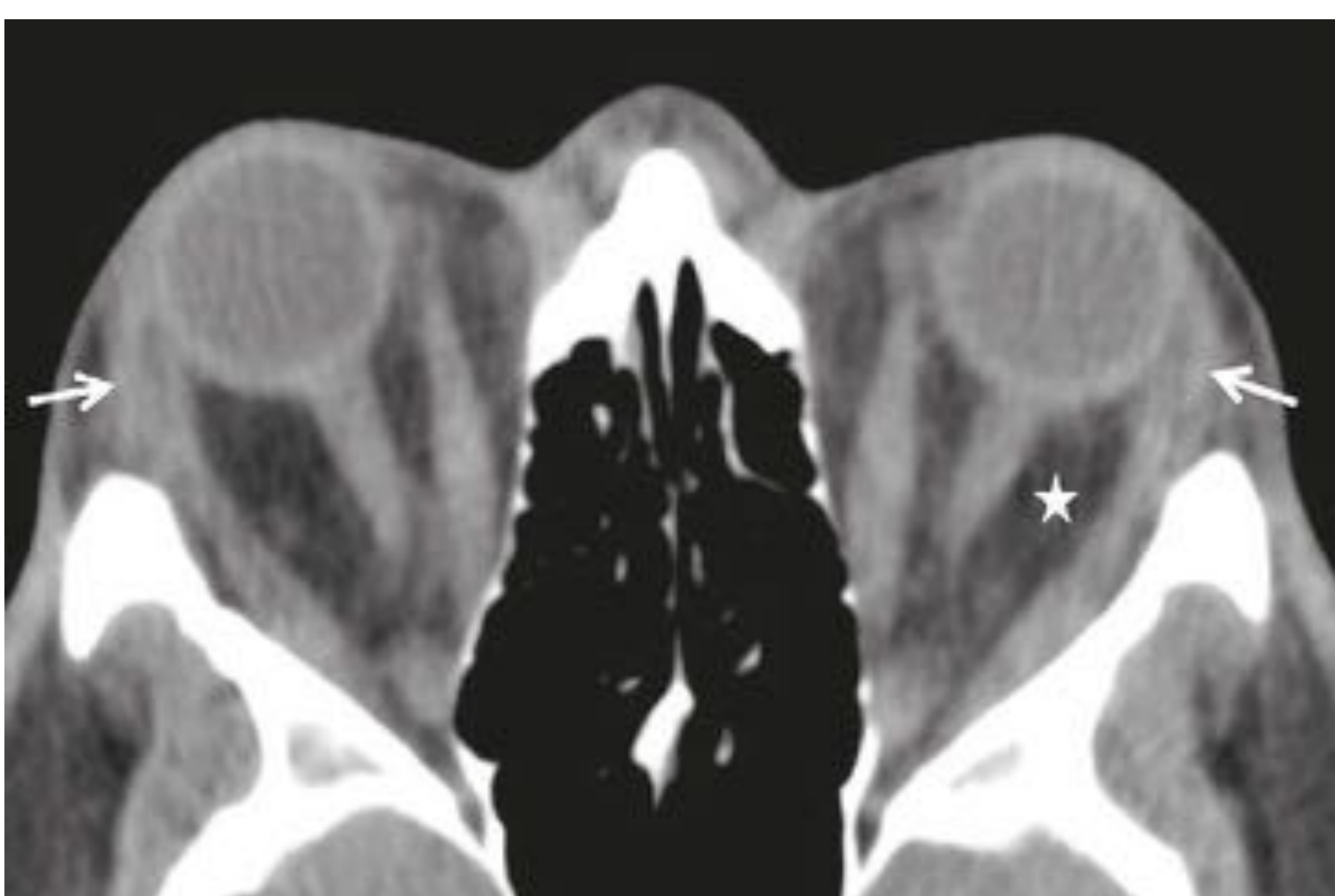


Figura 23: Valoración de la actividad de la orbitopatía tiroidea mediante TC. TC axial de órbita sin contraste de una paciente con orbitopatía de Graves. Proptosis bilateral severa secundaria a un marcado aumento del volumen de la grasa orbitaria y, en menor medida, a un leve engrosamiento de la musculatura extraocular. Desplazamiento anterior del septo orbitario con prolapso de la glándula lagrimal en ambas órbitas (flechas). Aumento tenue de la atenuación de la grasa retrobulbar izquierda (asterisco), que le confiere un aspecto sucio en comparación con la del lado contralateral, como signo de actividad.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Resonancia magnética (RM):

La RM es más eficiente que la TC en la evaluación de los cambios en los tejidos blandos orbitarios.

-Protocolo de estudio:

-Secuencias potenciadas en T1 y T2 con supresión grasa (STIR, TIRM) en los planos axial, coronal (perpendicular al eje del nervio óptico) y sagital, con cortes de 3 mm. Las secuencias STIR suprimen la señal grasa y permiten una evaluación más adecuada de los tejidos patológicos.

-Medida del tiempo de relajación (TR) en T2 de los músculos aumentados de tamaño (24). Este cálculo se realiza calculando el valor medio T2, medido con un ROI (del inglés, region of interest) en el músculo más afectado, obtenido en una secuencia utilizando múltiples TE (TE 20-400 ms) y un TR prolongado (TR>3000 ms). Permite obtener de manera objetiva una medida del grado de inflamación.

-Ratio de intensidad de señal (SIR) medida en el plano coronal en imágenes potenciadas en T2 con supresión grasa. Se calcula comparando el TR del músculo recto más inflamado respecto al músculo temporal adyacente. Constituye una medida útil para valorar, durante el seguimiento, la respuesta al tratamiento.

-Indicaciones:

1. Sospecha clínica de ND:

LA RM es superior a la TC en la evaluación del nervio óptico. Detecta mejor el borramiento de la grasa apical secundario a la compresión del nervio óptico en el ápex y permite una mejor medida del grosor del mismo.

2. Valoración de la actividad inflamatoria:

Es la modalidad de elección para valorar los cambios de actividad inflamatoria y la respuesta al tratamiento inmunosupresor. Proporciona una evaluación cuantitativa de la actividad clínica y permite distinguir si los pacientes se encuentran en fase inflamatoria o fibrótica en base a la intensidad de señal de los músculos engrosados.

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Resonancia magnética (RM):

Hallazgos de actividad inflamatoria:

La acumulación de mucopolisacáridos en los músculos inflamados se traduce en una prolongación del T2, con el consiguiente aumento de su señal T2.

- La intensidad de señal en la secuencia STIR se relaciona directamente con el incremento del tiempo de relajación en T2, causado por el aumento del contenido acuoso en los tejidos. (Figura 24)
 - En la fase inflamatoria, la RM puede detectar edema intersticial en los músculos extraoculares (hiperintensidad de señal en T2).
 - Esta hiperintensidad T2 se asocia con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor. Según algunos estudios, existe una correlación entre el CAS y la intensidad de señal en T2 de los músculos aumentados en las secuencias STIR y TIRM. (25)(26)

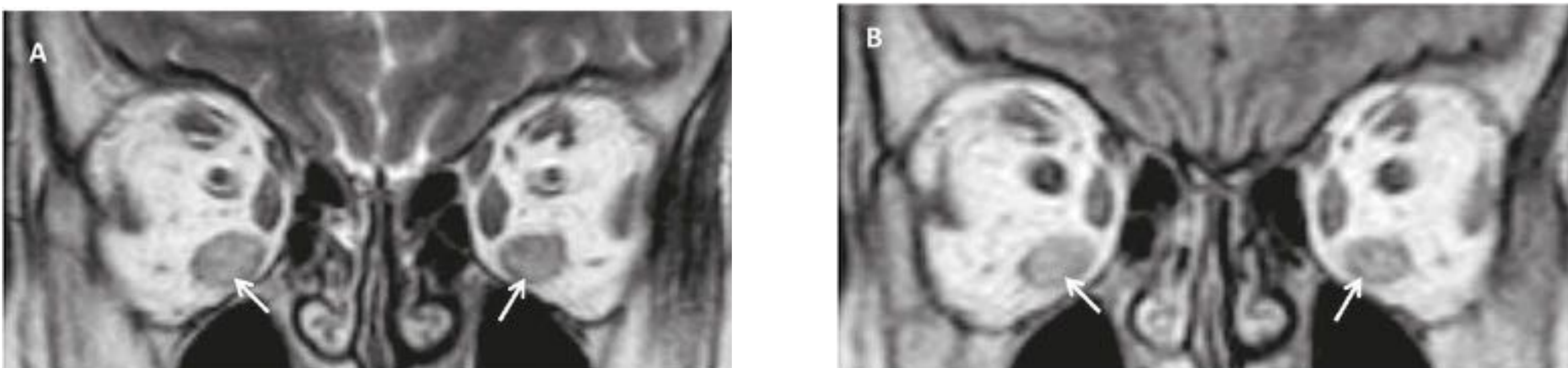


Figura 24: Valoración de la actividad de la orbitopatía tiroidea mediante RM. Imágenes de secuencias coronal T2 (A) y FLAIR (B) de una paciente con orbitopatía de Graves. Engrosamiento bilateral de los músculos rectos inferiores con elevada hiperintensidad de señal tanto en T2 como en FLAIR (flechas) en comparación con el resto de la musculatura, no afectada, sugestiva de cambios edematosos inflamatorios.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Las secuencias T1 con saturación grasa y tras la administración de gadolinio pueden mostrar un intenso realce de la señal en la fase inflamatoria aguda. (Figuras 25 y 26)

-Las imágenes potenciadas en T1 sin saturación de grasa son útiles para demostrar cambios fibróticos o degeneración grasa en fases inactivas, que no muestran realce tras la administración de contraste. La degeneración grasa se identifica como áreas de hiperintensidad de señal en T1 en el músculo infiltrado que se vuelven hipointensas en las secuencias con saturación grasa. (25)(26)

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Resonancia magnética (RM):

Hallazgos de actividad inflamatoria:

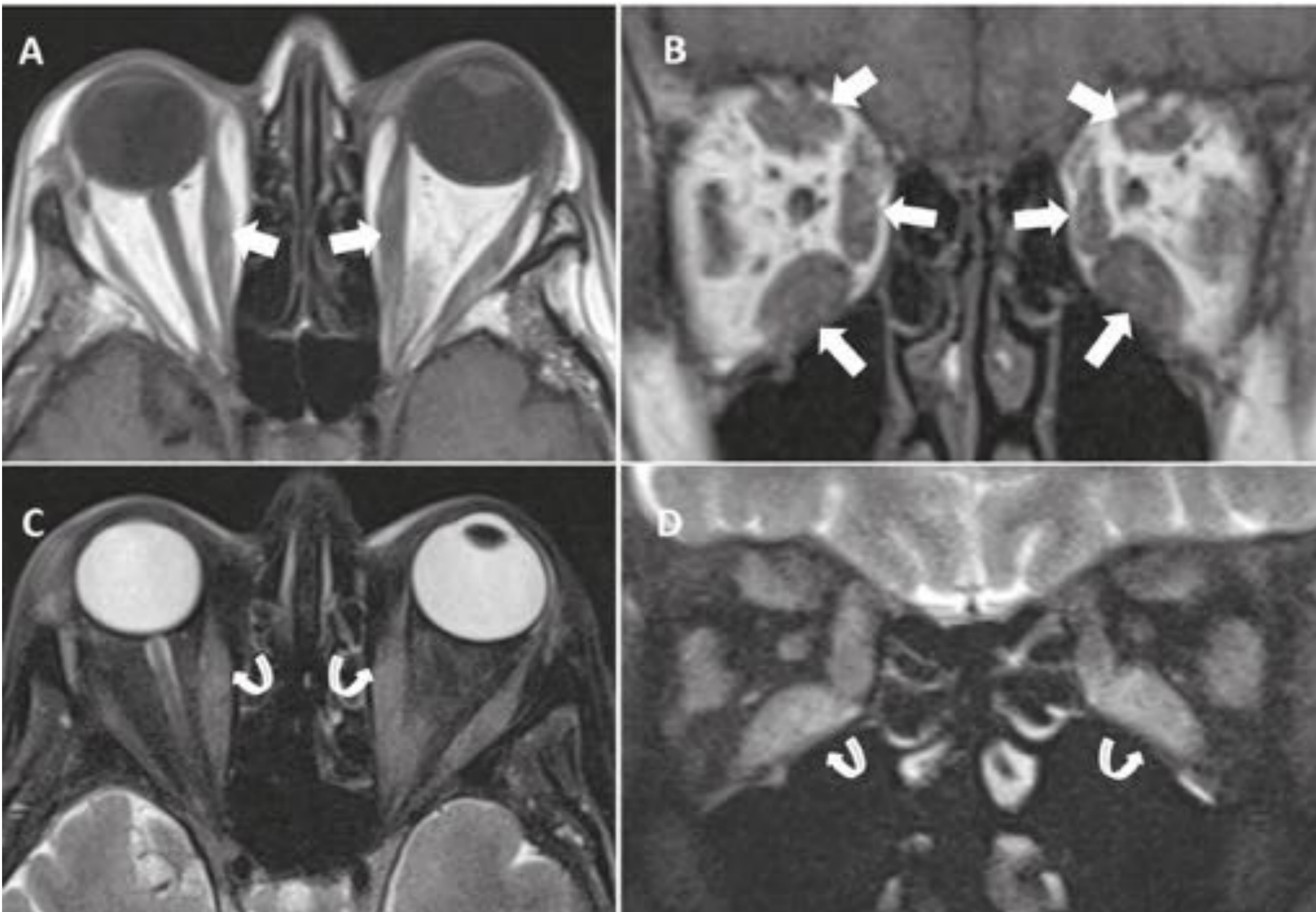


Figura 25: Valoración de la actividad de la orbitopatía tiroidea mediante RM. Imágenes de RM de un paciente con orbitopatía tiroidea, secuencias axial (A) y coronal (B) T1 sin saturación grasa y, axial (C) y coronal (D) T2 con saturación grasa. Moderado engrosamiento de la musculatura extrínseca ocular que afecta sobre todo a los músculos rectos inferiores y mediales y, en menor medida a los superiores. Los músculos afectados conservan su intensidad de señal en T1 (flechas). En T2, los músculos rectos mediales e inferiores muestran una elevada hiperseñal (flechas curvas) lo que sugiere actividad.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

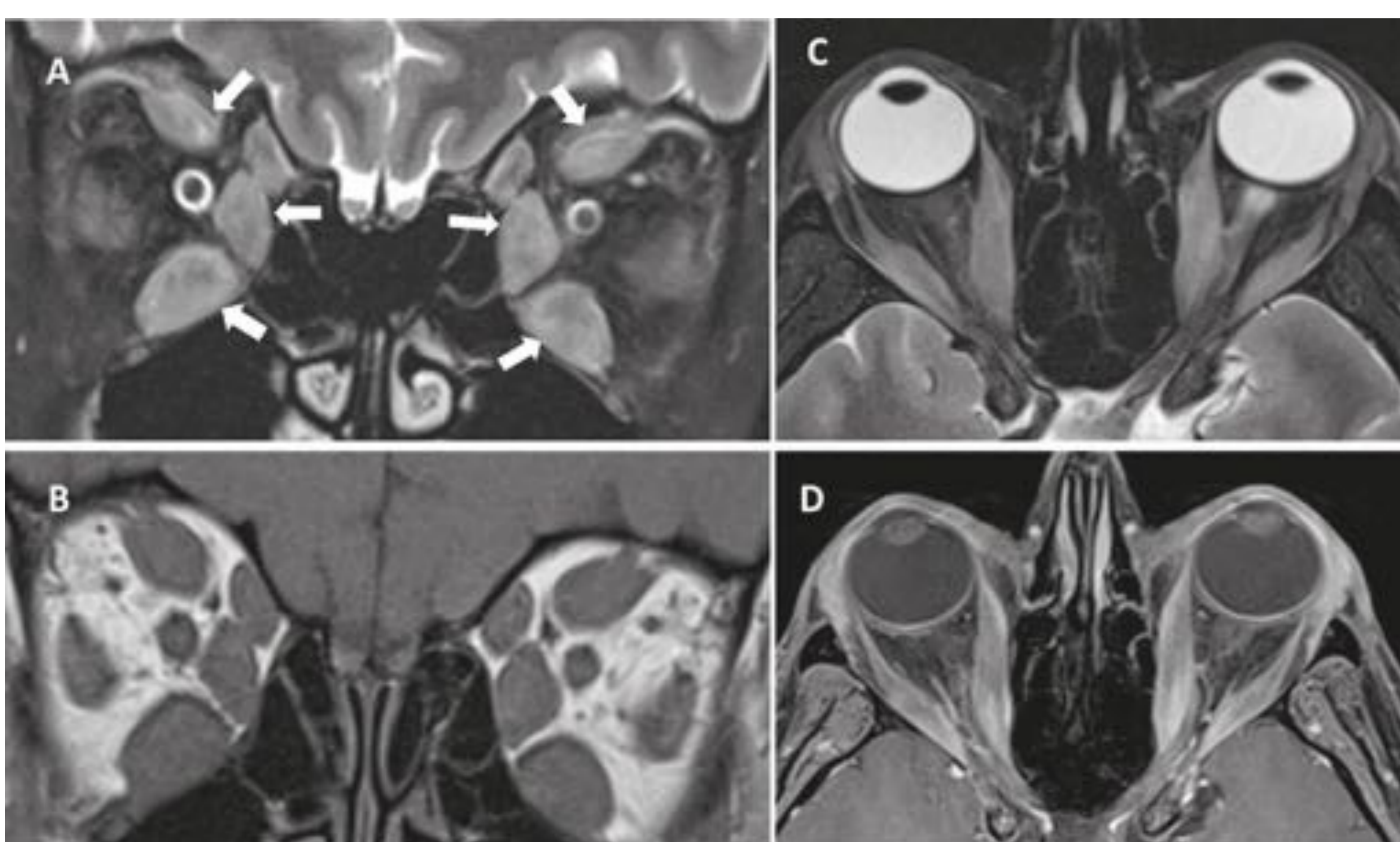


Figura 26: Valoración de la actividad de la orbitopatía tiroidea mediante RM. Imágenes de RM de un paciente con orbitopatía tiroidea, secuencias coronal T2 con supresión grasa (A), coronal T1 sin supresión grasa (B), axial T2 con supresión grasa (C) y axial T1 con supresión grasa y administración de contraste (D). Moderado engrosamiento de los músculos rectos inferiores, mediales y superiores que muestran una elevada hiperintensidad de señal en T2 (flechas) en comparación con los rectos externos respetados (A, C). Los músculos afectados conservan su intensidad de señal en secuencia T1 (B) y muestran moderada captación tras la administración de gadolinio, en relación con cambios edematosos por actividad de la enfermedad. Las técnicas de supresión grasa son especialmente útiles para la valoración de la actividad de la enfermedad (hiperintensidad de señal en T2 de la musculatura).

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Resonancia magnética (RM):

Hallazgos de actividad inflamatoria:

-Las secuencias de difusión pueden ser útiles para discriminar entre pacientes activos e inactivos en fases muy tempranas de la enfermedad:

-El daño muscular comienza antes de que pueda ser detectado clínicamente e incluso en los estudios convencionales de RM.

-Este daño se manifiesta como un incremento del valor del coeficiente de difusión de los músculos extraoculares afectados en difusión. (27)

-T2WI / STIR / TIRM*	Elevada intensidad de señal, (↑ contenido de agua = fase aguda / edematosa)
-T1WI	Foco hiperintenso (degeneración grasa muscular)
-T1WI + supresión grasa	Hipointenso
-T1WI + Gd	El realce puede estar presente
-Difusión	↑ valor del coeficiente de difusión de los músculos extraoculares afectados

Tabla 8: Hallazgos en RM. *La intensidad de señal de los músculos extraoculares engrosados en secuencias STIR y TIRM se correlacionar con una mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor y con el score de actividad clínica (CAS).

-Estudios para determinar la eficacia de las medidas cuantitativas de la glándula lagrimal con RMN 3-T.

-Aumento del diámetro trasversal axial y coronal de la glándula lagrimal en pacientes con OT en comparación con controles sanos. (28)

-El ratio de señal de intensidad (SIR) comparando el TR del músculo recto más inflamado respecto al músculo temporal adyacente. Discriminó entre pacientes con orbitopatía tiroidea activa e inactiva con una sensibilidad de un 57,7% y una especificidad de un 77,5%.

-Métodos de valoración cuantitativos:

3. Monitorización de la respuesta al tratamiento:

La respuesta al tratamiento puede valorarse midiendo el área de sección del músculo más inflamado (SI) y, el ratio de señal de intensidad (SIR). Se sabe que el área de sección del músculo calculada en las secuencias coronales STIR, es ligeramente mayor que en las imágenes comparables ponderadas en T1 (29). Los valores obtenidos, se comparan con los previos a la instauración de tratamiento.

-Ecografía:

La ecografía puede resultar de utilidad en el diagnóstico de OT. Sus principales ventajas radican en su bajo coste, la ausencia de radiación ionizante y el breve tiempo de examen.

Su principal desventaja es su alta variabilidad interobservador en lo que se refiere a la medición de los músculos. Por otro lado, la calidad de información sobre la órbita posterior y las paredes orbitarias es significativamente inferior a la que proporcionan la TC y la RM.

-Hallazgos ecográficos:

- Aumento de los tejidos periorbitarios, que presentan una ecogenicidad heterogénea con aumento de la ecogenicidad del tejido adiposo. (Figura 27)
- Engrosamiento del vientre muscular de al menos dos músculos. (30) Tabla 9

Músculo	Diámetro patológico
Recto medio	> 5,2 mm
Recto lateral	> 5,1 mm
Recto superior	> 4,8 mm
Recto inferior	> 4,4 mm
	Diferencia > 0,5 mm en el diámetro del mismo músculo en cada órbita.

Tabla 9: Diámetro patológico de los músculos extraoculares en la valoración ecográfica de la orbitopatía tiroidea.

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Ecografía:

-Hallazgos ecográficos:

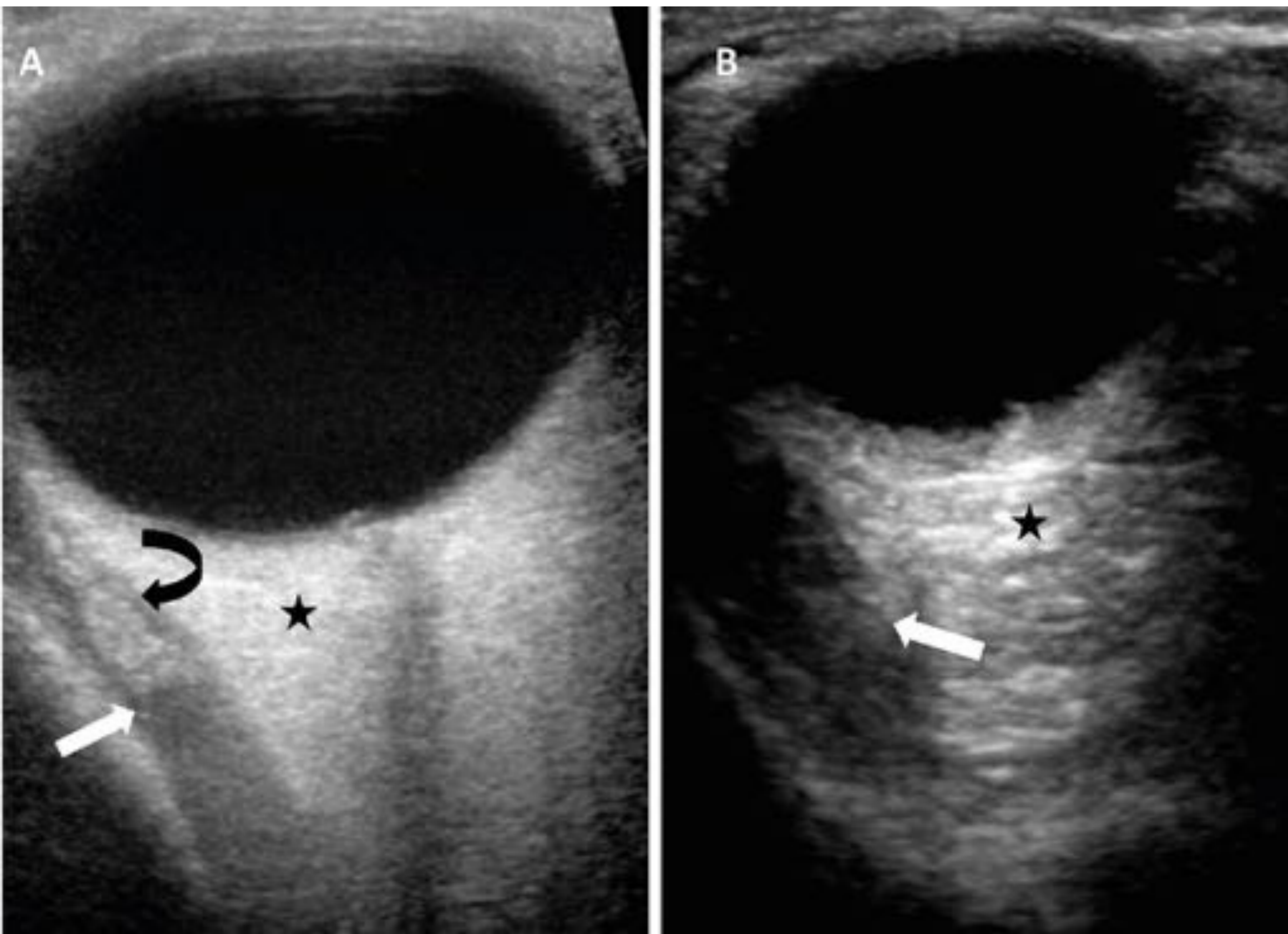


Figura 27: Hallazgos ecográficos en la orbitopatía tiroidea. Ecografía en modo B de dos pacientes con orbitopatía tiroidea, estudio transversal. (A) Aumento de volumen y ecogenicidad de la grasa retrobulbar (asterisco) y engrosamiento del músculo recto interno izquierdo (flecha) que muestra en su interior un área con aumento de la ecogenicidad sugestiva de infiltración grasa (flecha curva). (B) Aumento de la ecogenicidad de la grasa intraconal, de ecogenicidad heterogénea (asterisco) y engrosamiento del músculo recto interno izquierdo (flecha) que muestra una disminución de su ecogenicidad.

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

- Engrosamiento del espacio subaracnoideo y del nervio óptico en caso de neuropatía distiroidea. (Figura 28)



Figura 28: Hallazgos ecográficos en la orbitopatía tiroidea. Ecografía en modo B de un paciente con orbitopatía tiroidea, estudio transversal. Engrosamiento del complejo vaina-nervio óptico por aumento del espacio subaracnoideo, hallazgo más frecuente en pacientes con neuropatía distiroidea compresiva (flecha).

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Ecografía:

-Hallazgos ecográficos:

- Dilatación de la vena oftálmica superior en los casos de compresión posterior.
- Medida de la ecogenicidad de los músculos extraoculares: se ha propuesto el uso de la ecografía como método para determinar la actividad de la enfermedad.
 - Durante la fase activa, los músculos extraoculares tienen una ecogenicidad interna más baja debido al edema, mientras que en la fase crónica, los músculos tienden a mostrar una ecogenicidad heterogénea y aumentada como consecuencia de la fibrosis. (31)(32)(33)(Figura 29)

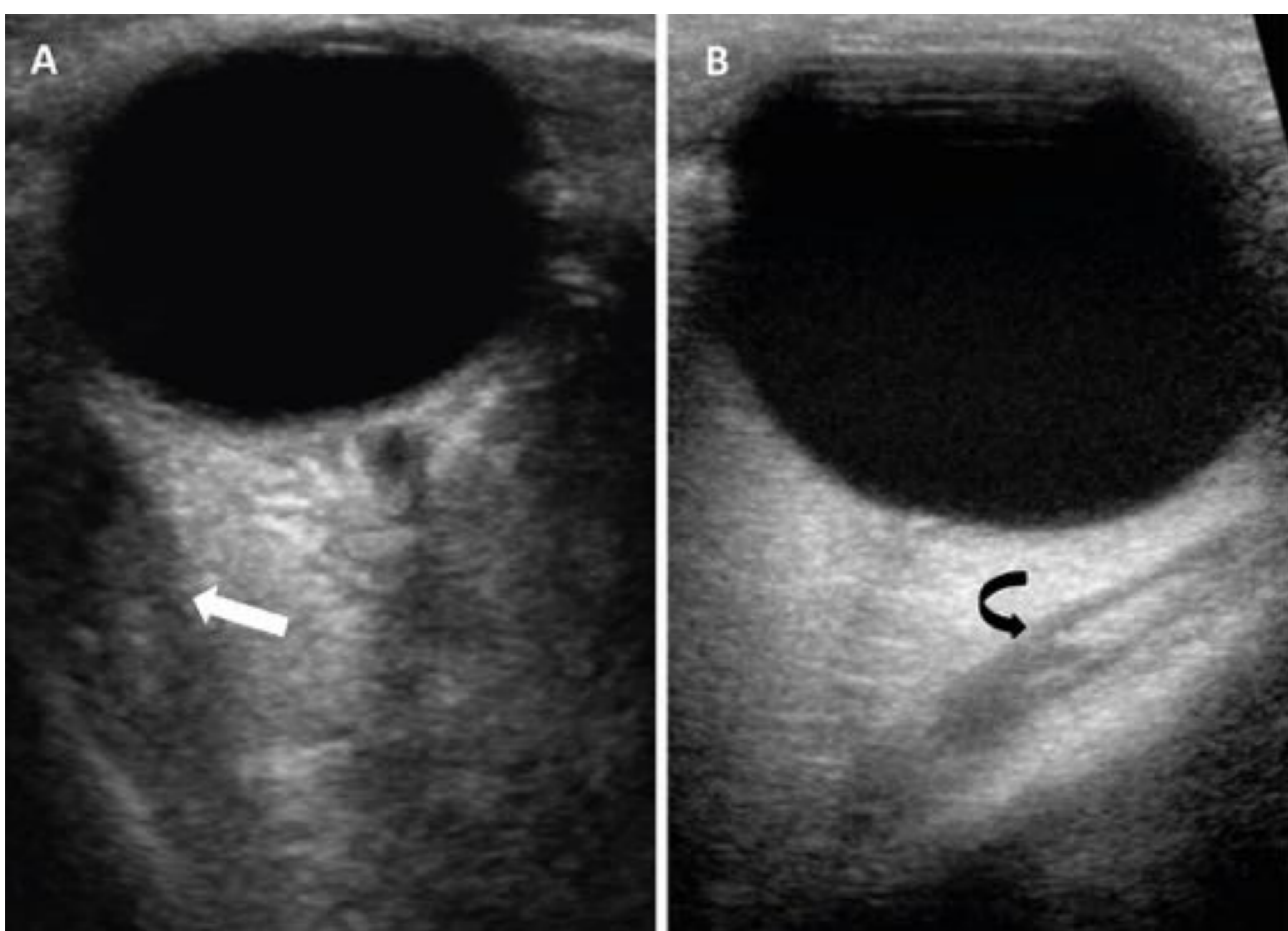


Figura 29: Hallazgos ecográficos en la oftalmopatía tiroidea. Actividad de la orbitopatía tiroidea. Ecografía en modo B de dos pacientes con orbitopatía tiroidea, estudio transversal. Durante la fase activa (A), los músculos extraoculares muestran una disminución de su ecogenicidad debido al edema (flecha), mientras que en la fase crónica (B), los músculos tienden a mostrar una ecogenicidad heterogénea y aumentada como consecuencia de la fibrosis y la infiltración grasa (flecha curva).

Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Ecografía Doppler:

-Hallazgos ecográficos:

La ecografía doppler puede detectar cambios de flujo en la vascularización orbitaria. Este flujo está alterado en pacientes con OT. (34)(35)(36)(37)

En general, la arteria oftálmica y la arteria y la vena central de la retina muestran un aumento en la velocidad del flujo sanguíneo, mientras que se observa una reducción en la velocidad del flujo de la vena oftálmica superior, (debido a estasis venosa).

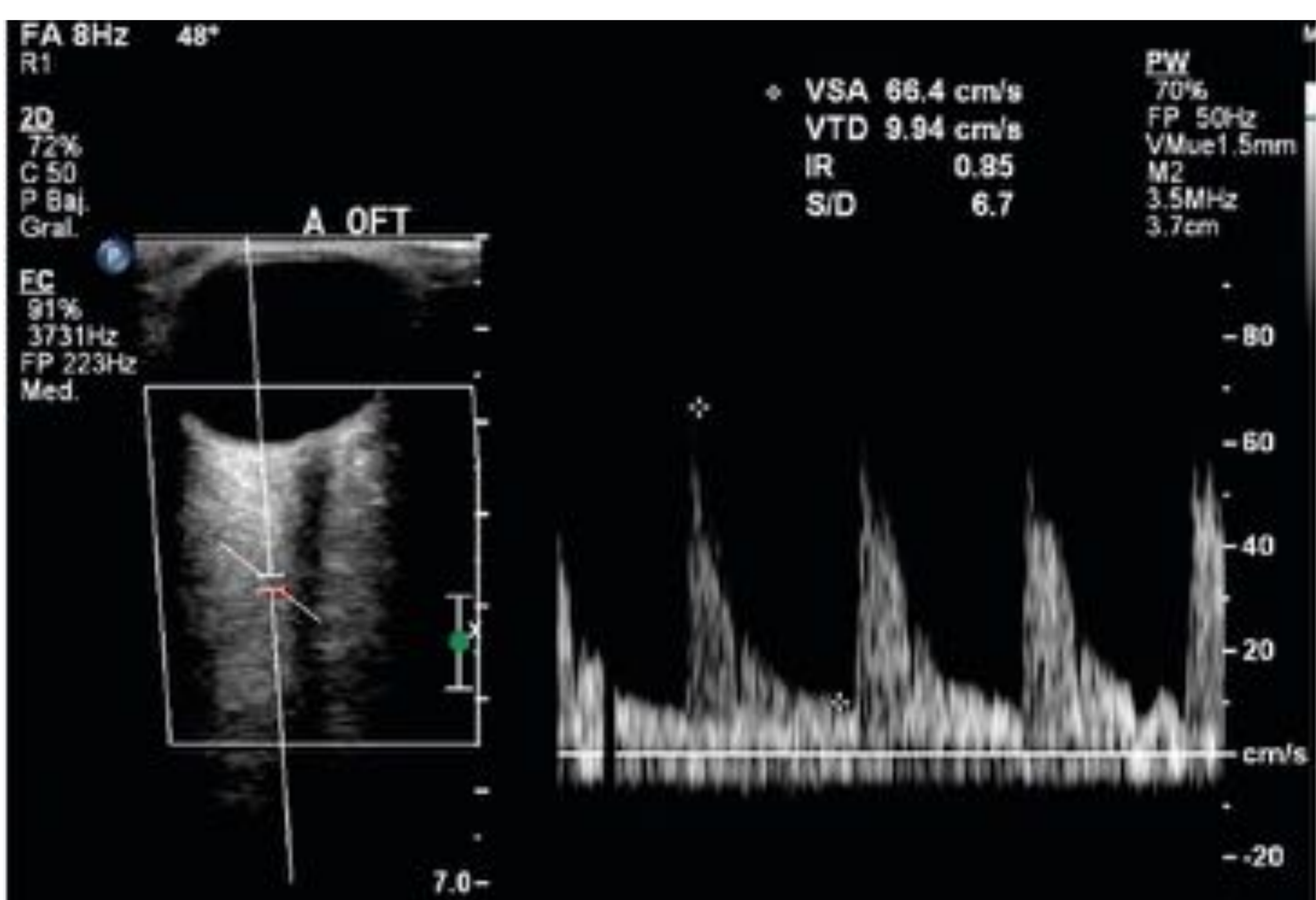


Figura 30: Hallazgos ecográficos en la orbitopatía tiroidea . Ecografía Doppler color y espectro velocimétrico en la Arteria Oftálmica de una paciente con orbitopatía de Graves en fase de actividad. En la parte derecha de la figura se muestra el espectro velocimétrico obtenido simultáneamente con el estudio Doppler color en la arteria oftálmica, identificándose ondas arteriales con velocidades picosistólicas aumentadas, de hasta 66,4 cm/s (VSA).
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

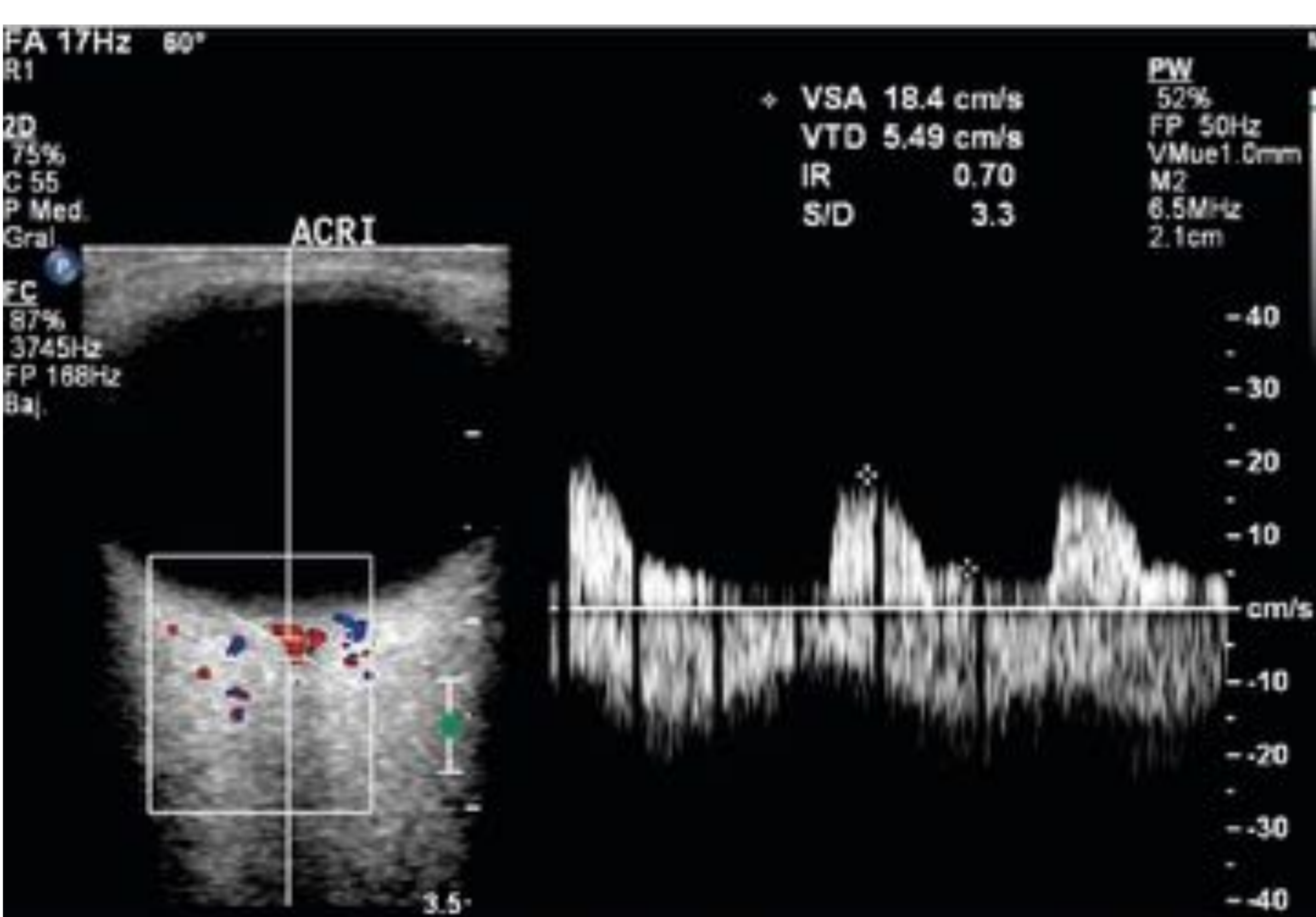


Figura 31: Hallazgos ecográficos en la orbitopatía tiroidea. Ecografía Doppler color y espectro velocimétrico en la Arteria central de la retina (ACR) de la misma paciente de la figura 30 con una orbitopatía de Graves en fase de actividad. En la parte derecha de la figura se muestra el espectro velocimétrico obtenido en la ACR. En este caso, el espectro velocimétrico obtenido en la ACR izquierda muestra una onda arterial con velocidades picosistólicas (VSA) dentro de los parámetros normales.
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

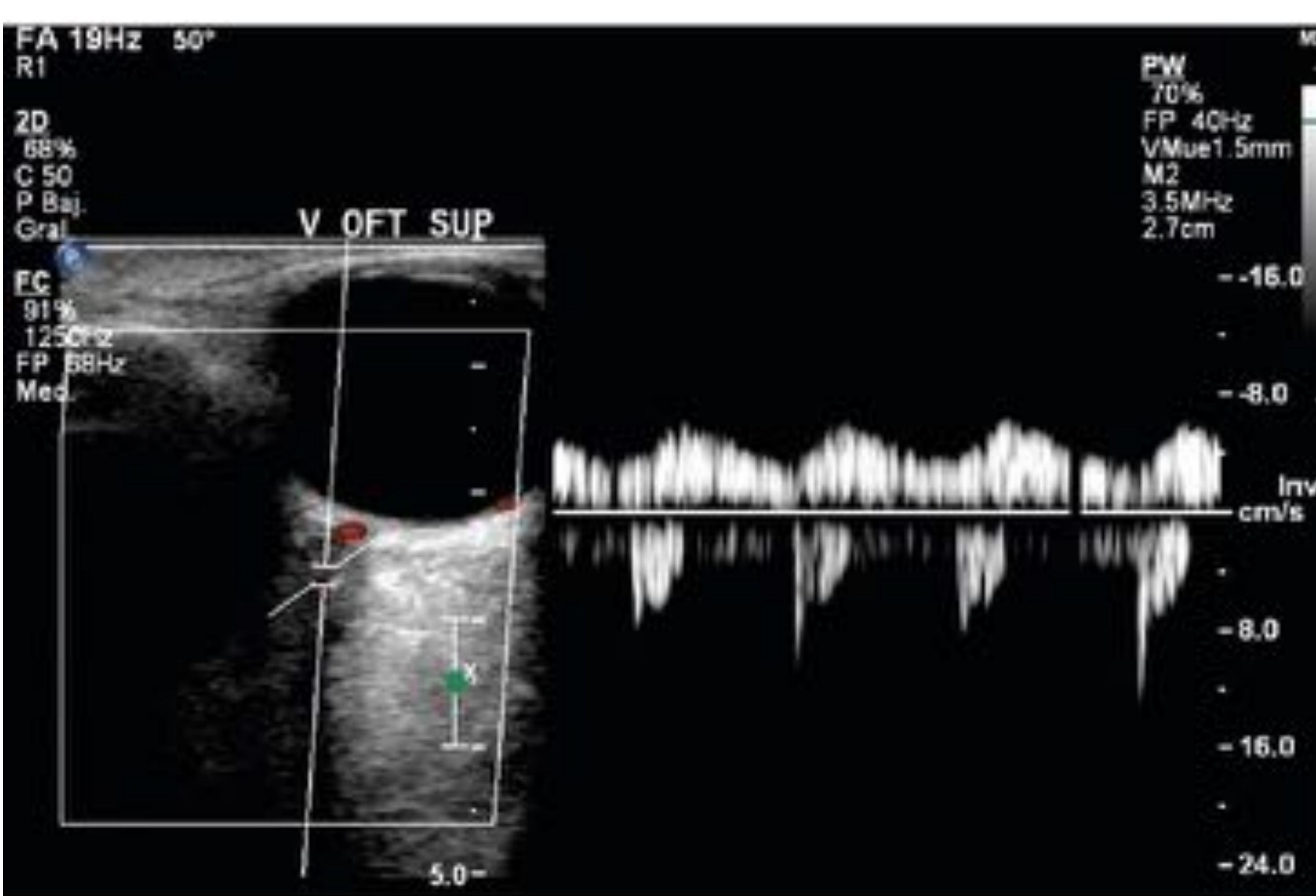


Figura 32: Hallazgos ecográficos en la orbitopatía tiroidea. Ecografía Doppler color y espectro velocimétrico en la Vena oftálmica superior de la misma paciente de la figura 30 y 31 con una orbitopatía de Graves en fase de actividad. El espectro velocimétrico muestra velocidades de flujo disminuidas en la vena oftálmica, probablemente relacionado con el edema y la congestión venosa orbitaria.
Referencia: Hospital Universitario La Paz, Madrid

-Métodos de valoración cuantitativos:

-Ecografía Doppler:

-Hallazgos ecográficos:

Ecografía modo B

Engrosamiento del vientre muscular

Engrosamiento del espacio subaracnoideo y del nervio óptico en caso de ND

Medida de la ecogenicidad de los músculos extraoculares:

- Fase aguda: ecogenicidad más baja (edema)
- Fase inactiva: aumentada y heterogénea (fibrosis)

Dilatación de la vena oftálmica superior en los casos de compresión posterior.

Aumento de los tejidos periorbitarios

Ecografía Doppler color (fase activa)

Vena oftálmica superior:

- ↓ de la velocidad de flujo
- Flujo inverso / ausente (factor de riesgo de DN)

Arteria oftálmica:

- ↑ de la velocidad picosistólica
- ↑ de la velocidad telediastólica
- ↓valores IR

Arteria central de la retina:

- ↑ de la velocidad picosistólica
- ↑valores IR

Tabla 10: Hallazgos ecográficos en la orbitopatía tiroidea (OT).

Imagen Doppler de los vasos orbitarios en la evaluación de la actividad y severidad de la OT.

IR: índice de resistencia

-Conclusiones:

- Las pruebas de imagen no siempre son necesarias en la orbitopatía tiroidea.
- Tanto en TC como en RM se pueden identificar hallazgos característicos que sugieren fuertemente el diagnóstico de orbitopatía de Graves.
- Si existen dudas en el diagnóstico o se va a realizar una descompresión orbitaria, la técnica de elección será la TC.
- Si existen dudas sobre la actividad de la enfermedad, sospecha de neuropatía distiroidea y para monitorizar la respuesta al tratamiento la técnica de elección es la RM. La RM con secuencias de difusión puede ser útil para detectar actividad en fases muy precoces de la enfermedad.
- La ecografía sigue resultando de utilidad cuando no se dispone o no es posible realizar las técnicas anteriores.
- El estudio de un paciente con orbitopatía tiroidea debe incluir métodos cuantitativos objetivos que permitan valorar la afectación orbitaria, el grado de actividad y la respuesta al tratamiento.

Bibliografía

1. Kendall-Taylor P, Perros P. Clinical presentation of thyroid associated orbitopathy. *Thyroid*. 1998; 8: 427-8.
2. Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex. *Arch Ophthalmol*. 1993 Feb; 111(2): 197-201.
3. Mann K. Risk of smoking in thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107 Suppl 5: S164-7.
4. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2007; 21(9): 135-45.
5. Karlsson F, Westermarck K, Dahlberg PA, Janson R, Enoksson P. Ophthalmopathy and thyroid stimulation. *Lancet*. 1989; 2: 691.
6. Rootman JR, ed. *Diseases of the Orbit: A Multidisciplinary Approach*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
7. Khon J J, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol* 2016, 100: 142-50.
8. Farrell-Muller, Kahaly, GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26 (2012) 259-271.
9. Kirsch E, Hammer B, Arx G. Grave's orbitopathy: current imaging procedures. *Swiss Med WKLY* 2009; 139 (43-44): 618-623.
10. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, et al. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990; 177: 675-82.
11. Kirsch E, Von Arx G, Hammer B. Imaging in Grave's orbitopathy. *Orbit* 2009; 28(4): 219-25.
12. Rothfus WE, Curtin HD. Extraocular muscle enlargement: a CT review. *Radiology*. 1984 Jun; 151(3): 677-81.
13. Goncalves ACP, Gebrim MMSE, Monteiro MLR. Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy. *CLINICS* 2012; 67(11): 1327-1334.
14. Birchall D, Goodall KL, Noble JL, Jackson A. Graves ophthalmopathy: intracranial fat prolapse on CT images as an indicator of optic nerve compression. *Radiology* 1996; 200(1): 123-27.
15. Giaconi JA, Kazim M, Rho T, Pfaff C. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2002; 18(3): 177-82.
16. Nugent RA, Belkin RI, Neigel JM, et al. Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings. *Radiology* 1990; 177: 675-82.
17. Weiss E, Heran Manraj KS, Jhamb A, Chan AK, Chiu JP, Hurley MC, Rootman J. Clinical and Soft-Tissue Computed Tomographic Predictors of Dysthyroid Optic Neuropathy. Refinement of the Constellation of Findings at Presentations. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129(10): 1332-1336.
18. Chan LL, Tan HE, Fook-Chong S, Teo TH, Lim LH, Seah LL. Graves ophthalmopathy: the bony orbit in optic neuropathy, its apical angular capacity, and impact on prediction of risk. *Am J Neuroradiol*. 2009; 30(3): 597-602.

Bibliografía

19. Goncalves ACP, Silva LN, Gebrin EMMS, Matayoshi L, Ribeiro Monteiro MLR. Predicting dysthyroid optic neuropathy using computed tomography. Volumetric analyses of orbital structures. *Clinics* 2012; 67(8): 891-896.
20. Goncalves ACP, Silva LN, Gebrim EMMS, Monteiro MLR. Quantification of Orbital Apex Crowding for Screening of Dysthyroid Optic Neuropathy Using Multidetector CT. *Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1602-07.
21. Weiss E, Heran Manraj KS, Jhamb A, Chan AK, Chiu JP et al. Quantitative computed tomographic predictors of compressive optic neuropathy in patients with thyroid orbitopathy. A volumetric analysis. *Ophthalmology* 2012; 119(10): 2174-78.
22. Byun JS, Monn NJ, Lee KK. Quantitative analysis of orbital soft tissues on computed tomography to assess the activity of thyroid-associated orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016.
23. Regensburg NI, Wiersinga WM, Berendschot TT, Seed P, Mourits MP. Densities of orbital fat and extraocular muscles in Graves orbitopathy patients and controls. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011; 27(4): 236-40.
24. Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M et al. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2002; 12: 223-227.
25. Kirsch EC, Kaim AH, De Oliveira MG, Von Arx G. Correlation of signal intensity ratio on orbital MRI-TIRM and clinical activity score as a possible predictor of therapy response in Graves' orbitopathy—a pilot study at 1.5 T. *Neuroradiology*. 2010; 52(2): 91-7.
26. Cakirer S, Cakirer D, Basak M, Durmaz S, Altuntas Y, Yigit U. Evaluation of extraocular muscles in the edematous phase of Graves ophthalmopathy on contrast-enhanced fat-suppressed magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2004; 28(1): 80-6.
27. Abdel Razek AK, El-Hadidy M, Moawad ME, Nader El-Metwaly N and El-Said AA. Performance of apparent diffusion coefficient of medial and lateral rectus muscles in Graves' orbitopathy. *The Neuroradiology Journal* 2017; 30(3) 230-234.
28. Hu H, Xu X-Q, Wu F-Y, Chen H-H, Su G-Y, Shen J, Hong XN, Shi H-B. Diagnosis and stage of Graves' ophthalmopathy: efficacy of quantitative measurements of the lacrimal gland based on 3-T magnetic resonance imaging. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016; 12: 725-729.
29. Tortora F, Prudente M, Cirillo M, Elefante A, Belfiore MP, Romano F, Cappabianca S, Carella and Cirillo S. Diagnostic accuracy of short-time inversion recovery sequence in Graves' ophthalmopathy before and after prednisone treatment. *Neuroradiology* 2014; 56: 353-361.
30. Mc Nutt LC, Kaeferin SL and Ossoin KC. Echographic measurement of extraocular muscles. In D White and R E Brown (Eds) *Ultrasound in Medicine Vol 3^a* Plenum Press, New York 1977, pp: 927-32.
31. Prummel MF, Suttorp-Schulten MS, Wiersinga WM, Verbeek AM, Mourits MP, Koornneef L. A new ultrasonographic method to detect disease activity and predict response to immunosuppressive treatment in Graves ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 1993; 100(4): 556-61.
32. Vlainich AR, Romaldini JH, Pedro AB, Farah CS, Sinisgalli CA, Jr. Ultrasonography compared to magnetic resonance imaging in thyroid-associated Graves' ophthalmopathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011.
33. Fledelius HC, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Ultrasonically measured horizontal eye muscle thickness in thyroid-associated orbitopathy: cross-sectional and longitudinal aspects in a Danish series. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 81(2): 143-50.

Bibliografía

34. Benning H, Lieb W, Kahaly G, Grehn F. Color duplex ultrasound findings in patients with endocrine orbitopathy. *Ophthalmologe*. 1994; 91(1): 20-5.
35. Somer D, Ozkan SB, Ozdemir H, Atilla S, Soylev MF, Duman S. Colour Doppler imaging of superior ophthalmic vein in thyroid-associated eye disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2002; 46(3): 341-5.
36. Alp M N, Ozgen A, Can I, Cakar P, Gunalp I. Colour Doppler imaging of the orbital vasculature in Grave's disease with computed tomographic correlation. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1027-1030.
37. Szemplinska –Walasik D, Domanska-Pauk M, Sanocka U, Szopinska- Sudol I. Doppler imaging of orbital vessels in the assesment of the activity and severity-associated orbitopathy. *Journal of Ultrasonography* 2015; 15: 388-397.