
ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Fisiopatología y Diagnóstico

Hernando Vargas-Uricoechea¹,
Carlos Hernán Sierra-Torres², Ivonne Alejandra Meza-Cabrera³

RESUMEN

Se realizó una revisión narrativa rigurosa de la literatura inglesa y en español sobre diferentes aspectos de la Enfermedad de Graves-Basedow, causa de cerca del 80% de todos los casos de hipertiroidismo. Esta patología –parte de la llamada “enfermedad tiroidea autoinmune”- se produce como consecuencia de la presencia de anticuerpos circulantes que se unen y activan al receptor de tirotropina, desencadenándose generalmente el hipertiroidismo en asociación con un estrés agudo. En este artículo describimos la metodología usada para elaborar un estado del arte del bocio difuso tóxico presente en adultos, en relación con sus antecedentes históricos, fisiopatología y diagnóstico, tanto semiológico como imagenológico, patológico y por laboratorio. Los aspectos –tanto del manejo de hipertiroidismo como el de problemas especiales- son motivo de otra publicación.

Palabras clave: Hipertiroidismo, bocio, TSH, oftalmopatía, dermatopatía, yodo radioactivo, tionamidas, tiroides.

¹ MD. Esp. Medicina Interna/Endocrinología, MSc (Epidemiología), Dr (Hon) Ciencias de la Salud. Doctorante en Ciencias Biomédicas. Profesor asistente, Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán-Cauca.

² PhD (ciencias biomédicas, Epidemiología Molecular). Profesor Titular. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán-Cauca

³ MD. Esp. Anatomía Patológica, Profesora Departamento de Patología. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán-Cauca

PHYSIOPATHOLOGY AND DIAGNOSIS OF GRAVES-BASEDOW'S HYPERTHYROIDISM

ABSTRACT

A strict narrative review of english and spanish literature on different aspects concerning Graves-Basedow's Disease –cause of about 80% of cases of hyperthyroidism- was carried out. This is one of the pathologies seen in the so-called “autoimmune thyroid disease”, it is associated with presence of thyrotropin-receptor antibodies and is usually triggered by an acute stressful event. We describe the methodology used to structure this State-of-the Art paper of diffuse toxic goiter seen in adult patients, in relation to historical information, physiopathology and diagnosis of Graves-Basedow's Disease, either physical or by imagenology, pathology and laboratory. Management of hyperthyroidism and of some special associated problems is matter of discussion in another publication.

Key words: Hyperthyroidism, goiter, TSH, ophthalmopathy, dermopathy, radioactive iodine, thyonamides, thyroid.

INTRODUCCIÓN

El bocio difuso tóxico –a menudo asociado a exoftalmos- fue descrito por varios clínicos europeos del siglo XIX. Los epónimos más populares se refieren a la Enfermedad de von Basedow en la Europa continental o la de Graves en la literatura inglesa. Debido a que actualmente el mayor volumen de artículos está en inglés, utilizaremos de aquí en adelante el nombre de Enfermedad de Graves Basedow (EGB), causa que explica entre el 50 al 80% de todos los casos de hipertiroidismo. Esta se produce como consecuencia de la presencia de anticuerpos circulantes que se unen y activan al receptor de tirotropina (TSH). Dicha activación conlleva a hiperplasia e hipertrofia folicular, con un aumento en la producción de triyodotironina (T3) y levotiroxina (T4), las dos hormonas tiroideas. El manejo de la entidad está representado en tres grandes grupos: farmacoterapia con tionamidas, yodo radioactivo y cirugía. Este artículo se enfoca en los aspectos generales fisiopatológicos, de diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la EGB en población adulta.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática con rigor metodológico de la literatura médica especializada expuesta en la base de datos de Medline; se utilizaron y conjugaron los términos MeSH: “*Hyperthyroidism*”, “*Graves' disease*”, “*Graves'-Basedow disease*”, “*Toxic Goiter*”, con operadores lógicos “AND”, “OR” y “NOT”, junto a la característica “*also try*” y se utilizaron datos publicados en la característica “*any date*”. La búsqueda fue extendida únicamente para humanos adultos de 19 o más años, independientemente del género, escogiendo artículos en idioma inglés y español, salvo excepciones. Los artículos a revisar comprendieron ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte, meta-análisis, guías de práctica clínica y artículos de revisión de la literatura que tuviesen rigor epidemiológico. Para la literatura en idioma español se utilizó la base LILACS con los mismos criterios anteriormente mencionados; con el fin de ampliar la búsqueda, se realizó además un sobrevuelo individual en los “*journals*” universales de mayor impacto en el campo de estudio de enfermedades tiroideas. En total, la

revisión de la literatura arrojó 872 publicaciones; la revisión de los “abstracts” inicialmente permitió escoger, basado en los criterios ya establecidos y por medio de dos observadores individuales, 134 trabajos; la discrepancia entre los dos observadores fue valorada por un tercer evaluador; luego de tal proceso, se escogieron en total 119 artículos para la selección definitiva. Los primeros 64 de estos constituyen la bibliografía de la presente revisión. El tratamiento de la entidad es motivo de otra publicación basada en los restantes artículos.

RESULTADOS

La EGB afecta aproximadamente al 0,5% de la población y es la causa que explica entre el 50-80% de todos los casos de hipertiroidismo; se origina como consecuencia de la presencia de anticuerpos IgG circulantes que se unen y activan a la proteína-G acoplada del receptor de Tirotropina (TSH). Dicha activación lleva a la hiperplasia e hipertrofia folicular, que luego se traduce clínicamente en bocio, con aumento en la producción de las hormonas tiroideas Triyodotironina (T3) y Levotiroxina (T4). El espectro clínico de la enfermedad es amplio, y aunque tradicionalmente la tríada de exoftalmos, bocio y dermatopatía ha definido la EGB, un número importante de pacientes puede manifestarse con síntomas y signos aislados (taquicardia, diarrea o pérdida de peso inexplicable). Bioquímicamente, la EGB se expresa con una supresión de la TSH, con niveles de T3 y T4 usualmente elevados en el contexto de un hipertiroidismo primario clásico, aunque también se puede manifestar con TSH suprimida y con T3 y T4 normales, haciendo parte de un hipertiroidismo subclínico. Ocasionalmente el paciente tiene manifestaciones clásicas de la enfermedad (bocio difuso, exoftalmos y dermatopatía) y niveles normales de TSH, T4 y T3, aunque con una expresión clara y marcada de los anticuerpos contra el receptor de TSH, estado clínico que se

denomina “Enfermedad de Graves eutiroidea”. La oftalmopatía tiroidea en la EGB se evidencia en el 30-50% de los pacientes y su frecuencia es mayor cuando de forma intencional se busca por medio de imágenes específicas para la órbita; a través de dichas imágenes la oftalmopatía se detecta hasta en el 80% de los pacientes. La Dermopatía Tiroidea (DT) es una manifestación extra-tiroidea poco frecuente de la enfermedad, consiste en un engrosamiento localizado de la piel, usualmente en el área pretibial, por lo que es llamada con frecuencia “mixedema pretibial” aunque puede tener otros sitios de aparición. El bocio es con mucho la manifestación más frecuente de la tríada clásica, usualmente es difuso y no doloroso y su tamaño guarda una relación estrecha con la severidad de la enfermedad, incluso, puede tomarse como valor predictivo de la respuesta terapéutica a las tionamidas. El tratamiento de la enfermedad se basa en tres aspectos principales: Manejo con tionamidas, terapia con Yodo Radioactivo (I-131) y cirugía.

RESEÑA HISTÓRICA

En el Papiro de Ebers aparece información de lo que corresponde actualmente al bocio. Abulcasis –de Córdoba- hizo una descripción de la punción tiroidea, supo diferenciar el cáncer tiroideo del bocio, y parece que fue el primer cirujano en intervenir un bocio. Vara Thorbeck dice que el procedimiento se describe en “El saber médico” (libro del galeno árabe, disponible en Granada, versión en inglés): “*Se trataba de un bocio intratorácico, que fue abierto, esterilizado en su parte intratorácica y luego cauterizado para así disminuir el tamaño del bocio, sin extirpación del tiroides*” (www.seclaendosurgery.com). Laurentius también hizo una descripción en su obra “*De Mirabili Strumas Sanadi*”, publicada en París en 1609. Pero en cuanto al tema que nos ocupa, las reseñas más acertadas fueron hechas en el siglo XIX por clínicos europeos.

Enfermedad de Flajani-Parry-Graves- Basedow

Los italianos Giuseppe **Flajani** en el año 1802 (1) y Antonio Giuseppe **Testa** (2) en 1810 (que con este libro de texto citado hizo germinar la semilla de la cardiología) describieron pacientes con palpitaciones, aprehensión, temblor, nerviosismo y alteraciones sicóticas. En 1825, Caleb Hillier **Parry** hizo una reseña clásica del bocio exoftálmico (3); diez años después Robert James **Graves** publicó la que para muchos se tiene como la primera descripción precisa del mal (4). En 1840 Carl Adolph **von Basedow** dio a conocer en una revista germana un artículo titulado “Exoftalmos por hipertrofia del tejido orbitario”, donde no sólo describe sus observaciones acerca de 4 pacientes seguidos por él durante años, sino que hace planteamientos sobre una causa extraorbitaria y la conecta en los tres puntos de la triada de Merseburg (población donde el autor ejercía), es decir, exoftalmos, palpitaciones y bocio (5), similar a la descrita por Graves (4,6). La publicación del alemán se realizó sin embargo cinco años después de la de Graves. La trascendencia de los tres últimos autores mencionados había determinado que el bocio exoftálmico se identificara indistintamente como enfermedad de Parry, de Graves o de von Basedow. Aunque es bien sabido que en países de habla inglesa se utiliza generalmente el nombre de Enfermedad de Graves, en la mayoría de los países europeos se refieren a la entidad como enfermedad de von Basedow; con este último epónimo se identifica también en Alemania la dermatopatía tiroidea o mixedema pretibial. Actualmente existe poca controversia en el hecho de que Parry fue quien primero describió la enfermedad, aunque ha sido realmente poco el reconocimiento histórico que se le ha hecho; la respuesta a lo anterior puede surgir de la explicación suministrada por algunos de los biógrafos de Robert Graves, y es que éste muy hábilmente había

contratado los servicios de Armand Trousseau, un profesor muy influyente que lo dio a conocer en Francia; era el jefe del servicio de medicina en el Hotel-Dieu en París y fue un gran admirador de Graves, y citaba a menudo su trabajo en sus conferencias clínicas y en sus múltiples publicaciones. Cuando el libro de Graves fue traducido al francés, Trousseau elogió al autor y de hecho utilizó por primera vez el epónimo “Enfermedad de Graves-Basedow” (como lo enunciamos en América Latina). Trousseau tiene su propio epónimo en un signo de la tetania hipocalcémica latente, pero recordemos que fue él quien también popularizó en Europa “la Enfermedad de Addison”, ya que le puso este nombre a la entidad. Obviamente se anota que la gran mayoría de publicaciones respecto a esta enfermedad pertenece a la literatura angloamericana, lo que ha perpetuado el nombre de “Enfermedad de Graves”. De esta forma, el bocio difuso hipertiroideo de origen autoinmune debería llamarse desde un punto de vista histórico, descriptivo y en pos de la justicia como “*Enfermedad de Flajani-Parry-Graves-von Basedow*”. Otros nombres de la EGB que se describen en la literatura médica—cuando era moda usar epónimos—son entre otros, enfermedad de March, enfermedad de Parsons, enfermedad de Flajani y enfermedad de Begbie (6,7).

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la EGB puede presentarse a cualquier edad, el pico de incidencia se sitúa entre la quinta y la séptima década de la vida, la relación Mujer:Hombre es de 5-10:1. La mayoría de las series reportan una tasa de incidencia de 15 a 50 por 100.000 personas/año de seguimiento; no obstante, estudios basados en población inglesa reportan una tasa de incidencia de 80 por 100.000 mujeres/año y de 10 por 100.000 hombres/año. La prevalencia de la enfermedad en la población general es de 0,5-1,0% (8,9). En la Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición (NHANES

III) se demostró que en individuos mayores de 12 años la prevalencia general de hipertiroidismo fue de 1,3%, con una menor prevalencia en hispanos (0,7%) y una mayor para personas de raza blanca (1,4%). En el estudio "The Nurses' Health Study" la incidencia general de hipertiroidismo por EGB fue de 4,6 por 1.000 mujeres durante 12 años de seguimiento; hay pocos datos comparables de incidencia en hombres. En el estudio "Rochester Epidemiology Project" la incidencia ajustada por edad de oftalmopatía por EGB fue cinco veces más alta en mujeres de raza blanca que en hombres -16 por 100.000 pacientes/año y 2,9 por 100.000 pacientes/año, respectivamente- (10). En Estocolmo, en un estudio de cohorte realizado entre los años 2003 y 2005 se encontró que en la población con edad superior a 18 años la incidencia total de hipertiroidismo fue de 32,7/100.000 pacientes/año, de los cuales el 75% tenía EGB (11). El aumento en la ingesta de yodo se ha planteado como un factor que afecta la incidencia de EGB en la población, por ejemplo, en sitios como Japón donde la ingesta de yodo en la dieta puede ser mucho más alta que en la mayoría de los países, la incidencia puede alcanzar cifras de 200 por 100.000; además, el suplemento de yodo en la dieta en poblaciones con deficiencia leve a moderada puede aumentar el número de casos de la enfermedad. Por otra parte, se ha podido demostrar que en algunas áreas con cierto grado de deficiencia de yodo el suplemento del mismo se asocia con una disminución de hasta un 33% en la incidencia de EGB (12).

GENÉTICA Y ETIOPATOGENIA

La ocurrencia familiar de los desórdenes tiroideos autoinmunes es frecuente en individuos con EGB. por ejemplo, en aquellos con oftalmopatía por EGB el 36% tiene un familiar de primer o segundo grado afectados, bien sea por EGB o por otra Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETAI). Estudios de

cohorte en gemelos han encontrado una tasa de concordancia de 0,36 y 0,03 para Monocigotos (MZ) y dicigotos (DZ) respectivamente; es más, se ha podido establecer que el 79% de la predisposición al desarrollo de EGB se atribuye a factores genéticos, con factores medioambientales no compartidos que explican el porcentaje restante, demostrando así la importancia de la expresión genética de la enfermedad (13). Los estudios en familias y en gemelos han demostrado claramente que la EGB no es causada por un defecto en un único gen (definiéndola como una entidad poligénica), en realidad se considera que tiene un patrón complejo de herencia, producto de la interacción de múltiples genes con efectos individuales muy modestos; de hecho, la mayoría de los loci identificados confieren un bajo riesgo de enfermedad (entre 1,2 y 1,5).

Desde el punto de vista genético, los estudios intentan detectar asociaciones entre uno o más polimorfismos genéticos y la presencia de un rasgo característico. Los estudios de asociación difieren de los de ligamiento, en el que el mismo alelo (o alelos) están asociados con ese rasgo de manera similar en toda la población, mientras que los estudios de ligamiento permiten que diferentes alelos estén asociados con ese rasgo en familias diferentes.

Los análisis de asociación se basan en comparar la frecuencia de una variante en pacientes con un desenlace determinado y en controles "apareados" étnicamente; si una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de una variante es observada entre los casos y los controles entonces se concluye que dicha variante está asociada con la enfermedad o el desenlace (14,15).

El tipo más común de variabilidad genética en humanos se presenta en sitios del genoma en los que ocurren variaciones de nucleótidos individuales de un miembro a otro de la población.

Estos sitios se denominan Polimorfismos de Nucleótidos Individuales –SNPs– (16,17). Grandes progresos se han hecho en el entendimiento de los mecanismos inmunogenéticos que conllevan a la ETAI, la identificación de genes de enfermedades complejas envuelven cuatro fases: (**Fase 1:** Análisis de genes candidatos. **Fase 2:** Estudios de vínculo de genoma-total. **Fase 3:** Estudios de asociación de genoma-ampliado, y **Fase 4:** Secuencias de genoma-completo).

La aplicación de dichas tecnologías ha permitido avanzar en este aspecto, llevando a la identificación de al menos siete genes cuyas variantes se han asociado con ETAI, entre estos se encuentran: El gen del HLA-DR, genes inmuno-reguladores (CTLA-4, CD 40, PTPN-22 y CD 25) y genes específicos del tiroides –gen de la Tiroglobulina y el gen del TSHR– (18).

Gen del HLA-DR: Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), también llamadas Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA), son el producto de un conjunto de genes responsables que los linfocitos rechacen tejidos trasplantados y detecten elementos extraños. Desde hace más de 3 décadas la evidencia disponible sugiere que la región HLA (6p21) predispone a la ETAI, los alelos dentro de la región HLA clase II (genes *DRB1* y *DQA1* son los que se han asociado con mayor fuerza en EGB), también se ha encontrado una importante asociación en la región HLA clase I, *HLA-C* y *HLA-B*. Los pacientes caucásicos con EGB tienen una prevalencia incrementada del haplotipo *DRB1*03 DQA1*05* y *DQB1*02*, aunque no siempre están presentes en otros grupos étnicos; de hecho, en población Asiática se ha encontrado que el HLA-*DPB1*05:01* es el gen mayor que predispone a EGB en una sub-población de pacientes Chinos, con un OR=2,3 y un riesgo atribuible poblacional de 48%. Otras variantes de susceptibilidad con efectos

independientes incluye el *B*46:01*, *DRB1*15:02* y *16:02*, mientras que el *DRB1*12:02* y el *DQB1*03:02* confieren protección. Recientemente se ha identificado a la arginina en la posición 74 de la cadena HLA-DRb1 (DRb-Arg74) como el aminoácido DR crítico que confiere la susceptibilidad a la EGB; por otra parte, la presencia del aminoácido glutamina en la posición 74 de la cadena DRb1 confiere protección para la EGB (13,15).

CTLA-4 (Antígeno 4 Asociado al Linfocito T Citotóxico): El CTLA-4 es un atenuador de la actividad de las células T. Su homología estructural al CD28, tanto en la localización cromosómica como en la organización exón-intrón, sugiere que ambos genes provienen de un ancestro común.

La CD28 es una glicoproteína de membrana de 44 KD con una secuencia de 202 aminoácidos, cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 2. La CD28 se encuentra en el 80% de las células T de sangre periférica humana, distribuyéndose en el 95% de linfocitos T CD4 y en el 50% de los CD8, su presencia en la membrana se incrementa transitoriamente después de la activación de las células T, seguida por una disminución cuando se produce la unión con su ligando. La CD28 es la principal molécula co-estimuladora en la activación de las células T, donde cumple un amplio espectro de funciones; uno de los efectos más importantes que se observan es el incremento dramático en la producción de IL-2, 4, 5 y 13, y de otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa –TNF α –, entre otras. El CTLA-4 se expresa en células T CD4 y CD8 activadas, en niveles 10 a 100 veces menores que los correspondientes a CD28, pero se une a CD80 y CD86 con una constante de disociación 20 a 50 veces más alta (13,18). Aunque inicialmente se le atribuyó un papel semejante a la CD28 en la activación de las células T, los hallazgos experimentales más recientes le adjudican un papel regulador negativo.

Existen relaciones coordinadas entre la expresión y función de CD28 y CTLA-4; por ejemplo, la presencia en la membrana y el estímulo de CD28 son esenciales para la expresión máxima y la regulación eficiente del RNA mensajero de CTLA-4. Algunos estudios han establecido que el CTLA-4 es un gen que confiere susceptibilidad para EGB; en población China por ejemplo, los polimorfismos A49G y CT60 se asocian con un aumento en la susceptibilidad para EGB el Odds Ratio (OR) resumido para A49G fue de 1,49 –y para CT60 fue de 1,45- teniendo en cuenta la alta heterogeneidad de los estudios que han documentado esta asociación (18,19).

CD 40: De los genes de susceptibilidad identificados en EGB el CD40 es el único que se involucra en la regulación de la respuesta de las células B. La molécula de CD40 es miembro de la familia de las moléculas del receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TNF-R), el ligando fisiológico para la CD40 es la molécula CD154 (CD40L) la cual se expresa sobre la superficie de las células T ayudadoras. La unión de CD40 y CD40L genera señales que ayudan a la célula B a pasar del estado G_0 al ciclo celular, por lo que juega un papel esencial en la activación y proliferación de los linfocitos B. La molécula CD40 es una de las candidatas para EGB sobre la base de estudios de genoma-ampliado, estos han implicado la región cromosómica 20q11, denominada GD-2, como un locus de susceptibilidad. El alelo C del rs 1883832 se ha encontrado que confiere un OR= 1,6 para EGB entre población caucásica, aunque también se ha encontrado dicha asociación en población Japonesa (19,20).

Gen de la PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor-22): La PTPN22 está involucrada en la respuesta adaptativa al antígeno por medio de la defosforilación y la inactivación del receptor de células T. El gen de la PTPN22 se ha asociado con la presencia de ETAI y con otras enfermeda-

des autoinmunes, se localiza en el cromosoma 1p13, y codifica la proteína de señalización celular denominada Fosfatasa Tirosina Linfoide (FTL), la cual es una potente reguladora de la activación de células T, ésta proteína inhibe la activación de células T por medio de la unión a moléculas de transducción de señales como la Csk quinasa, la cual media la activación de células T. La asociación mejor documentada de las variantes de la PTPN22 con enfermedades autoinmunes, incluyendo la EGB es con rs2476601 (C1858T). Este polimorfismo se ha estudiado y considerado como un gen de susceptibilidad candidato para ETAI en diferentes grupos étnicos (especialmente en caucásicos). El polimorfismo PTPN22 C1858T origina un cambio en la posición 620 de una Arginina a Triptófano, lo que causa una unión eficientemente menor a la Csk quinasa; como resultado, las células T expresan alelos T que pueden ser hipersensibles y producir desórdenes autoinmunes. Sin embargo, la asociación de este polimorfismo con aumento en la susceptibilidad en ETAI ha sido variable, en parte por la heterogeneidad genética entre las poblaciones estudiadas y en parte por otros factores de confusión potenciales (13,20).

Gen del Receptor α de Interleuquina-2 (IL-2RA): Este codifica la cadena α del complejo del receptor de la IL-2 (IL-2R) que también se conoce como CD25, el cual tiene un papel central en la regulación inmune como un modulador importante de auto-tolerancia y de inmunidad. El gen de la IL-2RA se ha asociado con EGB (15,19).

Tiroglobulina (Tg): La Tg representa uno de los auto-antígenos mayores involucrados en la ETAI, los auto-anticuerpos contra la Tg (TgAb) no son específicos, y se presentan en el 80-90% de los pacientes con enfermedad de Hashimoto y en el 50-70% de los pacientes con EGB (usualmente en bajas concentraciones). La asociación de poli-

morfismos de la Tg con EGB se ha encontrado con recaída de la enfermedad después del tratamiento con anti-tiroideos; sin embargo, dichas conclusiones se basan en estudios con tamaños muestrales pequeños, los cuales no han sido uniformemente replicados (14,18).

Familia del gen similar al receptor Fc (FCRL):

Este gen codifica productos que juegan un papel fundamental en el control de señales de las células B, se ha demostrado su asociación con varias enfermedades autoinmunes. El FCRL3 es uno de los cinco genes que se expresan de manera preferencial en los linfocitos B y tienen una alta homología estructural con los receptores Fc. El FCRL3 tiene un papel inhibitorio en el proceso de señalización de las células B, lo que origina un desajuste en la tolerancia y actividad de las mismas. La asociación del SNP rs7528684 fue replicada en japoneses con EGB y Lupus Eritematoso Sistémico. La citobanda 1p21-23, en la cual la familia FCRL reside, se ha identificado como un locus candidato para el aumento en la susceptibilidad para EGB en población japonesa, llevando a considerar que el origen de la asociación es un SNP regulador en la región promotora de FCRL3. El SNP rs7522061 en el gen FCRL3 también se ha asociado con ETAI en caucásicos, y más recientemente el SNP rs3761959 y el rs7522061 también se han asociado con EGB (19,20).

Receptor de la TSH (TSHR): El TSHR y su ligando –la TSH– son reguladores claves de la actividad tiroidea; los auto-anticuerpos que estimulan el TSHR simulan la acción de la TSH, originando el estado hipertiroideo característico. El TSHR está compuesto por 10 exones que codifican a 764 aminoácidos de aproximadamente 95 kDa. Las variantes genéticas localizadas dentro del TSHR probablemente estimulan la autoinmunidad en EGB, especialmente en aquellos individuos que poseen

otros loci de riesgo autoinmune general; por lo que, las variantes genéticas dentro del TSHR influyen los cambios post-transcripcionales en el TSHR y/o la expresión génica, incrementando el riesgo que el TSHR sea un blanco inmunológico. El Anti-TSHR se encuentra en el 95-96% de los pacientes con EGB, aunque no en todas las personas que expresan al auto-anticuerpo se puede demostrar su funcionalidad (15,18).

La EGB posee un fuerte componente genético, conservando el antecedente de una historia familiar; la Colección Nacional de ADN de Enfermedades Autoinmunes Tiroideas del Reino Unido (*The AITD UK National Collection of DNA*) analizó 2.405 pacientes con EGB –2.020 mujeres y 385 hombres– y 400 pacientes británicos caucásicos con Enfermedad de Hashimoto (EH), en dicha serie, el 47,4% de las mujeres y el 40% de hombres con EGB y el 56,4% de mujeres y el 51,7% de hombres con EH reportaron una historia familiar de disfunción tiroidea. La interacción entre susceptibilidad genética y factores medioambientales es compleja y pobremente entendida; muchos de los genes identificados en conferir susceptibilidad para el inicio de la enfermedad se involucran con otras enfermedades autoinmunes, incluyendo la Diabetes Mellitus tipo 1, Artritis Reumatoide y Esclerosis múltiple. Esta aparente convergencia de susceptibilidad genética incrementa el riesgo de autoinmunidad, y cuando se combina con factores de riesgo específicos actúa como desencadenante de enfermedades autoinmunes (21).

Se han propuesto algunos factores que aumentan el riesgo de presentar EGB, entre éstos se describe el género (ya que la enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres), infecciones previas por gérmenes como *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* y *Mycoplasma arthritidis*, entre otros gérmenes. La forma como estos

agentes infecciosos pueden desencadenar una respuesta específica de auto-antígeno es motivo de controversia, aunque un número importante de mecanismos puede aducirse. Dentro de esos se describe la inducción de una respuesta inflamatoria que conlleva a la producción de citoquinas pro inflamatorias que pueden causar la sobre-expresión aberrante del CMH clase II, lo que origina como consecuencia la presentación de auto-péptidos por medio de las moléculas del CMH, que causa activación de células T antígeno-específicas. La producción de citoquinas y el desbalance en las mismas causada por la infección puede llevar a la iniciación de la respuesta autoinmune. El periodo post-parto es un factor que puede considerarse “predisponente”, aunque es claro también que la mujer gestante regula algunas expresiones genéticas y autoinmunes que tienden a activarse una vez ha finalizado el mismo; por lo que, si bien la EGB es más probable que se manifieste en el periodo post-parto que en el periodo de gestación como tal, la explicación más plausible puede ser la “atenuación” de las manifestaciones autoinmunes propias en el embarazo más que un aumento del riesgo establecido por el periodo post-parto. Por otro lado, durante el embarazo las células fetales son capaces de alcanzar la circulación materna y de alguna forma pueden infiltrar una variedad de tejidos, a este proceso se le ha denominado “microquimerismo fetal”, la infiltración de los tejidos maternos por parte de las células fetales influencia la respuesta inmune materna, aunque en un grado difícil de cuantificar; estas células fetales son candidatas válidas para explicar la modulación autoinmune de la enfermedad tiroidea, tanto en el embarazo como en el estado post-parto (22). El uso de medicamentos como la amiodarona, derivados del litio, interferón- α , anti-retrovirales, y anticuerpos monoclonales, aumentan el riesgo de desarrollar EGB. El tabaquismo es otro factor asociado a la presencia de EGB, se ha establecido como un predictor de riesgo de hipertiroidismo por

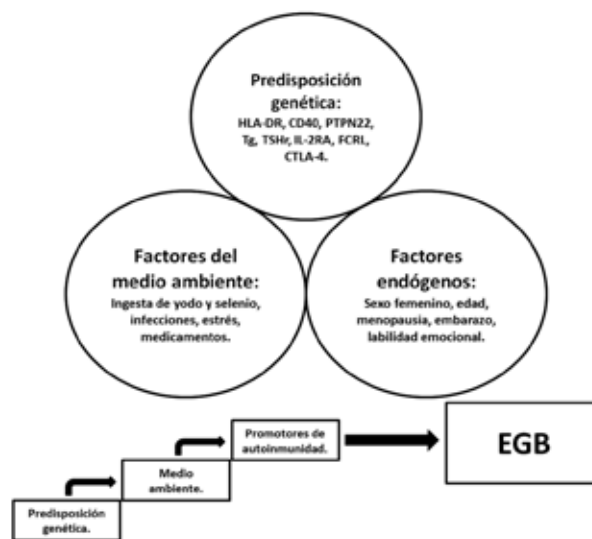


Figura 1. Aspectos etiopatogénicos involucrados en la EGB. La predisposición genética, sumada a factores del medioambiente y endógenos, origina una cascada de eventos, con un aumento en la expresión de promotores de autoinmunidad, originando EGB.

EGB; la relación existente es muy probable que sea dependiente del tiempo de exposición, los fumadores activos tienen un mayor riesgo que las personas que fumaron en el pasado y que en aquellas que nunca han fumado, dicha relación entre personas con esta costumbre también es dependiente de la dosis, ya que entre mayor sea el número de paquetes-año de cigarrillos fumados, mayor es la frecuencia de EGB, especialmente en mujeres con predilección por este hábito (22,23).

Ciertas vías neuroendocrinas podrían desencadenar o inducir recaídas en EGB, en la práctica clínica es frecuente determinar factores “estresantes” que se relacionan con la enfermedad; dentro de esos factores, la muerte de familiares cercanos, el divorcio, el estrés laboral y académico son los que, con mucho, se describen como probables desencadenantes, aunque la relación causal real de estos factores no ha sido aclarada. En resumen, la interacción entre factores genéticos, medioambientales

y factores endógenos son la base etiopatogénica de la EGB. La figura 1 resume los aspectos involucrados en la etiopatogenia de la EGB.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la EGB puede dividirse en manifestaciones generales y en específicas tisulares, dentro de las manifestaciones generales las más frecuentes son la pérdida de peso paradójica (significa que, a pesar de la hiperfagia acompañante, el paciente pierde peso de una forma acelerada e importante), intolerancia al calor, diaforesis, hipercinesia, labilidad emocional con sensación de tristeza, angustia y ansiedad; la astenia y la adinamia pueden dominar el cuadro y pueden relacionarse con insomnio de conciliación y despertares nocturnos frecuentes, el rendimiento físico se ve reducido con el avance de ésta entidad, al igual que el desempeño intelectual; la libido al inicio de la enfermedad se conserva, pero con el transcurrir del tiempo los pacientes manifiestan cierta apatía sexual, lo que los obliga a consultar por éste síntoma (24).

A nivel **cardiovascular**, predominan las palpitations, la disnea de esfuerzos y en reposo; la hipertensión arterial puede ser el primer signo de la enfermedad, y la divergencia de la misma permite sospechar la presencia de hipertiroidismo; las manifestaciones cardiovasculares son el resultado de la intervención de dos factores, el efecto directo e indirecto de las hormonas tiroideas sobre el sistema cardiovascular y la interacción con el sistema autonómico simpático, lo cual conlleva a un estado hiperdinámico denominado “Cardiopatía tirotóxica”, la precordialgia en reposo y con esfuerzo mínimo hace pensar inicialmente en un cuadro coronario; como las manifestaciones cardíacas pueden ser las primeras en expresarse, sin evidencia de otras alteraciones sistémicas –y mucho menos tiroideas– a

dicho cuadro se le denomina “tirotoxicosis enmascarada como enfermedad cardíaca”, la taquicardia en presencia de fibrilación auricular puede ser la única manifestación clínica en el adulto mayor, en estos pacientes la presencia de diarrea y la taquicardia pueden ser las expresiones cardinales de la EGB, lo cual ha permitido acuñar el término “hipertiroidismo apático”, de hecho, la fibrilación auricular es el trastorno del ritmo más frecuente en EGB y puede estar presente en más de la tercera parte de los pacientes mayores de 60 años; la frecuencia cardíaca usualmente se encuentra elevada, el pulso arterial es saltón y amplio, el primer ruido cardíaco está acentuado y con frecuencia el segundo ruido está desdoblado, en pacientes que se manifiestan con un cuadro clásico de falla cardíaca de alto gasto se puede encontrar S3 ó S4. Ocasionalmente se encuentra un frote cardíaco a nivel del ápex, denominado “frote de Means-Lerman” el cual es atribuido al roce del precordio hiperdinámico con la pleura (25).

El volumen sanguíneo está comprometido por la disminución en la resistencia vascular que ocasiona la estimulación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, de manera que hay un incremento importante en el fenómeno de reabsorción de sodio y de agua, con un respectivo aumento en la cantidad volumétrica y de la precarga, que termina al final produciendo dilatación, a la vez que incrementa el gasto cardíaco. Adicionalmente, como efecto directo y a corto plazo se inducen cambios en la conformación de los diferentes canales de sodio, potasio y de calcio y de sus niveles intracelulares en el corazón, lo cual incrementa tanto el inotropismo como el cronotropismo y la hipertrofia ventricular por aumento de la síntesis proteica. Dichos procesos si no son controlados adecuadamente conllevarían al deterioro de la función contráctil, de la fracción de eyección y en última instancia al desarrollo de insuficiencia cardíaca; adicionalmente, se describe

la disminución que se presenta en la duración del potencial de acción, así como en la automaticidad, similar al efecto encontrado en las células del nodo sinusal y en los cardiomiocitos adyacentes a las venas pulmonares, lo que puede facilitar la génesis de circuitos de re-entrada y de fibrilación auricular. El ecocardiograma permite identificar algunas características inherentes a la EGB, como el tiempo transcurrido desde el cierre de la válvula mitral hasta la apertura de la válvula aórtica (el llamado Tiempo de Contracción Isovolumétrica –TCI-), el tiempo transcurrido desde la apertura de la válvula aórtica hasta el final de la sístole ventricular (el denominado Tiempo de Eyección Ventricular Izquierdo –TEVI-) y el tiempo de duración del cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral (Conocido como el Tiempo de Relajación Isovolumétrica –TRI-); los pacientes con EGB se presentan con valores aumentados de los tres parámetros –TCI, TEVI, TRI- indicando disfunción sistólica y/o diastólica (25,26).

A nivel **gastrointestinal**, predomina la aceleración del ritmo intestinal, con hiperdefecación ó diarrea, la frecuencia y severidad de las deposiciones predispone a alteraciones hidroelectrolíticas que puede aumentar la mortalidad, en especial en pacientes añosos; la flatulencia y los borborigmos son manifestaciones frecuentes. La característica autoinmune de la EGB permite que se asocie con otras enfermedades con igual connotación, entre esas aparece la enfermedad celiaca, la frecuencia de ésta en personas con enfermedad tiroidea autoinmune está aumentada, llegando a presentarse con una prevalencia que se encuentra entre el 5-10%. En aquellos pacientes que han presentado estreñimiento crónico, la presencia de EGB puede normalizar el patrón intestinal. La anorexia, el dolor abdominal y el vómito son manifestaciones poco frecuentes, la ictericia y la hepato/esplenomegalia son manifestaciones del hipertiroidismo severo, aunque la esplenomegalia puede presentarse en

las formas iniciales de la enfermedad. Al igual que para la enfermedad celiaca, la EGB puede asociarse con formas severas de hepatitis autoinmune, colitis ulcerosa y cirrosis biliar primaria. La pérdida de peso paradójica es una manifestación frecuente y es un signo específico de la EGB, la cual se podría explicar por el aumento en la termogénesis y en la lipólisis mediada por el factor hiperadrenérgico presente; aunque rara, la ganancia de peso puede presentarse en el estado hiperadrenérgico, de hecho, hasta el 10% de los pacientes con EGB en estado hiperadrenérgico experimentan un aumento relativo de peso. Los niveles de colesterol total y de lipoproteína de baja densidad tienden a estar bajos, al igual que los niveles de Lipoproteína a (27,28).

A nivel **cutáneo**, las manifestaciones son muy llamativas, la piel es húmeda y caliente –como consecuencia de la vasodilatación cutánea y la diaforesis-, los pacientes con frecuencia se presentan con intertrigo, eritema facial y palmar, el cabello es fino, quebradizo, y puede haber un recambio excesivo del mismo con una gran tendencia a la canicie temprana, en donde los cabellos son finos y escasos, especialmente en la frente, por lo que se ha acuñado la frase “ceniza en la frente sobre el fuego de la mirada”; además, se describe también la canicie en la región temporal de uno o ambos lados, la que se ha denominado “mechón hipertiroides de Sainton”. La pérdida de cabello es frecuente, y la alopecia areata hace parte del espectro capilar en personas con EGB. Las uñas en forma de cuchara o coiloniquia (contorno cóncavo con onicólisis distal) con estrías longitudinales se encuentra en el 5% de los pacientes hipertiroides y se las denomina “uñas de Plummer”, puede haber onicólisis, platoniquia y onicorrexis. La piel de los codos y de las rodillas tiende a ser suave y rosada, el prurito es muy frecuente y puede estar asociado a dermatitis atópica; la hiperpigmentación cutánea es poco frecuente, es similar a la que se presenta en la enfermedad de Addison, pero no afecta las

mucosas, parece estar mediada por el metabolismo acelerado del cortisol en la EGB, lo que estimula una secreción exagerada de Hormona Adrenocorticotropa (ACTH), la que a su vez permite que el nivel de Hormona Estimulante de Melanocitos (MSH) se eleve, especialmente su fracción alfa (α -MSH). El mixedema pretibial es una induración de la piel de la región pretibial, y se desarrolla como consecuencia del depósito de ácido hialurónico y de condroitín sulfato a este nivel, mientras que en la piel normal el porcentaje de ácido hialurónico es cercano al 5%, en la EGB es del 90%; el mixedema es una manifestación extra-tiroidea poco frecuente de la EGB y su frecuencia es mayor entre aquellos que tienen oftalmopatía, es más frecuente en mujeres y usualmente se manifiesta entre la tercera y cuarta década de la vida. El mecanismo causal del mixedema es poco claro, aunque estudios en animales sugieren que las hormonas tiroideas afectan la síntesis y catabolismo de mucopolisacáridos y del colágeno a partir de los fibroblastos de la dermis (29,30). El mixedema se presenta más frecuentemente en sitios con trauma previo y se manifiesta especialmente como placas infiltradas o como nódulos distribuidos de manera simétrica en la región pretibial, ya sea con un color similar a la piel normal ó de coloración marrón, violácea ó eritematosa, el mixedema local ocurre entre el 0,5 al 4,5 % de pacientes con EGB, el mixedema difuso ocurre en el 43% de aquellos con dermatopatía y la variedad nodular ocurre en el 18% de pacientes con mixedema. Las lesiones tienen consistencia firme, con dilatación de los orificios foliculares que dan a la superficie cutánea afectada el aspecto de “piel de naranja”, además, la presión sobre ellas no deja fóvea. Si bien la localización clásica es en la piel del área pretibial, las lesiones pueden hallarse en el dorso de los pies, cara, antebrazos, pared abdominal y en tórax, puede existir hiperhidrosis en la superficie afectada, prurito, ardor y dolor; el cuadro conformado por exoftalmos, mixedema pretibial y osteoartropatía hipertrófica se conoce

como “Síndrome EMO –también conocido como Síndrome de Diamond-” (30,31).

A nivel del **Sistema Nervioso**, predominan las manifestaciones desencadenadas por la activación del sistema nervioso simpático; el estado de intranquilidad y angustia, la labilidad emocional, la hipercinesia, los cuadros sicóticos y los ataques de pánico son frecuentes y pueden ser las manifestaciones iniciales de la enfermedad. La Parálisis Periódica Tirotóxica Hipocalémica (PPTH) es un cuadro raro, descrito especialmente en pacientes orientales, puede acompañar algunos estados de hipertiroidismo y con alguna frecuencia se describe en personas con EGB; al presentarse, los pacientes muestran cierto grado de hipocalemia, la cual puede deberse a un recambio transcelular de potasio con una consecuente reducción en el nivel de potasio extracelular; los niveles elevados de hormona tiroidea producen una supra-regulación de la actividad de la ATPasa en el músculo, riñón, hígado y plaquetas, con un incremento en el flujo transcelular de potasio por medio de un mecanismo aún no dilucidado, resultando en una real interferencia con la habilidad neta que tiene el potasio para promover la contracción muscular. El grado de hipocalemia se relaciona directamente con el grado de debilidad muscular y con la paraparesia, y con diferentes grados de hemiplejía o cuadriplejía que manifiestan los pacientes con PPTH. El temblor fino distal es uno de los signos más prevalentes de la EGB, el temblor de la lengua también es frecuente si se busca de forma intencionada; la debilidad muscular proximal puede estar presente, al igual que la ptosis palpebral, lo anterior debe hacer sospechar la presencia de Miastenia Gravis (MG). Éste cuadro neurológico no es infrecuente, y entre el 2-17,5% de los pacientes con MG expresan cuadros de hipertiroidismo asociados a EGB, se ha demostrado una coexistencia de EGB con MG ocular del 41%, y del 28% para MG generalizada; las razones para esta fuerte asociación, principalmente para la MG

ocular no está bien establecida, pero se considera que es debida a la reactividad inmunológica cruzada contra epítopes que son compartidos por la tiroides y los músculos oculares; la fuerte asociación también entre EGB y MG generalizada puede deberse a que ambos desórdenes comparten un antecedente genético común, como también por la expresión de HLA-B8 y DR3, presentes en un gran número de pacientes con ambas entidades. Otras manifestaciones neurológicas incluyen el síndrome del túnel del carpo, síndrome cerebeloso y piramidal, corea y miopatías inespecíficas (32-38). En general, los pacientes responden muy bien al tratamiento (basado en reposición de electrolitos con potasio y los betabloqueadores no selectivos, la remisión completa se alcanza cuando es controlado el hipertiroidismo de base).

Las manifestaciones **oculares** de la EGB son muy llamativas desde el punto de vista semiológico, el espectro de presentación es amplio y abarca desde manifestaciones casi imperceptibles y que sólo pueden detectarse con técnicas imagenológicas, hasta manifestaciones edematosas e infiltrativas, con gran desfiguración orbitaria. Como anota Fernández-Hermida (38), *la oftalmopatía es una manifestación frecuente de la enfermedad tiroidea autoinmune. El edema periorbitario, la retracción de los párpados, el exoftalmos y la diplopía son signos y síntomas frecuentes. Se estima que el 50% de las personas con EGB expresarán manifestaciones oculares de la enfermedad, aunque es clínicamente relevante en el 20-30% de los casos, y entre el 3-5% de los pacientes la enfermedad ocular puede ser severa. Los hallazgos clínicos en los pacientes con oftalmopatía por EGB pueden ser englobados dentro de dos contextos: El engrosamiento del espacio retrobulbar debido al depósito de glucosaminoglicanos (GAG) ó a la restricción propia de la motilidad extraocular, la cual es debida a la tumefacción inicial y a la posterior fibrosis.* Las manifestaciones iniciales son referidas especialmente a la sensación de cuerpo

extraño, lagrimeo, fotofobia y dolor retro-ocular, frecuentemente el paciente es diagnosticado en sus fases iniciales como “Conjuntivitis alérgica”, con el tiempo se presenta retracción del párpado superior –considerada la característica clínica orbitaria más común de la EGB-, originando la impresión de protrusión de los globos oculares, la presencia de protrusión ocular bilateral junto a la retracción del párpado superior (causada por el incremento en la actividad simpática del músculo de Müller y a la hiperfunción del complejo “recto superior-músculo elevador”, secundaria a la hipoforia provocada por la fibrosis y a la contracción del recto inferior) es patognomónica de la EGB (35); la diplopía puede ser el síntoma inicial y se presenta por la inflamación y tumefacción de dichos músculos, principalmente el recto inferior; éste signo en general tiene un patrón restrictivo, sin causar parálisis ocular. La diplopía es uno de los signos que peor tolera el paciente, ya que le dificulta enormemente la realización y el desenvolvimiento de tareas rutinarias –incluso, puede originar mayor discapacidad que las manifestaciones propias del estado hiperadrenérgico-. El edema periorbitario es muy frecuente al inicio de la enfermedad, y afecta predominantemente a los párpados superiores (en especial a los pacientes jóvenes, donde existe el aumento ya descrito de la grasa orbitaria), la presencia del edema orbitario en la EGB es el reflejo del retraso en el drenaje venoso, debido a la compresión en el espacio orbital, el edema palpebral en la EGB se diferencia del edema presente en el hipotiroidismo porque en éste último suele tener una localización palpebral inferior (36). Las conjuntivas suelen presentarse con edema o quemosis, menos frecuentemente se observan casos graves de prolapso conjuntival a nivel del párpado inferior, la hiperemia de la conjuntiva se observa en especial en la vecindad del tendón del recto horizontal y es indicativa de la gran actividad de la enfermedad autoinmune de base; en casos de severa proptosis puede producirse la desinserción de la aponeurosis del elevador, apareciendo ptosis

palpebral, la cual puede ser indistinguible de la manifestada en pacientes con MG. La oftalmopatía por EGB se presenta unilateralmente en el 5 al 15% de los casos, indicando que puede ser la causa más frecuente de protrusión ocular unilateral, se desconoce el por qué de ésta presentación, pero puede ser el reflejo de una expresión temprana y aún no completa de anticuerpos en la órbita (36,37). El exoftalmos, la disminución del parpadeo y la retracción palpebral originan una queratopatía por exposición, la cual puede ser variable en su presentación, desde formas leves con apenas una fina desepitelización puntiforme en la hemicórnea inferior, hasta la desepitelización córneo-conjuntival, lo que conlleva a estados de ulceración del estroma, produciendo al final perforación corneal. Escuchar

La neuropatía óptica que se produce en la oftalmopatía por EGB es de tipo compresivo y aparece en el 3-5% de los pacientes con manifestaciones oculares. Ocurre principalmente en aquellos casos de mayor afectación en el vértice de la órbita. Además de la compresión directa del nervio en su porción apical, contribuyen al daño del mismo el trastorno del retorno venoso y el estiramiento que padece el nervio en la órbita, perdiendo la trayectoria sinuosa y la hipertensión del humor acuoso. Cuando la compresión apical del nervio es la regla, la papila puede aparecer de aspecto normal, edematosa o ligeramente isquémica. Las alteraciones más precoces se producen en la esfera de la percepción cromática, por ser los axones que proceden de la mácula los más sensibles al daño. La progresión de la neuropatía hasta el escotoma absoluto, la atrofia-excavación y la estasis dependerán de la propia oftalmopatía por EGB y de la situación circulatoria previa del nervio (37,38).

La hipertensión que se produce en el ápex orbitario, por el incremento del volumen en los músculos y tejidos blandos origina un síndrome compresivo a nivel del mismo, también llamado “síndrome del vértice

orbitario apiñado”, se produce entre el 5-6% de los pacientes con oftalmopatía por EGB que han tenido buena visión previamente, perdiéndola de forma progresiva o rápida. La presencia de síndrome de Horner (miosis, enoftalmos y ptosis) es rara, cuando está presente se acompaña también de una disminución de la sudoración en la parte homolateral de la cara; el síndrome de Horner en pacientes con EGB indica compresión de la cadena simpática cervical por el bocio. Desde el punto de vista semiológico ocular, los principales signos que a través de la historia se han descrito son relativamente numerosos aunque generalmente poco conocidos (6,36):

- **Signo de Abadie:** Es el espasmo del elevador del párpado superior.
- **Signo de Ballet:** Se define como la oftalmoplejía externa, con pérdida de los movimientos voluntarios oculares y preservación de los movimientos pupilares y automáticos.
- **Signo de Becker:** Es la pulsación de las arterias de la retina, visible al fondo de ojo.
- **Signo de Boston:** Es el cierre abrupto del párpado superior al rotar el ojo hacia abajo.
- **Signo de Cowen:** Es la constricción de la pupila contralateral en forma de sacudidas con la estimulación lumínica, es decir, existe una sacudida pupilar producida durante el reflejo consensual.
- **Signo de Dalrymple:** Es el ensanchamiento anormal de las fisuras palpebrales con retracción del párpado superior.
- **Signo de Dieulafoy:** En los pacientes con EGB la mirada adquiere un aspecto de terror (ojo trágico), a veces es tan acentuada que el ojo llega a subluxarse (subluxación de Dieulafoy).
- **Signo de Dunphy:** Se define como la inyección conjuntival por delante de la inserción del músculo recto externo.
- **Signo de Enroth:** Es el edema palpebral, en especial del superior, cerca del margen supraorbitario.

- **Signo de Griffith:** Es el retraso del párpado inferior al mirar hacia arriba.
- **Signo de Gifford:** Es la dificultad manifiesta para realizar la eversión el párpado superior.
- **Signo de Grove:** Es la resistencia del párpado superior al realizar la tracción hacia abajo.
- **Signo de Jellinek-Rasin:** Es el aumento en la pigmentación palpebral, especialmente del párpado superior.
- **Signo de Jendrassk-Brain:** Se define como la parálisis de los músculos extra oculares en la EGB.
- **Signo de Joffroy:** Es la ausencia de arrugas en la frente cuando se realiza una mirada forzada hacia arriba, como consecuencia de la falta de contracción del músculo frontal.
- **Signo de Knie:** Es la desigualdad en la dilatación pupilar.
- **Signo de Kocher:** Se define como la mirada fija y atemorizadora.
- **Lagoftalmos:** Es la oclusión incompleta de los párpados producida por exoftalmos
- **Signo de Loewi:** Es la dilatación pupilar posterior al estímulo con adrenalina.
- **Signo de Mann:** Es cuando aparentemente no parecen estar en el mismo nivel ambos ojos, por disminución de la resistencia del cuero cabelludo.
- **Signo de Means-Griffith-Von Koller:** Es el retardo en la acción del párpado inferior al mirar hacia arriba.
- **Signo de Möbius:** Es la imposibilidad de mantener la convergencia de los globos oculares debido a insuficiencia de los rectos internos.
- **Signo de Rosembach:** Es el temblor fino de los párpados superiores al cerrar suavemente los ojos.
- **Signo de Rusell-Fraser:** Es la disminución del surco entre el párpado superior y el globo ocular al cerrar los ojos.
- **Signo de Sainton:** Es la contracción del músculo frontal cuando el paciente mira hacia arriba.
- **Signo de Snellen-Riesman:** Es el soplo que

se escucha con el estetoscopio suavemente colocado sobre el ojo cerrado.

- **Signo de Stellwag:** Es la ampliación aparente de la hendidura palpebral.
- **Signo de Sucker:** Es la fijación complementaria deficiente en la rotación lateral del ojo.
- **Signo de Tellais:** Es la pigmentación palpebral, en especial de los párpados inferiores.
- **Signo de Topolanski:** Se define como la congestión peritoneal del ojo.
- **Signo de von Graefe (Signo de Graefe):** Es la falta de sinergia entre los movimientos del párpado y los del globo ocular, especialmente en la mirada hacia abajo.
- **Signo de Wilder:** Son las oscilaciones ligeras del globo ocular cuando se cambia su movimiento de abducción, aducción o viceversa.

El enoftalmos es raro, y a veces se acompaña de tumefacción orbitaria y paresia o parálisis de los músculos extrínsecos, a este cuadro también se le llama "oftalmopatía de Brain". El dolor sordo en la órbita se considera un síntoma grave, pues indica tumefacción orbitaria, con distensión subsiguiente de los tejidos alrededor del globo ocular. La retracción palpebral puede producir una ampliación de la hendidura palpebral la cual se refiere semiológicamente como el "signo de Dalrymple"; no obstante, la definición de dicha retracción palpebral varía según diferentes autores, la mayoría acepta que existe retracción palpebral cuando el párpado superior se encuentra por encima del limbo corneal; el *lagoftalmos* generalmente es entendido como la incapacidad para cerrar los párpados, el término deriva del griego "*lagos*" que significa "*Conejo o Liebre*", ya que en el argot popular se creía que dormían con los ojos abiertos, y se define entonces como el cierre incompleto de la fisura palpebral (36,38). Los términos "párpado rezagado, perezoso ó retrasado" y el signo de "*von Graefe*" han sido utilizados de manera diferente y muchas veces de forma intercambiable a lo largo de la historia de la semiología, algunos autores equiparan ambos

términos a la incapacidad del párpado superior para mantener su posición con relación a los globos oculares cuando los ojos se mueven progresivamente hacia abajo; sin embargo, otros autores hacen una diferencia, y definen el “*párpado rezagado, perezoso ó retrasado—eyelid lag-*” como un fenómeno estático de la posición del párpado superior al lanzar la mirada hacia abajo, en la que, cuando el ojo mira hacia abajo el párpado entonces asume una posición más alta que lo normal. El signo de “*von Graefe*”; por el contrario, es un fenómeno dinámico del movimiento palpebral, se define como la abolición de la coordinación entre el movimiento palpebral y el movimiento vertical de los globos oculares, específicamente cuando el ojo se mueve hacia abajo, éste es un signo dinámico en el que el descenso del párpado se retrasa durante el movimiento de la mirada hacia abajo del globo ocular (37,38).

Las manifestaciones del aparato **respiratorio** son más o menos frecuentes, existe una debilidad relativa de los músculos respiratorios, sumada al mal control ventilatorio presente por las alteraciones en la expresión de quimiorreceptores y del centro respiratorio, todo eso conlleva a un mal intercambio gaseoso, que en presencia del mayor consumo de oxígeno propio de la tirotoxicosis se expresa clínicamente como disnea de esfuerzos, que esporádicamente se cuenta como manifestación inicial de la enfermedad, también se ha encontrado pacientes con hipertensión pulmonar como manifestación inicial en EGB (39,40).

Las alteraciones **renales** son el reflejo del estado generalizado de vasodilatación en la que se encuentran estos pacientes, el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular aumentan y la poliuria –generalmente acompañada de polidipsia- parecen estar mediados por el nivel aumentado de Angiotensina II, el aumento de ésta última produce retención de sodio y agua al mediar la liberación de aldosterona, empeorando el edema palpebral, facial

y pedal que manifiestan las personas afectadas con EGB. La tirotoxicosis produce un aumento en el flujo plasmático renal y en la tasa de filtración glomerular, originando una disminución en el nivel de creatinina; además, el hipertiroidismo se asocia con una disminución en el agua corporal total y en el recambio de potasio, aunque el recambio de sodio está aumentado, los niveles séricos de sodio y potasio son normales, dichas alteraciones se normalizan una vez se controle la función tiroidea con un adecuado manejo (41).

A nivel **óseo**, las manifestaciones surgen como consecuencia de la aceleración en el recambio del hueso, la hipercalciuria está presente en muchos casos –aunque la hipercalcemia es rara- y se acompaña también de una tasa de excreción urinaria aumentada de telopéptido-N, la osteocalcina y la fosfatasa alcalina también se elevan. La intolerancia al calor en estos pacientes origina una menor exposición al sol, que junto a un aumento en el catabolismo de la vitamina D, se traduce en un déficit progresivo en el nivel de dicha vitamina; con el tiempo, los niveles bajos de vitamina D originan una reducción en la absorción del calcio y en esos casos los pacientes pueden presentarse con hipocalcemia leve, y aunque inicialmente el nivel de Hormona Paratiroidea (PTH) está por debajo del rango normal, existen casos que se presentan con hipocalcemia leve y pequeñas elevaciones en el nivel de PTH. Lo anterior permite una pérdida marcada de la masa ósea, con osteopenia u osteoporosis y el consabido riesgo de fracturas, el cual es mayor en aquellas personas con déficit previo de vitamina D (42,43).

Otras manifestaciones **sistémicas** incluyen, hipoalbuminemia, oligomenorrea, polimenorrea, menorragia, hipermenorrea y galactorrea; la fertilidad puede estar comprometida, pero el embarazo es posible, con un aumento en la tasa de abortos y un aumento considerable de la morbilidad periparto. En el hombre es frecuente la disfunción eréctil y la pér-

didada de la libido; puede existir anemia con volumen corpuscular medio aumentado (macrocítica) como consecuencia del aumento en el metabolismo de la vitamina B12 y del ácido fólico y por la presencia de anticuerpos anti-factor intrínseco y anti-células parietales, dicha anemia usualmente es usualmente asintomática. La presencia de esplenomegalia con leucopenia-neutropenia y linfocitosis se conoce con el nombre de “síndrome de Kocher” (6,44).

A nivel **tiroideo** puede encontrarse una glándula lobulada, blanda, muchas veces lisa, y en otras ocasiones nodular, en la EGB clásica la glándula es simétrica, con un tamaño de espectro variable, siendo en algunos casos evidente su crecimiento –incluso a distancia- y en pocas ocasiones imperceptible a la palpación. El tamaño se relaciona de cierta forma con la severidad de la enfermedad, aunque no es un parámetro infalible, ya que clínicamente el paciente puede expresar una EGB severa con bocio apenas palpable, como también pueden existir pacientes con síntomas y signos leves de la enfermedad con

tamaños glandulares muy aumentados. El hallazgo de soplo o de “frémido” es importante, pero en general está ausente, su presencia indica hiperfunción glandular; ocasionalmente pueden encontrarse algunos ganglios supraclaviculares sensibles a la palpación (45).

En la EGB existen algunas manifestaciones que se presentan menos frecuentemente y afectan varios órganos y sistemas, entre esas se encuentran casos compatibles con vasculitis cerebral, tromboembolismo venoso, falla cardíaca derecha, ginecomastia, anemia de enfermedad crónica, vómito, ictericia, hipertensión pulmonar y elevación de la fosfatasa alcalina; los factores fisiopatológicos que explican la aparición las mismas no son completamente entendidos, aunque la resolución definitiva o parcial de dichas manifestaciones al controlar el estado de hipertiroidismo subyacente obliga a plantear la hipótesis que su etiología está directamente asociada con el exceso de hormona tiroidea circulante (46). En la tabla 1 se resume las manifestaciones clínicas de acuerdo a su frecuencia de presentación.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas comunes, menos comunes y atípicas en la EGB.

Manifestaciones comunes	Manifestaciones menos comunes	Manifestaciones atípicas
Temblor	Depresión	Vómito
Bocio	Apatía	Ictericia
Taquiarritmias	Debilidad muscular	Leucopenia
Cansancio	Paraparesia, cuadriparesia	Trombocitopenia
Falla ventricular izquierda	Alteración, pruebas hepáticas	Anemia, enfermedad crónica
Peristaltismo aumentado	Agitación	Hipertensión pulmonar
Intolerancia al calor	Psicosis	Falla cardíaca derecha
Exoftalmos	Disfunción eréctil	Angioedema
Pérdida de peso	Ginecomastia	Síndrome coronario agudo
Disnea	Alopecia	Tromboembolismo venoso
Ansiedad	Caquexia	Vasculitis
Nerviosismo	Coiloniquia/onicolisis	Angioedema
Eritema palmar (palma de Lane)	Mixedema pretibial	Corea
Hiperreflexia	Polidipsia, aumento de peso	Prurito
Diaforesis	Polimenorrea/oligomenorrea	Sialorrea
Insomnio	Galactorrea	Poliuria

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico

A mediados del siglo pasado, la limitada sensibilidad de los ensayos de los análisis hormonales, obligaba a buscar alternativas para realizar un diagnóstico más acertado de los pacientes. Basados en la experiencia clínica lograron diseñar escalas de gravedad en los diversos tipos de disfunción tiroidea, de cierta forma se enfrentaban con el problema que al ser poco sensibles las pruebas realizadas en el laboratorio, tenían que buscar desde el punto de vista clínico puntajes o escalas que aportaran cierta precisión en el diagnóstico y severidad del hipertiroidismo; sin embargo, con la notoria mejoría en la sensibilidad y especificidad de las pruebas actualmente disponibles para el diagnóstico de la disfunción tiroidea dichos puntajes y escalas han caído en desuso. Si se tiene en cuenta que la medición de forma aislada de la TSH, T4 libre y T3 libre podría no reflejar el efecto tisular de las hormonas, y dado que la severidad del hipertiroidismo generalmente no refleja la magnitud del cambio en los valores de hormonas tiroideas, es lógico plantear que la aplicación de dichos puntajes y escalas tendrían un lugar en el enfoque diagnóstico del hipertiroidismo y en la respuesta al tratamiento. En la década de los 70 la EGB se englobaba en tres grandes grupos de signos y síntomas, el primero de ellos se refería al hiperfuncionamiento tiroideo más la presencia de hipersensibilidad catecolaminérgica; el segundo grupo se refería a la presencia de bocio más la presencia de soplo tiroideo; el tercer grupo hacía alusión a los signos oculares de la enfermedad (47).

En 1959 Crooks y colaboradores describieron un método estadístico de ayuda en el diagnóstico de la tirotoxicosis, asignando un puntaje ponderado en

19 signos y síntomas diferentes, el puntaje era capaz de discriminar entre personas con y sin tirotoxicosis con un grado de sensibilidad relativamente alto. La fortaleza de este puntaje era su dependencia de los síntomas clásicos de hipertiroidismo y su debilidad era el hecho que la mayor parte de los hallazgos se basaban únicamente en la presencia o ausencia del factor estudiado. Los autores además aplicaron su sistema de puntuación en la evaluación del tratamiento, y fueron capaces de contrastar la eficacia de diferentes modalidades terapéuticas (48). Con el fin de mejorar la evaluación clínica de los sujetos con hipertiroidismo los mismos autores propusieron y validaron la escala de síntomas de hipertiroidismo, la cual se aplicaba al diagnóstico y tratamiento de personas con EGB.

Cuando a los pacientes con EGB, recién diagnosticados y sin tratamiento se les aplicaba la escala de síntomas en mención el puntaje promedio reportado fue de $24,3 \pm 4,6$; el cual demostró ser significativamente mayor que el puntaje reportado para los mismos pacientes bajo tratamiento con betabloqueadores ($14,3 \pm 5,9$) y que a su vez fue significativamente superior que el puntaje para pacientes que permanecieron eutiroides ($4,7 \pm 2,2$). Cuando la escala fue aplicada a un amplio grupo de personas con EGB recién diagnosticados no hubo correlación entre la escala de síntomas de hipertiroidismo y los niveles séricos de T3 total, T4 total y el índice de tiroxina libre (48); la escala se correlacionó directamente con parámetros como el tamaño del bocio e inversamente con la edad –probablemente por la menor prevalencia de síntomas adrenérgicos en personas mayores de 50 años–.

Sir Edward Wayne también describió una escala denominada índice de Wayne; el propósito de este índice era ayudar al diagnóstico del hipertiroidismo y limitar la necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas. El puntaje abarcaba valores desde +45 hasta -25; un puntaje menor a 11 define “euti-

Tabla 2. Índice de Wayne (ref. 47,49).

Síntomas de reciente comienzo y/o incremento en la severidad	Puntaje	Signos	Presente	Ausente
Disnea de esfuerzos	+1	Tiroides palpable	+3	-3
Palpitaciones	+2	Soplo tiroideo	+2	-2
Cansancio	+2	Exoftalmos	+2	
Preferencia por el calor	-5	Retracción palpebral	+2	-
Preferencia por el frío	+5	Párpado perezoso (lid lag)	+1	-
Sudoración excesiva	+3	Hiperquinesia	+4	-2
Nerviosismo	+2	Manos calientes	+2	-2
Apetito: Incrementado	+3	Manos húmedas	+1	-1
Apetito: Disminuido	-3	Frecuencia de pulso casual: <80/min 80-90/min >90/min	0 +3	-3
Cambios en el peso (Aumento)	-3	Fibrilación auricular	+4	-
Cambios en el peso (Disminución)	+3			

roidismo” mientras que un valor mayor a 19 implica “hipertiroidismo tóxico” (47). Los valores entre 11 y 19 se clasifican como “dudosos”, el índice de Wayne aporta una exactitud diagnóstica del 85%.

La escala de síntomas hipertiroides también se ha aplicado en sujetos con EGB para evaluar la respuesta a varias formas de tratamiento en aquellos con hipertiroidismo, demostrando ser sensible a los cambios en los componentes adrenérgicos y metabólicos, sugiriendo su utilidad en la evaluación clínica y manejo de sujetos con tirotoxicosis. (49)

Las diferentes escalas reportadas no son aplicadas sistemáticamente en la práctica clínica, ya que las manifestaciones clínicas de la EGB no son universales ni se extienden a todos los pacientes (ni siquiera a la mayoría). Sin embargo, es de esperar que para dichas escalas entre más alto el puntaje final mayor es la probabilidad de identificar

correctamente –desde el punto de vista clínico- a personas con hipertiroidismo.

Diagnóstico por medio del laboratorio

Todos los pacientes que se presentan en estado hiperadrenérgico, con exoftalmos, bocio y dermatopatía virtualmente tienen EGB; no obstante, no en todos los casos las manifestaciones son floridas. El diagnóstico de la EGB se realiza con base en un adecuado juicio clínico y a las expresiones bioquímicas de la enfermedad. Desde el punto de vista del laboratorio la medición de la TSH (idealmente junto a la medición de T4 y T3 en su fracción libre) permite identificar los casos de hipertiroidismo, la supresión en el nivel de TSH junto a un aumento en los niveles de T3 y T4 libre permite identificar al paciente con hipertiroidismo primario; la presencia de TSH suprimida, con niveles de T3 y T4 libre normales identifica al paciente con hipertiroidismo

subclínico; lo que en esencia permite clasificar al paciente con hipertiroidismo por EGB desde el punto de vista clínico/laboratorio como *Florido*, *Bioquímico* y *Subclínico*, reconociendo entonces que en todos los casos el nivel de TSH se encuentra por debajo del rango normal, y en muchos casos se presenta con una supresión marcada.

La medición de la TSH a través de diferentes formas y ensayos se ha clasificado en “Generaciones” basada en la sensibilidad funcional del ensayo; la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB –por sus siglas en inglés-) recomienda que los diferentes laboratorios utilicen ensayos con sensibilidad funcional de tercera generación o mayor. El rango “normal” poblacional para el valor de TSH oscila entre 0,4 y 4,0 mU/L –Basado en el 95% de los valores vistos en personas aparentemente sanas- (51).

La medición de la T3 y T4 en su forma total es poco utilizada hoy en día, ya que en un 99% se encuentran ligadas a proteínas de unión (Globulina Ligadora de Tiroxina –TBG-, Albúmina y Transtirretina), originando que los valores de T3 y T4 varíen de acuerdo a cambios en el nivel de dichas proteínas de unión ó a alteraciones en la afinidad de la unión. Existen muchos factores que alteran el nivel de las proteínas de unión de las hormonas tiroideas, ya sea elevando o disminuyendo su nivel, entre los que lo elevan se destacan el embarazo, hepatitis y medicamentos como estrógenos, mitotane y opiáceos, entre otros; entre los factores que disminuyen los niveles de dichas proteínas de unión se destacan el síndrome nefrótico, desnutrición, cirrosis hepática y medicamentos como los esteroides y los andrógenos. Las variaciones que pueden presentarse en los resultados de las mediciones de T3 y T4 total pueden reducirse de forma sustancial, pero no definitiva con la titulación de T3 y T4 en su fracción libre; en realidad no existe un método definitivo para medir exactamente la fracción libre de hormonas tiroideas,

y algunos medicamentos como diuréticos, anticoagulantes como heparina, salicilatos y anticonvulsivantes pueden originar variaciones importantes en los resultados de la T3 y T4 en su fracción libre (52).

Otros parámetros de laboratorio, como la titulación del Anti-TSHr puede tener utilidad en algunos casos, pero no es un pre-requisito para realizar el diagnóstico de EGB; la relación entre la medición del Anti-TSHr y EGB utilizando los ensayos disponibles es compleja y poco entendida, probablemente por las propiedades funcionales inherentes del Anti-TSHr, la variabilidad de los diseños de los estudios y la metodología de los ensayos realizados.

Algunas recomendaciones para la medición del **anti-TSHr** son (53,54):

- a. Como prácticamente todos los pacientes con EGB tienen la expresión de dichos anticuerpos, su detección es útil para el diagnóstico serológico de hipertiroidismo de etiología autoinmune.
- b. Por lo anterior, la detección de dichos anticuerpos permite diferenciar el hipertiroidismo de origen autoinmune de aquel de etiología no autoinmune.
- c. La expresión de los anticuerpos, especialmente cuando están en títulos elevados puede predecir la presencia de oftalmopatía en EGB.
- d. La presencia de estos anticuerpos puede predecir las recaídas o las remisiones en aquellos pacientes que reciben manejo con Tionamidas, aunque este aspecto es discutido.
- e. En mujeres con antecedentes de EGB, las cuales han recibido manejo previo con I-131 o manejo quirúrgico se recomienda la titulación temprana del anticuerpo, ya que la expresión de los mismos, independientemente del estado funcional tiroideo de la madre, sirve como predictor de hipertiroidismo neonatal.
- f. En el embarazo, en aquellas con manejo actual con anti-tiroideos ó en aquellas con antecedentes previos de hijos con hipertiroidismo

neonatal. En dichas pacientes se recomienda titular el Anti-TSHr en el primer trimestre y a la semana 22-26 de gestación.

- g. En pacientes con bocio multinodular hipertiroideo, en el que se encuentran hallazgos de oftalmopatía y/o dermopatía, la medición y la expresión del anticuerpo ayuda a identificar aquellos pacientes con EGB que se ha expresado sobre un bocio multinodular.
- h. En personas con tirotoxicosis, en el contexto del Síndrome de reconstitución Inmune, en aquellos que reciben manejo con agentes que inducen depleción de linfocitos como el Alemtuzumab (AMPCATH) y en sujetos en terapia anti-retroviral por infección por VIH (HAART). En ambos casos se puede producir disfunción tiroidea, hipertiroidismo y títulos positivos de Anti-TSHr.
- i. Presencia de orbitopatía unilateral ó con eutiroidismo.
- j. Presencia de orbitopatía con hipotiroidismo.

Diagnóstico por imágenes

A lo largo de tiempo las pruebas imagenológicas enfocadas al estudio del paciente con EGB se basaron específicamente en la realización de técnicas de Gammagrafía (Centellografía). En la actualidad, algunos algoritmos diagnósticos aún sitúan a esta modalidad diagnóstica como primera elección en el proceso de estudio del paciente con EGB; sin embargo, el acceso limitado a dicha técnica de imagen, y el uso cada vez más generalizado de la ultrasonografía ha originado que las indicaciones de la Gammagrafía cada vez sean menores, sin que esto reste la importancia y el sitio que bien ganada tiene esta última.

La ecografía en pacientes con EGB usualmente demuestra una glándula aumentada de tamaño, con baja ecogenicidad tiroidea; en la evaluación del flujo sanguíneo con Doppler a color se demuestra

un aumento marcado y difuso del flujo sanguíneo intratiroideo, dicho incremento se correlaciona bien con la captación de yodo –en la gammagrafía- y con los valores de las hormonas tiroideas; dicho componente vascular se ha denominado “Infierno Tiroideo”, que corresponde a un patrón de mosaico de distintos colores, como manifestación de la vibración tisular producida por los shunts arteriovenosos; en la evaluación ecográfica se tienen en cuenta ciertas variables imagenológicas, entre esas se destacan el tamaño tiroideo, la vascularidad y la Velocidad del Pico Sistólico (VPS) de la Arteria Tiroidea Inferior (ATI), en general, los pacientes con EGB sin tratamiento y con enfermedad activa muestran un aumento del tamaño glandular, aumento de la vascularidad y del flujo sanguíneo tiroideo (establecido por el aumento de la VPS de la ATI; además, se ha sugerido que la vascularidad glandular podría predecir el curso de la enfermedad a largo plazo, bajo terapia médica; desde el punto de vista fisiopatológico es claro que el hipertiroidismo induce un aumento del flujo sanguíneo arterial, con un incremento del gasto cardiaco, pero el aumento del flujo sanguíneo intratiroideo no es exclusivo de la EGB, ya que también puede presentarse en la enfermedad de Hashimoto –con hipotiroidismo-, por lo que algunos autores recomiendan que junto a la medición de la VPS de la ATI concomitantemente se evalúe la VPS de las arterias carótidas comunes (55,56). Otra ventaja de la ecografía tiroidea es el rendimiento diagnóstico que tiene para detectar la presencia de nódulos –los cuales podrían no ser detectados ni por la gammagrafía ni al examen físico, pero pueden hacer parte del espectro de presentación de la EGB-. A futuro es probable que la ecogenicidad glandular permita determinar con mayor precisión la dosis de I-131 que se calcula como tratamiento de la EGB, en los pacientes candidatos a esta modalidad terapéutica.

La gammagrafía tiroidea se lleva a cabo con una cámara de Centellografía gamma, las imágenes

nes obtenidas tienen varias proyecciones: *Oblicua, anterior y posterior*, los detalles morfológicos de la glándula se obtienen utilizando algunos “Radionúclidos”, entre esos están el Pertecnectato de Tecnecio 99 (Tc99m) el I-123 y el I-131. Cuando se utiliza el Tc99m las imágenes se obtienen a los 20 minutos después de su administración (dosis de 10 mCi –370 MBq-). Al utilizar I-123 las imágenes se obtienen a las 4-24 horas después de la ingestión, y al usar I-131 las imágenes se obtienen a las 24-72 horas después de ingerido, se debe tener en cuenta que el istmo tiroideo puede mostrar menor actividad que el lóbulo derecho e izquierdo glandular.

El uso de estas técnicas de imágenes permite determinar el estado funcional de la glándula y además permite establecer la presencia de nódulos con características de malignidad (“hipocaptantes o hipercaptantes”) El Tc99m evalúa en cierta forma la funcionalidad, pero más que todo la morfología, ya que la glándula atrapa el Tc99m pero no lo organifica, mientras que en el caso del I-123 y el I-131 la tiroides los atrapa y los organifica, de allí que por ejemplo, el I-131 se utiliza para obtener la captación del yodo tiroideo en 24 horas y la captación tiroidea refleja el porcentaje de la dosis suministrada al paciente y que además acumula en su glándula, el rango de captación normal en 24 horas es de 10 a 30% (después de una dosis de 5 μ Ci –0.19 MBq- de I-131). Lo mismo se aplica para el I-123 (para éste se utiliza una dosis de 300 μ Ci –11.11 MBq-).

La cantidad de radiación liberada a la tiroides por el I-123 es del 1% de la radiación liberada por la misma cantidad de I-131, es por eso que se prefiere el I-123 sobre el I-131 (57). Al evaluar el funcionamiento glandular con I-131 ó I-123 se encuentra un aumento de la captación de trazador, la cual es generalmente homogénea, pero existen casos donde la captación

a las 4-6 horas está elevada y es normal a las 24 horas, lo anterior se presenta como resultado de una depuración acelerada del yodo radioactivo. Ciertos medicamentos como los medios de contraste yodado, anti-tiroideos, hormona tiroidea, algunos antibióticos y antihistamínicos pueden reducir el rango de captación (58,59). Ocasionalmente la enfermedad nodular tiroidea puede acompañar a la EGB, su presencia es variable, pero puede alcanzar tasas del 25-30%; un alto porcentaje de esos pacientes tienen nódulos “hipoactivos”, pero un número mínimo de pacientes pueden tener nódulos “hiperactivos o autónomos”; a éstos sujetos que tienen tirotoxicosis originada por EGB y bocio nodular tóxico se les conoce con el epónimo de “Síndrome de Marine-Lenhart”, en estos casos se puede encontrar una glándula con un aumento difuso en la captación, con zonas de “realce” en una u otras zonas que se corresponden con nódulos hallados en la ecografía (nódulos funcionales autónomos en personas con EGB), dicha característica se presenta en el 0,8-2,7% de sujetos con EGB (60,61).

Diagnóstico histopatológico

En la EGB desde el punto de vista *macroscópico*, se encuentra una glándula que puede estar leve a moderadamente aumentada de tamaño, este aumento es simétrico, compromete ambos lóbulos y al istmo, su superficie es vascularizada y generalmente lisa, ocasionalmente se evidencia modularidad ligera. La superficie de corte es blanda, mostrando una coloración rojiza, la cual se presenta por la marcada vascularización presente en la glándula, puede observarse fibrosis ligera, generalmente en los casos que han recibido tratamiento previo con Tionamidas, en los casos con curso prolongado en el tiempo la glándula puede tomar una coloración pardo-amarillenta y tener consistencia friable.

Microscópicamente, se observan folículos tiroideos de diferentes tamaños, los cuales pueden ser hiperplásicos o muy pequeños, algunos folículos tienen formación prominente de papilas, que se pueden confundir en ocasiones con el carcinoma papilar de tiroides, los núcleos están tapizados por células columnares, las cuales tienen el núcleo localizado hacia la base, redondo u ovalado, de bordes regulares, la cromatina es finamente granular sin atipias; los núcleos en el aspirado pueden exhibir una vacuola citoplasmática clara, marginal, adyacente al núcleo y se denominan células flama, las cuales exhiben un nucléolo pequeño, sin barra nuclear o vacuola intranuclear, hallazgos también característicos del carcinoma papilar. El citoplasma de los tirocitos en la EGB puede tomar una coloración rosada o anfófila, con un aspecto granular o microvacuolado. El coloide es de coloración más pálida que lo usual, vacuolado, con presencia de un festoneado adyacente al epitelio, que indica actividad de la célula folicular. En casos de larga data, se describe metaplasia de células de Hürthle, la cual es leve, a diferencia de lo que usualmente

se aprecia en la tiroiditis de Hashimoto (62). En el estroma se observa un aumento leve del infiltrado linfocitario, en ocasiones este infiltrado puede ser mayor, incluso formando folículos linfoides. El tratamiento con yodo radioactivo produce pleomorfismo de las células foliculares, disolución de folículos y alteraciones vasculares, con el tiempo se puede observar algún grado de formación de nódulos, atrofia folicular y fibrosis. En estudios de microscopía electrónica se observan depósitos de complejos inmunes en la membrana basal folicular. En el exoftalmos se observa a nivel de los músculos periorbitarios marcado edema interfibrilar, pérdida de la estriación de las fibras musculares e infiltración difusa de linfocitos (63,64). En la piel, es común observar un marcado edema de la dermis papilar y reticular, con actividad nuclear de los fibroblastos, este edema, toma una coloración azul en la coloración de alcian blue, demostrando la positividad de los mucopolisacáridos producidos por los fibroblastos activos y secretados hacia la matriz extracelular (Ver figuras 2,3,4,5 y 6).

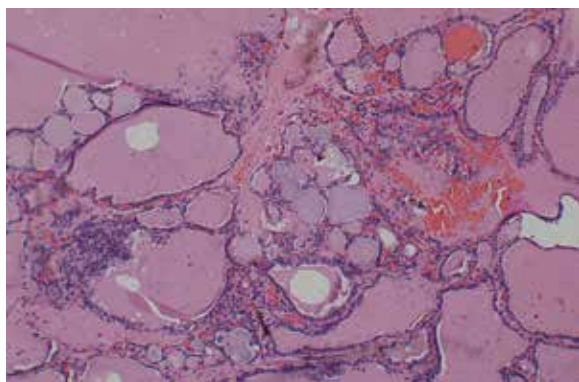


Figura 2. Imagen en 4x. Se observa la variabilidad en el tamaño de los folículos tiroideos. Tinción con Hematoxilina-eosina (archivos de los autores).

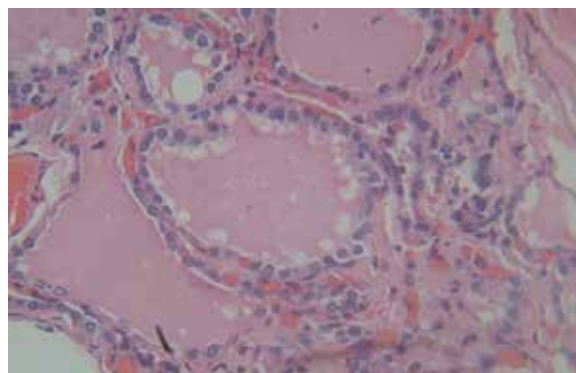


Figura 3. Imagen en 10x. Se observan folículos pequeños con leve fibrosis, en el centro un folículo con el festoneado característico del colide. Tinción con hematoxilina-eosina (archivos de los autores).

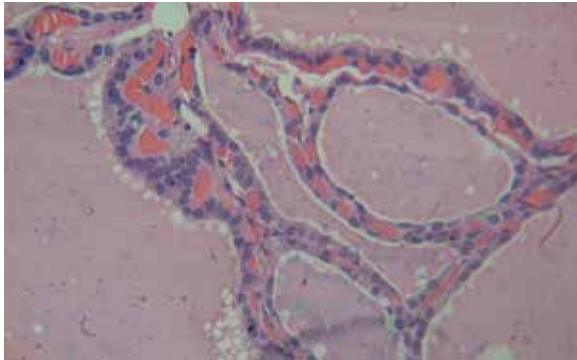


Figura 4. Imagen en 40x. Se observa el folículo en el lado izquierdo de la imagen, tapizado por células columnares, todos los folículos tienen el festoneado del colide sobre el epitelio, además se aprecia el aumento marcado de vasos en el estroma (archivos de los autores).

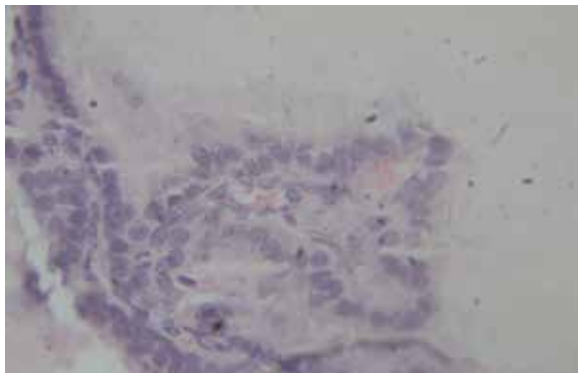


Figura 5. Imagen en 10x. Nótese la formación de papilas con tallo fibrovascular, tapizado por células columnares. Tinción con Hematoxilina-eosina (archivos de los autores).

AGRADECIMIENTOS

Al departamento de Medicina Interna de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca.

FINANCIACIÓN

El trabajo actual ha sido financiado por recursos propios de los autores.

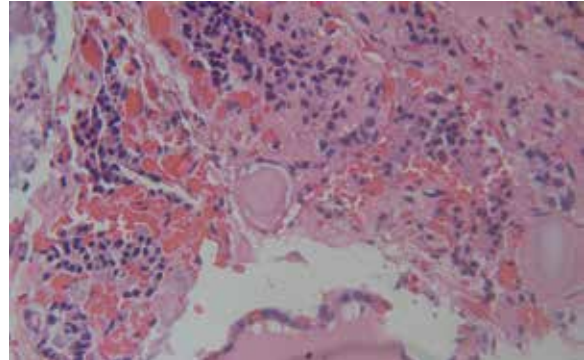


Figura 6. Imagen en 10x. En esta microfotografía se observa ligera fibrosis estromal, con proliferación vascular, acompañada de infiltrado linfocitario moderado, no hay formación de folículos linfoides. En la parte inferior se aprecia un folículo con coloide festoneado (archivos de los autores).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores del artículo declaran no tener conflictos de intereses en la realización del artículo.

REFERENCIAS

1. Flajani G, 1802 Sopra un tumor freddonell' anterior parte del collo broncocele (Osservazione LXVII). Collezioned'osservazioni e riflessioni di chirurgia, Rome, Milano, ARipa Presso Lino Contedini 3:270-273
2. Testa AG. Delle malattie del cuore, loro cagioni, specie, segni e cura. Bologna, seconda edizione. 3 volumi, 1810.
3. Parry CH 1825 Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement or palpitations of the heart. In: Collections from the unpublished medical writings of H. Parry, London; pp, 111-129.
4. Graves RJ, 1835 New observed affection of the thyroid gland in females. London Medical and Surgical Journal. 7:516-517.
5. Basedow CA. March 28th 1840 Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. Wochenschrift für die gesammte Heilkunde Berlin. 6:197-220.
6. Young P, Finn BC, Bruetman JE. La enfermedad de Graves, signos y síntomas. An Med Interna (Madrid) 2007;24:505-508.
7. McKenna TJ. Graves' disease. Eponym. Lancet 2001; 357:1793-1796.

8. McLeod Donald SA, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2012; 42:252-265.
9. Baltisberger B, Minder C, Burgi H. Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1995; 132:546-549.
10. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and Incidence of Endocrine and Metabolic Disorders in the United States: A Comprehensive Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1853-1878.
11. Abraham-Nordling M, Topping O, Lantz M, Hallengren B, Ohrling H, Lundell GJ, et al. Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003-2005. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158(6):823-827.
12. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, Allahabadi A, Armitage M, Chatterjee VK, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4873-4880.
13. Ploski R, Szymanski K, Bednarczuk T. The Genetic Basis of Graves' Disease. *Current Genomics.* 2011; 12:542-563.
14. Ban Y. "Genetic Factors of Autoimmune Thyroid Diseases in Japanese," *Autoimmune Diseases*, vol. 2012, Article ID 236981, 9 pages, 2012. doi:10.1155/2012/236981.
15. Davies TF, Latif R, Yin X, "New Genetic Insights from Autoimmune Thyroid Disease," *Journal of Thyroid Research*, vol. 2012, Article ID 623852, 6 pages, 2012. doi:10.1155/2012/623852.
16. Clayton DG, McKeigue PM. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet.* 2001; 358:1357-1360.
17. Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. "Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease". *Nat Genet.* 2003; 33:177-182.
18. Weetman AP. The genetics of autoimmune thyroid disease. *Horm Metab Res.* 2009 41(6):421-425.
19. Gu LQ, Zhu W, Zhao SX, Zhao L, Zhang MJ, Cui B, Song HD, Ning G, Zhao YJ. Clinical associations of the genetic variants of CTLA-4, Tg, TSHR, PTPN22, PTPN12 and FCRL3 in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(2):248-55.
20. Sibarani RP. Genetics of Graves' disease: the lost concept. *Acta Med Indones.* 2009; 41(1):37-40.
21. Brand OJ, Gough SCL. Immunogenetic Mechanisms Leading to Thyroid Autoimmunity: Recent Advances in Identifying Susceptibility Genes and Regions. *Curr Genomics.* 2011; 12(8): 526-541.
22. Holm IA, Manson JE, Michels K, et al. Smoking and Other Lifestyle Factors and the Risk of Graves' Hyperthyroidism. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1606-1611.
23. Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF. Intrathyroidal Fetal Microchimerism in Graves' Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3315-3320.
24. Brent GA, "Clinical practice. Graves' disease," *NEngJMed.* 2008; 358(24): 2594-2605.
25. Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, Lindsay J, Wartofsky L, Burman KD. Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol.* 2000; 23:402-408.
26. Mansourian AR. A review of literature on the Adverse Effects of Hyperthyroidism on the Heart Functional Behavior. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2012; 15:164-176.
27. Ebert EC, "The thyroid and the gut". *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(6):402-406.
28. Maser C, Toset A, Roman S. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 (20):3174-3179
29. Burman KD, McKinley-Grant L. "Dermatologic aspects of thyroid disease". *Clinics in Dermatology.* 2006; 24(4):247-255.
30. Doshi DN, Blyumin ML, Kimball AB. "Cutaneous manifestations of thyroid disease". *Clinics in Dermatology.* 2008; 26(3):283-287.
31. Niepomniszcz H, Amad RH. Skin disorders and thyroid diseases. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24(8):628-638.
32. Yudiarto FL, Muliadi L, Moeljanto D, Hartono B. Neuropsychological findings in hyperthyroid patients. *Acta Med Indones.* 2006; 38(1):6-10.
33. Canton A, de Fabregas O, Tintore M, Mesa J, Codina A, Simo R. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci.* 2000; 176:65-69.
34. Doherty C. Neurologic Manifestations of Thyroid Disease. *The Neurologist.* 2001; 7:147-157.
35. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Mourits M, Koornneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Res.* 1989; 21:73-82.
36. Pérez Moreiras JV, Prada Sánchez MC, Coloma J, et al. Oftalmopatía distiroidea. En: Pérez Moreiras JV, Prada Sánchez C. *Patología orbitaria. Exploración, diagnóstico y cirugía.* Barcelona: Edika Med 2002; 2: 940-990.
37. Gaddipati RV, Meyer DR. Eyelid Retraction, Lid Lag, Lagophthalmos, and von Graefe's Sign. Quantifying the Eyelid Features of Graves' Ophthalmopathy. *Ophthalmol.* 2008; 115:1083-1088.
38. Fernández-Hermida RV, Pinar S, Muruzábal N. Manifestaciones clínicas de la oftalmopatía tiroidea. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2008; 31 (Supl. 3): 45-56.

39. Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease. *CHEST*.2007;132(3):793-797.
40. Armigliato M, Paolini R, Aggio S, Zamboni S, Galasso MP, Zonzin P, Cella G. Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: a prospective study. *Angiology*. 2006; 57(5):600-606.
41. Mariani LH, Berns JS. The Renal Manifestations of Thyroid Disease. *JASN*. 2012; 23(1): 22-26.
42. Dhanwal DK. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian J Endocrinol Metab*.2011; 15:S107-112.
43. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *EndocrinolMetabClin North Am*.1990; 19:35-63.
44. Kendall-Taylor P. Thyrotoxicosis. In: Grossman A, ed. *Clinical endocrinology*. Oxford, England: Blackwell Science, 1998:328-358.
45. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med*.1989; 87:558-561.
46. Hegazi MO, Ahmed S, "Atypical Clinical Manifestations of Graves' Disease: An Analysis in Depth," *Journal of Thyroid Research*, vol. 2012, Article ID 768019, 8 pages, 2012. doi:10.1155/2012/768019.
47. Kalra S, Khandewal SK, Goyal A. Clinical Scoring Scales in Thyroidology: A Compendium. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15(Suppl 2):S89-S94.
48. Klein I. Clinical, metabolic and organ-specific indices of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2001; 30(2):415-427.
49. Klein I, Trzepacz PT, Roberts M, Levey GS. Symptom rating scale for assessing hyperthyroidism. *Arch Intern Med*. 1988; 148:387-390.
50. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007; 36(3):617-656.
51. Ross DS. Serum Thyroid-Stimulating Hormone Measurement for Assessment of Thyroid Function and Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2001;30(2):245-264.
52. Dufour RD. Laboratory Tests of Thyroid Function: Uses and Limitations. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007; 36:579-594.
53. Kamath C, Adlan MA, Premawardhana LD. The Role of Thyrotrophin Receptor Antibody Assays in Graves' disease. *J Thyr Res Vol* 2012, Article ID 525936, 8 pages doi:10.1155/2012/525936.
54. Lytton SD, Kahaly GJ. "Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update," *Autoimmunity Reviews*. 2010; 10(2):116-122.
55. Soto GD, Halperin I, Squarcia M, Lomeña F, Domingo MP. Update in thyroid imaging. The expanding world of thyroid imaging and its translation to clinical practice. *Hormones (Athens)*. 2010; 9(4):287-298.
56. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the Thyroid: Recent Advances. *Indian J Endocr Metab*.2012; 16:371-376.
57. Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution. *Ultrasound*. *Eur J Nucl Med*.2002; 29(Suppl 2):425-438.
58. Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159(4):423-429.
59. Igaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med*. 2007; 48:379-389.
60. Intenzo C, Jabbour S, Miller JL, Ahmed I, Furlong K, Kushen M, Kim SM, Capuzzi DM. Subclinical hyperthyroidism: current concepts and scintigraphic imaging. *ClinNucl Med*. 2011;36(9):e107-113.
61. Brahma A, Beadsmoore C, Dhataria K. The Oldest Case of Marine Lenhart syndrome? *J R Soc Med Sh Rep*. 2012; 3:21.
62. LiVolsi VA. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. *Thyroid*. 1994;4:333-339.
63. Kumarasinghe MP, De Silva S. Pitfalls in cytological diagnosis of autoimmune thyroiditis. *Pathol* 1999;31:1-8.
64. Baloch Z, LiVolsi VA. *Pathology of the Thyroid Gland*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2002:61-88.

Fecha de recibido: Febrero 20, 2013.

Fecha de aprobado: Marzo 4, 2013

Dirección para correspondencia:

Hernando Vargas U.

hernandovargasu10@yahoo.com