

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina Interna**



**TESIS DOCTORAL**

## **Enfermedad de Basedow : estudio de 200 casos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Vicente Otero Piñeiro**

Madrid, 2015

Vicente Otero Piñeiro

TP  
1981  
127



\* 5 3 0 9 8 5 6 0 9 6 \*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x - 53 - 044487 - 1

ENFERMEDAD DE BASEDOW. ESTUDIO DE 200 CASOS

Departamento de Medicina Interna  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
1981



BIBLIOTECA

© Vicente Otero Piñero  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1981  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-15926-1981

ENFERMEDAD DE BASEDOW

ESTUDIO DE 200 CASOS

TESIS DOCTORAL DE MEDICINA DE VICENTE  
OTERO PIÑEIRO, DIRIGIDA POR EL PROFESOR  
D. VICENTE GILSANZ GARCIA, CATEDRATICO  
DE PATOLOGIA MEDICA.

ESCUELA DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

Dr. CANO IGLESIAS



## I N D I C E

Historia	.....	Pag. 2 - 10
Recuerdo fisiológico	.....	" 11 - 25
Etiopatogenia	.....	" 26 - 52
Clínica	.....	" 53 - 88
Aspectos especiales	.....	" 89 - 101
Iconografía	.....	" 101 bis...
Diagnóstico	.....	" 102 - 118
Tratamiento	.....	" 119 - 131
Aspectos especiales	.....	" 132 - 139
Tratamiento de la oftalmopatía infiltrativa ..		" 140 - 148
Casos clínicos	.....	" 149 - 180
Conclusiones	.....	" 181 - 200
Fe de erratas		
Bibliografía		

---



#### JUSTIFICACION Y PROPOSITO DE ESTA TESIS CLINICA

Cuando en el campo de Endocrinología se intenta realizar un trabajo puramente clínico, parece o puede parecer a los ojos de algunos un tanto trasnochado hablar y estudiar sobre algo que ya ha sido tocado por tantos autores; ¿ Que más se puede sacar de ahí desde el punto de vista clínico? Yo diría que mucho ya que la clínica es inagotable.

Mi formación profesional es absolutamente clínica; por ello mi tesis doctoral debe tratar sobre un tema que conozca, que lo esté palpando día a día y que me preocupe. Realizar otro tipo de tesis que pudiera tratar sobre un trabajo de laboratorio o sería falsa, pues desconozca las más elementales normas para trabajar en él, o tendría que pasarme algunos años aprendiéndolas para después iniciar el verdadero trabajo.

En cambio si conozco el trabajo clínico, el contacto y la exploración del enfermo, la realización de una correcta historia clínica y el posible y acertado tratamiento que el enfermo debe llevar, así como el seguimiento de su evolución clínica. Este es el por lo tanto mi camino: mi tesis clínica sobre un tema que me preocupa y que significa un tanto por ciento importante de la consulta de un endocrinólogo. El porqué escoger la Enfermedad de Basedow como tema de investigación clínica se debe a varios motivos; el número de enfermos que acuden a la consulta de endocrinología y que por lo tanto facilita su estudio la repercusión clínica que esta enfermedad produce sobre el organismo de quien la sufre, con multiplicidad de signos y síntomas; y el que a pesar del tiempo transcurrido desde que Basedow hiciera una extraordinaria descripción clínica poco hemos avanzado en su conocimiento. Creo que el campo de investigación en la enfermedad de Basedow sigue abierto en muchos terrenos, y por ello he efectuado mi tesis doctoral sobre un estudio clínico de 200 casos de enf. de Basedow que creo suponen una aportación aunque modesta, al conocimiento clínico de esta enfermedad en nuestro medio.



HISTORIA

### HISTORIA

Antes de referirme exclusivamente a la enfermedad de Basedow creo que sería muy interesante echar una ojeada histórica sobre las enfermedades del Tiroides.

La historia del desarrollo del conocimiento de la glandula Tiroides resume la de amplias zonas de la Medicina, y se basa en la interconexión entre observaciones clínicas, metodología técnica y contribuciones acumuladas de la ciencia básica de diversos campos.

Los escritos de la Antigüedad, medicos y no medicos, dan testimonio de la fascinación que siempre ha ejercido el bocio, el cual era visto como un castigo de los dioses, objeto de ridiculización, signo de gran belleza femenina, índice de virginidad, vejación para las esposas de los soldados enemigos, características de locos, humedecedor de la laringe y la tráquea, depósito de huevos de gusano, resultado de concentración de aire, de impurezas del agua, de alimentos podridos o de excesiva intemperancia.

Remontándonos al año 1600 a. de J.C. los chinos utilizaban esponja quemada y algas (conocidas hoy por su rico contenido en yodo) para tratar el bocio, terapéutica que pasó a Egipto, India, Roma y Grecia, desde donde se extendió por todas partes. La primera referencia a la extirpación quirúrgica del bocio data del año 30 d. de J. C.; aproximadamente (Celso). Las mejoras subsiguientes fueron el control de la hemorragia por ligadura y cauterio (Albucasis, hacia el 1000; Rogelio de Palermo, alrededor del 1180). Otra vez fueron los chinos quienes, al principio de la Edad Media, indicaron el uso medicinal del tiroides - del carnero como terapia del bocio, y posiblemente, del mixedema (hipotiroidismo).

El Renacimiento (1500-1700) contribuyó con las observaciones no científicas de Leonardo da Vinci, quien creyó que el tiroides servía para llenar los espacios anatómicos del cuello; de Miguel Angel que se

quejó de haber desarrollado un bocio mientras pintaba el techo de la Capilla Sixtina; de artistas de la escuela holandesa, flamenca e italiana, en especial, Rubens en cuyos modelos se reconocen típicas configuraciones tiroideas; de Velazquez, que pintó el típico cretino (hipotiroidismo congénito); y de, Shakespeare, que, en la tempestad de las descripciones de bocios, hachas por viajeros de la época. Durante dicho período e hicieron también contribuciones científicas fundamentales, entre ellas, la definitiva relación entre bocio endémico y cretinismo, por Paracelso (hacia 1600), y la cada vez mas práctica delimitación de la anatomía de la glándula (Vesalio, Esustaquio, Casserio, Fabricio, Wharton).

La primera referencia al bocio en los Estados Unidos es la hecha por Stevenson en los indios americanos en 1790. Varias investigaciones del siglo XVIII dieron descripciones cada vez más precisas de la anatomía macroscópica y microscópica del tiróides, y a causa de los repetidos fallos en la identificación de algún conducto excretor, propusieron colectivamente el concepto de una posible secreción interna en las venas o ganglios linfáticos, o sea, una función endocrina.

Las observaciones clínicas se correlacionaban con las descripciones patológicas, contribuyendo a la planificación clasificatoria de las enfermedades (por ejemplo, inflamaciones de la enfermedad de Basedow, bocio simple, bocio con cretinismo).

La primera descripción que se registra en la bibliografía podría ser la del médico romano Flajani (1802). Por eso en Italia, todavía hoy, se designa la enfermedad con su nombre.

Osler advierte que la primera descripción registrada en la bibliografía inglesa procede de Parry, cuyas observaciones fueron hechas ya en el año 1786, o sea, 56 y 59 años respectivamente antes que las de Flajani y las de Graves. Sin embargo, estas observaciones fueron publicadas por primera vez en el año 1825 bajo el título de "Enfermedades

del corazón". Parry describe en esta publicación enfermos de hipertrofia de la glándula tiroides asociada a hipertrofia del corazón y palpitaciones del mismo.

Reproduzco aquí los puntos más importantes de su trabajo *Collected works*, Londres, 1825.

"E.S. de 21 años de edad, fué despedida de una silla con ruedas, al bajar rápidamente una pendiente el día 28 de Abril último, asustándose mucho, aunque apenas experimentó lesiones. Desde esta fecha sufre palpitaciones del corazón y diversas molestias nerviosas. Al cabo de unos 15 días después de este accidente, empezó a observar un aumento de tamaño de la glándula tiroides, el cual, desde entonces, varió en diferentes ocasiones, y hasta una o dos veces llegó a desaparecer casi por completo. Ahora, la glándula tiroides está engrosada en ambos lados, pero más especialmente en el derecho., sin dolor o molestia a la presión. El pulso carotídeo es muy fuerte y lleno en ambos lados; pero evidentemente en grado máximo en el lado derecho. La menstruación es regular; no sufre constipación. Ella me dice espontáneamente que estaba habituada a sufrir frecuentes cefáleas, las cuales han cesado desde que se han iniciado estas variaciones de tamaño de la glándula tiroides. Número de pulsaciones 96, pulso pequeño, denso y regular. Sus cefáleas se aliviaron mucho por la sangría, y la hinchazón de la glándula tiroides disminuyó de un modo evidente. El día 25 le prescribo tomar, tres veces al día, una cucharada pequeña de una mezcla integrada por XXX gotas de tintura de digital y una onza y media de jarabe de escila. Esta medicación le sentó mal al segundo día, pero la enferma continuó tomándola, desde entonces, sin que le produjera trastorno alguno.

Regularmente, evacua los intestinos una o dos veces al día, pero las palpitaciones del corazón han sido frecuentes, sobre todo cuando hace ejercicios, lo que la fatiga sobremanera.

La descripción cronologicamente más inmediata a la anterior procede de Robert James Graves, del año 1835. Por eso figura la enfermedad en la bibliografía inglesa y norteamericana, con su nombre. Dicho autor describe con el título de: "Newly Observed affection of the thyroid gland in female", 3 enfermos en los que de nuevo se observan palpitaciones del corazón asociadas a una tumefacción de la glándula tiroidea. London Med. a. surg. Journal 1835 VII 516:

" Una señora de 20 años de edad, enfermó presentando algunos síntomas que en un principio se creyó eran de naturaleza histérica. Esto ocurrió hace más de 2 años; anteriormente su salud había sido buena. Después de haberse mantenido en estado de nerviosismo durante 3 meses se observó que su pulso había adquirido una rapidez extraordinaria. Esta rapidez existía sin causa aparente alguna y era constante, siendo el número de pulsaciones, muy frecuentemente, superior a 120 y nunca inferior a esta cifra. Primeramente, se quejaba de debilidad al menor esfuerzo, y pronto su semblante adquirió un color pálido y comenzó a enflaquecer, Así continuó durante 1 año, pero en este tiempo su estado general decayó manifiestamente, sin haber cesado la rapidez del ritmo cardíaco. Entonces se observó que los ojos tomaban un aspecto singular, pues los globos oculares habían aparentemente aumentado de volumen, de modo que cuando la paciente dormía o intentaba cerrar sus ojos los párpados no llegaban a cerrarse. Al cabo de pocos meses, el ritmo cardíaco se aceleró con progresiva intensidad, y en la parte anterior del cuello, exactamente en la misma localización de la glándula tiroidea, apareció una tumoración en forma de herradura. Aquella era al principio de consistencia blanda, pero pronto alcanzó mayor dureza, aunque conservó todavía su elasticidad".

Cinco años más tarde, en Marzo de 1840, apareció en la revista "Wochenschrift für die gesamte Heilkunde" el celebre trabajo de Karl Adolf V. Basedow, titulado: " Exoftalmo por hipertrofia del tejido celular de la órbita ocular".

por lo llamativo de su aspecto. Satisfacía sin miramiento su extraordinario apetito; dormía bien, pero con los ojos abiertos. En el cuello presentaba un abultamiento estrumoso de la glándula tiroides. El latido cardiaco era muy amplio, y en las carótidas se podían percibir ruidos semejantes al de una sierra en acción. Pero, en cuanto concierne a los ojos, estos estaban tan desplazados hacia adelante, que por debajo y por encima de la cornea se veía la albuginea en una anchura de tres líneas, y los párpados aparecían tan separados entre sí que ni siquiera realizando un máximo esfuerzo podían cerrarse, puesto que la enferma dormía con los ojos completamente abiertos. Hacía ya mucho tiempo que se había propagado en nuestra ciudad el rumor de que dicha paciente se había vuelto loca y que, próximamente, sería internada en el manicomio. Y, a la verdad, también para el médico tenía una mirada extraña. Repetidas veces se le aplicaron cada ocho días varias sanguijuelas ad mammae y se le prescribió una cura con agua del manantial - Adelheid, por su riqueza en yodo, con cuyo tratamiento se obtuvo por primera vez una verdadera mejoría".

El terver enfermo de Basedow había padecido cuando niño de angina amigdalar. El célebre médico de Merceburgo describe el caso, textualmente: "Por la índole de sus negocios (contrabando) hacia frecuentes viajes de ida y vuelta a través de la próxima frontera, con el natural desgaste de sus energías corporales y por lo peligroso de su oficio sufría grandes inquietudes, Las enormes pérdidas que sufrió estimulaban cada vez más su ambición y actividad. Enfermó con frecuencia diarreas y no recobró la salud. Tenía intenso latido cardiaco, de tono parecido al que produce una plancha metálica al ser golpeada; el pulso era desordenado, los ojos proptinentes; su modo de obrar, impetuoso y apresurado, lo mismo que su lenguaje. La glándula tiroides aparecía abultada; diariamente hacía 3 o 4 deposiciones de materia no digerida. Sin embargo, conservaba un apetito voraz. Se le administró yodo, en forma

El primer caso de Basedow se refiere a una mujer de 33 años de edad, que ha padecido un grave reumatismo articular en él que se constituyeron un enflaquecimiento general, amenorrea, palpitaciones y aceleraciones del ritmo cardiaco. Basedow describe textualmente: "Pero ya se había presentado también una manifiesta protusión de los globos oculares que, por lo demás, estaban perfectamente sanos y gozaban de una completa agudeza visual. La enferma dormía con los ojos abiertos tenía un aspecto atemorizante; en su modo de obrar, unas veces parecía avispada y otras descuidada, y pronto fué considerada como demente en toda la ciudad. Una hinchazón estrumosa de la glándula tiroidea aparecía simultáneamente, sugería la sospecha de una intumescencia parecida en el tejido celular, localizada, por detrás del bulbo en la que parecía estar indicaba una cura a base de yodo y de digital. Este tratamiento provocó una mejoría de la paciente en todos los aspectos y aquella se completó todavía por dos nuevos embarazos que ocurrieron dentro de los 5 años siguientes".

No debemos olvidar que Basedow, en el caso de esta enferma, trató una títotoxicosis con yodo obteniendo resultados satisfactorios.

Asimismo, la segunda enferma padeció durante la infancia frecuentes accesos de reumatismo articular, y unos nueve meses después de haber dado a luz un hijo enfermo de reumatismo articular aguda y febril. Dicha enferma dice, textualmente Basedow: "Padeció una tenaz diarrea, sudores nocturnos: enflaqueció manifiestamente y presentó exoftalmia. La enferma se quejaba de falta de respiración, de opresión torácica, pero a pesar de todo, podía realizar profundas inspiraciones; presentaba un pulso pequeño, muy frecuente, un latido cardíaco sonoro, no podía mantener las manos quietas, hablaba de un modo llamativo, deprisa; se exponía gustosa con el pecho y los brazos desnudos a las corrientes de aire frío, porque siempre se sentía muy acalorada; mostraba una serenidad e indiferencia, por lo que a su estado se refería, poco naturales; salía a pie o en coche, sin sentirse molesta en sociedad -

de pincelaciones, aplicadas en el cuello. Después de transcurridos pocos meses, el pulso se torno cada vez más irregular, dando tan pronto pulsaciones grandes como pequeñas, tan pronto acelerandose como retardándose, u empezó a fallar. La temperatura general subió muchísimo, y entonces el enfermo dormía con los ojos enteramente abiertos por la exagerada exoftalmia. La capacidad visual no había experimentado el más mínimo trastorno; solo al aire libre el paciente aquejaba lagrimeo, y a pesar de su grave estado se salud, no se le podía convencer de que abandonase su oficio. Emprendia viajes en carruaje abierto, aunque fuese en medio de grandes temporales de esta suerte su ojo derecho enfermó de queratitis reumática. Pronto se inflamó tambien la conjuntiva, tomando un aspecto sarcomatoso en las partes que no podian ser cubiertas por los párpados. Finalmente, también se le inflamó el iris y se le formó un absceso en las laminillas corneales que se vació hacia arriba; la oftalmia interna atormentaba al enfermo con peculiares cefáleas. Varias veces se practicó la punción de la córnea, ya que la frecuencia de exudado en la pupila habia cegado el ojo, y se le aplicaron calomelanos con opio y poligala senega, a grandes dosis, y también fricciones con ungt.hidrarg.cinereum; pero el ojo se fue perdiendo lentamente sin que fuera posible detener este proceso. Cuantos sufrimientos hubieran podido evitarse al pobre enfermo, si en el lugar de la punción, a la que el accedía, se hubiese extirpado el ojo, a lo que el paciente, más tarde, no quiso someterse. Todavía en la actualidad se le forma una escara en la cicatriz de la cornea. El ojo izquierdo tambien se perdió de la misma manera, medio años más tarde, con la sola diferencia de que el curso del proceso fué más rápido y la asistencia facultativa la prestó otro médico. Ambos muñones desprovistos de cámara anterior y pediculados como los ojos de los cangrjos, sobresalen entre los párpados muy separados. En los dos lados -

la cicatriz de la cornea forma escara, y la conjuntiva en las partes no cubiertas por los párpados, está inflamada. En ambos ojos, por la tensión de los musculos rectos, se observan largos surcos de dirección anteroposterior, como si quisieran dividir el globo ocular en cuatro abombamientos; actualmente, solo sufre el enfermo dolores superficiales por secarse las escaras que constante y repetidamente se forman a expensas de los restos de la cornea.

De esta suerte tenemos aquí, simultaneamente, la primera descripción del exoftalmo maligno. Basedow advierte que el yodo puede actuar en algunos casos muy favorablemente, y que el embarazo y el puerperio pueden contribuir a mejorar el estado de los enfermos. Como causa del exoftalmo, presume Basedow "Una hipertrofia estrumosa del tejido celular" situado por detras del globo ocular, que dicho autor considera como manifestación secundaria de una circulación sanguínea morbosamente afectada y de una defectuosa crisis de la sangre", de una discrasia que se manifiesta por morbosas vegetaciones glandulares e inflamaciones del tejido celular".

En el año 1864. Albretch Von Graefe describió el síntoma del globo ocular que lleva su nombre. Dicho autor advierte que la retracción del párpado superior es independiente del exoftalmo, y que debe ser considerada como un trastorno de la inervación de aquel. Graefe explica como él mismo vió como desaparecía el síntoma paulatinamente despues de una inyección de morfina".

En 1860, Trousseau publicó sus trabajos en los cuales describe, como causa de la enfermedad de Basedow la afección del simpático. También Trousseau, como precedentemente lo habia hecho Basedow, administraba yodo como tratamiento.

En 1880, Trillaux fué quien por primera vez pudo curar a un enfermo de Basedow mediante, intervención quirurgica del bocio.

En 1884, Rehn practicó en Alemania las primeras intervenciones de esta clase.

En 1885, Charcot describió como otro síntoma importante de la enfermedad de Basedow, el temblor.

En 1886, Moebius presentó la enfermedad de Basedow como una hiperfunción de la glándula tiroidea, reconociendo su relación con el mixedema.

En 1893, Friedrich Von Muller, comprobó que la enfermedad de Basedow se registra mayor consumo de oxígeno.

En 1920, Neisser introdujo el tratamiento de la mencionada enfermedad con pequeñas dosis de yodo.

En 1926, Plummer dió a conocer el tratamiento con yodo como tratamiento previo a la intervención quirúrgica.

En 1931, Labbè (Francia).- Descripción del basewdomismo o neurosis vegetativa basedowoide.

En 1950 y siguientes.- Casi todos los autores.- División del hiper tiroidismo primitivo o tiroideo (adenoma tóxico) y el secundario o central (Basedow-Graves hipofiso-hipotalámico).

En 1916, aislamiento de la Tiroxina por Kendall.

En 1954, aislamiento de la Triyodotironina por Gross y Pitt.

En 1956, Adams y Purves el LATS.

En 1967, Adams y Kennedy, el Protector del LATS, confirmado y publicada en 1971.

RECUERDO FISIOLÓGICO

## RECUERDO FISIOLÓGICO

### SÍNTESIS Y SECRECIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS ;

I.- Transporte del yoduro: la glándula tiroidea es la única dentro de las endocrinas capacitada para la captación del yodo, este elemento - tras ser transformado en yodoaminoácidos, en el seno de la Tiroglobulina (tgb) y proteínas afines sintetizadas en la célula tiroidea, es almacenado en el folículo tiroideo. Esta gran capacidad de almacenamiento de las hormonas yodadas, constituye la característica más personal de la glándula tiroidea y el posible que sea el resultado final de una adaptación milenaria frente al "medio" dada la escasez del yodo y la irregularidad de su aporte en la dieta.

Una vez sintetizadas y almacenadas las hormonas yodadas en la molécula de la Tgb son liberadas al torrente circulatorio, hidrólisis - de la proteína), con el fin de satisfacer las demandas hormonales periféricas. Este ha sido el motivo que por ciertos grupos haya sido considerada la Tgb como una prohormona.

Aunque las etapas que conducen a la síntesis y secreción de las - hormonas tiroideas no trascurren de una forma secuencial sino que a - veces se superponen parcialmente, es necesario para su correcto entendimiento dividirlo en varios pasos:

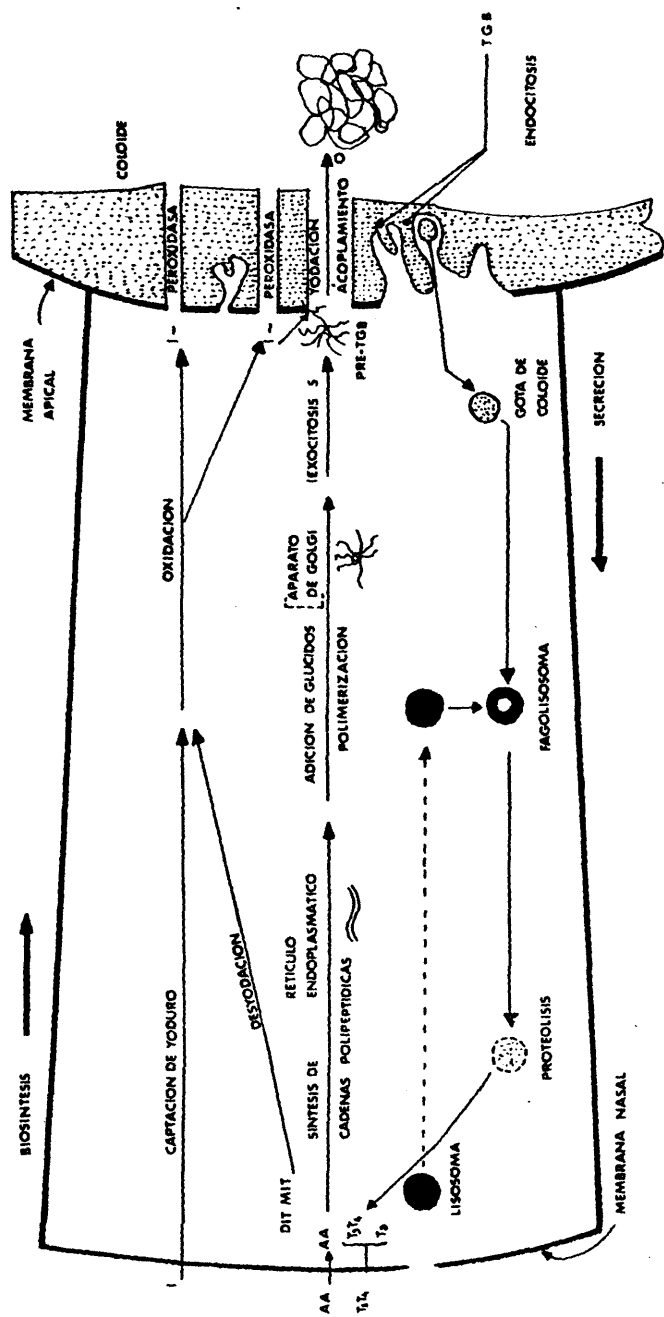
El primero de ellos es la concentración de yoduro a partir del  $Cl_2$  extracelular mediante un transporte activo del mismo. Aquí hay que hacer un apartado para indicar que el tiroideo no es la única glándula con capacidad para concentrar yodo pues también son capaces: las glándulas salivares, las mamarias, la mucosa gástrica, intestino delgado, placenta, piel, pelo, ovarios, cuerpo ciliar, etc.

Para que el transporte activo del yodo pueda llevarse a cabo es necesario que se mantenga la integridad celular. Andros y Wollman han demostrado que el proceso de transporte del yodo, posiblemente pueda estar localizado en la membrana basal. Sin embargo existen datos para pensar que no solo debe ser este el único requisito y que debe intervenir en el proceso otras estructuras o factores.

El interior de las células epiteliales tiroideas posee un potencial negativo en relación al espacio extracelular y al lumen folicular. Además, no existe diferencia de potencial entre estas dos últimas estructuras, ambos mantienen un potencial positivo de 40-50 mV con respecto al interior de la célula. De acuerdo con esto último el yodo es concentrado hacia el lumen en contra de un gradiente eléctrico y químico en la membrana basal. De esta forma la arquitectura folicular facilitaría el transporte de yodo hacia el lumen.

Según Wolf, el transporte de yodo por el tiroides reúne todos los requisitos de un transporte activo: 1) el yodo es concentrado frente a un gradiente químico y eléctrico; 2) el yodo concentrado no está ligado, si no libre, dentro de la célula tiroidea; 3) es esencial la integridad celular; 4) sigue una cinética de saturación; 5) es inhibido por uniones análogas; 6) se requieren metabolismos oxidativo y fosforilación; y 7) el sistema posee un coeficiente de temperatura elevado.

Sin embargo, el mecanismo bioquímico básico del transporte de yodo no ha sido aclarado todavía. Ha sido vislumbrado el papel de los transportadores de membrana, especialmente los fosfolípidos. A partir de tejido tiroideo se han aislado lecitinas capaces de ligar reversiblemente yodo. En favor de un papel fisiológico importante de los fosfolípidos está la observación de Wolf, quien ha visto que en glándulas humanas normales hay fosfolípidos capaces de ligar yodo que estaban ausentes en la glándula de un enfermo con defecto de acumulación de yodo.



EXPLICACION A LA FIGURA ANTERIOR.-

**Síntesis y secreción de las hormonas yodadas del tiroides. Síntesis.** Los aminoácidos (AA) entran en la célula folicular tiroidea de los capilares sanguíneos y las cadenas proteicas son ensambladas en el retículo endoplasmico. Durante una migración hacia el aparato de Golgi - tiene lugar la polimerización de las subunidades elementales y la adición de glúcidos hasta formarse la tiroglobulina nativa no yodada Pre-Tgb que es excitada al coloide.

El yoruro entra en la célula desde los capilares sanguíneos atravesando la membrana basal y se mezcla con el yoruro procedente de desyodación de las yodotirosinas libres. Es oxidado por la peroxidasa situada en los microvilli de la membrana apical e incorporado a los residuos de tirosina de la Pre-Tgb formando MIT y DIT (reacción de yodación) y a partir de dos residuos de yodotirosinas se forman T-yT-3 (reacción de acoplamiento) para formar la tiroglobulina madura Tgb cuyo contenido en yodotironinas es función directa del aporte de yodo de la ingesta.

**Secreción.** Porciones del coloide folicular conteniendo Tgb son endocitadas por los microvilli de la membrana apical formando gotas de coloide que migran hacia el borde basal de la célula. Simultáneamente los lisosomas, situados cerca del borde basal de la célula, lo hacen en dirección opuesta hasta fundirse con las gotas de coloide y formar los fagolisomas donde tiene lugar la proteólisis de la Tgb con liberación de las hormonas T-3 y T-4. Parte de la T-4 es desyodada a T-3 ambas pasan a los capilares sanguíneos en donde son transportadas ligadas a proteínas plasmáticas específicas. Las yodotirosinas MIT y DIT son desyodadas y el yoruro procedente de su desyodación se mezcla con el precedente de su desyodación, de los capilares sanguíneos para comenzar de nuevo el ciclo y una pequeña parte pasa a los capilares sanguíneos.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN SU REGULACION.-

TSH.- Es el factor regulador más importante del transporte de yodo, - Halmi y col. han observado que 10 días después de la hipofisectomía, en ratas, el cociente Tiroides/Suero desciende del 26 a 6 que una inyección de TSH lo eleva a 20 en diez minutos y a 30 en cuarenta y ocho horas. Seguidamente se descubrió que la respuesta al TSH es realmente bifásica, con una depresión inicial del cociente tiroides/suero debida a un aumento del flujo del yodo seguida de un aumento de dicho cociente por aumento del aclaramiento unidireccional de yodo. Este fenómeno ha sido reproducido en células tiroideas aisladas. El aumento de tiroides/suero o del cociente Celulas/Medio es bloqueado por actinomicina o puromicina pero no lo es el descenso inicial, indicando que durante este tiene lugar la inducción de RNA y proteínas específicas. Aun así, el papel de la proteína inducida no ha sido claramente establecido, aunque puede ser la proteína transportadora anteriormente mencionada.

AMP.Ciclico.- EL EFECTO BIFASICO DE LA TSH en la acumulación de yodo en células aisladas de tiroides es reproducido por el dibutilil AMPc. Esta observación estaría de acuerdo con la teoría del segundo mensaje ro adjudicada al AMPc. Sin embargo las observaciones de Burke y col. de Granner y Halmi sugieren la posibilidad de que el efecto estimulador del TSH sobre el transporte de yodo no esté mediado necesariamente por el sistema adenilciclasa. Son necesarias más investigaciones para aclarar este punto.

AUTORREGULACION TIROIDEA.- Con independencia de los niveles de TSH circulantes el transporte de yodo también está regulado por la concentración intracelular de yodo orgánico.

II.- SINTESIS DE LAS YODOPROTEINAS.- La principal de ellas la Tiroglobulina (TGB) es una glucoproteína de elevado peso molecular y está localizada en el coloide intrafolicular, que contiene el 80-90 %, del yodo total de una glándula

a).- Su composición; en aminoácidos no presenta ninguna peculiaridad sin embargo, es única en cuanto a su contenido en yodoaminoácidos. La composición en aminoácidos de la Tgb es muy parecida en mamíferos de diferentes especies. No se han encontrado diferencias significativas en la composición de aminoácidos de Tgb humana normal y la procedente de bocios, a pesar de las diferencias que pueda haber en el contenido de yodoaminoácidos. Al parecer, el mayor o menor número de puentes S-S puede jugar un papel muy importante en la estructura terciaria y cuaternaria de la Tgb y esta, a su vez, en el proceso de biosíntesis de T4 y T3.

Los yodoaminoácidos más comúnmente encontrados en la Tgb son: L-tiroxina o 3,5,3,5, tetrayodotironina (T4), L-3,5,3'triyodotironina (T3). L-3,5 diyodotirosina (DIT) y L-3 monoyodotirosina (MIT). Se encuentra también monoyohistidina pero en mucha menor proporción. En ratas equilibradas isotópicamente con I125, Orgawara y col. han encontrado T3 inversa.

b).- La Síntesis de la Tgb.- ocurre de una forma secuencial: 1ª síntesis y asociación de la cadena polipeptídica y 2ª adición de los carbohidratos.

#### 1.- SINTESIS Y ASOCIACION DE LAS CADENAS POLIPEPTIDICAS:

La síntesis de proteínas en el tiroides ha sido estudiada siguiendo la incorporación de aminoácidos marcados con C14 y H3. Seed y Goldberg, trabajando con cortes de tiroides in vitro y analizando la incorporación de las proteínas solubles por centrifugación en gradiente de densidad, encontraron que la radiactividad estaba asociada a cadenas -

polipeptídicas de coeficiente de sedimentación 3-8S y 12S. Al proseguir la incubación durante varias horas con aminoácidos estables para evitar la ulterior incorporación del trazador, la radiactividad se iba acumulando en la región de Tgb e iba disminuyendo en la de 12S. Esto sugería una relación precursor-producto entre las cadenas polipeptídicas 3-8 S y 12 S (precursores) y la Tgb (producto). Posteriormente otros grupos de investigación como Vecchio y col; ponían en duda el papel de la 12 S como precursor de la 19 S.

Los datos existentes sobre síntesis y sobre estabilidad pueden resumirse según se indica:

La formación de las yodoproteínas comenzaría con el ensamblaje de las piezas básicas, los aminoácidos, para formar en primer lugar cadenas polipeptídicas, 3-8 S de las que por fraccionamiento se ha visto que las 6 S y 7 S están ya relacionadas química e inmunológicamente con la Tgb. Seguidamente y a partir de estas cadenas se formaría 12 S, que es actualmente considerada como la subunidad elemental de la Tgb. La 12S formada no será acumulada si su constante a 17,5 S es mayor que la formación del complejo 3-8 S.

Dos cadenas 12 S formarían la Tgb no yodada 17,5 S, que por yodación iría aumentando su coeficiente de sedimentación hasta llegar a Tgb madura (19 S). Por efecto de condiciones experimentales de baja temperatura y/o baja fuerza iónica, etc. La 19 S y la 17,5 S pueden sufrir un desdoblamiento a 14-15 S o una disociación de 12 S. Ambas son reversibles, es decir que al restaurarse las condiciones experimentales normales se vuelven a formar la 19 S o la 17,5 S, dependiendo en la última del grado de yodación inicial de la Tgb. La 12 S puede incluso pasar reversiblemente a 3-8 S por acción de agentes desnaturantes potentes.

La incorporación de aminoácidos y la conversión de los precursores de bajo peso molecular a Tgb, está bajo control de la THS.

2.- LOCALIZACION DE LA SINTESIS DE Tgb.- Nadler y col. demostraron por estudios autorradiográficos al microscopio electrónico que la Tgb es sintetizada en los ribosomas del retículo endoplasmico y es transportada a través de la célula para ser segregada en el coloide a los diez minutos de una inyección de leucina H3 casi la totalidad de la radiactividad está localizada en los ribosomas del retículo endoplasmico, a la media hora se encuentra en las cisternas, a la hora en el aparato de Golgi, a las dos horas en el coloide. En contraste con esto están los datos obtenidos por inyección de yodo, pues la radiactividad es encontrada en la membrana apical en menos de 1 minuto, demostrando una vez más la independencia entre la síntesis de las cadenas polipepticas y la reacción de yodación.

Estudios ontogenicos usando tiroides fetales humanos han demostrado que la presencia del retículo endoplasmico es condición previa para la síntesis de la Tgb y que la reacción de yodación solo tiene lugar cuando ya ha aparecido la estructura folicular.

c) ADICION DE CARBOHIDRATOS.- Incubando cortes de tiroides de ternera con glucosa C 14 Spiro y Spiro encontraron que el isotopo se incorporaba tanto en las proteínas particulada como en la Tgb soluble, a cinco compuestos glucídicos. La proteína particulada fué solubilizada y se probó que era precursora de la Tgb y también que para la formación de este precursor no era necesaria la integridad celular, pues las fracciones particuladas del tiroides eran capaces de formarla a partir de glucosa C 14. Esto sugiere que la síntesis de la parte glucídica tiene lugar en las partículas celulares.

Resumiendo, los datos sobre la síntesis y ensamblajes de las cadenas polipepticas son sintetizadas y ensambladas en los polisomas for-

dose los precursores 3-8 S y 12 S a los cuales, durante su migración a través del retículo endoplasmico rugoso hacia el aparato de Golgi, se adicionan los carbohidratos en forma secuencial, los que están situados al comienzo de las cadenas glucidicas lo hacen a los precursores 3-8 S y 12 S en el reticulo endoplasmico rugoso y los situados al final, a las cadenas polipeptidicas ya ensamblad y sin yodar (Tgb inmadura) en el aparato de Golgi. Seguidamente la 17,5 S continua su migración hacia el borde apical del foliculo tiroideo y en la interfase célula-coloide tiene lugar las reacciones de yodación y acoplamiento de manera que la 17,5 S se convierte en la Tgb madura que es almacenada en el coloide folicular.

### III OXIDACION DEL YODURO Y YODACION

Una vez sintetizadas las cadenas polipepticas, adicionada a las unidades glucicas y ensambladas las cadenas polipeptidicas para formar la molécula de Tgb, los residuos tirosilicos de la proteina son yodados por una forma oxidada de yodo que aún no está bien definida, formando de esta manera yodotirosinas MIT y DIT que se acoplan seguidamente entre si para formar las yodotironinas T3 y T4.

El yodo concentrado por la glándula en forma de yoruro tiene que ser oxidado a un nivel más elevado de oxidación para poder actuar como agente yodante. Keston en 1944 sugirió la posibilidad de que en la reacción de yodación in vivo podría estar implicada una peroxidasa; más tarde Alexander después de diversas investigaciones concluyó que una peroxidasa existente en el tiroides (tiroperoxidasa, TPO) estaba implicada en la reacción. Para ser activa., la TPO necesita H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por lo que el peroxido de hidrógeno juega un papel esencial en la formación de hormonas yodadas.

Un gran número de investigadores han utilizado in vitro para el estudio de las reacciones de yodación y de acoplamiento, compuesto por:

peroxidasa, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o un sistema generador del mismo, yoduro y una protei na aceptadora. Este sistema es válido porque se ha aislado una peroxi- dase con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalizan eficientemente la reacción de yodación de tiro- sina y de residuos tirosilicos de diversas proteínas.

Sobre la zona donde ocurre la reacción de yodación estudios autofra diográficos sugieren que puede ocurrir en la interfase célula coloide muy cerca o en la misma célula apical. Ultimamente han aparecido datos que in vivo dicha reacción es intracelular.

Diversos resultados han puesto de manifiesto que la reacción de yo- dación en el tiroides tiene lugar después e inmediatamente del ensambla je de las cadena polipeptídicas de la Tgb. Se piensa que la reacción no ocurre en las subunidades sino en la molécula de Tgb una vez total- mente ensamblada.

El mecanismo de la reacción de yodación in vivo no se conoce toda- vía, sin embargo hay varias hipótesis que intentan explicarlo:

- 1.- Yodo molecular como agente activo.
- 2.- Yodinio unido al enzima como agente activo
- 3.- Radikal I<sup>2</sup> unido al enzima (E-I<sup>2</sup>) como agente activo
- 4.- Yodo oxidado como agente activo

### III. LIBERACION DE PORCIONES HORMONALES DE LA GLANDULA TIROIDES EN LA CIRCULACION

La compleja molécula de tiroglobulina, componente principal del coloide folicular, no suele verterse en la circulación, ya que sus com- ponentes hormonales son liberados mediante proteolisis enzimática. Se han aislado y purificado parcialmente una proteinasa y una peptidasa del tejido tiroideo y se ha demostrado que la tirotropina estimula su actividad.

De estos compuestos liberados tras la lisis de la tiroglobulina

los más importantes son: la T4 (la parte más fundamental- 90% - del yodo orgánico sérico circulante), la T3, T3 invertida, monoyodotirosina y yoduro. La mayoría de los autores cree que MIT y DIT no circulan en cantidades significativas por el torrente circulatorio en circunstancias normales, pero puede aparecer en la sangre en algunos casos de genesis hormonal defectuosa, como en el cretinismo bocioso, en la tiroiditis de Hashimoto, en el bocio nodular coloidal y en la sordera familiar bociosa.

Los estudios con yoduro radiactivo han conducido a estimaciones en la secreción normal diaria de yodo ligado orgánicamente al tiroides del orden de 50 a 120 g, al día, equivalente a una secreción de 77 a 184 µg de tiroxina al día. En el hipertiroidismo se han comunicado tasas hasta de 1000 µg al día.

#### IV. CIRCULACION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS; COMPLEJO PROTEINA-HORMONA

La T4 y T3 que circulan por el plasma sanguíneo no son dializables y precipitan con las proteínas séricas. Se pueden extraer con butanol, lo que revela una débil unión con la proteína. La constante asociación con las proteínas es mucho mayor que la disociación constante, de modo que las hormonas tiroideas "libres" no son fácilmente demostrables, aunque se postula su existencia, y se cuantifique teóricamente de acuerdo con los conceptos actuales.

Hay tres importantes proteínas séricas transportadoras: 1) TGB, globulina ligadora de tiroxina, o TSP, proteína ligadora de tiroxina, la cual es considerada como la principal proteína ligadora.

2) TBPA, que es una prealbumina una capacidad ligadora de unos 250 µg de T4/100c.c. de suero. 3) Seroalbumina o componente similar, sirve sobre todo para ligar cantidades progresivamente mayores de T4 cuando las proteínas ligadoras especificadas están saturadas por una adición

experimental de grandes cantidades de T4, o bien cuando la proteína ligadora específica es deficiente en cantidad o en capacidad ligadora.

De esta forma las hormonas tiroideas son transportadas en un estado inactivo y disociadas a hormonas tiroideas libres, antes de su entrada en los tejidos. La concentración de T4 libre se estima en solo 0,06% de la tiroxina sérica total.

#### V. ENTRADA DE LA HORMONA TIROIDEA EN LOS TEJIDOS

Se ha calculado que el 10% del pool de tiroxina se reemplaza normalmente a diario, con una sustitución de la mitad de la tiroxina circulante casi cada 7 días. El nivel de recambio de la T3 es más rápido, con tiempos de desaparición del orden de 1½-2 días. Las dos cruzan las membranas del tracto gastrointestinal y participan en la circulación enterohepática.

Las conversiones metabólicas principales son: 1) Desyodación; 2) Desaminación y descarboxilación a análogos del ácido acético. 3) Desaminación al análogo del ácido pirúvico y excreción por bilis y orina. De todas maneras todo esto no es tan claro y siguen sin conocerse una serie de significados fisiológicos y clínicos de dichos pasos metabólicos.

#### VI. ACCIONES INTRACELULARES DE LA HORMONA TIROIDEA

Algunos de los sistemas bioquímicos inhibidos o deprimidos por la hormona tiroidea son la fosforilación oxidativa (desacoplante); creatina y fosfocreatina muscular; varias dehidrogenasas (glutámica, malica, láctica, triosafosfato, isocitríca); fosfatasa alcalina; aminoácido oxidasa, tranhidrogenasa; ácido ascórbico oxidasa; ATP-creatintransfosforilasa y actilfosfatasa.

Algunos de los sistemas bioquímicos incrementados o acelerados por la hormona tiroidea con succinoxidasa; TPNH-citocromo C reductasa; -

oxidación de ácidos grasos; citocromo oxidasa; reducción enzimática de los esteroides; conversión de caroteno en vitamina A; acilfosfata ea; dilatación(permeabilidad) de las mitocondrias y consumo de oxígeno por los eritrocitos humanos.

Efectos de la hormona tiroidea:

- 1.- Calorigenesis; estímulos del consumo de oxígeno en todas partes
- 2.- Crecimiento y metamorfosis; estímulo del crecimiento físico; maduración del sistema nervioso central; osificación de los centros epifisarios; metamorfosis de los anfibios.
- 3.- Metabolismo de los carbohidratos; aumento de la tasa de absorción de la glucosa y la galactosa; aumento de la penetración celular y utilización periférica de la glucosa; aumento de la glucogenolisis; aceleración de la degradación de la insulina.
- 4.- Metabolismo de los lípidos; aceleración tanto de la síntesis como de la excreción del colesterol y los ácidos biliares.
- 5.- Metabolismo proteico; incremento de la síntesis de proteínas y aumento de la retención de nitrógeno,
- 6.- Metabolismo muscular; el exceso de T4 impide la conversión de creatina en creatinina como la formación de fosfocreatinina (principal fuente de la energía muscular).
- 7.- Metabolismo del agua y mineral; diuresis y aumento de la filtración glomerular, con pérdida urinaria de sodio extracelular y agua y descenso de la excreción urinaria de potasio, calcio y fósforo.
- 8.- Metabolismo de las vitaminas; síntesis de la vitamina A donde el caroteno; la fosforilación de la tiamina está impedida y aumentada la demanda de otros componentes del complejo B en el hipertiroidismo.
- 9.- Sistema nervioso central: esencial para el desarrollo del sistema nervioso central del feto, incluyendo adecuada formación de la vaina de

de mielina y efecto sobre la actividad refleja, ritmo cerebral y módulos de conducta.

10.- Sistema cardiovascular: aumentos del nivel y fuerza de la contracción; aumento del volumen de expulsión cardíaco; reducción de la tensión muscular de los haces musculares miocárdicos; refuerzo de la acción de las catecolaminas.

11.- Sistema Hematopoyético; síntesis de hemoglobina; absorción de la vitamina B12

12.- Piel: depósito de mucopolisacáridos en el mixedema.

13.- Tracto gastrointestinal e hígado; motilidad intestinal, aclorhidria, tanto en el hipertiroidismo como en el hipotiroidismo; descenso de la excreción del glucuronato en el hipertiroidismo; alteración de las proteínas ligadoras en las enfermedades hepáticas.

14.- Funciones sexuales; necesaria para la función gonadal normal; alteración de las proteínas ligadoras por andrógenos o estrógenos; estímulo de la producción de leche; ginecomastia ocasional en la tóxicosis.

#### VII. DEGRADACION E INACTIVACION DE LA HORMONA TIROIDEA Y EXCRECION

##### DEL YODURO

El riñón es el principal órgano de excreción del yoduro inorgánico; en situaciones normales aparecen solo pequeñas cantidades de yoduro orgánico. El riñón absorbe más del 70% del filtrado glomerular de yoduro contribuyendo así aun más a la económica utilización de yoduro por el organismo.

El hígado desempeña un importantísimo papel en el catabolismo de  $T_4$  y  $T_3$ , sobre todo en aquellas situaciones que presentan un aumento de dichos productos. Se estima que diariamente aparecen en la bilis unos 56  $\mu$ g de tiroxina degradada. Normalmente, el principal compuesto en la excreción biliar es el conjugado de glucuronato, y en la bilis no se en-

cuentra T4 libre.

De la hidrolisis del glucuronato T4 por las bacterias intestinale con actividad B-glucuronidasa resulta una circulación enterohepática, liberandose así T<sub>e</sub>4 para la subsiguiente resorción. Recientes cáloul de la pérdida fecal diaria de yodo en los individuos normales hen da cifras de 10 a 57 ug, lo cual representa más del 50% de la cantidad tal de t-4 de pérdida diariamente por el suero. Esta perdida fecal d yodo es baja. la perdida fecal depende del muy variable grado de abs ción del yoduro ingerido oralmente, así como de la función hepática, motilidad intestinal y el volumen fecal.

La saliva puede constituir, el aclaramiento de yoduro inorgánico del plasma circulante, Sin embargo, el yoduro salival es esencialment resobido en el tracto gastrointestinal. Una pérdida menor depende del tejido glandular mamario que incorpora yoduro, en formas pequeñas ca tidades de monoyodotirosina y lo segrga, en forma de proteína ligada, con la leche.

ETIOPATOGENIA

### ETIOPATOGENIA

Desde que Adams y Purvis en 1956 demostraron que el suero de muchos pacientes con enfermedad de Basedow había una sustancia capaz de estimular el tiroides del cobaya, la etiología de esta enfermedad comenzó a ser menos enigmática. Esta sustancia llamada LATS (Long Acting Thyroid Stimulator) "Estimulador tiroideo de acción prolongada" demostró finalmente ser una inmunoglobulina G.

Este importante descubrimiento, junto con observaciones simultáneas sobre la base autoinmune de la tiroiditis de Hashimoto (Roitt y col. 1956; Doniach y Roitt 1957) ha conducido a numerosos estudios sobre la naturaleza autoinmune de ambas enfermedades. Parece evidente la íntima relación existente entre las dos, tanto genética como patogenicamente, pero existen unos cuantos aspectos en cada una de ellas que continuandiferenciándolas, de tal forma, que no pueden ser consideradas como simples expresiones diferentes del espectro de una sola entidad.

Aunque la patogénesis de estos trastornos no ha sido aun aclarada se considera probable que pueda ser debido a defectos genéticos específicos en la vigilancia o el control inmunológico. De esta forma se permite la supervivencia de un clon de linfocitos auxiliares timodependientes, de mutación normalmente casual, dirigidos por tiroides, autorreactivos y prohibidos. Es posible que toda persona en condición normal tenga capacidad para producir clones prohibidos de linfocitos autorreactivos (mediante un proceso de mutación). Sin embargo, en el individuo normal, los linfocitos T supresores ejercen una vigilancia o control inmunológico normal, suprimiendo las clones prohibidas de linfocitos e impidiéndolas actuar con su antígeno completamente (Katz y Benacerraf, 1971; Pierce, Peavy y Tadakuma, 1975; etc). En aquellas personas genéticamente predispuestas, en las que se supone existe el defecto en el mecanis-

mo de vigilancia todo lo que se necesita para iniciar la enfermedad es la aparición casual de la clona apropiada de linocitos T auxiliares "prohibidos" y dirigidos por el tiroides, que ha escapado al control normal debido al supuesto defecto genetico. De esta forma, estos linocitos T actuarán con su antígeno complementario, poniendo en marcha una respuesta celular inmediata e inmune y localizada. En el siguiente paso los mismos linfocitos T auxiliares cooperan y dirigen los grupos de linfocitos bursa-equivalentes ya presentes, que, en consecuencia, producen los anticuerpos tiroideos policlonales. En la enfermedad de Basedow, estos adoptan la forma de inmunoglobulinas estimulantes - del tiroides (TSI), que, al parecer, son anticuerpos dirigidos contra el receptor de la tirotropina. Estos anticuerpos parecen que estimulan las células foliculares del tiroides de igual manera que podría hacerlo la TSH.

En los enfermos afectados de Basedow existen una serie de rasgos que sugieren la presencia de un proceso autoinmune. Suelen presentar - de forma no constante, un bazo hipertrofiado, linfadenopatía, así como una relativa linfocitosis; también una hipertrofia tímica e infiltración linfocitídica del bocio tiroideo.

Existen una serie de concomitancias entre la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Basedow, pero por una serie de hechos que ahora - no vienen al caso parece razonable considerar los dos trastornos como - condiciones separadas, aunque íntimamente ligadas y relacionadas desde el punto de vista genetico y patogenetico.

En el momento actual, hay evidencias de que el tejido tiroideo se pueden producir anticuerpos para una cierta cantidad de antígenos; entre ellos se encuentran la tiroglobulina, el antígeno microsomal, un - segundo antígeno en el componente coloidal, un antígeno celular super-

ficial no receptor, las hormonas tiroideas (T-4 y T-3) y el receptor para la tirotropina en la superficie celular.

Aunque no está claro el papel desempeñado por estos anticuerpos que se han producido en respuesta a los antígenos anteriormente mencionados, puede suceder muy bien que aun no produciendo inducción de la enfermedad tiroidea si puede dar lugar a importantes cambios morfológicos en la célula tiroidea.

Y por último, hay que admitir que por lo menos una forma de anticuerpo tiene capacidad para estimular las células tiroideas.

Estos anticuerpos pueden ser de cualquier clase, pero las precipitinas pertenecen, sobre todo, a la clase IgG.

La tiroglobulina plasmática aumenta en los pacientes con enfermedad tiroidea maligna, bocio coloidal, tiroiditis subaguda, así como en los sueros de pacientes con enfermedades de Basedow y Hashimoto. No obstante estas elevaciones de la tiroglobulina no van siempre asociadas con el desarrollo de anticuerpos a la tiroglobulina; sin embargo, estos se encuentran clásicamente, en elevadas concentraciones, en las enfermedades de Basedow y Hashimoto, y, en ocasiones en concentraciones más bajas en otros trastornos tiroideos. El significado patológico de los anticuerpos de la tiroglobulina en la inducción de lesiones tiroideas es probablemente mínimo; sin embargo, pueden desempeñar cierto papel en la formación de macrófagos, o en la interacción con las células K. De esta forma indirecta pueden contribuir a producir una lesión morfológica tiroidea.

El antígeno microsomal tiroideo es una lipoproteína que se encuentra en el aparato de Golgi, así como en el retículo endoplásmico liso. Se ha demostrado que los anticuerpos del antígeno microsomal tienen capacidad para inducir cambios citotóxicos en las monocapas de células ti-

roideas en cultivo.

Los sueros de algunos pacientes con enfermedad de Basedow y también con la de Hashimoto muestran una inmunofluorescencia uniforme en el coloide de cortes fijados de tejido tiroideo. El antígeno hacia el que van dirigidos estos anticuerpos parece ser una proteína que no contiene yodo. Su importancia aun no está determinada.

Se ha descrito un antígeno que está en la superficie de la célula tiroidea, pero que es distinto del receptor de la TSH. Todavía se desconoce el papel que desempeña este complejo antígeno-anticuerpo en la enfermedad tiroidea. También se han descrito anticuerpos que actúan contra las hormonas tiroideas, T-4 y T-3, y que adquieren una gran importancia cuando se miden los niveles de estas hormonas en la circulación, ya que, si estos anticuerpos están presentes en concentraciones elevadas, podrían obtenerse resultados falsamente altos o bajos, de T-3 y T-4, que dependen del procedimiento de extracción.

Existe una familia policlonal de anticuerpos perteneciente a la clase IgG que parecen estar dirigidos hacia el receptor TSH de la superficie celular tiroidea humana (Smith y Hall, 1974). Esta familia ha sido denominada actualmente, inmunoglobulina tiroestimulante (TSI). Después de unirse el receptor TSH, o a zonas contiguas, estimula la producción de hormona tiroidea a través del sistema adenilciclase-adenosinmonofosfatocíclico.

Las inmunoglobulinas tiroestimulantes son conocidas con diversos nombres, según su método de análisis: estimulador tiroideo de acción prolongada (LATS), basado en el bioanálisis del ratón (MacKenzie, 1968-1974), LATS-protector (LATS-P) (Adams y Kennedy 1971); estimularon tiroideo humano (HTS) (Onaya y col. 1976), estimulador tiroideo humano adenilciclase (HTACS) (Orgiazzi y col. 1976) y actividad de desplazamiento de

la tirotropina (TDA) (O'Donnell y otros, 1976).

Es interesante resaltar que algunas pacientes con enfermedad de Basedow eutiroides oftálmica o con enfermedad de Basedow en remisión, son eutiroides y, sin embargo, tienen actividad de desplazamiento de TSH (TDA) detectable. Esta aparente paradoja puede ser explicada mediante la posibilidad de que en las glándulas tiroideas de estos pacientes puede haber una tiroiditis concomitante, de modo que la destrucción celular inducida por esta lesión pueda limitar la expresión de la tirotoxicosis.

INMUNIDAD CELULAR: En la patogénesis de la enfermedad de Basedow no solo es importante la inmunidad humoral, sino también la inmunidad celular; ello al parecer es debido a que los diversos elementos del sistema inmune, aun siendo separables, suelen tender a responder juntos.

Las pruebas de inmunidad celular se relacionan primordialmente con las funciones del linfocito T, aunque en fecha reciente también se ha explorado el papel de las células "asesinas" (K) en la tiroiditis. Los linfocitos "activados" están aumentados en la circulación de los pacientes con enfermedad de Basedow, aunque no está claro aun el tipo de linfocitos que son activados.

No se sabe en la actualidad si la toxicidad de los linfocitos T es el resultado de una interacción directa de célula a célula, o es el resultado de un factor soluble liberado de los linfocitos sensibilizados.

Parece evidente que los linfocitos sensibilizados al antígeno tiroideo desempeñan un gran papel en la patogénesis de la enfermedad de Basedow. Las dos posibilidades más evidentes son: 1) que los fenómenos inmunes son primarios. 2) que son secundarios a un estímulo antigénico.

Diversos grupos que trabajan en ello se muestran de acuerdo en el hecho de que no se necesita ningún cambio antigénico para inducir el trastorno; sin embargo, no descartan por completo esta posibilidad puesto que la reactividad cruzada con un antígeno normal sería una ex plicación alternativa.

GENÉTICA EN LA ENFERMEDAD DE BASEDOW: Desde tiempo atrás hay evidencia de que la enfermedad de Basedow y también la de Hashimoto aparecen en determinadas familias y que, en consecuencia, al parecer son inducidas genéticamente. En efecto, estos dos trastornos tienden a aparecer en las mismas familias, y hasta pueden coexistir en la misma glándula tiroidea.

También es conocida la creciente incidencia de otras enfermedades autoinmunes en pacientes con enfermedad de Basedow (así como en sus familias); entre tales enfermedades figuran la diabetes mellitus, la enfermedad de Addison, la anemia perniciosa, la miastenia gravis, la artritis reumatoide, etc. Además las alteraciones tiroideas funcionales y los anticuerpos tiroideos aparecen aproximadamente en la mitad de los pacientes de primer orden, de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (Chopra y col. 1977).

Estudios realizados en gemelos afectados de enfermedad de Basedow demostraron una concordancia del 30 al 70% en gemelos monovitelinos, y del tres al nueve por ciento en los bivitelinos (Volpe y col. 1972). A pesar de estas cifras que parecen ser bastante demostrativas deben existir otras influencias además de las puramente genéticas antes de que la enfermedad se manifieste.

Es posible que el defecto genético se encuentre en la vigilancia inmune, mientras que la influencia secundaria podría ser la aparición

casual (por mutación normal) del apropiado clono prohibido de linfocitos T dirigido frente al tiroides. Este clono de linfocitos, al haber escapado a la supresión normal, empezaría entonces a iniciar el trastorno inmunitario, por interacción con su antígeno complementario, replicando y, en consecuencia, cooperando con los adecuados grupos de linfocitos. B.

En la enfermedad de Basedow, existe una creciente incidencia de genes HLA-BB entre los caucasicos, y de HLA-Bw35 entre los japoneses (Grumet y col. 1974-76). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Basedow no poseen el apropiado antígeno HLA. Más aun, sus parientes de primer grado, a pesar de sufrir trastornos funcionales del tiroides, no tiene creciente incidencia de HLA-BB (en los caucasicos) (Chopra y col. 1977).

Así pues, parece evidente que los genes de compatibilidad histocítica no son los genes concretos responsables de la alteración. Pueden actuar como marcadores, sugiriendo un locus, cercano para los genes reactivos inmunes verdaderamente apropiados, que podrían ser los responsables de estas alteraciones. Hemos visto hasta aquí un resumen a manera de introducción de lo que puede ser o representar en la enfermedad de Basedow la autoinmunidad, pero como bien decía Niels Jerne en Scientific American en Julio de 1973, la complejidad de los sistemas inmunitarios era solo comparable a la del cerebro.

Esto nos obliga a desarrollar un poco más una serie de conceptos que hasta ahora se han mencionado, y plantear una serie de preguntas sobre otras que quizás no se hayan tocado.

PAPEL DEL MACROFAGO: Los macrofagos pueden desempeñar al menos dos funciones en la enfermedad tiroidea autoinmune, aunque las mismas no han sido aclaradas todavía, particularmente en lo que se refiere a la

enfermedad de Basedow. Estas funciones incluyen un papel fagocítico para el material celular dañado, pero, quizá mucho más importante, también ejercen un papel de transmisión de información inmune de los linfocitos T a los linfocitos B (Rowlands y Daniels, 1975). Tanto en la enfermedad de Basedow como en la de Hashimoto existen, al menos, dos procedimientos que indican un papel secundario no específico de tales macrofagos. Estos procedimientos incluyen el índice de adherencia del leucocito, (Silverberg y otros, 1977) y la roseta de linfocitos macrofagos (Sugenoya y otras, 1977).

Con respecto al índice de adherencia del leucocito, se ha demostrado que los leucocitos se adherirán al vidrio. Sin embargo, en presencia de un antígeno al que hayan sido sensibilizados los linfocitos - existentes en la preparación, los macrofagos se armarán con el anticuerpo específico, produciendo así una reducción en la adherencia del leucocito. Por ello, este procedimiento es una medida de la sensibilización del linfocito, indicando, al mismo tiempo, un papel no específico para los macrofagos. Se ha demostrado que la prueba es positiva en muchos pacientes con enfermedad de Basedow y Hashimoto cuando se emplean antígenos tiroideos, pero negativa cuando se emplean otros antígenos orgánicos no específicos (Silverberg y otros, 1976). En segundo lugar, en los cultivos de linfocitos procedentes de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, a los que se ha añadido antígeno tiroideo, los linfocitos se reunirán alrededor de los macrofagos, produciendo así una roseta de "linfocitos-macrofagos". Se puede demostrar que esta clase de rosetas en las enfermedades de Basedow y Hashimoto cuando se las compara con cultivos de linfocitos normales. Si se utilizan antígenos orgánicos no específicos, los resultados son normales en la enfermedad de Basedow. En este procedimiento, la mayor parte de los -

linfocitos que se sitúan alrededor del macrofago parecen ser linfocitos B, y es posible que este tipo de roseta represente el hecho de que el macrofago está siendo armado por los linfocitos B a continuación de la interacción con el antígeno específico al que ya han sido sensibilizados (Sugeno y col. 1977).

LATS: En la enfermedad de Basedow, la otra variedad de anticuerpo - humoral homologa a un antígeno tiroideo, o sea, el anticuerpo estimulante del tiroides, ha sido reconocida indirectamente casi desde hace casi tanto tiempo como la antitiroglobulina, pero se ha tardado más tiempo en aclarar su función en la patogenesis. Como ya se ha dicho - anteriormente fueron Adams y Purvis (1956) quienes obtuvieron una respuesta inesperada a la inyección de suero a cobayos en un bioanálisis que ellos habían desarrollado para comprobar la teoría entonces en boga obedecía a un exceso de tirotropina. Se dieron cuenta, y no lo ignoraron como otros podrían haber hecho, de que el suero que estaban comprobando, tomado de un paciente de enfermedad de Basedow, tenía en el bioanálisis un efecto mucho más prolongado que el de la tirotropina inyectada. La inicial descripción de esta actividad como Tirotropina normal dio paso, en 1960, a una denominación no comprometida que reflejaba la respuesta del bioanálisis, o sea: estimulador tiroideo de acción prolongada o LATS.

Poco después del informe inicial de Adams y Purvis (1956), se llevó a cabo un bioanálisis más conveniente, utilizando ratas en lugar de cobayos (MacKencie 1958) esto facilitó la confirmación de las observaciones originales y el análisis con ratón sobre el LATS fué adaptado en una serie de laboratorios, de modo que ha mediado de la década de 1960 se había acumulado información suficiente como para sugerir que el LATS en la circulación era la causa del hipertiroidismo de la enfer

medad de Basedow. Los argumentos principales en favor de esta tesis eran: 1, su aparición quedaba restringida habitualmente a los pacientes con enfermedad de Basedow; 2, mediante el análisis de los sueros se halló una baja incidencia de resultados positivos, pero las pruebas de concentrado de suero condujeron a una creciente frecuencia de resultados positivos; 3, y en algunos casos de enfermedad neonatal de Basedow se encontró el LATS en la sangre tanto de la madre como del hijo y la naturaleza generalmente de corta duración del síndrome estable de acuerdo con el concepto de que el hipertiroidismo neonatal se debía a una transmisión trasplacentaria del LATS y que la hiperfunción tiroidea continuaba hasta que la IgG era depurada por el metabolismo del niño.

Al mismo tiempo que se obtenían estas informaciones cobré la correlación clínica del LATS con el hipertiroidismo, aparecieron pruebas evidentes que la actividad residía por completo en las inmunoglobulinas de la clase IgG, Algunos laboratorios aportaron información que mostraba que 1) toda la actividad del LATS era recuperada del suero mediante el aislamiento de la IgG pura; 2) la actividad estimulante del tiroides residían en el termino antígeno-aglutinante de la preparación de inmunoglobulina, o sea que la cadena ligera aislada permanecía inactiva, la cadena pesada era inactiva o solo se mostraba ligeramente potente, las cadenas pesada y ligera, recombinadas, volvían a adquirir potencia, y el fragmento de Fab, distinto de Fc, permanecía inactivo; 3) la actividad en el bioanálisis, incluyendo la de las preparaciones -Fab (que, característicamente, tienen una actividad más corta, como la tirotropina) fue inhibida mediante un anticuerpo de la IgG humana pero no por la antitirotropina; 4) la actividad estimulante del tiroides fue absorbida por preparaciones especiales de glándula tiroidea humana, y pudo ser parcialmente recuperada mediante un solvente ácido. Todos estos conceptos son compatibles con el concepto de que el

es un anticuerpo para un antígeno tiroideo que presumiblemente reside en la membrana plasmática de la glándula tiroides.

En consecuencia, hacia 19o ya era corriente la teoría de que el LATS era un anticuerpo estimulante del tiroides que aparecía en la sangre de las pacientes con enfermedad de Basedow y que era determinado por su habilidad para reconocer y estimular el tiroides del ratón, el que no fuera medido en suero o en el concentrado de la IgG de cada paciente puede reflejar una insensibilidad del análisis; de este modo el LATS podría ser aceptado como la causa del hipertiroidismo

Ya más tarde, y realizando análisis con glándulas tiroideas humanas y la hipótesis del LATS sobre la patogénesis de la enfermedad de Basedow fué descartada por tres razones principales. En primer lugar, a medida que se llevaron a cabo exámenes más generales de poblaciones con enfermedad de Basedow, se encontró una incidencia de resultados positivos muy baja en los análisis para investigar el LATS. En segundo lugar, se describió a dos pacientes (Chopra y Solomon, 1970) (Wong y Doe 1972) con LATS en la sangre y una función tiroidea aparente e inequívocamente normal, incluyendo la supresión de absorción de radioyodo por la glándula tiroides al administrar hormona tiroidea. En tercer lugar, se desarrollan otras preparaciones de análisis para los estimuladores tiroideos, que mostraban una más elevada incidencia de resultados positivos en el hipertiroidismo y había poca correlación aparente con la información disponible sobre el LATS.

El análisis directo del anticuerpo estimulador del tiroides, utiliza el hecho de que el anticuerpo estimula el tiroides, como lo hace la tirotrópina mediante la activación de la adenilatosiclasa; de este modo, un aumento en la concentración del AMP cíclico, o sea el producto de la acción de la adenilatosiclasa sobre su sustrato, ATP representa un índice directo de la estimulación del tiroides.

Mediante el empleo de este procedimiento se examinaron los sueros de una serie de pacientes no seleccionados a los que se les diagnosticó recientemente un hipertiroidismo de la enfermedad de Basedow. se encontró anticuerpo estimulante del tiroides TSAb en la sangre de todos estos pacientes, excepto en tres. Aceptando la tesis de que el TSAb es la causa de la hiperfunción tiroidea en estos pacientes, es preciso examinar estos resultados negativos: una posible explicación incluye insensibilidad de análisis, la presencia de sustancias de interferencia que son más afectivas in vitro que in vivo (o sea, que los pacientes eran inequívocamente hipertiroides), especificidad no usual del TSAb en esta zona (es decir, solo en cuanto al tiroides del paciente) o bien la existencia de algún otro pequeño mecanismo en este subgrupo.

Con ciertas reservas se puede decir que parece existir una tendencia abrumadora del paciente tratado con fármacos antitiroideos a recaer siempre que el TSAb permanece en la sangre.

LATS PROTECTOR: La neutralización del LATS por proteína tiroidea humana (HTP) fué descrita por Adams y Kennedy, 1976, quienes observaron que esta reacción quedaba bloqueada por la adición de sueros de algunos pacientes tirotoxicos. La denominación de protector del LATS fué sugerida debido a que este factor, que vieron se trataba de una globulina gamma, protegía el LATS de su neutralización de la proteína fijada. La posible importancia del descubrimiento no se valoró hasta que apareció un posterior informe emitido por el mismo grupo en 1971. Estos manifestaron primeramente que la respuesta del tiroides de ratón al LATS en el ensayo de Mackenzie no era influida por la presencia del LATS-F, y luego vinieron a demostrar, con una mezcla de tiroides de cientos de ratones, que el LATS-P no se interponía en su acción con el tiroides de ratón. Esto hizo ver la posibilidad de que el LATS-P podía ser un

anticuerpo tiroideo humano que no tenia reacción cruzada con el tiroideo del raton, el cual por ello tiene cierta importancia funcional en la enfermedad.

El LATS-P es probablemente un estimulador del tiroides específicamente humano, y debido a ello parece que podía esperarse encontrar un relación bastante estrecha entre el LATS-P y el hipertiroidismo. Hasta hoy se han comunicado pocas series de datos sobre ensayos para el LATS-P de estos resultados se deduce que el LATS-P se encuentra en un 90% de pacientes hipertiroideos, incidencia que como se ve es muy superior a la del LATS.

Para casi todos los autores es todavía demasiado pronto para hacer juicios definitivos a cerca de la importancia clinica del LATS-P. Aun no es posible correlacionar los títulos del LATS-P con el curso de la enfermedad. El LATS-P parece ser específico de la enfermedad de Basedow, aunque no se han probado los suficientes controles para poder confirmarlo con toda seguridad, y en particular el LATS-P no ha sido todavía buscado en los pacientes de los enfermos. La mayoría de los pacientes en los que se encuentra el LATS-P son hipertiroideos, pero se han encontrado casos aislados que indudablemente tienen LATS-P sin manifestar hipertiroidismo. Su presencia no aparece como relacionada con la oftalmopatía en forma específica.

Estudio bioquímicos e inmunológicos más detallados del LATS-P están esperándose con interés, pero en vista de su indudable estructura de IgG y la reacción con la proteína tiroidea humana puede afirmarse con gran probabilidad de que el LATS-P, lo mismo que LATS, son anticuerpo del tiroides humano.

A la vista de lo expuesto acerca de la autoinmunidad humoral en la enfermedad de Basedow se puede concluir que por el momento los procedimientos de que se dispone, tanto en lo análisis de estimulación com

de receptor, son demasiado exigentes técnicamente para ser aptos como para convertirlos en análisis rutinarios. La mejor aplicación clínica de tal desarrollo será la del tratamiento de los pacientes hipertiroideos, en particular la de aquellos tratados con fármacos antitiroideos. En la actualidad la decisión de terminar la administración de un fármaco de este tipo suele ser tomada un tanto arbitrariamente, y por lo general, mediante aceptación de un método estándar que guarda muy poca relación con el paciente individual. De esta forma los cursos varían de seis semanas a dos años o más. Si se dispusiera del análisis rutinarios de estas inmunoglobulinas estimulante podría controlarse la duración del tratamiento con los fármacos antitiroideos, que vendría determinada por la presencia continua, o por la desaparición, de dicha actividad. Si como han sugerido algunos autores se puede ganar muy poco con la continuación de esta clase de terapia después de seis meses, o sea que el paciente destinado a la recidiva o a mejorar puede ya haber quedado "dedidido" para entonces, en estos casos la medición de las inmunoglobulinas después de tan corto periodo de tiempo puede identificar con exactitud y previamente las recidivas, o sea aquellos que aun poseen inmunoglobulinas estimulantes en la sangre, diferenciándolos de los remitentes (que deben tener un título negativo).

Por último, se debe hacer notar que algunos pacientes con tiroiditis de Hashimoto, o con "enfermedad de Basedow eutiroides oftálmica", o con enfermedad de Basedow en remisión, son eutiroides y, sin embargo, tienen actividad de desplazamiento de TSH detectable (Mukhtar y cols. 1975; O'Donnell y col. 1976; Solomon y cols, 1977; etc). Esta aparente paradoja puede ser explicada mediante la posibilidad de que en las glándulas tiroideas de estos pacientes pueda haber una tiroiditis concomitante de modo que la destrucción celular inducida por esta lesión pueda imitar la expresión de la tirotoxicosis.

ENSAYOS DEL ANTICUERPO ESTIMULANTE: METODOS QUE UTILIZAN LOS PREPARADOS DE TIROIDES HUMANOS

Num.	Referencia	Acronimo	Nombre	Metodo
I	Onaya y cols.(1973)	HTS	Estimulante tiroideo humano	Formación de gotita coloidal o aumento en la concentración de AMP cíclico en cortes tiroideos humanos (10 min.incub.)
II	Orgiazzi y cols(1976)	H-TACS	Estimulante tiroideo humano de la adenilciclase	Estimulación de la adenilatociclase en membranas tiroideas humanas
III	Mackenzie y Zakarija (1977)	TSAb	Anticuerpo estimulante del tiroides	Aumento de la concentración de AMP cíclico en cortes tiroideos humanos (2 horas de incubación)
IV	Adams y Kennedy (1967)	LATS-P	Estimulante tiroideo de acción protector	Unión al tiroides humano, impidiendo (protegiendo) la subiguiente unión del LATS
V	Smith y Hall(1974)	TSI	Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides	Competencia con la tirotropina en el analisis del receptor de la tirotropina,utilizando membranas tiroideas humanas

PAPEL DE STRESS EN EL DESENCADENAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO DE LA  
ENFERMEDAD DE BASEDOW

Cualquier libro de texto que consultemos acerca de la enfermedad de Basedow encontraremos que desde siempre, los autores han afirmado que la tensión emocional puede inducir la enfermedad de Basedow. Si nos remontamos a la descripción de Parry en 1786, la paciente vió precipitado su hipertiroidismo por un trauma emocional. A pesar de la gran cantidad de observaciones anecdóticas, no ha sido posible establecer, más allá de toda duda, que existe una relación de causa a efecto entre tales tensiones y el desarrollo del hipertiroidismo. Los estudios que han intentado aclarar esta cuestión han sido controvertidos. Durante la ocupación nazi se produjo en Dinamarca una aparente epidemia de enfermedad de Basedow (Iverson, 1948). Por otro lado, un reciente estudio de la enfermedad de Basedow, realizado en Irlanda del Norte, comparó los índices per capita de medicamentos antitiroideos utilizados antes y después de los desordenas civiles que se produjeron en 1968 (Hadden y MacDevitt, 1974); el estudio fracasó al intentar demostrar cualquier clase de aumento en el uso de medicamentos antitiroideos como consecuencia del desarrollo del conflicto. Además, las personas normales estudiadas en situación de tensión no han mostrado, en términos generales, ningún cambio en su estado tiroideo (Volpe, Vale y Johnston, 1960). El problema de todas estas observaciones se relaciona, probablemente, con la resistencia (en términos de estado tiroideo) de las personas normales a ser influidas por tales estados de tensión. El estudio apropiada debería efectuarse en la población que se halla genéticamente predispuesta, o sea, en las familias de pacientes con enfermedad de Basedow, y a continuación debería ser comparada con la respuesta a una tensión similar por parte de una población no seleccionada.

A pesar de todo, el autor mantiene prejuicio sobre el punto de vista de que la tensión puede precipitar y precipita el hipertiroidismo, presumiblemente en personas con predisposición genética (Volpe). Se desconoce el mecanismo a través del cual podría ocurrir esto no se ha verificado una teoría en el sentido que este efecto podría estar mediado a través del eje Hipotálamo-hipofisi-tiroides (o sea TRH-TSH). De hecho la TSH, en la enfermedad de Basedow no tratada es casi invariablemente baja, con respuestas débiles a la TRH (Hershman y Pittman, 1971) y la enfermedad de Basedow ha aparecido en pacientes a continuación de una hipofisectomía aparentemente total (Furth y cols, 1962). Así pues, en el hipertiroidismo de la enfermedad de Basedow se inhibe la secreción hipofisaria de TSH. Cuando los pacientes se convierten en hipotiroides, a continuación del tratamiento del hipertiroidismo, aumenta la TSH, es decir, que la función hipofisaria parece normal en la enfermedad de Basedow.

Otra posibilidad alternativa y más atractiva es que la tensión puede ejercer sus efectos mediante la depresión del sistema linfóide (Bar trop y cols, 1977), esto puede suceder por estimulación del eje CRH-ACT-cortisol, con sus últimos efectos sobre los linfocitos supresores T y sobre la vigilancia inmunológica. El bien conocido efecto de los corticosteroides para reducir la función del linfocito T se muestra de acuerdo con esta posibilidad (Claman, 1972). Si una persona tuvo un defecto genético parcial y aislado en los linfocitos supresores T (que le permitió suprimir el apropiado clon prohibido de linfocitos de un modo corriente) se podría sugerir que la tensión podría reducir la capacidad de vigilancia de los linfocitos supresores T específicos y ya defectuosos. De este modo el defecto, que solo había sido mínimo o parcial, se

convertiría temporalmente en un defecto completo (pero aun aislado), que haría imposible la supresión del clon particular de linfocitos "auxiliares" T dirigidos frente al tiroides. Entonces, este último clon de linfocitos T prohibidos iniciaría la enfermedad, en la forma ya sugerida.

En relación con este posible mecanismo, resulta interesante observar que la enfermedad de Basedow se ha iniciado en pacientes sometidos a terapéutica con corticosteroides o inmunosupresores (Bronw y Lowman y cols. 1971). Como tal medicamento, administrado a dosis elevadas, puede suprimir la enfermedad de Basedow (Werne y Platman 1965), resulta difícil comprender como podría precipitarla al mismo tiempo. Es posible que los niveles de medicamentos (cortisol o inmunosupresores) que se redujeran para inhibir los linfocitos auxiliares T dirigidos frente al tiroides, induciendo la inmunidad celular en el seno de la glándula tiroidea, o sea, dosis que suprimirán la enfermedad en sí, demuestran ser mucho mayores que los necesarios para suprimir a esos linfocitos supresores T que poseen un efecto parcial en su capacidad funcional.

Una vez que se ha iniciado el hipertiróidismo, puede muy bien suceder que se perpetúe a sí mismo, y que únicamente remita cuando se vea interrumpido por una terapia específica o inespecífica. Esta autopercpetuación no se comprende. Sin embargo, es posible que el propio hipertiróidismo sea considerado por el organismo como una "tensión"; en el hipertiróidismo existen cifras elevadas de secreción de cortisol y un incremento del volumen adrenocortical (Ferrer, Bossolo y Valiati, 1974; Komaromi, 1965; Kenny y otros, 1967). Además, hay algunas pruebas de que la propia tirxina puede afectar a la función del linfocito T (Sorkin y Desedovky, 1976).

## TRANSTORNOS INMUNOLOGICOS EN LA ENFERMEDAD DE BASEDOW

### GENERALES

Infiltración linfocítica de los tejidos tiroideos y retroorbitario.  
Hiperplasia linfoidea, y en ocasiones hipertrofia de los nodulos linfaticos, del timo y bazo.  
Asociación con otros transtorno autoinmunes (en los pacientes y sus parientes).

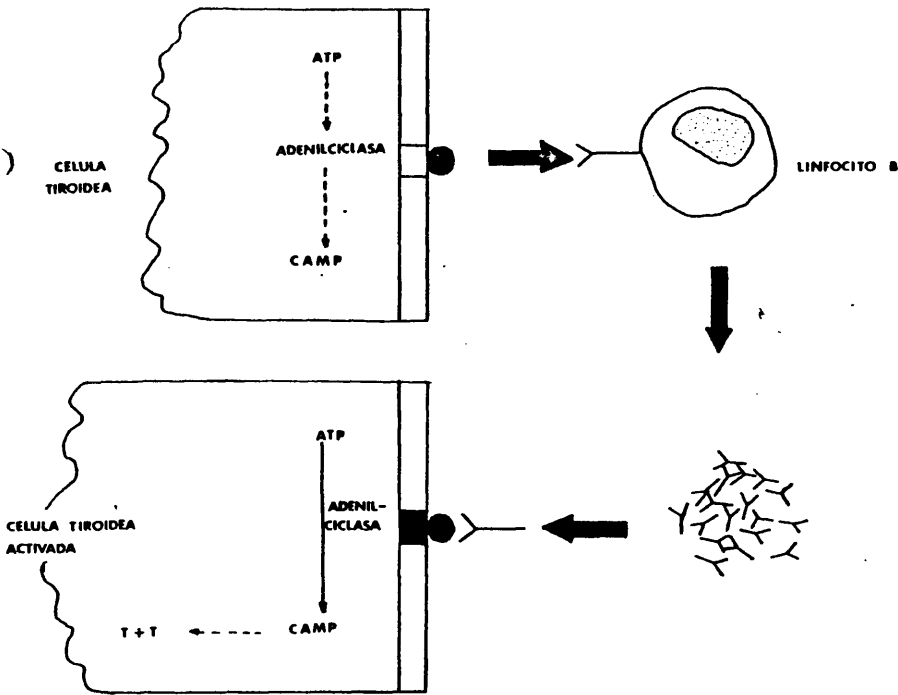
### MEDIADOS POR ANTICUERPOS

Autoanticuerpos especificos del tiroides.  
IgG estimulante del tiroides.  
Otros autoanticuerpos arganoespecificos (p.ej. para las células parietales).  
Tiroides y otros anticuerpos en los parientes.  
Deposito del Ig (g, M y E) y complemento (C-1 y C-2) en la membrana basal folicular del tiroides.  
Paso a través de la placenta de IgG estimulante del tiroides causante de tirotoxicosis neonatal.

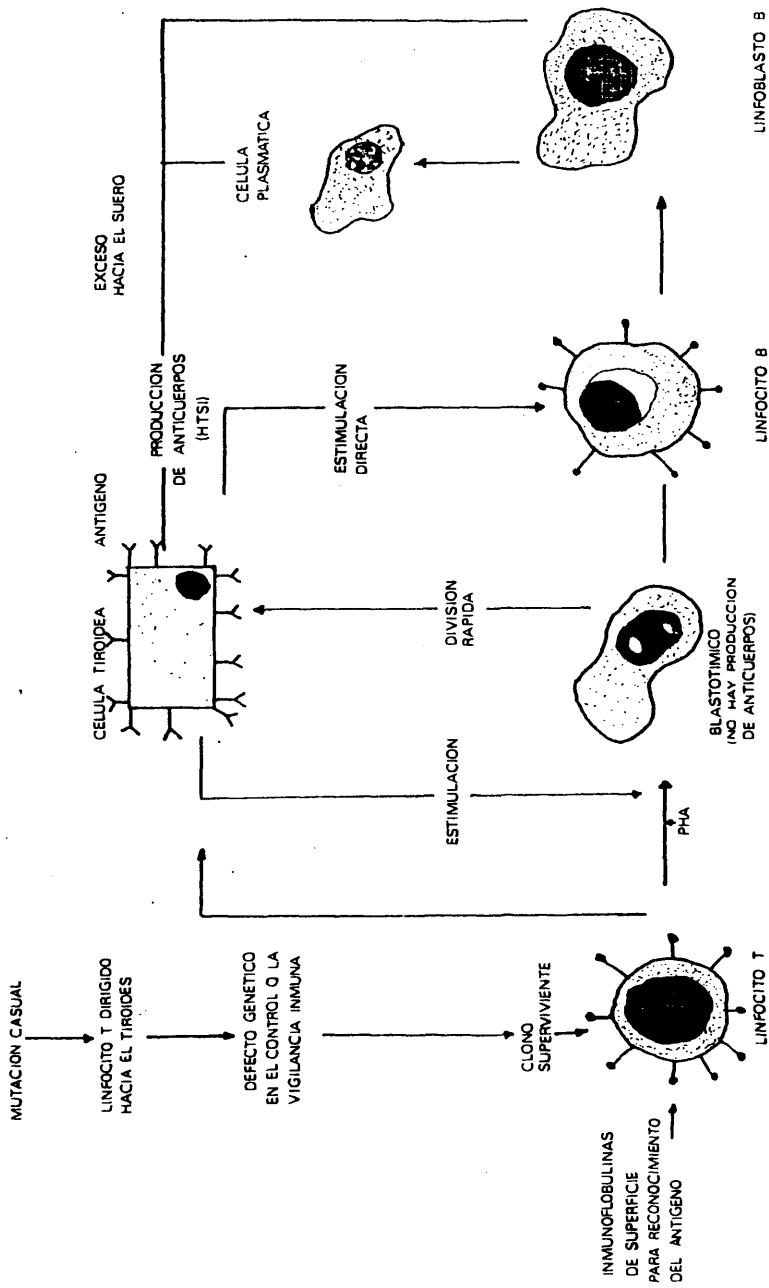
### MEDIADOS POR CELULAS

Inciertos.

Posible mecanismo de producción y acción de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides. Determinaciones antigénicas asociadas al receptor celular del tiroides se fijan en la superficie receptora de la célula B y la activan para producir anticuerpos; las moléculas de IgG luego se fijan y activan al receptor de la célula tiroidea.



Possible mechanism of initiation of the disease of Basedow (De Volpe y cols)



CONCEPTOS AUTOINMUNITARIOS EN LA PATOGENESIS DE LA OFTALMOPATIA  
BASEDOWIANA

La oftalmopatía de la enfermedad de Basedow sigue siendo un transtorno de etiología desconocida y presentación clínica variable, pues puede acompañar, preceder o seguir al hipertiroidismo o bien presentarse en ausencia de enfermedad tiroidea reconocible (Munro y cols, 1973; Solomon y cols. 1977). La oftalmopatía leve, no infiltrativa, puede no necesitar terapéutica alguna, pero la infiltrativa grave puede exigir una serie de tratamientos agresivos, entre los que se incluyen elevada dosis de corticosteroides y múltiples procedimientos quirúrgicos.

LA TIROTROPINA HIPOFISARIA Y LA SUSTANCIA PRODUCTORA DE EXOFTALMOS .

El antiguo concepto según el cual la exoftalmía y el hipertiroidismo podían estar relacionados con la hipersecreción hipofisaria de tirotrópina empezó a ser discutido por primera vez cuando se descubrió que la hipofisectomía de un paciente hipertiroideo no lograba alterar la concentración de las yodotironinas en el suero, en contraste con la extraña disminución en el nivel de tiroxina del suero y que seguía a la misma operación practicada en un paciente eutiroideo (Werne, Becker y Row. 1959). Mas tarde, Furth y cols. (1962) informaron sobre un paciente con implicación ocular unilateral que experimentaba graves cambios en el ojo opuesto un año después de una hipofisectomía aparentemente completa. En 1956, sin embargo, Dobyms descubrió actividad exoftalmogénica en los extractos hipofisarios anteriores y en preparaciones parcialmente purificadas de TSH. Se ha puesto en duda la validez de la prueba utilizada para determinar la sustancia productora de exoftalmos, llevada a cabo con el pez, debido a que los ojos del pez pueden experimentar Proptosis en respuesta a los cambios de la presión osmótica (Dodd, 1963)

El interés por la glándula hipofisaria como causa de la exoftalmia volvió a despertarse cuando Winand y Kohn (1970) mostraron que la actividad exoftalmogénica de los extractos hipofisarios de varias especies animales podían ser adscritos al TSH y la digestión parcial del TSH con pepsina resultaba en un fragmento que mostraba actividad exoftalmogénica, pero no actividad del tiroides (Kohn y Winand, 1971). El fragmento exoftalmológico de la molécula de TSH tenía un peso molecular aproximado de 20000 y consistía en dos unidades polipeptídicas con un peso molecular de 6000 y 14000. El fragmento mayor es una subunidad beta casi intacta, mientras que el más ligero es una sección aminoterminal de la subunidad alfa (Winand y Kohn 1972). Ambas pueden estimular la actividad adenilo-ciclasa en los tejidos retroorbitarios (Winand y Kohn, 1975). La aglutinación del fragmento exoftalmogénico con las membranas plasmáticas del tejido retroorbital del cobayo (Bolonkin y cols 1975) se ve aumentada por una inmunoglobulina anormal que se encuentra en el suero de pacientes con exoftalmos maligno (Winand y Kohn, 1972). Es posible que los mecanismos que pueden inducir el exoftalmos en los cobayos no sean relevantes para la oftalmopatía endocrina humana, puesto que en la enfermedad tirotóxica de Basedow se suprime la producción de TSH y Utiger en 1967 y Kourides en 1975 no encontraron niveles significativos de la subunidad beta de la TSH en los pacientes con enfermedad de Basedow y exoftalmos.

#### INMUNOGLOBULINAS ESTIMULANTES DEL TIROIDES.-

La prueba de que estas inmunoglobulinas producen la oftalmopatía es muchísimo menos clara. Lipman y cols. 1967 descubrieron que el 42% de los pacientes con hipertiroidismo como único rasgo de la enfermedad

Basedow, tenían también niveles detectables de Lats. Cuando solo la oftalmopatía estaba presente, el LATS solo fue descubierto en el 29% de los pacientes. Así pues, la asociación entre la oftalmopatía y el LATS-Protector es también imperfecta. Adams, Kenney y Stewart (1974) en un estudio de 50 pacientes con bocio tóxico difuso, descubrieron que la oftalmopatía infiltrativa aparecía en el 40% de los pacientes que solo tenían LATS-Protector y en el 67% de los pacientes que tenían el LATS Protector y el LATS.

Cuando examinó a los pacientes con oftalmopatía eutiroides de Basedow (Solomon y cols, 1977) la actividad del LATS-Protector apareció en 31 de 33 pacientes de hipertiroidismo de Basedow, pero solo en 9 de 17 con oftalmopatía eutiroides de Basedow. De los pacientes eutiroides 6 mostraban actividad protectora y no supresibilidad tiroidea, 5 no presentaban actividad protectora detectable ni anticuerpos tiroideos y tenían una supresibilidad tiroidea normal, y 6 exhibían disociación entre la actividad protectora y la no supresibilidad tiroidea, y no pudieron ser clasificados de manera satisfactoria. Observaciones similares fueron realizadas por Volpé (1977) utilizando un análisis radioreceptor para las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides. Estos autores propusieron que la oftalmopatía de Basedow podía existir como un problema aislado sin necesidad de estar asociado a una enfermedad tiroidea autoinmune.

#### ANTICUERPOS DE LA TIROGLOBULINA

Los anticuerpos específicos contra los antígenos microsomal tiroideo y contra la tiroglobulina se encuentran en muchos pacientes con enfermedad de Basedow, en sus familiares (Chopra y cols, 1977) y en pa-

cientes que tienen tiroiditis histológica de Hashimoto asociada con oftalmopatía de Basedow (Wyse y cols, 1968). Se ha aceptado que la tiroglobulina es liberada en los linfáticos tiroideos (Torrighiani, Doniach y Roig, 1969). Kriss (1970) fué capaz de demostrar una conexión entre los linfáticos que drenan el tiroides y los de la órbita. Esto le llevó a sugerir que los complejos de anticuerpos de tiroglobulina-antitiroglobulina pueden estar implicados en las lesiones de exoftalmos, puesto que se sabe que los complejos inmunes solubles (Kriss y cols 1967 y Herman, 1975) son citotóxicos.

En 1974, Konishi, Herman y Kriss, describieron la existencia de un aumento de la unión de la tiroglobulina y del complejo inmune antitiroglobulina a preparaciones in vitro de membranas musculares extraoculares humanas y bobinas. Se propuso entonces que esta unión inmune podía poner en marcha una secuencia de acontecimientos que empezarían con la infiltración y el edema, y terminarían en la fibrosis y el empeoramiento de la función muscular. El siguiente paso en el desarrollo de esta teoría fué la búsqueda de complejos tiroglobulina-antitiroglobulina en el suero. Sin embargo, cuando se llevó a cabo esta prueba (Takeda y Kriss, 1977) no se detectó el complejo en los sueros de 10 sujetos normales y solo fué encontrado en 7 de 29 sujetos con enfermedad de Basedow. En una serie de 21 pacientes con oftalmopatía, 8 de los cuales tenían tirotoxicosis concomitante, tampoco se descubrió el complejo tiroglobulina-antitiroglobulina-anticuerpo.

Así pues, el origen de la oftalmopatía de Basedow no puede ser explicado sobre la base de aberraciones en la inmunidad humoral descrita hasta ahora.

#### INMUNIDAD CELULAR.-

Cuando las teorías de etiología basadas en la inmunidad humoral

demonstraron ser insuficientes para explicar los orígenes de la oftalmopatía de Basedow, empezó a considerarse el papel de las anomalías de la inmunidad celular. Volpé (1977) ha revisado este tema.

Se pensó que la producción del factor de inhibición de la migración reflejaba la sensibilización del linfocito, en este caso mediante la prueba del factor de inhibición, mediante antígenos tiroideos o retroorbitales. Munro y cols. (1973) pudieron demostrar mediante la prueba del factor de inhibición de la migración la existencia de la inmunidad celular tanto frente al antígeno muscular extraocular como el antígeno tiroideo. Muchos pacientes con enfermedad de Basedow y sin oftalmopatía no muestran el factor de inhibición de la migración en respuesta al antígeno retroorbital. Algunos pacientes con oftalmopatía, pero sin pruebas de enfermedad tiroidea, tienen el factor de inhibición de la migración en respuesta al antígeno muscular extraocular, pero no al antígeno tiroideo (Munro y cols, 1973; Volpé, 1977). Así pues, estos autores consideraron que el exoftalmos podía representar una enfermedad autoinmune separada de la enfermedad tiroidea autoinmune, pero íntimamente relacionada y superpuesta a ella. No han tenido éxito los intentos por encontrar un creciente número de linfocitos T en la sangre periférica, que podrían mediatizar la anomalía inmunológica celular (Mulaisho, Abdou y Utiger, 1975). Sisson y Vanderburg (1972) han demostrado que, en condiciones específicas *in vitro*, los linfocitos humanos normales pueden inducir fibroblastos retrobulbares para producir glicosaminoglicanos, que son considerados importantes en la causa de algunos rasgos de la oftalmopatía. En consecuencia, parece que, a pesar de algunas hipótesis atractivas, no existe, por el momento, ninguna teoría por completo satisfactoria sobre la causa de la oftalmopatía de la enfermedad de Basedow.

Concluyendo se puede decir, que los dos principales componentes de la oftalmopatía de Basedow puede hoy decirse que tienen una patogenia independiente. Los experimentos de Kris y cols, nos han proporcionado una demostración persuasiva para explicar los cambios miosíticos sobre la base de una lesión del sarcolema producida por complejos tiroglobulina-antitiroglobulina seguidos de una sucesión de procesos inflamatorios de una enfermedad inmunocompleja. Doniach y Christensen sugieren además que los residuos de T-3 o T-4 en la superficie de la molécula de tiroglobulina pueden explicar la afinidad de esta proteína particular para las membranas musculares, y que la conocida actividad de grado superior de los músculos extraoculares los hace que sean presa fácil de esta lesión inmunológica.

CLINICA

## C L I N I C A

### SINTOMAS SUBJETIVOS

Entre las manifestaciones de los enfermos basedowianos, de ordinario se encuentra en primer término, los trastornos cardíacos; las palpitaciones "hasta el propio cuello", "incluso sin realizar esfuerzo alguno", "en toda pequeña excitación", no dejan tranquilo al enfermo, siendo considerados como una sensación perturbadora, incluso atormentadora. Enfermos, perfectos observadores de si mismos, relacionan frecuentemente sus achaques cardíacos con un complejo de molestias que podrían designarse con la expresión de "quiebra de los efectos". "Una mosca posada en la pared me excita tanto que el corazón me late hasta el cuello". "Si una persona me mira con malos ojos, me sonrojo, sudo, y el corazón empieza a palpar violentamente". "Por un pequeño enfado o disgusto se me saltan las lágrimas", "Al realizar el más pequeño esfuerzo me veo obligado a ir al retrete y tengo diarrea", "Si oigo algún ruido, me sobreviene un profundo sudor", "Basta representarme algo desagradable, para que se me bañen las manos y pies en sudor".

A estas molestias se suman las quejas relativas a la habilidad afectiva con rápida transición de la risa al llanto, mal humor, irritabilidad, insociabilidad, alteración de la libido, falta de espontaneidad y de capacidad de concentración, decaimiento en el trabajo, etc.

Muy a menudo se experimenta el temblor que puede alterar el carácter de la escritura e imposibilitar los trabajos mecánicos delicados, como por ejemplo el coser.

Las noches no proporcionan el suficiente reposo. El sueño es superficial, interrumpido por vívidos sueños angustioso, por frecuente necesidad de orinar e ir al retrete. Por la mañana, al levantarse, los enfermos se sienten fatigados y melancólicos.

Las mujeres se quejan casi siempre de intensa caída del pelo. En los hombres, este trastorno, al parecer, abunda menos. Solo, en algunos enfermos se observa la aparición de diarreas. En otros enfermos, las manifestaciones de mayor importancia pueden ser las náuseas y los vómitos. El enflaquecimiento llama la atención de los enfermos, sobre todo porque, en general, tienen un exagerado apetito; solo en contadas ocasiones se observa una pérdida del mismo. La mayoría de estos enfermos se quejan de la disminución de sus fuerzas físicas, de que se fatigan más fácilmente, de flacidez, de que se les "doblan las rodillas" sin que se registre una pérdida de su peso corporal.

Estas quejas son vividas y dramáticamente expuestas por la mayoría de los enfermos; en general, no es difícil establecer el necesario contacto entre el paciente y el médico. En otros casos la manera deslabazada, inconstante e irritable del enfermo puede también dificultar la relación con el médico.

#### SINTOMAS OBJETIVOS.-

Lo que primeramente llama la atención cuando nos encontramos ante un enfermo basedowiano, y que muchas veces nos permite sugerir un diagnóstico inmediato, es la expresión del semblante y la particularidad de la mirada. Hay una serie de diferentes modificaciones que aquí hemos de tener en cuenta; la mirada del enfermo refleja su excitación e intranquilidad; pero, al mismo tiempo, aquella está mezclada de una extraña rigidez de la expresión que guarda cierta analogía con la de una máscara. El enflaquecimiento a menudo puede reconocerse en el semblante; la piel de la cara está fuertemente congestionada, y la de la frente aparece brillante como si estuviera untada con sebo. Se observa una rubicundez moteada o maculada, que frecuentemente se extiende hasta

la mitad superior del torax. A menudo la región vecina al ojo está abotargada, soliendo ser el edema del párpado superior más intenso que el de el inferior. En otros casos solo están relajadas las bolsas palpebrales. La eversión del párpado superior puede estar dificultada por el edema. Este edema es muy parecido al que representan los enfermos afectos de mixedema. Simultáneamente a la caída del cabello, las pestañas y las cejas también pueden disminuir. En bastantes de estos enfermos la piel de la región vecina del ojo presenta un color parásusco, ya sea por la presencia de algunas manchas o de pequeñas fajas de pigmento pardo, semejantes a las que se observan en la fase inicial de la enfermedad de Addison, o por la de un anillo de color verde oscuro que circunscribe la órbita. Según la experiencia de los clínicos franceses este desplazamiento de pigmento es reversible y, a menudo, constituye un síntoma precoz que puede desaparecer totalmente en el curso ulterior de la enfermedad.

#### SINTOMAS OCULARES.-

Son de la mayor importancia y conviene distinguir entre los propios de la exoftalmia, presente en el 70% de los casos, y los de la palpebro retractil o aparente, que guarda relación con la intensidad moderada, con una expresión de la mirada entre ansiedad, agresión y terror; el párpado superior se encuentra retraído y el edema palpebral casi siempre es poco manifiesto. Son constantes los signos de hipertiroidismo y casi siempre en relación al grado de la oftalmia. La exoftalmometría acostumbra a ser normal o disminuida así como la orbitonometría. El curso es paralelo al del hipertiroidismo y su patogenia está relacionada con la irritación del simpático por la tirotoxicosis.

Al mayor brillo del ojo depende, en parte, de la abundante secre-

ción lagrimal. Esta puede ser tan excesiva que durante el sueño del enfermo corren las lágrimas por las mejillas. Es lógico que esta epifora se haya atribuido en primer término, al estado de irritación de las conjuntivas por efecto de las alteraciones del aparato palpebral. Sin embargo, contra esta explicación están las observaciones según las cuales, aun en caso de suficiente parpadeo, se produce un intenso flujo de lágrimas, el cual lo mismo puede proceder de un ojo que de ambos pero con diferente intensidad en uno y en otro. También se ha observado el trastorno contrario, es decir, una sorprendente sequedad del ojo de modo que es menester admitir, como causa de estos trastornos de la secreción lagrimal, un trastorno de la inervación correspondiente. Según Sattler el mayor brillo de los ojos de estos enfermos depende únicamente de la ampliación de la hendidura palpebral, que lleva consigo un aumento de los reflejos de la luz sobre la cornea y, por consiguiente, un aumento del brillo.

Los datos que acerca del tamaño de las pupilas se encuentran en la literatura son discordantes. Hay autores que refieren que con frecuencia se observa una dilatación de la pupila pero esto de ninguna manera puede generalizarse. No pocas veces se advierten casos gravísimos de enfermedad de Basedow que presentan las pupilas de tamaño normal. No es raro observar una pequeña anisocoria. La rigidez pupilar no es síntoma que pertenezca a la enfermedad de Basedow. Rarísima vez se descubre que estos enfermos presenten una opacificación del cristalino, y la mayor parte de veces debe constituir una complicación casual.

El examen de fondo de ojo en ocasiones pone de manifiesto cierta dilatación que puede alcanzar incluso el calibre de las venas, y una intensificada pulsación de las arterias. En algunos casos excepcionales, la enfermedad se complica con una neuritis retrobulbar y consecutiva atrofia del nervio óptico.

Frecuentemente, se observa un ligero temblor del globo ocular, mientras que rara vez se halla un nistagmo genuino. Al ocluir ligeramente el párpado, este presenta un fuerte temblor (Rosenbach, 1886); este signo, sin embargo, aparece también en enfermos neurópatas.

Aproximadamente en la mitad de estos enfermos se halla el signo de Stellwag, o sea, la menor frecuencia del parpadeo. Mientras que el hombre sano mueve el párpado superior hasta abajo, hasta la oclusión total de los párpados, de tres a diez veces por minuto, en los efectos de enfermedad de Basedow puede faltar este movimiento involuntario durante varios minutos, y aun entonces el movimiento de descenso de los párpados no se verifica, de ordinario, hasta la total oclusión de estos. El signo de Stellwag, que a veces constituye un sintoma precoz, contribuye, en gran parte, a la expresión de rigidez de la mirada. De manera analoga se observa dicho signo en los afectos de la enfermedad de Parkinson.

Otra serie de pruebas investiga la capacidad de movimiento del ojo. Clínicamente tiene cierta importancia el signo de Moebius o deficiencia de la convergencia. Se comprueba acercando el dedo índice, manteniendo a la altura de la nariz del enfermo, hasta unos 10 cm. del mismo. En caso de deficiencia de la convergencia, uno de los ojos se desvía rápidamente de la dirección correspondiente al punto de fijación. Sin embargo, este mismo fenómeno se observa en la miopia de grado elevado, en los parkinsonianos y en los neuropatas. También se ha de tener en cuenta que para efectuar una fuerte convergencia de la mirada se requiere la buena voluntad y cierta solicitud del enfermo.

Signo de Boston: Se mantiene fija la cabeza del paciente, y se requiere a este para que siga con la mirada el movimiento del dedo índice manteniéndolo ante él. Se empieza situando el dedo a la altura del mentó

moviendola hasta la altura de la frente y, luego, nuevamente hacia - abajo. En el movimiento de descenso , puede entonces producirse un - espasmo del párpado superior, de breve duración, que sigue con retraso al movimiento al globo ocular.

Signo de Kocher: Se fija un objeto y se le mueve un poco hacia - arriba y abajo. En el movimiento de ascenso de la mirada se produce , a veces, un breve movimiento ascendente, a modo de sacudida, del párpado superior, que precede al movimiento del globo ocular.

Signo de Suker: Se fija el dedo, situado de modo que el ojo se halle en posición de máxima rotación interna, y se lleva aquel, rápidamente, a la línea média. Procediendo así, uno de los ojos puede quedar retrasado en su movimiento, de modo que transitoriamente se constituye un estrabismo divergente.

Signo de Graefe: Se explora al paciente moviendo el dedo, lo más lentamente y uniformemente posible, de arriba a abajo; mientras que en el sano el párpado inferior sigue uniformemente el movimiento descendente del globo ocular, en los afectos de enfermedad de Basedow se retrasa el descenso del párpado, de modo que entre el borde del iris y el párpado superior se hace visible la esclerótica. Simultáneamente, el párpado superior se mueve a sacudidas; en casos graves, el párpado superior ni siquiera sigue el movimiento descendente del globo ocular. en cambio en la mayor parte de casos, el movimiento del párpado superior, en sentido de abajo arriba, se verifica como de ordinario. Este signo aparece en un 50% de todos los afectos de la enfermedad de Basedow. Moebius lo consideró como constante; según Chvostek es rarísimo, y Graefe (1864), en su primera comunicación, ya advertía que este síntoma es independiente de la exoftalmia, porque en los casos de tumores intraorbitarios, que también originan exoftalmia, falta dicho síntoma.

**Signo de Joffroy:** Mientras que en sano la mirada hacia arriba lleva consigo, generalmente, un fruncimiento de la piel de la frente por contracciones del músculo frontal, en los basedowianos, aquella permanece lisa en las mismas condiciones. Sin embargo, a veces este signo resulta también positivo en los sujetos sanos.

**Signo de Bram:** Ha llamado la atención diciendo que los enfermos con exoftalmia no cierran los ojos al reirse, de la misma manera como lo hacen las personas sanas. Pueden presentarse también en los enfermos de Basedow que no presentan exoftalmia. Los ojos ampliamente abiertos durante la risa, contrastan de manera peculiar con la restante - expresión del semblante.

La rígida y a veces pavorosa expresión de la cara de los afectos de enfermedad de Basedow, en primer término, de la amplitud de la hendidura palpebral, y secundariamente, de la exoftalmia. Estos dos signos se presentan a menudo asociados, pero no pocas veces aparecen aislados.

**Signo de Dalrymple:** Insuficiencia de oclusión de los párpados, es causa de que se haga visible, por encima y por debajo del iris, una faja blanca de esclerótica. Así puede parecer que exista una exoftalmia pero es fácil comprobarla examinando al paciente de perfil. Por otra parte la falta de una insuficiencia de oclusión de los párpados, producida por la mayor amplitud de la hendidura palpebral, puede ocultar - durante largo tiempo una exoftalmia ya constituida. No es raro hallar este signo en un solo ojo o en ambos, pero más pronunciado en uno que en otro.

**Signos de Sainton y de Wilder:** al fijar la mirada lateralmente se producen sacudidas de nistagmo horizontal.

**Signo de Ballet:** Oftalmoplegia externa con pérdida de los movimientos voluntarios del ojo y persistencia de los reflejos pupilares.

### EXOFTALMOS.-

La exoftalmia requiere un estudio especial de la misma. El "ojo sal  
tón" es uno de los síntomas más característicos, frecuentemente el sín  
toma más evidente; la cuestión de su constitución y de su tratamiento  
nos lleva a los más profundo del problema relativo a la tirotoxicosis.

Se ha indicado ya que un ensanchamiento de la hendidura palpebral  
puede simular un exoftalmos, y también que un normal comportamiento  
del aparato palpebral puede ocultar durante tiempo un exoftalmos ya  
existente. Para juzgar objetivamente la existencia de un exoftalmos  
debemos valernos de cualquiera de los exoftalmómetros que existen y  
con los que se puede determinar de una manera exacta la distancia en  
tre el vertice de la cornea y el reborde orbitario.

La edad de los enfermos tien cierta relación respecto a la cuan  
tia de la manifestación del signo. En los niños de 10 años de edad,  
la exoftalmia, por lo general, solo suele ser moderada. Pero ya en la  
edad de la pubertad se observan todos los grados de exoftalmia. En las  
edades avanzadas de la vida, rara vez se observa de nuevo una exoftal  
mia considerable, que han alcanzado los 80 años.

Ocasionalmente aparece el exofyalmo solo en uu ojo. Este tipo pue  
de persistir durante todo el curso de la enfermedad. En otros casos,  
primeramente aparece la exoftalmia de un ojo, y luego se afecta también  
el otro.

El plazo de desarrollo de la exoftalmia hasta su maximo, varia en  
tre dias y años. No es raro observar, durante un brote agudo de la en  
fermedad, en el que los síntomas relativos a la circulación se inten  
sifican, que se produzca una transitoria agravación de la exoftalmia.  
nunca se puede predecir la celeridad con que la exoftalmia puede invo  
lucionar ni el grado de dicha involuación. A veces la exoftalmia desapa  
rece con bastante rapidez. En la gran mayoría de los casos, la exoftal-

talmia persevera mucho mas tiempo que los otros síntomas, a veces, durante años enteros.

Su etiología es desconocida y su presentación clínica variable. Puede preceder acompañar o seguir al hipertiroidismo, opuede ser observada en ausencia de enfermedad tiroidea reconocible. La oftalmopatía leve, no infiltrativa, puede no necesitar terapeutica alguna, pero la enfermedad infiltrativa grave puede exigir una serie de tratamientos agresivos.

No vamos a entrar en las teorías sobre la etiología del exoftalmos ya que hasta el momento nada hay lo suficientemente claro en la inmunidad humoral, ni en la mediada por células.

Los enfermos con oftalmopatía pueden presentar dolor, lacrimación, fotofobia, visión borrosa o diplopia y, al ser examinados pueden mostrar edema periorbital, edema palpebral, retracción palpebral, quemosis, infiltración conjuntival, restricción muscular, extraocular, proptosis, exposición o ulceración corneal y agudeza visual dificultada o defecto del campo visual debidos a la neuropatía óptica de la enfermedad de Basedow.

La gravedad de estos estados puede ser convenientemente clasificada de acuerdo con las recomendaciones de la American Thyroid Association. Los pacientes pueden ser tirotoxicos, sutiroideos, o hipotiroideos cuando se presenta la oftalmopatía. El estado como ya se ha mencionado anteriormente puede ser unilateral o bilateral. El determinar si existe la enfermedad hilateral es difícil, en ocasiones, debido a la variación encontrada en las mediciones de prominencia en los ojos normales.

Drescher y Benedic (1950) informaron de la existencia de asimetría de hasta 2 mm en mediciones exoftalmométricas de cuén personas normales

Entre los mismos pacientes, las mediciones de proptosis iban desde - los 10 a los 24 mm cuando se median con el exoftalmometro de Hertel, y esto condujo a los autores de la conclusión de que es imposible diagnosticar la exoftalmia a menos que 1) sea evidentemente bilateral, 2) se hayan tomado lecturas previas, y 3) exista una asimetría de los ojos superior a los 2,5mm.

Estos autores creían que las lecturas que se encontraban entre los 22 y los 24 mm debían ser consideradas con recelo y que las situadas más allá de los 24 mm son casi universalmente anormales.

Cuando el paciente se queja de visión borrosa, es importante determinar si se están refiriendo a un enturbamiento momentáneo debido a la lacrimación, al enturbamiento intermitente que solo se nota cuando los ojos están abiertos juntos y que es causado por una fusión imperfecta de las imágenes de cada ojo, debido a la implicación del músculo extraocular, o bien al enturbamiento persistente y a veces progresivo que no se ve afectado al cerrar un ojo y que indica bien una compresión del nervio óptico, o un edema o ulceración corneal.

Presión intraocular.- Ya en 1918 Wessely informó de la existencia de - importantes variaciones en la presión intraocular. Pohapelto (1968) - descubrió que la elevación postural de la presión variaba de 2 a 14 mm Hg, que no se registraba diferencia alguna en ciertos casos benignos, pero que en todos, excepto en uno de los ojos exoftálmicos con oftalmoplejía de su extenso estudio, se podía observar diferencia de presión. Aunque ahora se sabe que las presiones en los pacientes con exoftalmia endocrina deben ser medidas con el ojo de 5° a 10° por debajo - de la horizontal, el fallo en la observación de esta precaución da como resultado el que se vea unos pocos pacientes cada año que son diagnosticados incorrectamente de glaucoma.

Patología : Rudle y Pochin (1944) demostraron en sus pacientes que el contenido de agua de los componentes libres de grasa de los tejidos orbitales era normal, pero que el contenido de grasa de los músculos - extraoculares y particularmente de la glándula lacrimal y del músculo elevador del párpado superior se veía totalmente incrementado. Todos sus pacientes eran tirotóxicos. El contenido medio de grasa del músculo extraocular se duplicaba y aunque los cambios eran más pronunciados en el elevador del párpado superior, el creciente contenido de grasa del tejido fibrograso orbital era el principal elemento que contribuía al abultamiento del contenido orbital.

Las biopsias de la grasa orbital procedentes de pacientes con enfermedad de Basedow, han demostrado la existencia de acumulos fecales de linfocitos y de células plasmáticas con ocasionales leucocitos polimorfonucleares. Los tabiques de tejido conjuntivo situados entre los lobulillos se ven espesados, pero el grado de sustitución de la grasa por el tejido conjuntivo puede variar desde un ligero espesamiento de los tabiques a una fibrosis completa (Riley, 1972).

Las micrografías electrónicas muestran que, esparcidos entre los depósitos lipídicos, hay masas de colágeno recién formado, que contienen un material amorfo que muestra características de coloración similares al ácido hialurónico. Debido al comportamiento no ideal del ácido hialurónico, Bentley (1970) ha estimado que el duplicar la concentración del ácido hialurónico produciría un aumento de cinco veces en la presión osmótica, esto explica sus profundas propiedades de unión al agua.

En 1967 Haddad demostró una creciente presencia de ácido siálico - en los tejidos retroorbitales de un paciente con exoftalmia maligna.

En 1968 Winadd informó de una creciente excreción urinaria de mucó

polisacaridos ácidos en los pacientes exoftálmicos.

De acuerdo con Riley (1972), se ha demostrado que los fibroblastos son capaces de segregar todas las sustancias implicadas en la producción de proptosis, incluyendo el colágeno, glicoproteínas y glicosaminoglicanos sulfatados y no sulfatados, y que la interacción extracelular de estas sustancias ayuda a organizar y estabilizar al colágeno (Mathews 1965; Haddad; 1967; Jackson y Bentley, 1968).

Por supuesto para confirmar esta teoría es necesario definir la sustancia o sustancias responsables de la estimulación de la proliferación de fibroblastos y de la secreción en pacientes con oftalmopatía.

Músculos extraoculares : En la oftalmopatía basedowiana los músculos son firmes, elásticos y están aumentados de dos a ocho veces. Hay un amplio edema intersticial, y los músculos aparecen infiltrados por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y mastocitos. El acúmulo de edema intersticial es atribuido a las propiedades de atracción de agua de los mucopolisacaridos que están presentes en crecientes cantidades en la oftalmopatía de Basedow (Ludwig, Boas y Soffer, 1950; Wegelius, Asboe, Hansen y Lamberg, 1957).

Nervios ópticos : Los defectos experimentados en el campo visual muestran un modelo bastante consistente; la pérdida de visión es debida a una escotoma central o paracentral, a un defecto de un haz de fibras nerviosas, o a una combinación de ambos (Henderson 1958)

Coleman y Carroll (1972) que en el 90% de los pacientes con neuropatía óptica examinados con barrido con ultrasonidos; se ha podido demostrar la presencia de anomalías que rodean el trayecto del nervio óptico. Los cambios observados son compatibles con un edema del nervio de los tejidos que lo rodean.

Son muy raros los informes sobre estudios histológicos del nervio óptico en pacientes con oftalmopatía de Basedow. En un paciente, Merrill y Daks (1933) descubrieron una pronunciada atrofia del nervio - con sustitución del tejido conjuntivo aerolar por tejido fibroso y graso.

La palidez del disco óptico implica un cierto grado de lesión irreversible del nervio óptico, y para prevenirlo, cuando existan pruebas de la neuropatía óptica, se debe iniciar rápidamente bien una terapia con elevadas dosis de esteroides o bien la descompresión.

#### BOCIO.-

El bocio es uno de los síntomas más frecuentes de la enfermedad, y, sin embargo, varían los datos acerca del grado de su frecuencia. No contamos con medidas fijas ni para el perímetro del cuello ni para la extensión visible y palpable de la glándula en el cuello. La cantidad y disposición del tejido adiposo subcutáneo del cuello y la longitud o cortedad del cuello influyen en la impresión que provoca el bocio a la inspección y a la palpación. El cuello se examina estando relajada su musculatura el paciente sentado y el explorador situado por detrás de él.

Por estos motivos son muy importantes las declaraciones de los enfermos relativas a una modificación del cuello, a una repleción de la fosa yugular, a un estrechamiento del cuello de la camisa y a un aumento de tamaño de la glándula. Solo en contadas ocasiones constituye el bocio el primer síntoma de la enfermedad; generalmente, le preceden los trastornos cardíacos, las alteraciones oculares y los síntomas propios del sistema nervioso.

En cuanto a la frecuencia del bocio, Kcher(1919) encontró un bocio en cada uno de los 1250 casos de enfermedad de Basedow intervenidos -

quirurgicamente por dicho autor. Chvostek opinaba también que el bocio es un sintoma constante de esta enfermedad; Bram comprobó este sintoma en el 100% de sus casos, y Sattler en el 94% de los suyos.

El tamaño del bocio se mantiene, generalmente, entre límites moderados y, por lo regular, es menor que el del bocio eutiroides. De ordinario solo se observan bocios muy voluminosos cuando un bocio eutiroides se transforma después en tóxico. A causa de que el tamaño del bocio solo depende, en menor grado, de las alteraciones del parenquima tiroideo y, en la mayor parte, de la intensificada irrigación, su tamaño puede cambiar considerablemente en intervalos de tiempo. La excitación y toda clase de esfuerzos, tranquilizándose de nuevo el enfermo, al tamaño del bocio puede también disminuir y de modo considerable.

La tumefacción de la glándula, interesa, generalmente, a todo el organo de una manera uniforme; sin embargo, también pueden sobresalir de un modo especial algunas partes del mismo. Así, por ejemplo, una intensa tumefacción del istmo puede estimular la presencia de un nódulo. A causa de que el lóbulo derecho de la glándula tiroidea suele ser, incluso en el sujeto sano, un poco mayor que en el izquierdo, la tumefacción del lóbulo derecho parece también, con frecuencia, ser muy pronunciada.

La consistencia de la glándula es blanda en las fases iniciales. En la palpación, el dedo puede penetrar perceptiblemente en el parenquima. Si se deslizan los dedos de ambas manos sobre la glándula, se puede exprimir de ella, cuando está muy vascularizada, una considerable cantidad de sangre, y aquella aparece entonces, durante corto tiempo más dura y reducida. Si el bocio data de largo tiempo, se forman inclusiones de tipo conjuntivo que dan a la glándula mayor solidez. Si se

posa levemente la mano sobre la glándula, se percibe a veces un ruido -o runruneo parecido al que se siente aplicando la mano en la región precordial en la estenosis mitral.

La auscultación de la glándula con un estetoscopio manteniendo al enfermo su menton inclinado hacia el pecho, constituye un medio auxiliar importante. En la mayoría de los casos, aplicando el estetoscopio sobre la glándula se nota un ruido sistólico, prolongado y alto que, con frecuencia se oye también en la diástole. Con alguna práctica, fácilmente puede distinguirse este ruido de los que se perciben sobre las carótidas, que suelen ser más breves y puramente sistólicos. Solamente cuando una glándula fuertemente hinchada ejerce una fuerte compresión sobre los vasos cervicales, puede resultar imposible la diferencia de los ruidos. Es muy importante reseñar que la utilización de la terapéutica del yodo utilizada por los clínicos antiguos, hacía desaparecer los ruidos a los pocos días de haber iniciado el tratamiento con yodo, y al cabo de uno o dos días de haber suspendido el tratamiento reaparecían con su primitiva intensidad. Por esta sola observación se desprende la intensa acción del yodo sobre la vascularización de la glándula, y esta sigue siendo la razón de la utilización de yodo como preparación de la glándula para la cirugía.

Al considerar la pulsación de la glándula tiroidea, es necesario distinguir entre la pulsación autóctona producida por la propagación a la glándula de la intensificada pulsación de las carótidas, y la pulsación ocasionada por la dilatación de las arterias en la glándula misma. A veces, esta diferenciación se verifica mejor visualmente que por palpación.

Únicamente se observa una compresión de la tráquea y de los vasos del cuello cuando se basedowifican bocios grandes, o en los casos excepcionales de bocio maligno y simultáneamente tóxico.

El desarrollo o evolución del bocio requiere, generalmente, algunas semanas o también algunos meses. En casos especiales, también puede ocurrir manifestarse al cabo de pocos días, incluso horas. Mientras que la fase inicial de la enfermedad puede existir cierto paralelismo entre el tamaño del bocio y la evolución de los demás síntomas, ulteriormente desaparece una relación fija entre el tamaño del bocio y la gravedad de la afección. Se observan casos leves con grandes bocios, y casos graves con bocios con un tamaño que apenas puede reconocerse.

La anatomía patológica nos hace conocer una serie de alteraciones características de la glándula tiroidea, que constituyen frecuentes y típicos hallazgos en la tirototoxicosis. Las más importantes son las siguientes: macroscópicamente, la glándula, aislada del organismo del cual procede se presenta aumentada de volumen, alcanzando el doble y hasta el cuádruple del volumen normal; llama la atención la riqueza en sangre en la glándula. Las arterias, venas y capilares aparecen igualmente repletas turgentes. Las arterias, se representan, con relativa frecuencia, sinuosas; al examinar una glándula tiroidea obtenida por extirpación de la misma en una intervención quirúrgica, se ha de tener en cuenta que generalmente, los vasos de aquella fueron ligados antes de proceder a la resección de la glándula. Al seccionar la glándula, llama la atención la mayor consistencia del tejido, y en la superficie del corte, aparecen los lobulillos de mayor tamaño que normalmente; el color de dicha superficie es entre gris y amarillo y raspando esta con el cuchillo, se obtiene muy poca cantidad de sustancia coloidal diluida.

Los caracteres microscópicos que primeramente fueron descritos por Friedrich Von Muller, en 1893, son los siguientes: Los folículos presentan formas diversas e irregulares; en vez de vesículas redondas u ovales, llenas de abundante sustancia coloidal, aparecen unos cordones irre-

gularmente incurvados y ahuecados con escaso contenido de substancias coloide. Esta alteración de forma depende del brote de cordones epiteliales, pulviniformes, integradas por células caracterizadas por su forma cilíndrica, por estar densamente agrupadas y por su núcleo rico en cromatina, que, a veces, es un núcleo gigante. Agreguese a esto una intensa exfoliación de las células epiteliales en la luz de los folículos, los cuales pueden llenarse completamente por un detritus celular de grano fino. En los tabiques conjuntivos se encuentran regularmente acumulos de linfocitos que suelen ser tanto mayores y más densos cuanto más manifiestas son las alteraciones de los epitelios. Estos acumulos de linfocitos pueden presentar el aspecto de un folículo linfático normal con centros de proliferación. Pero también pueden surcar difusamente el tejido de la glándula.

Estas alteraciones, consideradas típicas, pueden asentar en toda la glándula, y en tal caso constituyen el bocio difuso, pero también pueden desarrollarse primeramente solo en algunos puntos que luego son considerados como centros de propagación.

#### APARATO CIRCULATORIO.-

Es de por sí significativo que la tirotoxicosis fuese incorporada por Parry(1825) y Grave(1835) al grupo de las enfermedades del corazón. A pesar de la mayor extensión de nuestros conocimientos actuales acerca de la enfermedad, aun hoy podrían tener cierta importancia las frases de Moebius: "los afectos de enfermedad de Basedow sufren y mueren del corazón, rara vez predominan otros síntomas. Casi siempre, lo decisivo es el estado del corazón, y en la cuestión de la relativa curación, aquel decide absolutamente". Por esto que se acaba de mencionar, en la marcha de la exploración, el médico explora el pulso y el corazón después de haber observado la expresión de la cara y el estado de la glándula tiroideas.

Ocupa el primer plano de las alteraciones subjetivas y objetivas la taquicardia, más o menos manifiestamente ligada a la palpitación del corazón. La frase de Charcot: "Sin taquicardia no hay enfermedad de Basedow" posee todavía todo su valor. El número de pulsaciones oscila en la gran mayoría de los casos entre 85 y 120 pulsaciones por minuto, debiéndose tomar el pulso cuando el enfermo está completamente tranquilo, es decir, por la mañana, en ayunas, guardando cama el enfermo. (Condiciones ideales pero difícilmente realizables fuera del ambiente hospitalario). Solo en un 10 a 20% de los casos se encuentra por minuto, un número de pulsaciones mayor que el indicado, y en estos pocos casos se encuentran frecuencias que oscilan entre 170 y 200. Rárisima vez se observan taquicardias paroxísticas con frecuencia todavía mayores, si se exceptúan los casos con tremulación y fibrilación auriculares. La edad y el sexo de los enfermos no ejercen influencia alguna en el número de pulsaciones.

Al lado de la elevación de la frecuencia del pulso, constituye un sintoma característico la labilidad de esta frecuencia. Generalmente la variabilidad es mayor en las frecuencias más bajas que en las más altas. Pero en esto también hay excepciones. Un gran número de factores, que en hombre sano no ejercen en absoluto, o en grado mínimo, influencia sobre el número de pulsaciones, pueden provocar en el enfermo de Basedow, inmediatamente, una considerable elevación de la frecuencia del pulso de extraordinaria y variable duración. Bastante pequeñas excitaciones psíquicas, como la asistencia a la consulta médica, para provocar altas frecuencias del pulso. Pequeños esfuerzos corporales, como incorporarse en la cama o mantenerse en pie, originan intensa taquicardia. En los días anteriores al período menstrual y en las ligeras infecciones se observan también aumentos extraordinarios del número de

pulsaciones. Generalmente, los enfermos conservan la disminución normal del número de pulsaciones durante el sueño; sin embargo, dicha disminución puede desaparecer y hasta puede observarse que el número de pulsaciones tomado en las primeras horas de la mañana, antes de despertar los enfermos, sea muy elevado.

A pesar de la mayor labilidad de la frecuencia del pulso, solo en muy contadas ocasiones observamos una arritmia sinusal propiamente dicha. La mayoría de los observadores están de acuerdo en que solo se observa una evidente arritmia respiratoria en 1 a 2% de los casos. Mientras que Misske y Schone refieren haber observado la arritmia con mayor frecuencia, Parade y Foster consideran que precisamente la regularidad de la taquicardia constituye una característica de la tirotoxicosis. Según Bram, la aparición durante el curso del tratamiento de una arritmia respiratoria con retardo del pulso en la respiración profunda debe considerarse como un signo favorable de la curación.

También los trastornos de la formación del estímulo en el seno pertenecen al grupo de los casos excepcionales.

En los enfermos de Basedow se observa con alguna frecuencia la presencia de extrasistoles. No obstante en la mayoría de los casos no deben guardar una relación directa con la toxicosis, y únicamente pueden apreciarse como clínicamente importantes cuando aparecen con gran frecuencia o como prodromo de la fibrilación.

El trastorno del ritmo más importante es la fibrilación auricular. La enfermedad de Basedow impone una variedad de cargas sobre el corazón. El hipermetabolismo de los tejidos periféricos aumenta tanto la sobrecarga circulatoria metabólica y no metabólica, mientras efectos directos de las hormonas tiroideas sobre el miocardio aumentan la fuerza y velocidad de la contracción ventricular.

Ademas esta aumentada la irritabilidad atrial, llevando a taquidisritmias principalmente fibrilación auricular.

Esta fibrilación es mas frecuente en pacientes mayores de 45 años y más frecuentemente cuanto mayor es la duración de la enfermedad. Esta fibrilación auricular en los enfermos de Basedow es mas probable que sea transitoria o paroxística que en la fibrilación auricular debida a otras causas. Ha sido atribuida a aumentada excitabilidad de la musculatura atrial y posiblemente a su aumentada sensibilidad a la adrenalina y otras sustancias vasopresoras. También los enfermos de Basedow pueden padecer de insuficiencia cardiaca congestiva. Se presenta generalmente en enfermos por encima de los 50 años de edad y casi siempre cuando la función del miocardio está reducida por enfermedad cardiaca de otra causa o cuando la excesiva sobregarga circulatoria sobrepasa la disminuida reserva de un corazón metabolicamente disminuido. La insuficiencia cardiaca congestiva es más frecuente en las mujeres, especialmente de edad avanzada, con mayor duración de la tirotoxicosis y con fibrilación auricular.

El diagnostico de cardiopatía no es difícil cuando el paciente presenta el cuadro clásico de hipertiroidismo, pero las dificultades aumentan cuando predominan las manifestaciones cardiacas y el enfermo presenta pocos signos clásicos del Basedow. El diagnostico correcto será hecho en estos últimos casos solamente si el hipertiroidismo es considerado en todos los pacientes con taquicardia sinusal inexplicada o fibrilación auricular o insuficiencia cardiaca congestiva de causa oscura.

En estos casos debe valorarse la disociación entre el aparente bienestar clinico del enfermo y la severidad de la insuficiencia cardiaca congestiva (hipertiroidismo enmascarado o apatético).

En estos casos la respuesta a la digital está disminuida con independencia del tipo del ritmo, posiblemente porque se acelera el metabolismo del fármaco (Doherty y Pekins) y se requieren grandes cantidades para conseguir un efecto clínico.

La resistencia a la digital, así como la falta de respuesta de la descompensación cardíaca a un régimen habitualmente suficiente, debe hacer pensar en la posibilidad de tirotoxicosis; y en estos casos está demostrado por una serie de autores que las dosis convencionales de cardiotónicos no ejercen acción sobre el trastorno cardíaco y que en estos casos es necesario emplear a parte de los antitiroideos para bloquear la formación de hormonas, el propranolol a la dosis que sean necesarias.

Se desconoce la incidencia de coronariopatías en enfermos tirotóxicos en relación con la población general. El infarto miocárdico manifiesto es raro; sin embargo, la angina de pecho es agravada por la tirotoxicosis y mejora con el tratamiento de esta.

Sobre el tamaño del corazón hallaremos datos muy diferentes. En caso de una tirotoxicosis grave de larga duración, mayormente el enfermo de edad avanzada, se hallará, por regla general, una hipertrofia del corazón; sin embargo, también aquí tiene su importancia el estado del corazón, anterior a la enfermedad, y las infecciones que en otro tiempo haya padecido el sujeto. También pueden remitir, en una proporción asombrosa grandes dilataciones del corazón, en caso de mejoría del estado tirotóxico, por ejemplo, después de la intervención quirúrgica.

El contorno del corazón dilatado corresponde, en la mayoría de los casos, al de un corazón globuloso, mientras que la forma de zapato del corazón "Aórtico" puede constituirse por coincidir casualmente con defectos de la aorta.

Explorando minuciosamente, para lo cual resulta muy apropiada la radioscopia en dirección de uno de los diámetros oblicuos, se observan ciertas diferencias frente al corazón puramente mitral; el ensanchamiento de la talla del corazón no está constituido por una prominencia de la aurícula izquierda, sino por la del arco de la arteria pulmonar. A veces también está muy ampliada la sombra de la vena cava inferior. Con regularidad parece participar, asimismo, en la alteración de la forma del corazón una dilatación del corazón derecho.

En lo que a su situación se refiere, se encuentra, aproximadamente en la mitad de los casos, en situación normal del corazón, y en el resto de los mismos parece predominar el tipo izquierdo; no obstante, los datos que acerca de este particular se registran en la literatura médica son muy contradictorios.

En la auscultación del corazón se registran en la punta del mismo casi siempre, tonos elevados como un timbal, que también pueden ser vagos, o estar sustituidos por un ruido ronco de efervescencia. Con relativa frecuencia se perciben, también en la zona de la punta del corazón ruidos diastólicos, sin que se registren otros síntomas de una estenosis mitral. Los ruidos tienen el carácter de lo accidental.

El choque de punta del corazón es extraordinario y manifiestamente palpable y visible, sobre todo cuando los enfermos han enflaquecido. A veces hace estremecer la pared torácica en una considerable extensión. El desarrollo de la contracción muestra aquí, por lo general, tendencia a una mayor rapidez, y solo en los casos excepcionales de una hipertrofia cardíaca, cuando la enfermedad es de larga duración, toma un carácter pujante. La celeridad de la onda de contracción puede representarse con particular claridad en el quimograma del corazón. La viva pulsación del ventrículo derecho, que ha menudo está simultáneamente dilatado, provoca

una intensificada pulsación epigástrica. Realmente también en ésta toma parte la pulsación de la aorta abdominal.

La viveza de la contracción cardíaca, o sea, la contracción de la gran amplitud y alta frecuencia, se transmite a todo el sistema arterial. Aquí los fenómenos observados corresponden ampliamente a los que se presentan en la insuficiencia aórtica. Las molestias subjetivas provocadas por dichos fenómenos, que pueden dominar todo el cuadro morboso, también se parecen mucho a las propias de las enfermedades de la aorta. Los enfermos perciben el latido del pulso en el cuello y hasta en el cráneo; el insomnio, que a veces atormenta a estos enfermos puede tener por origen la celeridad del pulso de las carótidas. La pulsación de la arteria temporal de la carótida y de la subclavia se nota a simple vista de manera manifiesta. En estos enfermos se puede producir sacudidas rítmicas de la cabeza como en la insuficiencia aórtica (signo de Musset).

Mientras que el pulso de la carótida y de la humeral tiende a ser más rápido, el pulso de la radial, a causa de una caída de la presión muy rápida hacia la periferia (Odd) es frecuentemente pequeño y blando. Entonces, en estos casos se puede observar la dicrocia del pulso.

En los frecuentes casos en los que la tirotoxicosis coincide con la hipertensión arterial, la celeridad suele poder comprobarse con toda claridad, la mayor parte a veces también en el pulso de la radial. En estos casos, se conserva al mismo tiempo la pulsación de los capilares; ésta se pone claramente de manifiesto en la superficie de la palma de la mano, previamente isquemiada por breve tiempo.

La presión arterial sistólica aparece aumentada en la gran mayoría de los casos; la presión en verdad, es muy labil; sin embargo, se advierte un sostenido descenso, la mayor parte de las veces, solo cuando mej

ra, en general, el estado de intoxicación.

Típicos son los síntomas de una acentuada vasolabilidad. Ya se han mencionado estos al tratar de los antecedentes individuales de los enfermos. Estos se ruborizan y palidecen extraordinariamente por motivos insignificantes. La turgencia de los territorios capilares es, en estos casos superficial o por grandes manchas; lo primero se observa perfectamente en los jóvenes, lo segundo en los enfermos de edad avanzada. También es mayor la sensibilidad de los vasomotores ante los estímulos mecánicos. Al pasar suavemente la mano por la piel, se provoca un ligero enrojecimiento, y no pocas veces un dermografismo negativo, es decir, que en el punto de contacto se constituye un espasmo capilar con trazo blanco de una proximidad ruborizada. También abunda un urticaria ficticia, o sea, una hinchazón, análogo por completo a la provocada por contacto con ortigas, en la zona de la estimulación mecánica. Frecuentemente, estos fenómenos vasomotores han subsistido antes de declararse la enfermedad propiamente dicha. Por esto, pueden valorarse según la nomenclatura habitual de signos constitucionales.

Asimismo puede participar en el proceso la porción venosa de la vía angélica.

Las grandes venas, de localización periférica, aparecen frecuentemente flácidas y dilatadas.

El volumen de sangre impulsada por el corazón, por minuto, ha sido hallado regularmente aumentado.

Generalmente, la diferencia arteriovenosa en oxígeno está disminuida de modo que el volumen por minuto está relativamente más elevado, que el consumo de oxígeno. La alteración del volumen por minuto es ocasionada no solo por un aumento del volumen por contracción si no también por la frecuencia.

PIEL.-

La piel, en los efectos de enfermedad de Basedow, es lisa y delicada, turgente de color rosado, caliente, y suele estar húmeda. El calor de la piel, y la rubicundez, que pueden ser muy llamativos en las orejas y en el elcho de las uñas, dependen de la intensificada irrigación y adelgazamiento de la piel, de la desaparición del tejido adiposo subcutáneo. Es característico el incremento de la excitabilidad vasomotora. Observense con frecuencia eritemas fugaces, especialmente en el cuello y en el pecho. Por comprensión y por roce, exantemas urticariantes, y edemas fugaces. La diaforesis es, en conjunto, mayor que de ordinario, sobre todo en la palma de la mano, plantas de los pies y huecos axilares. La sudoración puede ser desigualmente intensa en ambas mitades del cuerpo. La excitación psíquica actúa con mucha intensidad en la diaforesis; en cambio, los esfuerzos corporales provocan una menor eliminación del sudor. A consecuencia la intensificada formación del sudor, la resistencia eléctrica de la piel disminuye con respecto a la corriente galvánica y aumenta la capacidad de polarización. El demografismo puede estar aumentado hasta provocar manifestaciones papuliformes acompañadas de gran comezón.

Abunda, asimismo, la movilización del pigmento; con relativa frecuencia se observa que la piel de la cara puede aparecer manchada de color pardo. En la frente y en las mejillas pueden encontrarse pigmentaciones análogas al cloasma de las embarazadas. Es característica la coloración azulada pardusca de los párpados, como lo ha descrito Jellinek. En otros casos se advierte una despigmentación con pérdida de la capacidad para formarse pigmento. El cabello está exento de grasa, es delgado, frágil, a menudo encanecido prematuramente y escaso.

Poco más o menos, en el 50% de los enfermos se observa caída del pelo que, generalmente solo afecta al de la cabeza; sin embargo rara vez se advierte la caída de las pestañas, cejas, pelo de la barba y el del revestimiento piloso secundario; (en nuestro estudio no hubo ningún caso).

Walls ha notado una alopecia en forma de banda en el borde frontal del cuero cabelludo. A menudo se descubre en las uñas la formación de pequeños surcos, y en contadas ocasiones llega a constituirse una leuconiquia. Con relativa frecuencia se presentan dermatitis y pruritos.

#### APARATO RESPIRATORIO .-

La respiración de los enfermos de Basedow, por lo común es acelerada y superficial, La capacidad vital respiratoria está disminuida en razón inversa al grado de tirotoxicosis, alcanzando a veces la mitad del valor normal. La debilidad de los músculos que intervienen en la respiración puede constituir una amenazadora intensificación de la disnea con deficiencia de la oxigenación.

La respiración acelerada y superficial de los enfermos de Basedow puede coincidir con una violenta disnea. La peculiar incapacidad de algunos enfermos para respirar profundamente (signo de Bryson) se parece según algunas opiniones de autores antiguos, más a los trastornos de la innervación, como se observa en los enfermos de metencefalitis, que al síndrome originado por debilidad de los músculos respiratorios.

#### APARATO DIGESTIVO.-

A menudo el flujo de saliva en estos enfermos aparece aumentado, resultando muy molesto para los mismos; en otros casos, por el contrario

dicha secreción se reduce. El análisis del jugo gástrico arroja, en una parte importante de los casos, un hipoacidez. Generalmente los enfermos con diarrea tienen al mismo tiempo hipoacidez; sin embargo, esta no parece tomar parte principal en la genesis de la diarrea, ya que por regla general, la administración de ácido clorhídico y pepsina no ejerce influencia alguna sobre el curso del trastorno.

Acercas de la frecuencia de la diarrea, fluctúan los datos de la literatura médica. Ciertamente es que las formas graves de la enfermedad no siempre van acompañadas de diarreas, e incluso se caracterizan por coexistir con estreñimiento. Cuando se presenta un cuadro de forma predominante intestinal el número de deposiciones oscila, generalmente, entre 3 y 6; sin embargo, también se han observado cuadros coleriformes de 20 a 30 deposiciones acuosas en las que se encuentran asimismo sangre y mucosidad. En tales casos, los enfermos se convierten rápidamente en unos desvalidos, y parecen muy amenazados por la deshidratación. La diarrea del afecto de la enfermedad de Basedow se caracteriza porque el apetito se conserva inalterado durante mucho tiempo, e incluso, a veces puede ser mayor que de ordinario.

Los vómitos, que pueden aparecer en forma de accesos y en forma incoercible, pueden dar a la situación un carácter grave. También aquí puede resultar amenazada la circulación general por la pérdida de grandes cantidades de líquido.

El problema de la absorción de la grasa ha sido minuciosamente investigado por Wendt, el cual halló una paralización de la misma, atribuida por él, principalmente, a la corta permanencia de las sustancias alimenticias en el conducto gastrointestinal, por efecto de la movilidad de los intestinos; dicho autor, no pudo comprobar la existencia de un trastorno de la actividad del páncreas. Sin embargo; según Falta, es posible diferenciar una forma especial de la esteatorrea, cuya existenci

no depende de un mayor peristaltismo del intestino delgado, de origen nervioso, sino de una paralización aislada de la absorción de la grasa de origen fermentativo. Este trastorno puede presentarse en las formas leves, en ausencia de los síntomas oculares. Si la diarrea se mantiene durante largo tiempo, pueden producirse, secundariamente, alteraciones catarrales en la mucosa del intestino delgado que luego, de por sí, dificultan la curación (Gutzeit Y Wendt).

En los casos graves de tirotoxicosis, se encuentran alteraciones del hígado. Los valores de la bilirrubinemia aumentan y la ictericia cutánea aparece solo tardíamente. Según Beaver y Pemberton el grado de lesión del hígado depende directamente de la gravedad de la intoxicación. Si bien es raro que termine en un proceso atrofico, la ictericia constituye siempre una señal de alarma digna de ser tomada en cuenta.

#### SISTEMA HEMATOPOYETICO.-

En una gran parte de los enfermos de Basedow los eritrocitos son normales. En respuesta a las necesidades aumentadas de oxígeno en la tirotoxicosis aumenta la masa eritrocítica, lo que se acompaña de hiperplasia eritroide y puede explicar un aumento moderado de la excreción fecal de urobilina (Muldowney y col, 1957). El 1% de los afectados de esta enfermedad de Basedow sufren anemia perniciosa y el 30% tienen autoanticuerpos circulantes contra las células parietales gástricas. Las necesidades de vitamina B12 y ácido fólico parecen estar aumentadas en la tirotoxicosis. Raramente ésta se acompaña de anemia hipocromica ligera caracterizada por reservas suficientes

de hierro en la médula y respuestas a dosis fuertes de piridoxina.

Sobre el 10% de los enfermos tienen un recuento leucocitario bajo debido a una disminución de los neutrofilos. El recuento linfocitario absoluto es normal o está aumentado lo que ocasiona un linfocitosis relativa. Pueden también estar aumentados los monocitos. Se observa hipertrofia del timo y de los ganglios linfáticos parece ser corriente.

El número de plaquetas y el mecanismo de coagulación intrínseco son normales. Sin embargo, la concentración del factor VII (factor antihemofílico) está aumentada con frecuencia y vuelve a ser normal cuando se trata la tirotoxicosis.

#### HUESOS Y ARTICULACIONES.-

El sistema óseo de los afectados de enfermedad de Basedow presenta algunas particularidades. Así, se observa, con sorprendente frecuencia entre los jóvenes afectados de esta enfermedad, tipos delgados de constitución asténica.

Revilliod (1895) ha sido el primero en advertir que las falanges terminales de los enfermos jóvenes aparecen adelgazadas y afiladas, aspecto que a veces también se nota en los adultos.

Las radiografías ponen de manifiesto, con relativa frecuencia, la presencia de alteraciones osteoporóticas; en general, estas son muy pronunciadas entre los huesos del casco. Según las investigaciones de Askanazy y Rutishauser, histológicamente se observa una acentuada desintegración del tejido óseo con rarefacción de la armazón de la lámina esponjosa, cuya desintegración se verifica por la proliferación en las trabéculas de dicha lámina, de brotes de tejido óseo rico en osteoclastos.

Las articulaciones que facilmente pueden ser hiperextensibles, - pueden verse afectadas de una artritis deformante que se inicia en las articulaciones de los hombros o en las pequeñas articulaciones, ca racterizada por violentos dolores, intensa atrofia muscular de la prox- imidad y rápida progresión; esto que ha sido escrito por Duncan y Viers ma en 1963, y por Curschman, Kocher y Deusch en 1972 no tenia explica- ción posible en cuanto a su relación con la enfermedad de Basedow; hoy dia sabemos la incidencia y asociación de las enfermedades de etiopa- togenia autoinmunitaria que pueden explicarnos satisfactoriamente di- cho proceso.

El estado torotoxico se acompaña generalmente de aumento de la ex- creción de calcio y fósforo por la orina, por las heces o por ambas - vias.

La talla media está aumentada en los niños torotoxicos. Es posi- ble que estimula la maduración del hueso con adelantamiento de la edad osea, aunque por lo general no muy acentuada.

#### SISTEMA NERVIOSO.-

Uno de los sintomas de la tirotoxicosis que se encuentra regular- mente, es el temblor. Sorprende que en las primeras descripciones de esta enfermedad no se mencione este sintoma. Charcot fué el que prime- ro lo mencionó en 1892, y Pier Marie le dió categoria de sintoma de Car- dianl asimilandolo en importancia a los otros sintomas principales. To- dos los autores están de acuerdo en los que se prefiere a la frecuen- cia del temblor; Kocher lo ha encontrado, entre 63 de sus enfermos, 60 veces, y Jores en el 99% de sus casos; Williams el 97%.

La mejor manera de reconocer el temblor es que el enfermo extien- da las manos manteniendo los dedos separados unos de otros; el temblor

se manifiesta sobre todo poniendo una hoja de papel sobre la mano o procurando que esta sostenga un vaso de agua. Como ha demostrado Not-hnagel, el temblor de estos enfermos se caracteriza por ser de corta amplitud y relativa frecuencia; se cuenta n 9 o 10 oscilaciones por segundo, manteniendose un ritmo regular. En los movimientos intencionales y en las excitaciones psíquicas aumentan su intensidad, velocidad y amplitud. Del temblor que a menudo se observa en los sujetos de sistema nervioso vegetativo labil cuando se hallan excitados, se diferencia de estos enfermos por su constancia y poca amplitud, Este temblor resulta particularmente molesto para los enfermos, sobre todo - cuando transtorna considerablemente el acto de la escritura. En los casos graves el temblor puede aparecer acompañado por movimientos coreiformes.

El temblor, tratandose de casos leves, de ordinario solo se circunscribe a la mano; en los graves, por el contrario, se manifiesta - también en otras agrupaciones musculares. Los brazos, hombros, dedos de los pies, muslos, lengua, parpados (signo de Rosenbach) diafragma y músculos respiratorios pueden ser afectados por el temblor, de tal manera que se produzca la impresión de un temblor generalizado. Si la circulación participa intensamente en la dolencia, se observa a veces un cabeceo sincronico con el latido cardiaco, que no debe confundirse con el temblor.

Generalmente, el temblor es un síntoma precoz y, al mismo tiempo uno de los últimos o a caso el último en desaparecer. Puede preceder en meses a los otros síntomas de la tirotoxicosis, y ser el primero en suscitar la sospecha de la enfermedad. Aun después de la curación

por lo demas total, puede quedar un temblor muy molesto. Por lo comùn su intensidad guarda un paralélismo con la intensidad de la afección, de modo que su verificación junto con la del pulso puede proporcionar importantes puntos de apoyo para establecer un juicio acerca del estado del enfermo, por lo que se refiere al problema de la localización son importantes aquellos casos excepcionales en que el temblor se limita unicamente a una mitad del organismo.

Relacionados con el temblor, aunque en el cuadro sintomatico aparezcan al principio como de otra clase, estan los trastornos de la motilidad, que ya anteriormente se ha señalado al describir la rigidez del semblante y la poca frecuencia del parpadeo. Si a esto se aña de la rigida mirada y el brillo de la piel, parecido al del sebo, en algunos casos no podrá menos que compararse con el cuadro del parkinsonismo,

En algunos casos especiales, a los que podría corresponderles una significación fundamental, estos síntomas pueden encontrarse de tal manera aumentados que dominen todo el cuadro morboso.

Rara vez se producen paresias aisladas de uno u otro nervio craneal, como el facial, del higloso o del trigemino.

El insomnio es uno de los síntomas que debemos considerar como expresión de la inquietud del enfermo, pero que, al mismo tiempo por si mismo puede ejercer una influencia en la evolución de la enfermedad. Este síntoma puede notarse muy tempranamente. A menudo, en estos casos la inquietud del corazón impide al enfermo poder conciliar el sueño.

Con la ayuda de una lupa puede observarse un temblor de los globos oculares.

En los pacientes con trastornos convulsivos también aumenta la frecuencia de los ataques.

El electroencefalograma revela un aumento de la actividad de ritmo rápido y en los animales, está disminuido el umbral convulsivo.

No se conoce bien la fisiología de los síntomas que afectan al sistema nervioso. En parte pueden ser reflejo de una mayor sensibilidad a las catecolaminas o, debido a la inhibición de la actividad de la monoaminooxidasa por el exceso de hormona tiroidea, de la sensibilidad de otras aminas biológicamente activas.

#### PSIQUE.-

Las relaciones la psique y tirotoxicosis nos surgen tres problemas a saber: el de la psicogenia como factor determinante del desencadenamiento de la enfermedad, de Basedow, el de las alteraciones psíquicas de quien padece dicha enfermedad, y finalmente que importancia puede tener la psicoterapia en el tratamiento de la enfermedad.

En relación el primero de ellos, todos los clínicos antiguos estaban de acuerdo acerca de la relativa frecuencia de una relación entre la enfermedad de Basedow y acaecimientos de orden psíquico, Bram, entre sus 5000 enfermos, ha encontrado en el 90% el antecedente cierto de un trauma psíquico, Actualmente Robert Volpé mantiene prejuicios sobre el punto de vista de que la tensión puede precipitar y precipita al hipertiroidismo, presumiblemente en personas con predisposición genética. Se desconoce el mecanismo a través del cual podría suceder esto. Por nuestra parte solamente hemos encontrado 20 casos, en los que el comienzo de la enfermedad coincide con situaciones de tensión psíquica (accidentes de automóvil, muerte inesperada de seres queridos, catastrofes económicas etc) que viene a representar el 10% de los casos estudiados.

En lo que el tratamiento se refiere hablar hoy día del empleo de cierto tipo de psicoterapia en el tratamiento podrá parecer a algunos hasta ridículo, como una enfermedad de causa autoinmunitaria y de sintomatología producida en parte por una hiperproducción de hormonas

nas tiroideas podrá verse beneficiada por terapéuticas puramente psicológicas. Lo indudable es que el enfermo se siente beneficiado cuando se le calma, se le retira de situaciones límites de trabajo y se le somete a un ambiente de estricto descanso.

La psicoterapia realizada por el propio médico que existe al enfermo constituye una parte indispensable de todo tratamiento de enfermedad de Basedow, no todo puede ser pastillas. Esto se alcanzará según la particularidad del enfermo y su personalidad con distintos medios, y será posible en diferente cuantía.

En primer lugar, es condición indispensable que entre el enfermo y el médico se establezca un contacto íntimo, más del que puede proporcionar una visita pasajera, rodeados ambos del personal auxiliar que pueden cohibir al enfermo.

Mediante estas entrevistas, el médico puede averiguar hasta que punto puede contar con la voluntad, entendimiento, inteligencia y buena disposición del enfermo. Si se ha conseguido establecer la debida compenetración entre el enfermo y el médico, solo resta dirigir al paciente con la más esquisita prudencia.

Veamos ahora el cuadro psíquico que presenta el enfermo basdowiano. En el primer plano de los síntomas, figuran una mayor excitabilidad, irritabilidad e inquietud, agripnia y una extraordinaria labilidad en la disposición de ánimo. La mayor impresionabilidad o susceptibilidad coincide con relativa frecuencia con una pérdida de la independencia de foran juicio y de la continuidad o uniformidad de la manera de vivir, de modo que también aquí pueden producirse rasgos de histeria. Las formas leves de estos trastornos, en general, pueden manifestarse todavía como un incremento de ciertas particularidades personales, por ejemplo, temperamento, vivacidad e impulsividad, sin

embargo estas cualidades son inconsistentes. La vivacidad solo se mantiene durante algunas horas, y a continuación sobreviene un profundo decaimiento y enervación. La impulsividad queda sustituida al cabo de unas horas o días por una apatía, y la disposición de ánimo experimenta cambios radicales, a menudo sin causa justificada, fluctuando entre una excitación placentera y el más profundo abatimiento. La capacidad de rendimiento que al principio puede estar aumentada, disminuye considerablemente, rápidamente y esta quiebra en el trabajo con frecuencia se halla en contradicción con el comportamiento vivaz e inquieto del enfermo. Este pierde la capacidad de concentrarse, se torna improductivo, se manifiesta poco esperanzado. Vuélvese insegura la facultad de enjuiciar, y las ideas fluyen tan desordenadamente - que a veces llegan a un grado de confusión delerante.

A menudo los mismos enfermos se dan cuenta de los cambios que experimentan, y los combaten con toda la fuerza de voluntad, y eventualmente acuden al médico "porque así no se puede seguir más". La llamada "depresión nerviosa" inicia entonces con frecuencia, el tratamiento médico. Dolorosamente el enfermo, se da cuenta de la incontinencia de sus afectos. Con relativa frecuencia, la vida sexual influye en el pensamiento y en la acción del enfermo de una manera importantísima. Al lado de incrementos de la libido, se observan disminuciones de la misma.

Cuando la enfermedad se prolonga mucho, y también si se trata de sujetos entrados en años, predomina el cuadro de agotamiento de la apatía y del abatimiento. En su carácter aparecen desconfiados, muy propensos a la crítica, temerosos y además, siempre se muestran muy irritables. Examinando el cuadro en conjunto, se encuentran ciertas

semejanzas con las formas de expresión de la demencia maniaco depresiva, mientras que parecen ser muy raros los rasgos esquizoides y las reacciones paranoicas.

La enfermedad de Basedow va unida de manera muy regular con una alteración de la personalidad, y muchísimas veces se presentan rasgos patológicos aislados en el carácter de los enfermos, sin embargo las verdaderas psicosis basedowianas rara vez se observan

ASPECTOS - ESPECIALES

DEL

ENFERMO BASEDOWIANO

ENFERMEDAD DE BASEDOW EN LA INFANCIA.-

El hipertiroidismo que aparece en la infancia se debe casi siempre a la enfermedad de Basedow siendo mucho menos frecuentes que el hipotiroidismo, ocurriendo exactamente lo contrario que en el adulto.

Durante el periodo de 25 años se han observado 51 casos de hipertiroidismo y 207 de hipotiroidismo entre 43240 ingresos efectuados en el Harriet Lane Home. En la Clinica Mayo y en un periodo de 48 años, se han visto 253 niños de menos de 15 años afectados de bocio exoftalmico. Esta cifra representa el 1% aproximadamente de todos los casos de tirotoxicosis observados en la mencionada clínica. La proporción según el sexo era de 6/1 a favor de las hembras, lo cual representa una cifra discretamente mayor que la presentada por Wilkins.

Los traumas psicicos, estados de ansiedad y alteraciones psicologicas parecen menos importantes en el niño que en el adulto, como factores asociados o desencadenantes de la enfermedad.

En la edad infantil los síntomas no difieren a que en los niños pequeños queden minimizados los síntomas subjetivos como palpitaciones, taquicardia, intolerancia al calor, debilidad y tambolor y se presentan más a traer la atención de los familiares los signos más aparentes de nerviosismo excesivo, exoftalmos, bocio y polifagia. Generalmente el brote progresa gradualmente, pero en ocasiones puede presentarse bruecamente en forma de crisis. Pueden producirse remisiones pero estas suelen ir seguidas de recaídas de creciente gravedad. Se ha dado casos de remisiones espontaneas que han durado años, e incluso toda la vida, pero, en la gran parte de los pacientes, la enfermedad continua su evolución si no es tratada.

Generalmente los padres acuden a la consulta quejándose de que su hijo ha decaído en el rendimiento escolar por incapacidad para realizar los deberes, periodo de atención reducido, inquietud, labilidad afectiva, deterioro en la caligrafía, y desorden en el trabajo. Si el niño aún no está en edad escolar notan sus padres junto a una duración excesiva, periodos de llanto sin causa justificada, aumento del apetito con pérdida de peso, sueño intranquilo y a veces un ligero insomnio, posiciones difíciles e incómodas en la cama e intolerancia al calor.

Las primeras quejas por parte del enfermo son sobre todo debilidad muscular y temblor. La progresión de estos dos síntomas puede producir movimientos tan graves como para llegar a confundirlos con manifestaciones de enfermedades neurológicas más graves, o con intoxicación. El movimiento voluntario en los afectos de esta enfermedad de Basedow los distingue de las contracciones musculares que aparecen en los enfermos con corea.

Si la manifestación tirotoxicológica de la enfermedad progresa también aumenta la frecuencia de los movimientos intestinales, se acelera la pérdida de peso y la pérdida de grasa subcutánea y de tejido muscular se pone en manifiesto. Raramente se observan diarreas graves y anorexia como parte de la enfermedad.

Casi siempre se encuentra un cierto grado de hipertrofia tiroidea, pero el grado de toxicidad no está correlacionado con el tamaño del bocio. Son casi siempre las madres quienes notan el abultamiento del cuello producido por la glándula tiroidea y por lo general este abultamiento casi nunca llega a producir síntomas relacionados con el tamaño de la glándula y cuando estos se presentan, suelen ser menores, y consisten en sensaciones de abultamiento del cuello. El

tamaño de la glándula puede variar mucho de un paciente a otro, pero las glándula raras veces tienen más de dos a tres veces el tamaño normal en el momento en que se reconoce la existencia de la enfermedad. El tiroides del adolescente tiene un peso alrededor de 12 a 15 gr y es bastante blando, por lo que en consecuencia, resulta a menudo difícil de palpar, aunque la hipertrofia suele detectarse con bastante facilidad. Los adenomas benignos son extremadamente raros en las glándulas tiroides extirpadas quirúrgicamente en niños o adultos con enfermedad de Basedow un adenocarcinoma pequeño, por lo general no palpable, de naturaleza papilar o folicular (Bearns y Sakulsky, 1968):

El exoftalmos, quizás sea más frecuente, pero menos grave en los niños que en los adultos. La retracción palpebral y la mirada fija son los signos oculares más frecuentes que se notan y explican la mirada excitada, estimulada y ansiosa del paciente. El escozor suave de los ojos y la lagrimación pueden ser signos ocasionales. Con frecuencia aparece una leve proptosis, ya sea uni o bilateral. En los niños no se produce el exoftalmos con carácter de gravedad que acostumbra a verse en los adultos, con quemosis graves, eversión de los párpados, ulceración corneal, paresia o parálisis del músculo ocular y proptosis pronunciada con atrofia óptica y pérdida de la visión. La gravedad de la oftalmopatía puede sufrir grandes oscilaciones en el transcurso de la enfermedad, y en algún paciente este signo puede preceder en meses o años al hipertiroidismo de la enfermedad de Basedow. Es importante recordar, al igual que en adulto, que el grado de la oftalmopatía no se correlaciona con el grado de la tirotoxicosis, y que en algunos pacientes la oftalmopatía persiste o empeora cuando ya se ha controlado la tirotoxicidad.

El hipertiroidismo con frecuencia va acompañado de una aceleración del índice de crecimiento, y parece que la estatura final del enfermo no se va a ver afectada.

Los niños afectados de enfermedad de Basedow rara vez muestran un hipertiroidismo de forama apatético, miastenia gravis, irregularidades cardiacas o una insuficiencia cardiaca. Wilkins describía que en las dos terceras parte de los casos el pulso está por encima de 120 y puede llegar a 160 o 180. La persistencia de la taquicardia durante el sueño, es un signo importante. La presión sanguínea sistólica está normalmente por encima de 120mmHg y puede llegar a 190. No obstante la presión diastólica no se halla elevada proporcionalmente a la sistólica, e incluso puede ser baja. Esto da lugar a un aumento de la presión diferencial que alcanza valores de 40 a 110 mmHg. A menudo existen chapetas rojas en las mejillas que indican un aumento de la circulación periférica, osea lo contrario de lo que ocurre en el hipotiroidismo. Al igual que en los adultos, la piel es caliente y las palmas de las manos pueden estar constantemente húmedas.

La hipertrofia del timo puede ser observada ocasionalmente en la radiografía del tórax pero esta anomalía se resuelve con el control de la enfermedad.

No se ha observado aparición de mixedema pretibial en el niño.

Aun con todas estas características, la enfermedad de Basedow suele ser falsamente diagnosticada o queda sin diagnosticar durante largos periodos. Son interpretados a veces como perturbaciones emocionales y enviados a la consulta del psiquiatra y otras causas de sus desordenados movimientos tratados como coreicos o colicos. El adelgazamiento, la sudoración y la taquicardia interpretados muchas veces como secundarios a un proceso infeccioso.

El diagnóstico clínico evidente y la cantidad de pruebas de laboratorio de que disponemos actualmente y que en otro capítulo se describirán pueden detener a tiempo la progresión de la enfermedad hacia una forma más grave.

#### BASEDOW NEONATAL.-

Fue descrito por vez primera en 1910 por Ochaner y Thompson, y más tarde en 1912 por White. Parecen existir dos tipos diferentes de la enfermedad; el primero y más común aparece en niños que nacieron de madres portadoras de una enfermedad de Basedow activa o curada recientemente.

Estos niños presentan síntomas clínicos de haber contraído la enfermedad, bien en el momento del parto o poco después, debemos pensar que un Basedow clínico neonatal puede estar encubierto por la medicación antitiroidea que la madre recibe durante el embarazo y que sabemos atraviesa fácilmente la barrera placentaria y ponerse en evidencia clínica cuando el niño ya no recibe medicación y en cambio va estimulada su glándula tiroidea por las estimulinas. La gravedad de la enfermedad es variable, pero acostumbra a ser leve; suele recuperarse espontáneamente antes del primer trimestre.

El segundo tipo menos corriente, puede estar o no presente en el momento del nacimiento, pero su desarrollo clínico tiene lugar en las primeras fases de la infancia. Las madres de estos niños pueden no padecer la enfermedad, pero con frecuencia en la anamnesis se encuentra historia familiar de tal padecimiento. Al contrario que en el primer tipo la enfermedad no es autolimitada, y con frecuencia resulta difícil su control. Como secuelas tardías se pueden producir una edad ósea avanzada, fusión prematura de las suturas craneales, microcefalia, retraso mental y estatura pequeña.

En el momento del nacimiento y durante los primeros días de la vida, es prácticamente distinguir los dos tipos pues tanto la etiopatogenia - como la clínica son las mismas, y en ambos tipos se observan, con frecuencia, premaruñidad y un bajo peso al nacer, casi siempre están presentes los signos oculares con edema periorbital retracción palpebral mirada fija y ligero grado de proptosis. La taquicardia es un fenómeno constante y puede ir asociada con cardiomegalia e insuficiencia cardíaca. La hipertrofia de la glándula tiroidea es un síntoma casi constante y puede llegar a producir dificultades respiratorias y cianosis por - compresión de la tráquea en algunos enfermos; su tamaño al igual que - en el adulto, no guarda relación con la gravedad de la tirotoxicosis, las infecciones sobre todo de la vía respiratoria superior, pueden precipitar una tempestad tiroidea. La alimentación puede verse dificultada por el tamaño del bocio y por la disnea. Se ha descrito en pocos niños la aparición de una trombocitopenia transitoria hepatoesplenomegalia e ictericia.

El grado de gravedad con que la enfermedad suele presentarse no puede predecirse y al igual que en el adulto puede variar ampliamente.

ENFERMEDAD DE BASEDOW Y EMBARAZO.-

Según datos de Gerald N. Burrow, la tirototoxicosis basedowiana - aparece aproximadamente en el 2% de los embarazos y ha sido asociada con un incremento en la frecuencia del bajo peso en el recién nacido (Niswander, Gordon y Berendes 1972). La enfermedad es la misma pero la situación es distinta ya que tanto la gravedad del curso de la enfermedad como un mal tratamiento o control del grado de tirototoxicosis pueden dificultar la progresión del embarazo y el feliz alumbramiento de un niño normal. No es infrecuente la recaída durante el período del post-parto.

El hipertiroidismo durante el embarazo es mas difícil tanto de diagnosticar como de tratar que en el estado de no embarazo. La embarazada eutiroidoidea, puede a veces mostrar rasgos clínicos de hipertiroidismo, y el diagnostico puede verse complicado aun mas por la alteración de las pruebas de función tiroidea durante el embarazo.

El bocio la intolerancia al calor y demas signos o síntomas sospechosos de hiperfunción pueden aparecer en la mujer embarazada eutiroidoidea. Por otra parte, los signos de hipertiroidismo, como la pérdida de peso, pueden verse oscurecidos por el aumento de peso propio del embarazo. El pulso por encima de 100 pulsaciones puede ser útil para el diagnostico, como es la presencia de atrofia muscular proximal u onicolisis. (separación de la uña distal del lecho de la uña).

Es conveniente realizar un recuerdo de la fisiología tiroidea materna y fetal para comprender un poco más claramente las consecuencias que la enfermedad de Basedow puede desencadenar en la embarazada.

Cuando 1938 Mussey, mediante estudios de determinación de metabolismo basal durante el embarazo encontró un aumento del 20% y que este aumento estaba de acuerdo con la observación clínica de un incremen

tado predominio de tiroides durante la gestación; y con la pruebas histológicas de hiperplasia tiroidea, se llegó a la impresión general de que la función tiroidea durante el embarazo se veía aumentada, más tarde que tal concepto era erróneo y que tal aumento era debido a la elevación de la respiración de la unidad fetomaterna, así como el aumento del redimiento cardíaco materno (Burrwell, 1954) ya más tarde cuando se introdujo la determinación del yodo ligado a las proteínas (PBI) como medida de la función tiroidea, la impresión de hipertiroidismo fisiológico durante el embarazo volvió a renacer puesto que las concentraciones séricas se elevan durante las 12 primeras semanas del embarazo normal hasta alcanzar el doble de los que era normal; pero también esto se vino abajo al comprobar que ello era debido al incremento de la globulina ligada a la tiroxina (TBG), secundario al aumento de estrógenos (Dowling, Frinkel e Ingbar, 1960), y por lo que el aumento de tiroxina y triyotironina durante el embarazo podrían ser explicados mediante el aumento de la capacidad de unión. De hecho, las concentraciones de hormona tiroidea libre son normales en la mujer embarazada eutiroidea.

Hay otras series de hechos que relataré muy brevemente pero que es necesario conocer, como es que la captación tiroidea de radioyodo aumentaba durante el embarazo, su causa se achaca a una relativa deficiencia del yodo durante el embarazo (Crook cols, 1967), como consecuencia de un incremento de excreción de yodo por aumento de la filtración glomerular durante el embarazo.

Las cantidades muy aumentadas de tirotrópina bioanalizable de cuya presencia se han informado durante el embarazo pueden ser debidas a la tirotrópina corionica. La (TSH) y la gonadotropina corionica, son glucoproteínas y tienen subunidades alfa idénticas a la subunidad beta

que es la que confiere probablemente especificidad hormonal.

La respuesta de la TSH a la hormona liberadora de tirotropina (TRH) también se ve alterada durante el embarazo. Las pacientes que se encontraban entre las 16 y 20 semanas de embarazo mostraron un incremento de la respuesta TSH a la TRH comparadas con las mujeres que se encontraban entre las 6 y las 12 semanas de gestación. Este aumento parece ser debido a los estrógenos porque las mujeres no embarazadas que recibían preparados anovulatorios esteroideos también mostraban una mayor respuesta TSH a la TRH.

A pesar de todos estos cambios el índice de producción de la hormona tiroidea durante el embarazo permanece aparentemente inmutable en comparación con el estado de la mujer no embarazada.

Mientras que se están produciendo estos cambios en la función tiroidea de la madre durante el embarazo, el feto también está sometido a alteraciones de la función tiroidea. El tiroides del feto empieza a segregar hormona tiroidea en respuesta a la TSH aproximadamente a las 12 a 14 semanas de la gestación. Desde mitad del embarazo hasta el parto se produce un incremento progresivo en la concentración fetal de T-4 libre; en el momento del parto esta concentración puede exceder los valores de la madre. La concentración de T-3 son bajas, mientras que las concentraciones de T-3 inverso (rT-3/) son elevadas hemos visto muy esquemáticamente, los notables cambios que se producen en la función tiroidea durante el embarazo, estos cambios deben ser tenidos en cuenta en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo.

No debemos olvidarnos que es lo que ocurre con la barrera placentaria al intentar tratar a una basedowiana embarazada.

Sabemos que el tiroides fetal no segrega hormona hasta las 12 a 14 semanas del embarazo, toda la hormona tiroidea que el feto necesita antes de ese tiempo. Tiene que ser suministrada por la madre. No está claro si la madre puede proporcionar hormona tiroidea adecuada a un feto privado de hormona. La mayor parte de las pruebas en que se dispone indican que la placenta es relativamente impermeable a la hormona tiroidea. Parece por pruebas efectuadas que la T-3 atraviesa mejor la placenta que la T-4 (Grumbach y Werner, 1956). Las pruebas de que se disponen llevan a la conclusión de que las hormonas tiroideas cruzan la placenta pero escasamente.

Esto es lo que ocurre relatado a grandes pasos, con la hormona tiroidea en la mujer embarazada pero el asunto plantea otros acerca de la transferencia placentaria de los medicamentos utilizados para el control de la función tiroidea en las enfermas basedowianas durante el embarazo.

Las tionamidas, el propiltiuracilo, y el metimazol atraviesan fácilmente la barrera placentaria sin dificultad pueden llegar a anular la función tiroidea fetal. También son segregados en la leche materna. Los yoduros también atraviesan la placenta y pueden afectar al feto. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) también atraviesa la placenta y puede estimular el eje fetal hipofisia-tiroides. Las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides atraviesan la placenta y pueden provocar una tirotoxicosis neonatal. En contraste el TSH no atraviesa al parecer la placenta en ninguna cantidad apreciable.

Estos son datos que debemos tener siempre presentes cuando nos dispongamos a tratar a la basedowiana tirotoxicas durante el embarazo, en la que si nos pasamos en el tratamiento con antitiroideos podemos pro-

vocar un bocio con hipotiroidismo o si nos quedamos cortos el feto - puede llegar a desarrollar una tirototoxicosis neo natal.

#### CRISIS TIROTOXICA

Actualmente es una complicación poco frecuente, pero extremadamente grave de la tirototoxicosis de la enfermedad de Basedow, que es donde habitualmente se presenta aunque no en exclusiva.

Hace algún tiempo cuando aún no se disponía de los medios actuales de dosificación de hormonas tiroideas en sangre y de los medios terapéuticos de control de formación y secreción de la hormona tiroidea, era frecuente verla después de una tiroidectomía subtotal. Aun hoy en medio no excesivamente especializados es posible verla, aunque no frecuentemente, y con un grado más benigno que se conoce con el nombre de crisis médica.

La crisis tirotóxica comienza casi siempre de manera brusca en pacientes sin distinción de edad, sexo o raza en quienes la tirototoxicosis no ha sido tratada o lo ha sido deficientemente. Casi siempre existe un factor desencadenante como, infección, traumatismo, cirugía a menos corrientemente pueden actuar también como precipitantes de la tiroiditis por irradiación, la acidosis diabética, la toxemia gravídica el parto.

Los síntomas se caracterizan sobre todo por las manifestaciones de un hipermetabolismo intenso. Síntoma casi constante es la fiebre, que puede llegar a casos extremos, La taquicardia de origen sinusal ectópico es otro de los síntomas que dominan el cuadro y pueden acompañarse de edema pulmonar, o insuficiencia cardíaca congestiva. El temblor y la inquietud pueden hacernos pensar que estamos ante un cuadro

cerebral sobre todo si están acompañados de delirio o psicosis grave. Las náuseas los vómitos y el dolor abdominal son manifestaciones precoces y frecuentes

Si la crisis progresa puede llegar a un cuadro de apatía, estupor y coma, con valores muy bajos de la presión arterial que si no se remedia a tiempo puede tener un desenlace fatal. Si se presenta en un paciente ya diagnosticado de hipertiroidismo puede ser reconocida fácilmente ya que es un accidente que debe tenerse siempre presente aunque su frecuencia sea escasa, pero si se desconocía la enfermedad y no se piensa que la sintomatología descrita puede ser debida a este proceso y por lo tanto no se instaura el tratamiento preciso, que es urgente, el pronostico es gravísimo.

El tratamiento de la crisis tirotoxicica consiste fundamentalmente en medidas para bloquear la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas y contrarrestar los aspectos simpáticos de la acción periférica de la hormona tiroidea.

Debe el tratamiento cumplir tres objetivos fundamentales:

1.- Suspender rápidamente la producción de hormonas tiroideas, para ello se administran dosis elevadas de un fármaco antitiroideo (900 a 1200 mgr. diarios de propiltiuracilo por boca o sonda gástrica, quizás el más efectivo porque a parte de su acción frenadora de síntesis de hormonas tiroideas evita el paso de T-4 a T-3 a nivel periférico pero desgraciadamente nuestro país no disponemos 90 a 180 mg. de Carbimazol diarios administrados de la misma forma.

Esto sirve para iniciar el tratamiento de la poscrisis y evitar el enriquecimiento de las reservas glandulares de hormona por el yodo, la administración del cual es de la mayor importancia. Tal y como se ha iniciado inmediatamente se administra yodo en forma de solución de LUGOL (30 gotas diarias por vía oral) o yoduro sódico (1-2gr. en infu-

sión intravenosa lenta), se pretende con esta medida retardar bruscamente la liberación glandular de hormona.

2.- Prevenir la suelta de catecolaminas y anular sus efectos, para este efecto puede usarse, a la guanetidina que impide la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas postganglionares. La dosis debe ser de 50 mg. diarios administrados por vía oral, el primer día pudiendo elevarse a 75mg, el tercer día y así sucesivamente (vigilando la tansión arterial). b). La reserpina tiene una acción central más intensa, por lo que es útil en los enfermos máa agitados. La dosis de 2,5mg. cada 4-8 horas, puede adminisistmarse por vía oral o intramuscular. c). El Propanolol es muy eficaz, haciendo desaparecer la taquicardia y la fiebre y sacando al enfermo de una situación comatosa en poco tiempo. La dosis por vía intravenosa es de 1-2 mg, pudiendo repetirse en caso necesario..

3.- Tratamiento sintomático; en este apartado serán incluidas todas aquellas medidas que el enfermo pueda necesitar a medida que vayan presentándose las complicaciones; de manera general: a). Administración intravenosa de 100 mg. de hidrocórtidona (cada 8 horas, para más tarde ir disminuyendo esta dosis de forma paulatina). Hay autores que no están de acuerdo con la prescripción de corticoides manifestando que no hay razón para ello, excepto si se demuestra independientemente una insuficiencia de la corteza suprarrenal, que puede presentarse con hipotensión. b) Suero glucosalino en una gota a gota intravenosa rápido al que puede añadirsele, cada 6 horas, 20 c.c. de glucosado hipertónico. c) Administración de oxígeno. d). Si la situación cardiaca lo aconseja Cedilanid o Kombetin. e). Si la temperatura corporal fuese muy alta debe emplearse envolturas húmedas o mojadas en alcohol, aplicación de hielo, o baño frío.

A pesar de las medidas indicadas la mortalidad de la crisis tirotoxicas cuando se presenta con un grado de gravedad alcanza el 25%.

101

I C O N O G R A F I A



101<sup>2</sup>

Exoftalmos en la enfermedad de Basedow hipertiroidea.



Exoftalmos en una enfermedad de Basedow hipotiroidea.



1013

Paresia del recto inferior en la oftalmopatía del Basedow.



Ejemplo de fenómenos vasomotores en un Basedow.



112

Mixedema pretibial en la enfermedad de Basedow.





1215

Edema palpebral en la enfermedad de Basedow.



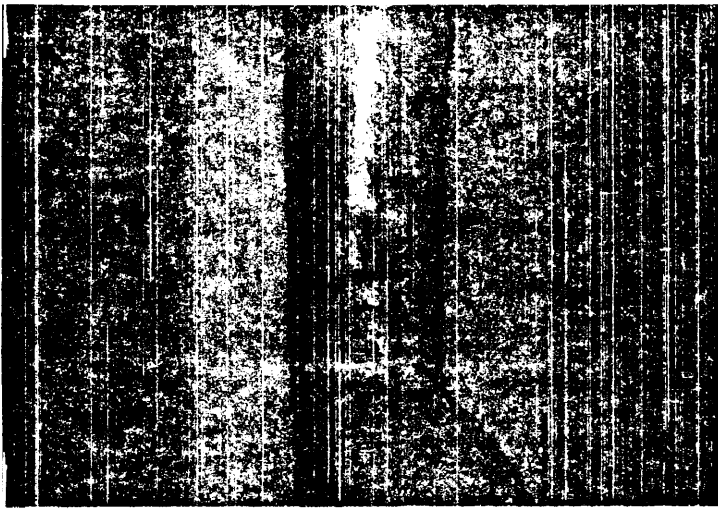
Exoftalmos con paresia del elevador del párpado superior.



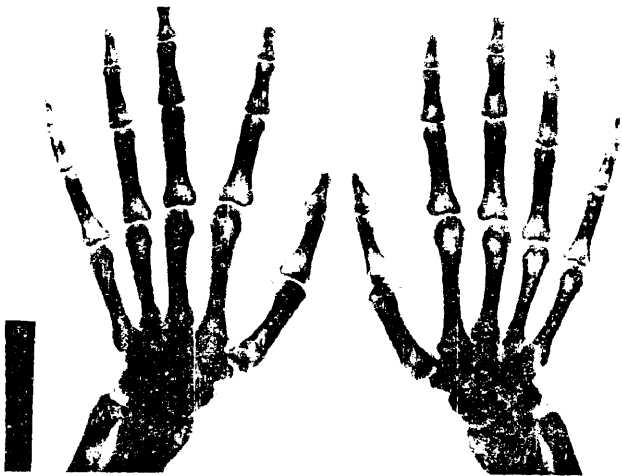
Acropaquias en un Basedow hipertiroideo.



Acropaquias en un Basedow hipotiroideo.



Mixedema pretibial correspondiente a un Bazedow hipotiroideo.

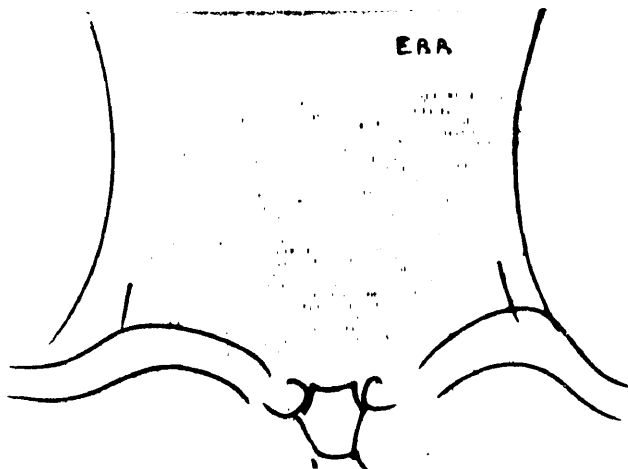


Placa de mixedema pretibial correspondiente a un Bazedow hipotiroideo.

101\*



Cardiopatía tirotóxica en una enfermedad de Basedow.



Gammagrafía en la enfermedad de Basedow hipotiroidea.

1019

DIAGNOSTICO

### DIAGNOSTICO

Es quizás la glándula tiroidea la parte del cuerpo humano que dispone de más procedimientos tanto en vitro como in vivo, para el diagnóstico de las enfermedades que pueden llegar a afectarla; en el terreno que ahora nos ocupa, el del hipertiroidismo son numerosas y pueden simplemente explorar las hormonas periféricamente o realizar, pruebas dinámicas de la integridad de los sistemas hipotálamo-hipofisis-tiroides-hormonas periféricas.

A pesar de todos estos procedimientos de exploración debemos pensar que el hipertiroidismo es el conjunto de alteraciones físicas bioquímicas que resultan de la exposición de los tejidos de un individuo a concentraciones excesivas de hormonas tiroideas y que por lo tanto las manifestaciones clínicas que podemos encontrar en el enfermo, pueden variar desde formas sutiles hasta muy espectaculares y que pueden verse alteradas por la edad del enfermo, la idiosincrasia del individuo o por anormalidades proexistentes.

Voy a ocuparme en este capítulo, exclusivamente del diagnóstico del laboratorio ya que el clínico se desprende de lo ya tratado en el capítulo dedicado a la clínica.

#### PRUEBAS DE LA FUNCION TIROIDEA CON ISOTOPOS RADIOACTIVOS.

##### PRUEBAS DINAMICAS.

##### Captación tiroidea de radioyodo.

La capacidad única y altamente específica que tiene la célula tiroidea de concentrar el ion yoduro de la sangre circulante, hace posible la cuantificación de la captación fraccional, por la glándula tiroidea, de una dosis trazadora de yoduro radioactivo.

Una de las características de la tirotoxicosis de la enfermedad de Basedow es el aumento de la capacitación de radioyodo por la glándula tiroidea.

Normalmente esto ha sido medido por la determinación de la captación tiroidea de I-131, a las 2, 24 q 48 horas después de la administración del isotopo. En la actualidad se prefiere I-123, porque la dosis de radiación para el paciente es menor y es mas adecuado para realizar gammagrafias tiroideas. Durante estos últimos años la tendencia de los anglosajones es no realizar captaciones in vivo ya que creen que es una prueba poco sensible y sujeta a variaciones como resultado de alteraciones en la ingestión de yodo (Robertson, col, 1975). Por otra parte la captación del yoduro radiactivo no es específica ya que puede encontrarse elevada en pacientes con otras enfermedades tiroideas, especialmente tiroiditi crónica autoinmune que son clínicamente eutiroideos o incluso hipotiroideos.

Entre los factores que incrementan la captación de yoduro y que debemos tener presentes están;

Hipertiroidismo	Disminución aguda de la función renal (la via competitiva más importante de movilización de yoduro)
Déficit dietético de yodo	Hepatopatía crónica (déficit de yodo con base dietética)
Estímulo con TSH	Retirada de los fármacos anti-tiroideos
Embarazo; molas hidatídicas	Ingestión de soja
Diminución de tamaño del pool orgánico	Insuficiencia cardiaca congestiva
Bociogenos de la dieta	
Excesiva pérdida de hormonas tiroideas (nefrosis, diarrea, grave)	

La introducción del Tc-99m ha hecho posible determinar la función tiroidea muy rápida en algunos enfermos. El tecnecio figura en el grupo VII de la tabla periódica (que contiene también yodo) y es atrapado pero no organizado en el tiroides.

Su vida media corta de 6 horas y la ausencia de emisión  $\beta$  se traducen por una baja dosis de radiación para el tiroides. El isotopo debe administrarse por via intravenosa y se practican determinaciones de la fijación a los 20-60 minutos. Esta tecnica carece de valor para distinguir entre hipotiroidismo y eutiroidismo pero la fijación está significamente aumentada en la mayoría de los sujetos con hipertiroidismo, aun cuando existe una superposición sustancial con el margen normal. El valor principal de este método consiste en demostrar la presencia de hipertiroidismo en aquellos enfermos en los que es necesario iniciar urgentemente el tratamiento antitiroideo (David Evered).

#### Prueba de supresión tiroidea.

Esta prueba ha sido empleada en el pasado para demostrar la autonomía tiroidea. Se ha demostrado que existe una correlación muy estrecha entre la falta de supresión de la fijación de radioyodo tiroideo por T-3 o la respuesta nula o alterada de la tirotropina (TSH) a la hormona liberadora de tirotropina administrada por via exógena (Ormstone y cols, 1973).

En los sujetos normales la secreción de (TSH) que normalmente mantiene la función tiroidea puede ser inhibida mediante la administración de hormona tiroidea, con lo cual disminuye la función tiroidea. Cuando la función tiroidea se mantiene debido a procesos patológicos (enfermedad de Basedow), y cuando la autonomía tiroidea no depende de la secreción del (TSH) la captación tiroidea de yodo radiactivo (o secreción de hormona tiroidea) no puede ser inhibida mediante administración exógena de hormona tiroidea.

Generalmente suele realizarse mediante la determinación de la captación antes y después de la administración de 75 a 100  $\mu$ g de T-3 diarios durante 7 dias. La prueba también puede realizarse mediante la de-

terminación de la captación antes y siete días después de la administración de una sola dosis oral de 3 mg. de T-4 que al parecer es mejor tolerada que la administración diaria de T-3 (Wallack, Alderberg y Nicoloff, 1970; Wencel y Meinhold, 1974). En condiciones fisiológicas de normalidad, la absorción tiroidea de radioyodo disminuye del orden del 50 % o más tras la administración de T-3 o T-4. Una disminución menor es indicativo de la autonomía tiroidea y se encuentra en pacientes con hipertiroidismo, pero también se halla en algunos pacientes eutiroideos con enfermedad de Basedow oftálmica o con enfermedad tiroidea nodular (Adenoma autónomo) que no son hipertiroideos.

Prueba de estimulación de la Tirotropina (TSH) por la hormona liberadora de la Tirotropina (TRH).

Esta prueba investiga al igual que la anteriormente descrita la integridad del eje hipofisis-Tiroides.

Que la secreción de (TSH) se vea bloqueada por la hipersecreción tiroidea autónoma puede ser determinado directamente mediante la medición de la respuesta (TSH) a la hormona liberadora de tirotropina (TRH)

La prueba consiste en administrar por vía intravenosa una dosis de 25 a 500 ug y determinar los niveles séricos de (TSH), antes y después de la administración de TRH, con varios intervalos. En los sujetos normales, la administración de TRH provoca rápidos aunque transitorios aumentos de las concentraciones séricas de TSH. En contraste, en los pacientes hipertiroideos no se produce dicho aumento tras la administración de TRH (Utiger, 1977). También se encuentran respuestas bajas o nulas en sujetos normales a los que se han administrado pequeñas dosis de hormonas tiroideas o en algunos enfermos afectados de la enfermedad de Basedow eutiroidea, adenomas autónomos tiroideos, bocio

multinodular que son clínicamente eutiroides que tienen concentraciones séricas de T-4 y T-3 dentro de los límites considerados como normales. Esto ha sido un importante descubrimiento que viene a reflejar la gran sensibilidad de los tirotrópicos hipofisarios a la inhibición de la hormona tiroidea. Las conclusiones a que puede llegarse después de la realización de la prueba es de que un aumento de los niveles de TSH descarta la presencia de tirotoxicosis en el sujeto sospechoso y que una respuesta nula o inferior a lo normal proporciona una prueba indirecta de autonomía tiroidea pero no demuestra el hipertiroidismo clínico.

#### NIVELES SANGUÍNEOS TOTALES DE HORMONA TIROIDEA

En la glándula tiroidea de un sujeto normal, el contenido de T-4 es de unos 200 ug. mientras que el T-3 es alrededor de 20 ug, de modo que la relación de T-4 con respecto a T-3 es aproximadamente de 10:1 en los individuos normales aproximadamente el 80% de la T-3 es producida mediante monodesyodización de la T-4 y solo alrededor de un 20 % resulta de la secreción tiroidea (Ingbar y Braverman, 1975; Schimmel y Utiger, 1977) En el hipertiroidismo suele producirse una creciente producción tanto de la T-4 como de la T-3, el tejido tiroideo de tales enfermos posee un contenido de yodo total un tanto reducido, pero el contenido de T-4 y T-3 se ve aumentado y la relación de T-4 y T-3 disminuye hasta alcanzar un valor aproximado de 5:1 (Larse, 1975). Además la relación de conversión extratiroidea de T-4 con respecto a la T-3 puede verse ligeramente aumentada en los pacientes hipertiroides (Maguire, Dennehey, y Cullen, 1976). Estos dos mecanismos dan como resultado un aumento en el índice de producción de la T-3 en las concentraciones séricas de T-3 en los pacientes hipertiroides.

Después de este brevísimo resumen a cerca de la producción de la hormona tiroidea vamos a ver los métodos de que disponemos para la determinación de la hormona tiroidea; algunos de ellos quizás esten ya un poco desfasados pero creo que conviene recordarlos.

#### METODOS DIRECTOS

##### Yodo unido a proteínas (PBI)

La valoración PBI fué durante muchos años la única técnica disponible para calcular la concentración de hormona tiroidea circulante. El PBI sérico es aquella parte del yodo serico total que no puede ser dializado y que precipita con las proteínas sericas. La fracción importante de yodo orgánico presente en la circulación se haya en forma de L-tiroxina (T-4). El cociente total de T-4 y T-3 en el suero normal ya lo conocemos y de esta manera al determinar el PBI SERICO conocemos - en gran parte de la concentración de T-4 en suero. En el suero de sujetos normales existe pequeña cantidad de yodo no hormonal, aun cuando en algunas enfermedades del tiroides se encuentra en cantidades significativas del yodotirosinas y yodoproteinas. Los valores del PBI anormales pueden ser observados: a) si la capacidad de la TBG en el suero es anormal (aumentada, embarazo, contraceptivos -orales, preparados estrogénicos, congénita; disminuida: síndrome nefrótico, insuficiencia hepática grave, terapéutica androgénica, congénita, fármacos que compiten por los sitios de fijación (difenilhidantoina, salicilatos, fenilbutazona) b) si se ha administrado preparados o fármacos yodados que interfieran el análisis; c) si el tiroides secreta yodotirosinas o yodoproteinas. El margen normal registrado para el PBI serico es generalmente de 4-8 ug. 100 ml.

### Tiroxina serica (t-4)

La concentración serica de T-4 es la prueba más importante y más ampliamente disponible sobre la función tiroidea. Suele ser medida - por radioinmunoanálisis o prueba competitiva de unión a proteínas; los dos métodos, son sensible, específicos y baratos. Es muy importante recordar que los niveles séricos de T-4 reflejan la concentración serica total. En el suero, la T-4 está, en gran parte ligada (99,95%) a a varias proteínas de transporte, principalmente la globulina ligada a la tiroxina (TGB) y la prealbumina ligada a la tiroxina. La hormona ligada está en equilibrio con la que se encuentra libre o no ligada; solo es esta última que puede difundirse en los tejidos donde sus acciones son ejercidas o donde se produce su degradación. Así pues, las concentraciones en el suero de la T-4 pueden verse alteradas por una serie de accidentes distintos del hipertiroidismo. Para distinguir la elevaciones en las concentraciones sericas del T-4 al hipertiroidismo de aquellas que se debe a crecientes concentraciones TBG, es necesario obtener una estimación de las concentraciones séricas del T-4 libre.

### TRIODOTIRONINA SERICA T-3

Las concentraciones en el suero de la T-3 medida por radioinmunoanálisis, en sujetos normales se encuentran dentro de unos valores de 70 a 200 ng/dl. Estas concentraciones son algo más elevadas en los recién nacidos y muy ligeramente reducidas en los individuos normales de edad avanzada. Como ya brevemente se expuso como la mayor parte de la T-3 es producida por desyodización extratoroidea de T-4 este proceso se ve inhibido, en grados variables, en paciente con un amplia gama de enfermedades agudas y crónicas, y estos pacientes eutiroides - suelen tener niveles serico de T-4 normales y una disminución de la -

concentración sérica de T-3 (Cavaliere y Rapoport, 1977; Schimel y Utiger, 1977), en ciertos casos la inhibición de T-4 extratiroidea con respecto a la conversión a la T-3 en los pacientes hipertiroideos puede producir dificultades de diagnóstico. La T-3 como la T-4 se halla casi totalmente ligada a proteínas en consecuencia, las concentraciones séricas de T-3 se ven alteradas del mismo modo que los niveles séricos de T-4 en pacientes con anormalidades de la TBG o de otras proteínas de unión. La captación de T-3 con resinas puede ser utilizada como del grado de unión de la T-3 pero no se suele calcular un índice de T-3 libre análogo al índice de T-4 libre y las concentraciones séricas de T-3 libre medidos por diálisis en equilibrio solo han sido determinadas como procedimiento de investigación.

Las concentraciones séricas de T-3 medidas también con radioinmunoanálisis, están dentro de los límites de 20 a 60 mg /dl. Estas concentraciones son elevadas en pacientes con hipertiroidismo, pero no tienen valor diagnóstico en esta situación porque también son elevadas en muchos pacientes eutiroideos que presentan una disminución de la conversión extratiroidea de la T-4 y T-3 (Chopra y cols 1975) (Kaplan, Schimel y Utiger, 1977)

Métodos indirectos. Pruebas de fijación de la hormona tiroidea.

Hubo una gran confusión con respecto a este grupo de pruebas que proporcionan un método indirecto para determinar la T-4 sérica total. El suero del propio enfermo se incubaba con un exceso de T-3 de I-125 que ocupa los sitios de fijación libres en la TBG y el sobrante permanece libre en solución. Existe un desplazamiento menodespreciable de

la T-4 de la TGB puesto que la proteína portadora tiene una afinidad mucho menor para la T-3 que para la T-4. Las fracciones fijadas a la proteína y libre de la T-3 de I-125 se separan con la adición de resina, Sephatex o carbón vegetal. La proporción entre T-3 de I-125 libre y fijada depende, por tanto, de la capacidad de fijación residual de la TGB que está inversamente relacionada con la concentración total de T-4. Los resultados se relacionan generalmente con un suero de referencia estandar y se comunican como cociente. Esto aparece aumentado en el hipertiroidismo y disminuido en el hipotiroidismo si se comprueba la radiactividad en la fracción libre (mayoría de fijaciones en resina) o disminuido en el hipertiroidismo y aumentado en el hipotiroidismo si se determina la radiactividad unida a la proteína (fijación en Sephadex). Esto puede causar una evidente confusión sino se indica el método empleado. En relación con este grupo de pruebas surge más confusión debido a que se citan casi invariablemente como pruebas de la T-3. Estos métodos rara vez proporcionan información adicional en sujetos con una concentración TGB normal, pero permiten un ajuste de la concentración sérica en T-4 en sujetos con una capacidad de TGB alterada.

#### NIVELES SANGUINEOS DE HORMONA TIROIDEA LIBRE.

##### MÉTODOS DIRECTOS.-

Se admite generalmente que el estado tiroideo de un individuo esté determinado por las concentraciones de las hormonas tiroideas libres (es decir no unidas a proteínas). Las concentraciones séricas de T-4 libre pueden ser medidas por dialisis en equilibrio, sin embargo suele ser simplemente estimada de modo indirecto. En estos últimos días ha

aparecido en diversas revistas médicas la siguiente información que reproduzco literalmente:

"Hasta no hace mucho, era muy difícil la determinación en el laboratorio de las hormonas tiroideas libres. En efecto la tiroxina, libre, (FT-4) esto es, no ligada a la (thyroxina binding globuline) (globulina transportadora de tiroxina) representa menos de 0,1 por 100 de la tiroxina total. Sin embargo, está fracción ponderalmente ínfima, desempeña una función importantísima por ser la única activa. Actualmente la radioinmunología ha venido a resolver el problema de su determinación, ya sea directamente o por extracción previa. Los componentes necesarios para las determinaciones se encuentran comercializados en Francia, lo que ofrece la ventaja de permitir la comparación interlaboratorio de los resultados. A raíz de dicha comparación entre ambas técnicas, se ha llegado a la conclusión de que son igualmente buenas. Las cifras son algo menores en un laboratorio, probablemente porque utiliza una extracción previa. Los valores obtenidos coinciden con los publicados con anterioridad; Ekins, Ellis dan cifras normales de 9,7-21,9 p-mol/l; Yeo y cols, de 4,05 a 16,65 p-mol/l; Croizet, Belabas, Ducasso y Ferret-Bouin dan una cifra de 20p-mol/l, aproximadamente".

No hay duda que esta determinación de la tiroxina libre viene a llenar un importante hueco sobre todo para el buen control del hipertiroidismo de la embarazada y para todos aquellos casos en los que existe una alteración de las proteínas transportadoras de las hormonas tiroideas.



T-4 y T-3 en orina.-

Se dispone actualmente de técnicas para la determinación de T-4 y T-3 (Chan y Landon, 1972) (Chan y col, 1972; Burke, Shakespear y Frase 1972) urinarias. Se admite que los valores determinados están directamente relacionados con los niveles de hormona libre en la circulación y las pruebas disponibles sugieren que este supuesto es probablemente correcto. Tales ensayos son generalmente independientes de la capacidad de la TBG y pueden revelarse de un valor particular en la investigación del hipertiroidismo, puesto que en este proceso el aumento de la T-4 libre del suero es proporcionalmente mucho mayor que el de la T-4 total del suero. Se precisan más investigaciones para establecer el lugar que han de ocupar estas técnicas en la práctica clínica corriente.

NIVELES SANGUINEOS DE TIROTROPINA Y OTROS ESTIMULADORES DEL TIROIDESTirotropina (TSH)

En sujetos normales, la secreción de la glándula tiroides es mantenida por la TSH y a su vez, la secreción de TSH se encuentra regulada por la acción de las hormonas tiroideas. La secreción TSH es muy sensible a las alteraciones que pueden experimentar las concentraciones en el suero de la hormona tiroidea; El estado hipertiroides se halla necesariamente asociado con una secreción tiroidea no regulada, y en consecuencia, ya no se mantienen las relaciones normales entre la hipófisis y el tiroides. Las concentraciones en el suero de la TSH suelen ser indetectables en los pacientes hipertiroides, pero la utilidad diagnóstica de la prueba de la TSH es limitada por el descubrimiento de que las concentraciones indetectables de TSH se encuentran en algunos individuos normales (Utiger, 1977). Solo mediante procedimientos dificultosos se puede aclarar la diferencia en las concentraciones de suero

METODOS INDIRECTOS.Indice de Tiroxina libre (FTI)

Se calcula en base a los resultados de una determinación de la tiroxina o del PBI y una prueba de fijación de la hormona tiroidea. Este cálculo da un valor para T-4 corregido para alteraciones de la capacidad de la TBG y tiene una importancia particular en sujetos -- que reciben preparados de estrógenos y durante el embarazo. Existe -- una buena correlación entre el FTI y la concentración de tiroxina libre (Wellby y O'Halloran, 1.966). La elevación del índice de T-4 libre es virtualmente diagnóstico del hipertiroidismo y se puede confiar en él que únicamente en los niveles séricos de T-4 o de la captación T-4 con resinas (Howorth y Maclagen, 1.969). Durante los últimos años se han desarrollado pruebas en las que las concentraciones séricas -- de T-4 y la captación de T-3 con resina se llevan a cabo como en serie y no como en pruebas aisladas, expresando el resultado en un valor numérico; son mucho más complejas y no se ha demostrado que sean superiores a la combinación de las dos mencionadas (concentración sérica de T-4 y captación con resina) en la práctica clínica diaria.

Cociente de tiroxina efectivo (ETR)

El ETR es un equipo que se encuentra en el comercio (Mallinckrodt) y que está basado en un ensayo de fijación de la proteína competitiva de T-4. Una pequeña cantidad del suero no tratado del propio enfermo se añade a la mezcla de reacción para proporcionar una corrección de cualquier alteración en la capacidad de la TBG. El valor -- sin dimensión final se expresa como cociente por comparación a un -- suero standard. Este valor guarda relación con el valor para el FTI (Welby, O'Halloran y Marshall, 1.973). El resultado lo proporciona una sola prueba y, si bien este procedimiento priva al médico de los dos valores determinados de los que se deriva el FTI, se ha demostrado que resulta satisfactorio en la práctica. El margen normal en una población es de 0'93 a 1'2.

TSH entre los sujetos normales y la mayoría de los hipertiroideos - (Peterson, Smith y Hall, 1975). El hipertiroidismo debido a una secreción excesiva de TSH es una entidad tan rara que no está justificada el realizae determinaciones de la TSH a no ser que existan razones muy fundadas para ello.

#### INMUNOGLOBULINAS ESTIMULANTES DEL TIROIDES.-

Cuando en la clínica podemos contar de manera habitual con la determinación de las TSI podremos identificar con mayor precisión aquellos basedowianos a veces difícilmente etiquetable, y también podrán sernos útiles para la supresión de los medicamentos antitiroideos en los pacientes sometidos a este tipo de terapia cuando los niveles de TSI hayan descendido o desaparecido y no hacerlo de manera un tanto arbitraria fiándonosexclusivamente del estado de tirotoxicidad.

Sin embargo, habrá que tener cuidado si se dispone de pruebas de TSI muy sensibles ya que la presencia de las estimulinas no se corresponden necesariamente con la presencia de tirotoxicidad. Es fácil comprender como puede ocurrir esto durante o después de varias formas de terapia con antitiroideos, pero incluso en los pacientes eutiroides no tratados la cantidad de TSI producida puede ser simplemente equivalente, desde un punto de vista biológico, a la producción normal TSH de modo que el hipertiroidismo no estará presente.

DIAGNOSTICO      DIFERENCIAL

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hemos visto en capitulos anteriores la amplia clínica que puede presentar el enfermo basedowiano, también la amplitud de pruebas dinámicas y determinaciones de hormonas tiroideas, pero de todas maneras conviene conocer aquellos cuadros clínicos similares a la tirotoxicosis o al exoftalmos producidos por la enfermedad de Basedow y que pueden prestarse a confusión en algún momento.

El enfermo que presenta un cuadro clínico de tirotoxicosis, bocio y exoftalmos no plantea ningún problema diagnóstico. Pero esto no siempre es así pues con alguna frecuencia, una de estas manifestaciones domina el cuadro clínico o bien se presenta sola y entonces la enfermedad puede parecerse a otra que no es la de Basedow.

Analizando sapadamente las tres características clínicas más importantes de la enfermedad, o sea la tirotoxicosis, el bocio y el exoftalmos y comenzando por la primera de ellas tenemos:

La neurastenia

El igual que en la enfermedad de Basedow el enfermo neurasténico suele ser joven, del sexo femenino, que se queja de fatiga, palpitaciones irritabilidad nerviosa e insomnio. La fatiga es un síntoma importante y a diferencia de la del basedowiano no se acompaña de un deseo de actividad. El paciente está a la vez indiferente y fatigado, y con frecuencia se siente ya cansado al despertarse. En el enfermo neurasténico se puede encontrar taquicardia pero esta desaparece y se normaliza durante el sueño, característica que no ocurre en la tirotoxicosis basedowiana. Las palmas de las manos están frías y viscosas, en vez de calientes y húmedas. La hiperreflexia se halla presente en ambas enfermedades. En la neurastenia no hay bocio y las pruebas de laboratorio son normales.

#### La enfermedad pulmonar crónica.-

En estos enfermos la retención de dióxido de carbono puede provocar un aspecto cálido y enrojecido de la piel, temblor y pulso saltón. También puede presentarse un exoftalmos ligero. Con frecuencia estos enfermos son sometidos a terapia con yoduros en forma de expectorantes y estos pueden alterar algunas de las determinaciones de las hormonas tiroideas parte de invalidar la captación tiroidea I-131. En fin todo un estado que si la exploración clínica del paciente no es realizada correctamente y en los medios de que se disponen no son muy adecuados, podían dar lugar a diagnóstico incorrecto.

#### Feocromocitoma.-

Dos características unen a estos dos cuadros, la hiperactividad simpática y el hipermetabolismo. También en las dos enfermedades se presenta irritabilidad nerviosa, retracción palpebral, temblor sudoración y taquicardia. Otras características común puede ser la pérdida de peso a pesar de tener un buen apetito, e hiperglucemia con glucosuria. Sin embargo en el feocromocitoma existen hipertensión diastólica y está aumentada la excreción urinaria de ácido vanililmandélico, características que faltan en el Basedow. Las pruebas de función tiroidea excepto en muy raras ocasiones son normales.

#### Diabetes mellitus.-

La pérdida de peso con buen apetito, la poliuria, la atrofia muscular y a veces, la diarrea, pueden hacer pensar en una tirotoxicosis. Unido a esto, la presencia de bocio entre la población diabética es mayor que en la población general. Sin embargo faltan muchas características de la enfermedad tiroidea y las pruebas de laboratorio son normales.

#### ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS.-

Acostumbran a acompañarse de hipermetabolismo que pueden manifestarse por aumento de la sudoración, pérdida de peso y taquicardia, especialmente cuando hay anemia. Estas enfermedades pueden tener por lo tanto cierto parecido superficial con el hipertiroidismo pero una serie de características fundamentales de la enfermedad tiroidea y la mielo proliferación, junto a la normalidad de las pruebas de función tiroidea, las hace fácilmente reconocibles.

#### LA CIRROSIS HEPÁTICA.-

Puede presentarse en algún momento el enfermo afecto de cirrosis desconocida, con pérdida de peso, sudoración excesiva, pulso saltón y alguna vez exoftalmos ligero. Además de esto la captación tiroidea de I-131 puede estar aumentada en la cirrosis como consecuencia del déficit de yodo secundario a una dieta insuficiente. Sin embargo las pruebas de función tiroidea, en caso de que pudiera existir duda clínica, nos vendrían a aclarar el diagnóstico.

#### LA MIOPATIA TIROTOXICA.†

Debe diferenciarse a veces de la atrofia muscular progresiva a la poliomiocitis. En la atrofia muscular progresiva hay fasciculación y los reflejos tendinosos profundos están debilitados o ausentes la poliomiocitis se parece mucho a la miopatía tirotoxicosa, pero el electromiograma es siempre anormal en la primera y normal en la segunda. Tanto en la poliomiocitis de la tirotoxicosis y las pruebas de la función tiroidea son normales.

#### ENFERMEDAD DE HASHIMOTO.-

La imbricación de estas dos enfermedades en un mismo paciente puede dar lugar a muchas elucubraciones de las cuales una buena parte ya se ha expuesto en capítulos anteriores y más adelante volverá a tocarse el tema en el capítulo dedicado a la exposición de los casos clínicos.

TIRODITIS SUBAGUDA.-

En esta entidad es posible que existan manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, agrandamiento de la glándula tiroidea y elevación de las hormonas tiroideas, pero frecuentemente asimetría y la sensibilidad dolorosa de la glándula, junto a un valor bajo o nulo de la captación tiroidea, nos permite diferenciar ambos cuadros.

EXOFTALMOS.-

Cuando se presenta de forma bilateral y asociado a un cuadro de tirotoxicosis, actual o pasada, no existen dudas acerca de su etiología basedowiana, pero existen casos de exoftalmos unilaterales en la enfermedad de Basedow sin ningún otro signo clínico de la enfermedad y es en estos enfermos donde se presentan las dudas diagnósticas en los que hay que realizar la exploración radiológica de la órbita para descartar una causa local. Cuando el exoftalmos se presenta en pacientes que nunca han sufrido tirotoxicosis, además del Basedow debe presentarse en otras enfermedades que pueden producir exoftalmos unilateral o bilateral, como las neoplasias orbitarias, las fistulas carotido cavernosas, la trombosis del seno cavernoso o la vena oftálmica, la hemorragia retrobulbular la infiltración leucémica de la órbita y el pseudotumor cerebral. El exoftalmos puede presentarse también de forma ligera y bilateral y familiar y también en sujetos con síndrome de Cushing, cirrosis, uremia o enfermedad pulmonar crónica. Los negros pueden simular por sus características raciales un exoftalmos debido a la menor prominencia de sus rebordes supraorbitarios. En ausencia de tirotoxicosis una prueba anormal de la función tiroidea.

(prueba de supresión, prueba de la TRH) es sugerente de que la alteración oftalmopática puede ser una respuesta normal no excluye la enfermedad de Basedow como causa del exoftalmos, pero debe motivar la exploración más detenida de otras posibles causas.

T-R-A-T-A-M-I-E-N-T-O

### TRATAMIENTO

En el tratamiento de la tirotoxicosis de la enfermedad de Basedow ha de valorarse adecuadamente una serie de circunstancias importantes como son; la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, la presencia o ausencia de otra enfermedad, las circunstancias socio-económicas, la situación familiar, el sexo (en la mujer embarazada). La preferencia del enfermo, etc.

Disponemos desde hace tiempo de una serie de terapéuticas diferentes para el tratamiento de la tirotoxicosis, aunque todas ellas tienen una característica común, bloquear la formación de hormona tiroidea por parte del tiroides.

De todos estos métodos de tratamiento, unos tienen un efecto directo sobre el tiroides y otros intentan paliar en parte las manifestaciones periféricas producidas por el exceso de hormonas tiroideas mediante el agotamiento o bloqueo de las catecolaminas.

En lo que se refiere al tratamiento del exoftalmos maligno será tratado en capítulo aparte.

#### TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

El primer punto de la biosíntesis normal que puede ser susceptible de inhibición terapéutica es la bomba de yoduro y para ello se han utilizado el tiocianato y el perclorato; estos aniones monovalentes bloquean el transporte activo de yoduro hacia el tiroides y de este modo, inhiben la síntesis de hormona al agotar el yoduro del tiroides. El primero de ellos, o sea el tiocianato provocaba graves efectos tóxicos que impidieron la utilización, pero el perclorato de sodio o de potasio fueron empleados clínicamente hasta que se informó de la aparición de graves reacciones tóxicas, incluyendo nefrosis y anemia aplásica fetal (Barzilay y Sheinfeld, 1966)

La prueba de la descarga de perclorato aparte de otras utilizaciones puede ser usada para determinar el adecuado esquema de dosificación de tionamida una prueba de descarga fuertemente positiva de I-123 indica un bloqueo adecuado de la síntesis de la hormona tiroidea (Barnes, Bladsoe, 1972)

#### TIONAMIDAS.-

Este grupo formado principalmente por el propiltiuracilo y el metimazol y los fármacos afines metiltiuracilo y carbimazol cuyos efectos antitiroideos fueron descritos por primera vez por Astwood (1943) bloquean la síntesis de hormonas tiroideas mediante la inhibición de la oxidación inicial y la unión de los yoduros intratiroideos, la yodinización de la tirosina para formar monoyotirosina (MIT), la yodinización de la (MIT) para formar diyodotirosina (DIT) y el acoplamiento de las yodotirosinas para formar tiroxina (t-4) y triyodotironina (T-3). Recientemente se ha estudiado con detalle el mecanismo de acción de estos medicamentos. Turog (1976) ha presentado pruebas convincentes de que el propiltiuracilo y el 1-metil-2-mercaptoimidazol (MMI) inhiben primeramente la formación de yodo activado y la subsiguiente yodinización de los residuos tirosil y que a esta inhibición se opone el yoduro. Además, Nagasaka e Hidaka (1976) informaron que el PTU interactúa con el producto de la acción de la peroxidasa tiroidea (TPO) (Yoduro oxidado) sin afectar a la actividad de la TPO, y que este efecto inhibitor es eliminado mediante diálisis, En contraste, el MMI inhibe directamente la actividad del TPO y este complejo enzimático MMI no es dializable.

Los agentes antitiroideos son acumulados y metabolizados por el tiroides, como se ha demostrado mediante la administración de medicamentos con S-35 radiactivo, y la duración de la acción del medicamento se correlaciona mejor con la concentración plasmática (Marchan y cols, 1971)

### La dosis inicial de propiltiuracilo

Más correctamente empleada es de 100mg. por vía oral cada 8 horas. Normalmente con esta dosis se presentan respuestas en la mayoría de los pacientes, aunque algunos no presentan respuesta terapéutica. Es improbable, sin embargo, que se produzca un estado de resistencia completa al fármaco, aunque algunos casos se requieran dosis muy altas. Esta - suele darse en pacientes con un grado severo de tirotoxicidad y glandu- la tiroides grande, posiblemente a causa de una degradación mucho más rápida del fármaco en la propia glándula. Cuando se necesitan dosis más elevadas puede ser más ventajoso aumentar la frecuencia de tomas que la cantidad de cada una de ellas o bien hacer ambas cosas a la vez. El propiltiuracilo posee sobre los demás agentes antitiroideos la ven- taja de bloquear la conversión de T-4 en T-3 (Saber, Sterling y Utiger 1975) este efecto puede explicar la más rápida mejoría clínica que si- gue al tratamiento con propiltiuracilo, en un momento en que la concen- tración sérica de T-4 no ha sido disminuida significativamente. La res- puesta al tratamiento con fármacos antitiroideos solo se presenta des- pués de un periodo de latencia ya que como ya hemos indicado la acción del fármaco es a nivel de inhibir la síntesis hormonal pero no impide su liberación. Existen varios factores que influyen en la duración del periodo de latencia, entre ellos la cantidad de hormona inicialmente - presente en la glándula, su tasa intrínseca de liberación y el grado de bloque de la síntesis de hormona que se consiga con el medicamento. Un factor que retrasa la respuesta, a veces en meses, son las glándulas ricas en yodo como consecuencia de pacientes sometidos a terapéutica - yodada.

En general se comienza a observar alguna mejoría a partir de las - dos primeras semanas, que suelen consistir en disminución del nerviosis- mo y las palpitaciones y aumento de la fuerza y del peso,

Es quizás este momento el adecuado para iniciar una ligera reducción de la cantidad de medicación antitiroidea, aunque en este aspecto existen diversas tendencias en el sentido de que la medicación no se debe reducir hasta que se alcance un estado metabólico normal, medido por la determinación de las hormonas tiroideas en la sangre.

Un importantísimo factor desde el punto de vista clínico es el tamaño del tiroides, ya que él nos va a dar quizás un pronóstico de lo que va a suceder con el tratamiento antitiroideo. Aproximadamente el tamaño disminuye en la mitad de los enfermos tratados; en otro tanto por ciento importante permanece igual, mientras que el resto aumenta. Este aumento, puede significar una agravación del proceso, que requiere dosis mayores de medicación, o que nos hemos excedido en la dosis del agente antitiroideo empleado y ha provocado un hipertitoidismo iatrogénico. La aclaración de ambos procesos es importantísima y para ello nos ayudaremos de la clínica y de las determinaciones hormonales.

El metimazol (tapazole) (tirodril en España), es otro de los fármacos antitiroideos muy usados; su potencia es unas diez veces superior a la de las de este. Excepto en las dosis de uso de igual el del propiltiuracilo.

El carbimazole (Neo-Carbimazole); 6 comprimidos de 5 mg. Se administra por vía oral con una dosis de ataque de 30 mg. repartidos cada 8 horas.

Metiltiuracilo (tiouracil Lefa); comprimidos de 0,1 gr. Se administra por vía oral de 2-4 comprimidos diarios repartidos en 2-4 tomas.

Pueden darse reacciones no deseadas en una pequeña proporción de pacientes que toman fármacos del grupo de la tiamida. La más importante son exantemas, fiebre medicamentosa y agranulocitosis. Esta última se presenta en el 1% de los pacientes en las primeras semanas o meses

del tratamiento. Se acompaña de fiebre y dolor de garganta, por lo que, al empezar el tratamiento, debe advertir al paciente que lo suspenda y acuda enseguida a sumédico caso de presentarse dichos síntomas. Esta advertencia al enfermo es más importante que la práctica sistemática de recuentos leucocitarios frecuentes, ya que la agranulocitosis puede aparecer en un día o dos. En el caso de agranulocitosis debe suspenderse inmediatamente el fármaco, aislar al paciente y administrarle glucocorticoides y antibióticos. Una vez recuperado del proceso, puesto que esto es la norma, no debe utilizarse en ningún caso precaución, probar otro similar.

También puede producirse una granulocitopenia durante el tratamiento con antitiroideos y en este caso, debemos distinguir entre la forma leve que a veces es una manifestación de la tirotoxicosis, para ello y en este caso debemos servirnos de recuentos leucocitarios repetidos, y si se comprueba una disminución progresiva de los granulocitos, debe suspenderse el tratamiento antitiroideo.

Otras manifestaciones menos frecuentes pueden ser las artlalgias, mialgias, neuritis hepatitis, pérdida de la sensación del gusto, hipertrofia de los ganglios linfáticos, edema y psicosis tóxica.

#### YODUROS.-

Durante bastantes años el yodo fué el principal fármaco para la terapéutica de la tirotoxicosis, raras veces se usa hoy como tratamiento único.

El efecto agudo de inhibición temporal del yoduro sobre la síntesis de la hormona tiroidea (efecto de Wolff-Chaikoff) depende más de la concentración del yoduro intratiroideo que de la concentración plasmática y puede ser inducido mediante la administración de 2 mgr, de yoduro al hombre normal. La glándula tiroidea hiperfuncionante es más sensible al,

yoduro, probablemente debido a un incremento en la captación del yodo que da como resultado en más elevada concentración intratiroidea de yoduro. sin embargo el tiroides normal como el hiperfuncinante escapan pronto de los efectos inhibitorios del yoduro hacia el tiroides (Braverman e Ingbar, 1963).

La principal acción del yodo es la inhibir la liberación de hormona en especial en la glándula que está en hiperfunción. Aunque los yoduros disminuyen la liberación de hormona y como consecuencia hacen descender las concentraciones plasmáticas de T-4 y T-3, síntesis de hormona tiroidea continúa realizándose a una velocidad acelerada, lo que nos da como resultado una glándula rica en hormonas almacenadas.

Una vez retirada la terapéutica de yoduro, la tirotoxicosis se hará a menudo más grave debido a la rápida liberación de la hormona almacenada. Esto nos lleva a la consecuencia de que en caso de utilizar los yoduros es muy aconsejable administrarlo con dosis elevadas de un fármaco antitiroideo, según indique la gravedad de la tirotoxicosis. La cantidad de yoduro a administrar no se puede predecir con exactitud y varía según el estado de hiperfunción de la glándula desde 1 mgr, en aquellos estados en que se quiere producir un descenso más rápido de las hormonas tiroideas hasta los 6 mg, diarios utilizados en los individuos que sufren o están a punto de sufrir crisis tiroidea, enfermedad tirocardíaca grave o complicaciones quirúrgicas agudas, condiciones todas ellas en la que la tirotoxicosis pone en peligro la vida del enfermo. La cantidad recomendada de 6 mg. está contenida en alrededor de una octava parte de una gota de solución de Lugol.

#### LITIO.-

Durante el tratamiento con litio, de la psicosis meniacodepresiva se ha observado la aparición de bocio con hipotiroidismo o sin el; - ello ha llevado al estudio de este fenómeno y se demostró que el litio inhibe parcialmente tanto la síntesis como la liberación de las hormonas tiroideas, así como la liberación de yodo no hormonal, probablemente mediante el bloqueo de la respuesta adenilciclase tiroidea a la TSH y las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (Forrest 1975). En la vista de esta acción del litio (Lazarus y cols) trataron algunos pacientes con éxito en 1976, pero su utilización de forma rutinaria puede ocasionar graves efectos colaterales, incluyendo diabetes insípida nefrogénica, depresión, temblores, y síntomas gastrointestinales. Ultimamente se ha informado que el litio puede ser útil para la potenciación de los efectos antitiroideos del carbimazol y de los yoduros (Turnes y cols, 1976).

Debe también tenerse en cuenta que la terapéutica por litio puede inducir a un hipertiroidismo en sujetos eutiroides mediante el aumento de la concentración intratiroides de yodo.

#### ANTAGONISTAS DEL SIMPÁTICO.-

Los fármacos que producen una descarga histica de las catecolaminas (reserpina o guanetidina) a que bloquean la respuesta a las mismas en el punto de acción (propranolol) son capaces de ejercer una acción antagonista de grado variable de las manifestaciones de toxicosis que dependen del sistema nervioso simpático.

Hace ya años que sabía que muchos de los signos y síntomas del hipertiroidismo son similares a los producidos por un aparente aumento de la actividad de las catecolaminas. Como quiera que el ritmo de secreción

y la concentración plasmática de las catecolaminas son: o bien normales (Coulomb, Dussault y Walker, 1976) o están disminuidas en pacientes con tirotoxicosis, los efectos periféricos de las hormonas tiroideas han de ser aditivos a o sinérgicos con, catecolaminas. El agotamiento de las catecolaminas en el tejido con reserpina o guanetidina está asociado con una notable mejoría en muchos de los signos y síntomas de la tirotoxicosis que parece estar mediatizada por la catecolamina - (palpitaciones taquicardia, nerviosismo, sudoración, temblor, ansiedad y retracción palpebral). Sin afectar directamente a la afección tiroidea. Los antagonistas del simpático tienen su mayor utilidad en los pacientes con tirotoxicosis grave que están en situación de crisis - tiroidea o a punto de sufrirla. También son útiles, sin embargo en los pacientes con enfermedad menos grave en los cuales son particularmente molestos los síntomas sobre los cuales realiza su acción estos fármacos. En el caso de que el nerviosismo sea un síntoma dominante - la reserpina parece ser el fármaco de elección, más que la guanetidina o el propanolol, debido a su acción depresora central. Si se administran como parte de un régimen preoperatorio, deben suspenderse por lo menos una semana antes de la operación, ya que es posible que favorezcan la aparición de un choque refractario en el curso de la misma. Últimamente parecen inclinarse la mayoría de los autores por el uso del propanolol ya que alivia las manifestaciones clínicas de la estimulación B-Adfernergia de la tirotoxicosis y resulta extremadamente útil cuando se desea conseguir una rápida mejoría sintomática. La miopatía proximal, la parálisis tirotoxicosa y la debilidad muscular bulbar - también son mejoradas por el propanolol. El incremento de la contractabilidad miocárdica de la tirotoxicosis es reducido por el propanolol

sobre el miocardio antes que secundaria al bloqueo-B, puesto que otro bloqueador-B sin esta acción no ejerce efecto alguno sobre la contractibilidad miocárdica (Grossman y col, 1971).

El propanolol está contraindicado en pacientes con broncoespasmo y cuando hay antecedentes de asma, puesto que el bloqueo B induce el broncoespasmo; también debe ser manejado con extrema precaución en los cardiopatas. Por último el propanolol puede provocar una hipoglucemia espontánea en sujetos diabéticos tratados con insulina o agentes orales, sin ellos los síntomas clínicos asociados y mediatizados por las catecolaminas, puesto que los estímulos B-adrenergicos han sido bloqueados (Berman y Rubinstein, 1966).

#### YODO ACTIVO

El empleo del radioyodo en la terapia del hipertiroidismo vino a suponer durante algún tiempo la forma ideal de tratamiento en este tipo de enfermos, debido a que es sencillo, económico y fácil de administrar. Más tarde y con el paso de los años las estadísticas vinieron a demostrar que el riesgo de hipotiroidismo en los enfermos tratados con esta terapia era mucho mayor de lo que al principio se pensó. Así pues la incidencia de hipotiroidismo después del tratamiento con radioyodo a los diez años es aproximadamente del 30 %, aunque se han citado cifras de hasta el 70 %; esta incidencia de hipotiroidismo es a menudo independiente de las dosis administradas. Preocupación mucho más importante es el posible daño genético, el carcinoma tiroideo y la leucemia que pueden ser inducidas con la terapia a base de I-131. Estudios realizados por Pochin en 1960 parecen demostrar que la incidencia de leucemia o cancer tiroideo no está aumentada en los enfermos tratados con I-131. La incidencia de las anomalías genéticas es mucho más difícil de evaluar.

De Groot y Stambury en 1975, discuten este problema con gran detalle. La exposición a la radiación de los ovarios a continuación de la terapéutica con I-131 solo es cinco veces superior a la alcanzada durante un enema de brio o cualquier otro estudio con entrarse radiactivo que afecte al abdomen. Sin embargo, se debe hacer resaltar que la frecuente radiación con I-131 en las mujeres con edad de tener niños provocará, inevitablemente, cambios en la reserva genética.

El efecto beneficioso producido por la terapia con radioyodo es debido a la destrucción del parenquima tiroideo. En las primeras semanas siguientes al tratamiento se produce hinchazón y necrosis del epitelio, ruptura de la arquitectura folicular, edema e infiltración con leucocitos. La resolución de la inflamación aguda se sigue de fibrosis, estrechamiento vascular e infiltración linfocitaria. Estas alteraciones estructurales explican la respuesta precoz al radioyodo sea favorable o excesiva. Sin embargo, por sí solas no parecen suficientes para explicar el aumento de la incidencia de hipotiroidismo con el transcurso del tiempo, por lo que parece que han de intervenir factores más sutiles.

Durante los primeros años de la terapéutica con radioyodo se hicieron intentos para normalizar la radiación administrada a la glándula tiroidea variando la dosis de radioyodo de acuerdo con el tamaño de la glándula, la captación de I-131 y su ulterior tasa de liberación. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto que tales cálculos no proporcionan resultados uniformes, lo que se debe probablemente en gran parte a las variaciones de la sensibilidad individual. Otro peligro potencial del radioyodo es la tiroiditis por irradiación. Esta complicación puede ocasionar una exacerbación de la tirotoxicosis de 10 a 14 días

después de la administración del radioyodo, En vista de ello es aconsejable la administración de fármacos antitiroideos durante el tiempo necesario hasta que se restituya al enfermo a una situación de eutiroidismo antes de la administración del I-131. De esta forma evitamos la suelta al torrente circulatorio de importantes cantidades de hormonas tiroideas procedentes de las reservas de la glándula. El tratamiento con antitiroideos se interrumpe dos o tres días antes de la administración del radioyodo y si la situación clínica lo justifica, puede reanudarse varios días después.

#### TRATAMIENTO QUIRURGICO

En los últimos tiempos y gracias a la utilización de los medicamentos antitiroideos, el yodo y el propanolol, la terapia quirúrgica del hipertiroidismo basedowiano se ha transformado en un tratamiento de elección en pacientes seleccionados. El índice de mortalidad es actualmente despreciable en las clínicas que cuentan con cirujanos experimentados. En un gran centro (Feind, 1977) no se produjo fallecimiento alguno en 3776 pacientes con hipertiroidismo operados entre 1931 y 1975; la incidencia de las lesiones necróticas fue inferior al 0,5%; y en el hipoparatiroidismo permanente, solo se produjo en dos pacientes. Se debe resaltar que la aparición de las complicaciones está siempre o casi siempre en razón directa a la experiencia del cirujano.

Con alguna frecuencia puede aparecer en el posoperatorio una hipocalcemia temporal de dos o tres días de duración; Wilkin achaca esto a que quizás exista una excesiva liberación de tirocalcitonina. Los otros dos factores importantes que pueden explicar la aparición de hipoparatiroidismo transitorio son; extirpación inadvertida de algunas glándulas paratiroides y dificultades en la irrigación sanguínea de las restantes. Los síntomas y signos de hipoparatiroidismo aparecen por lo ge-

neral, según la intensidad de estas lesiones, de uno a siete días después de la operación. El primer síntoma de hipoparatiroidismo puede ser ansiedad y depresión mental, seguidas de parestesias y signos de aumento de la excitabilidad neuromuscular, como los signos Chvostek y Trousseau y el espasmo carpopedico.

La incidencia de hipotiroidismo permanente es extremadamente variable y depende de muchos factores (presencia o no de tiroiditis crónica, de la cantidad de tejido tiroideo que ha sido resecado). Aunque la incidencia del hipotiroidismo permanente puede variar del 10 al 50% en un periodo de seguimiento de la terapia con I-131.

La hemorragia en el campo quirúrgico es la complicación posoperatoria más grave, ya que puede producir rápidamente la muerte por asfixia. Esta complicación requiere la evacuación inmediata del hematoma y la ligadura del vaso que sangra.

La lesión del nervio laríngeo recurrente es una complicación quirúrgica importante, que si es unilateral, provoca una disfonía que mejora generalmente a las pocas semanas, aunque puede dejar al paciente ligeramente afónico. Si la lesión es bilateral, la vía respiratoria suele obstruirse en pocas horas y se produce un estridor intenso; en este caso es necesaria la traqueotomía.

Es importante resaltar que antes de realizar el tratamiento quirúrgico es necesario restaurar el estado metabólico normal con fármacos antitiroideos y luego provocar una involución de la glándula con yodo. Esta preparación preoperatoria logra reducir los riesgos operatorios y posoperatorios en todos los aspectos.

La dosis a administrar del yodo una vez que el individuo está en situación de eutiroidismo es de una a tres gotas diarias de solución saturada de yoduro de potasio durante siete a diez días. No debe nun-

ca iniciarse el tratamiento con yodo hasta que se haya conseguido - el control metabólico con el fármaco antitiroideo, ni debe confiarse al yodo, para completar una respuesta todavía incompleta al tratamiento antitiroideo, ya que, si el antitiroideo no es totalmente eficaz, el yodo enriquecerá las reservas glandulares de hormona. De la misma manera no debe suspenderse el tratamiento antitiroideo cuando se empieza la administración de yodo.

1316.

ASPECTOS ESPECIALES

DEL

TRATAMIENTO

#### ASPECTOS ESPECIALES DEL TRATAMIENTO

Hemos tratado hasta aquí de explicar el arsenal de que disponemos para el tratamiento de la tirototoxicosis provocada por la enfermedad de Basedow pero no hay duda que no puede o no deber aplicarse el mismo tratamiento a un niño, una embarazada, a un adulto o un anciano; estas características especiales son las que vamos a tratar en este capítulo con el fin de aclarar un poco más la elección del tratamiento a emplear:

#### TIROTOXICOSIS NEONATAL

Dadas las complicaciones importantes de la enfermedad en el recién nacido (cierre prematuro de los huesos del cráneo, acelerada edad ósea, prematuridad y persistentes problemas de comportamiento), el diagnóstico de Basedow en el recién nacido requiere una terapéutica inmediata que debería reducir elevado índice de mortalidad del 16% descrito en la literatura médica. Se debe instaurar lo más pronto posible el tratamiento con antitiroideos, en dosis fraccionadas y administradas cada ocho horas; ya sea mediante alimentación con sonda o por vía intravenosa en solución salina, seguida de esterilización mediante filtro de miliporo, siguiendo al cabo de pocas horas con yoduros, ya sean orales ( una gota de SSKI cada 12 horas ) o por vía intravenosa, como el yoduro de sodio. La utilización cuidadosa del propranolol para controlar la rápida taquicardia es a menudo un recurso necesario. Como quiera que estos niños suelen estar sumamente enfermos, es necesario con cierta frecuencia de la terapéutica de apoyo, incluyendo corticoides, fluidos, sedación, manta refrigerante y oxígeno. La duración del tratamiento con antitiroideos dependerá de la evolución de la enfermedad.

### NIÑOS Y ADOLESCENTES

Por algunos autores se ha recomendado la utilización del radioyodo como tratamiento del hipertiroidismo basedowiano, pero los posibles efectos genéticos adversos a largo plazo, la aparición de nódulos a años más tarde (Sterr, Jaffe y Cettinger, 1969; Dobyns y cols, 1974)

Ha hecho que muchas clínicas, se renuncie al empleo de I-131 en estos jóvenes pacientes. El tratamiento actualmente más utilizado ha sido la terapéutica con medicamentos antitiroideos. Debe advertirse al paciente y a los familiares de los efectos tóxicos de los medicamentos en especial de la posible agranulocitosis, de lo cual ya hemos tratado anteriormente.

La mayoría de los pacientes son tratados con dosis diárias de 300 a 600 mg. de propiltitiracilo (preparado que no disponemos en nuestro país) o de 30 a 60 mg. de carbimazol, administrados en dosis fraccionadas. El estado del paciente deb ser vigilado con frecuentes intervalos de tiempo (uno a dos meses) y ajustar las dosis según el grado de tirotoxicosis, Una vez que se ha logrado el estado de eutiroidismo debe mantenerse al enfermo con dosis de mantenimiento durante almenos un año.

Después de este periodo de tiempo de tratamiento se pueden emplear distintas pruebas con el fin de valorar el grado de recuperación del eje hipofiso tiroideo (prueba de supresión con tironina, pruebas de la (TRH). Un método más exacto de predecir el curso de la enfermedad sería la medición de las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides en el suero. (Clague y cols, 1976) han encontrado una correlación fuertemente positiva entre la presencia de las inmunoglobulinas estimulantes y la supresión anormal de T-3 y las pruebas de (TRH).

En lo que se refiere al índice de remisión con este tipo de tratamiento, existe una revisión de la literatura médica desde 1945 hasta 1977 efectuada por Greer, Kemmer y Bouma en la que observaron que el índice general de remisión varía del 14 al 96%, con una disminución gradual de un medio de aproximadamente el 65%, en 1945, al 40% en los últimos años. Otros autores como Lumboltz y cols, en 1977 encontraron un elevado índice de reincidencia (70%) a continuación de la terapia con antitiroideos. No hay duda que en estas revisiones efectuadas puede haber una serie de factores que las alteren y que den lugar a estadísticas de porcentajes de remisiones permanentes o de recidivas de la enfermedad que no coinciden. Se ha recomendado durante mucho tiempo, y unos párrafos más arriba lo volvía a repetir, sean administrados por lo menos durante 1 año, pero ahora se ha observado un índice de remisión similar, de alrededor del 39%, a continuación de terapéutica a corto plazo del orden de tres a seis meses, dejándose de administrar en eutiroides (Greer, Kammer y Bouma, 1977).

La medicación antitiroidea es muy útil en el tratamiento de la enfermedad de Basedow que se representa en estas edades jóvenes, con objeto de evitar un tratamiento definitivo hasta que el paciente haya alcanzado una edad que puede oscilar entre los 16 y los 19 años.

Por otra parte los medicamentos antitiroideos parecen tener actividad inmunosupresora, como se ha valorado *in vitro* mediante la supresión de la incorporación de la timidina al DNA de linfocitos periféricos (Wall y cols, 1976) e *in vivo* mediante la disminución de los niveles séricos de LATS (Pinchera y cols, 1969) y TSI (DEGROT, 1977). Esta acción de los medicamentos antitiroideos puede contribuir a su habilidad para inducir la remisión y a su utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Basedow asociada con oftalmopatía grave.

El empleo de la cirugía para el tratamiento de la enfermedad en esta enfermedad es una duda que con frecuencia se leplantea al medico- pero la mayoría de las series quirurgicas estudiadas revelan una incidencia relativamente alta de hipotiroidismo posoperatorio. Las recidivas son también más frecuentes, posiblemente por querer evitar el hipotiroidismo. Las complicaciones tales como el hipoparatiroidismo y la lesión del nervio larigeo recurrente parecen ser más trágicas y desde luego tiene que arrastrarse durante muchos más años.

#### ADULTOS MENORES DE 35 AÑOS

Como tratamiento primario las tonamidas son muy útiles en el tratamiento del Basedowiano, si esta fracasara o las características del individuo así lo aconsejaran puede utilizarse la terapeutica defibitiva con cirugía o I-131. Aquí puede plantearse la duda entre un tipo y otro de tratamiento. El I-131 está recomendado en pacientes previamente tratados con toroidectomia subtotal y en pacientes que o bien se niegan a someterse a la cirugía, o que tienen otras enfermedades que impedirán el empleo de la cirugía mayor, mientras que la cirugía debe ser empleada en enfermos portadores de grandes bocios y por supuesto en aquellos enfermos que se sospeche que tienen carcicoma tiroideo. El I-131 está absolutamente contraindicado durante el embarazo y para evitar un posible error debería ser administrado durante la menstruación.

Antes de someter al paciente a la terapeutica con I-131 debe ser preparado y esto dependerá de la intensidad de la tirotoxicosis, la presencia de cardio'atía y la gravedad de las manifestaciones oculares.

Para ello debe colocarse el enfermo en situación de eutiroidismo y disminuir por lo tanto las reservas glandulares de hormona tiroidea ya que si así no se hiciera puede empeorar, clínica y químicamente.

En casos de pacientes más gravemente enfermos, también se ha recomendado una combinación de fármacos antitiroideos 24 horas después y de yoduros, aplicados 26 horas después del I-131 (DeGroot y Stambury, 1975). Los yoduros se dejan de dar unas dos o tres semanas después mientras que se continúa la administración de fármacos antitiroideos hasta que se consigue el eutiroidismo o el hipotiroidismo.

No está claro si las manifestaciones oculares de la enfermedad empeoran tras la terapéutica con I-131. A la vista del posible efecto inmunosupresor de los antitiroideos, el tratamiento con estos medicamentos debería ser, probablemente, el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad ocular grave o progresiva, hasta que los fenómenos oculares se estabilicen. Si se aplica la terapéutica con I-131 puede ser aconsejable tratar al paciente con corticosteroides antes de administrar el I-131, y durante aproximadamente unos tres meses después, en un intento de evitar la exarcebación de la oftalmopatía.

Roudenbush, Hoye y Degroot (1977) han esbozado una aproximación racional a la dosis circulante de I-131, que está relacionada con el tamaño de la glándula y con la captación de yodo radiactivo en 24 h. y que experimenta aumentos a medida que se incrementa el peso de la glándula.

Es sumamente importante la revisión periódica de los pacientes tratados con I-131 o con cirugía. Durante estas visitas postratamiento se han descrito todos los patrones posibles de concentraciones hormonales, y antes de aplicar una nueva terapéutica para la tirotoxicosis, o bien una terapia de sustitución para el hipotiroidismo, se debe

esperar a que se estabilicen las pruebas de funcionamiento y el curso clínico. El hipotiroidismo temporal es frecuente durante los primeros meses que se siguen a la intervención quirúrgica y la terapéutica con hormona tiroidea debe ser pospuesta aproximadamente unos seis meses. Durante el primer año después de la aplicación del radioyodo, los pacientes clínicamente eutiroides no deberían ser tratados con hormona tiroidea, aunque las concentraciones séricas de hormonas tiroideas puedan indicar la existencia de una insuficiencia tiroidea. La concentración sérica de (TSH) puede ser elevada durante años después de la terapéutica con I-131, con una concentración normal o ligeramente baja de T-4 y una concentración de T-3 normal o raramente elevada " el llamado síndrome de insuficiencia tiroidea". No está claro si la sustitución de hormona tiroidea está indicada en esta situación. Si la concentración sérica de T-3 disminuye hasta llegar al estado hipotiroideo entonces se requiere de sustitución de hormona tiroidea. Se debe advertir y educar al enfermo tratado con radioyodo acerca de que el hipotiroidismo suele seguir el tratamiento, y que los síntomas deben ser comunicados con prontitud.

#### ADULTOS CON EDAD SUPERIORE A LOS 40 AÑOS

El tratamiento a elegir en pacientes de estas edades es el todo radiactivo. Dado el más alto índice de una coincidencia con cardiopatía se debe llevar a cabo una cuidadosa preparación del paciente antes de administrar el I-131. Además, es necesario una estricta vigilancia del enfermo, con objeto de evitar tales complicaciones.

La cirugía debe ser, recomendada si no existe contraindicación, - cuando el tiroides sea extremadamente grande y voluminoso, sobre todo en presencia de síntomas de compresión local de la tráquea e el esófago.

Insistimos en la necesidad de asegurar un estado eutiroides antes de emplear la cirugía.

#### HIPERTIROIDISMO DURANTE EL EMBARAZO

El hipertiroidismo que se presenta en la mujer embarazada se debe casi siempre a la enfermedad de Basedow. El tratamiento de estas enfermas representa una cierta dificultad para el clínico ya que se puede inducirse en el feto un hipotiroidismo con catastróficas consecuencias para el desarrollo fetal. La terapia medicamentosa antitiroidea es el tratamiento de elección durante la gestación. En contraste con las hormonas tiroideas los antitiroideos atraviesan con facilidad la placenta. En consecuencia, el mayor riesgo de los medicamentos antitiroideos durante el embarazo es el de la inducción de bocio fetal e hipotiroidismo. Es importante comenzar por la dosis más baja posible de medicamentos antitiroideos para controlar el hipertiroidismo de la madre. La concentración en el suero de la tiroxina se debe mantener en los límites altos de la normalidad, es decir, en aquel moderadamente alto encontrado en el embarazo normal, ya que como se ha expuesto en el capítulo correspondiente la elevación de la hormona tiroidea en este estado es debida al aumento de la globulina sérica ligada a la tiroxina, (TBG) inducida por los estrógenos. Es evidente que si simultáneamente se administran dosis sustitutivas de hormona tiroidea, las determinaciones en el suero de las hormonas tiroideas ya no podrán ser utilizadas para controlar la dosis de medicamento antitiroideo. Sobre esto hay diversos pareceres y que cada una aplique su criterio. En nuestro servicio acostumbramos a no utilizar la dosis de sustitución.

El medicamento de elección sería el propiltiuracilo pero repito una vez más que por desgracia en nuestro país no disponemos del preparado. A la vista de ello el medicamento empleado con más frecuencia es el carbimazol; las dosis empleadas suelen ser menores en los últimos meses de la gestación, debido quizás, a la disminución general de las inmunoglobulinas séricas durante el embarazo. (Amino y cols, en 1977) informaron que la enfermedad de Basedow activa recidiva tras el parto en pacientes con enfermedad inactiva durante el embarazo, lo cual sugiere una posible disminución de la inmunoglobulina estimulante del tiroides durante el embarazo. Los yoduros dada su facilidad para atravesar la placenta están contraindicados durante el embarazo. (Galina, Arnet y Einhorn 1962) informaron de más de 400 bocios fetales como resultado de la administración de yoduro a la madre durante el embarazo.

La tiroidectomía subtotal puede recomendarse a pacientes después del primer trimestre del embarazo que desarrollen una reacción no deseada a los medicamentos antitiroideos o que no pueden ser bien controlados con estos medicamentos.

Aunque (Langer y cols, en 1974), utilizaron propranolol durante el embarazo, este no debe ser usado que se aumenta la actividad uterina y retrasa el borramiento cervical y la dilatación, prolongando así los dolores del parto (Barnes, 1970). Por otra parte el propranolol atraviesa la placenta y no sabemos aún los posibles efectos adversos que puede tener sobre el feto.

131

TRATAMIENTO DE LA

OFTALMOPATIA INFILTRATIVA

#### TRATAMIENTO DE LA OPTALMOPATIA INFILTRATIVA.-

La gravedad de los problemas presentados por la oftalmopatía Bsedowiana pueden variar desde una forma leve, que es la regla general hasta la ceguera total. Esta última por fortuna es rara pero cuando se presenta plantea unos problemas difíciles en cuanto a la selección del tratamiento y al momento adecuado para ponerlo en práctica.

Antes de iniciar el tratamiento de la oftalmopatía debemos plantearnos una serie de preguntas.

1.- ¿ Cual es el estado de función tiroidea del paciente?.

La vuelta a una situación de eutiroidismo puede controlar la oftalmopatía no infiltrativa.

2.- Cuales son las amenazas específicas a la función?. Debe verse si el más afectado es el músculo extraocular, la exposición corneal, o la compresión del nervio optico.

3.- También debemos preguntarnos que componente de la oftalmopatía es más problemático y preocupa más al enfermo, a veces cuando el médico está más preocupado por la protección de la visión, el enfermo puede estar inquieto por los cambios cosméticos, o puede ocurrir lo contrario.

4.- La diplopía, ¿ es intermitente o constante?. La diplopía intermitente, remite, a menudo, de modo espontaneo y no debe ser tratada quirúrgicamente; la diplopía constante de modo suave puede ser corregida con éxito mediante la aplicación de prismas. Por lo general la diplopía grave y permanente exige cirugía muscular ocular.

5.- Si se decide la posibilidad de intervención quirúrgica

del músculo ocular, ¿parece probable que el paciente necesitará después descompresión orbital?. De ser así, la corrección quirúrgica con éxito de la diplopía puede ser innecesaria cuando el ojo recidiva después de la descompresión, ya que entonces cambia la tensión ejercida sobre los músculos extraoculares ( Dyer, 1976). En los pacientes con proptosis moderada o grave, la descompresión debe preceder a la cirugía muscular ocular.

6.- Debe también tenerse en cuenta la presencia de ciertas enfermedades que pueden contraindicar algunas de las alternativas de tratamiento; por ejemplo la sinusitis activa es una contraindicación para la descompresión transantral; la diabetes mellitus, la osteoporosis grave o la sospecha de tuberculosis pueden prohibir la terapéutica con corticosteroides.

COLIRIO DE GUANETIDINA.- Teóricamente la guanetidina actúa para bloquear el exceso de tono simpático presente, en los pacientes hipertiroideos ( Gay y Wolkstein, 1966). La guanetidina puede disminuir la presión intraocular en algunos pacientes con oftalmopatía endocrina (Cartlidge y cols, 1969). Cuando se utiliza en una solución del 10%, las gotas de guanetidina van asociadas con una elevada incidencia de queratitis punctata (Cant y Lewis, 1969). Una solución del 5%, resulta igualmente efectiva (Cartlidge y cols, 1969) y la incidencia de efectos colaterales se ve disminuida.

TERAPEUTICA CON CORTICOSTEROIDES.-

Los esteroides suprarrenales pueden producir una rápida mejoría en la oftalmopatía endocrina (Brow y cols, 1963; Werner 1966).

Los síntomas leves con lagrimeo e irritación conjuntival pue-

den ceder rápidamente pero la mejoría en la función muscular extraocular se puede apreciar al cabo de días o semanas (Ivy, 1972; Apers y cols, 1975). Sisson y Vanderburg (1972) sugieren que los esteroides pueden actuar mediante la disminución de la producción de glicosa-aminoglicanos por los fibroblastos retrobulbares.

Los resultados a la larga con este tipo de terapia publicados por diversos autores son más bien descorazonadores. Por otra parte las altas dosis empleadas no pueden ser mantenidas durante mucho tiempo sin producir efectos colaterales es una indicación para la descompresión orbital. En un intento de lograr una elevada concentración de esteroides sin producir efectos colaterales sistémicos se han inyectado localmente preparados de depósito, ya sea debajo de la conjuntiva o bien en el espacio retrobulbar (Gerbertt, 1961; Garber, 1966; Haddad, 1973). Se encontró que por lo general esta técnica proporcionaba un alivio de los síntomas. La corrección parcial de la neuropatía óptica se produjo en 3 de 5 pacientes. La proptosis no cambió de modo significativo, y los pacientes mostraban tendencia a resistirse a las frecuentes inyecciones.

Se ha ensayado la terapia inmunosupresora con metrotexato (Werner 1967), o con azatioprina (Burrow, Mitchell y Howard, 1970) así como el tratamiento con metronidazol (Harden, Chisholm y Cant, 1967).

#### RADIOTERAPIA ORBITAL.-

Donaldson, Gagshaw y Kriss en 1973 fundados en que la oftalmopatía podía ser producida por una reacción autoinmunitaria en el músculo orbital, en la que pueden estar implicados linfocitos

sensibilizados y sensibles a la radiación, recomendaron la radiación orbital realizada con rayos X de alto voltaje y perfectamente colimados generados por un acelerador lineal. El borde anterior del campo de tratamiento es justamente posterior a la comisura lateral de cada ojo, mientras que el borde posterior se encuentra exactamente antes de la silla turca, y el borde inferior por encima del antro maxilar. En total se aplica una dosis de 2.000 rads en 10 fracciones en un espacio de dos semanas. Los resultados han sido buenos sobre todo en los afectos de neuropatía óptica; los pacientes con enfermedad crónica y los que padecían disfunción muscular extraocular alcanzaron pobres resultados. No se ha informado del empeoramiento a causa del tratamiento. En los niños hacia cuya cabeza se dirigió la radiación; se ha descubierto un creciente número de tumores glandulares tiroideos y salivales (Hazaen y cols, 1966); en los adultos tratados con esta terapia no se informó de ningún caso.

#### DESCOMPRESION ORBITAL.-

Este tipo de cirugía se remonta a 1920 cuando Moore operó con éxito un ojo exoftálmico mediante la extirpación de la grasa orbital, a través de una incisión en el fornix inferior de la conjuntiva.

Más tarde en 1930, Hirsh y Urbanek aumentaron el volumen de la órbita, al extirpar el techo del seno maxilar.

En 1931, Naffziger describió la extirpación del techo orbital mediante craneotomía transfrontal.

Así sucesivamente una serie de autores fueron describiendo técnicas ~~unas veces nuevas~~ y otras modificaciones de las ya ante-

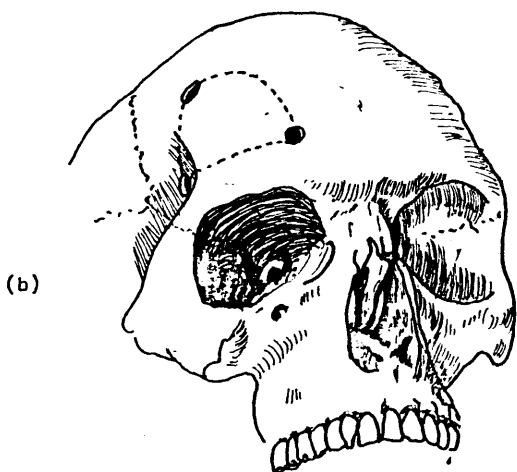
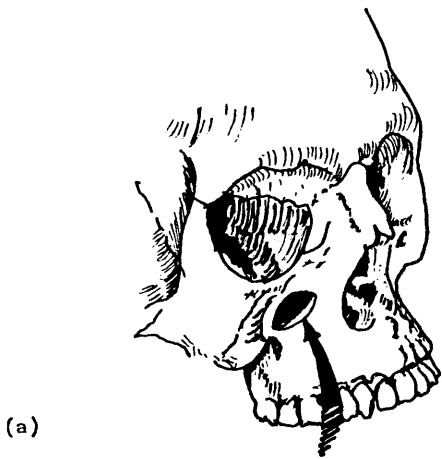
riormente realizadas.

Actualmente las más utilizadas son la vía transantral y la transfrontal para extirpación del hueso orbital, tal y como se ilustra en la figura de la siguiente página.

Cuanto más amplia sea la extirpación del hueso orbital tanto mejores son los resultados. No se puede esperar en que ninguna operación logre corregir la disfunción muscular extraocular y, de hecho, utilizando el procedimiento transantral, alrededor del 30% de los pacientes que no tenían diplopia preoperatoria, la presentaron con posterioridad. Tanto la agudeza visual como el campo visual mejoraron o fueron restaurados por completo en todos los pacientes.

El procedimiento transantral requiere menos días de hospitalización pero está contraindicado en presencia de sinusitis.

El procedimiento transfrontal ofrece la ventaja de permitir una detallada exploración de la órbita y normalmente no induce diplopia. Los resultados estéticos son satisfactorios en ambos casos.



Via operatoria y zona de extirpacion osea en la descompresion orbital transantral (a) y transfrontal (b).

#### CIRUGIA MUSCULAR EXTRAOCULAR.-

Los resultados de este tipo de cirugía corren paralelos con el número de músculos afectados y con la gravedad de la lesión.

Los músculos del recto inferior son los afectados con mayor frecuencia seguidos por los músculos medios y por los músculos superiores en tercer lugar; los rectos laterales rara vez se ven afectados.

Si se pensase en la posibilidad de una descompresión orbital, esta debe preceder siempre a la cirugía muscular ocular, porque, de otro modo, incluso un procedimiento cuidadoso y con éxito de resección muscular puede permitir una mayor exposición corneal.

#### CIRUGIA DEL PÁRPADO.-

La realización de la corrección quirúrgica de la retracción palpebral puede ser considerada si la retracción persiste cuando el paciente es eutiroides y si es una fuente de preocupación estética o de problemas de exposición. Grados menores de retracción palpebral superior pueden ser corregidos, a veces, mediante el corte del músculo de Muller. Cuando se le incide, el párpado superior descenderá varios milímetros. El grado de descenso del párpado puede ser controlado de algún modo mediante la modificación de la extensión de la incisión.

Ultimamente se pueden conseguir resultados más predecibles seccionando el tendón del elevador palpebral superior, y alargando el tendón mediante inserción de injerto escleral (Stephenson 1975; Waller, 1978 ).

Es importante la colaboración entre el endocrinólogo, cirujano oftalmológico y el oftalmólogo para el correcto tratamiento de

estos pacientes afectados con una oftalmopatía grave, ya que, en muchos de los casos la rehabilitación puede exigir un diagnóstico y corrección de la disfunción tiroidea, descompresión orbital, seguida de cirugía muscular extraocular, y un procedimiento de descenso del párpado, para de esta forma obtener los mejores resultados estéticos.

OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA OFTALMOPATIA BASEDOWIANA

<u>INDICACION</u>	<u>OPCIONES DE TRATAMIENTO</u>
Retraso y retracción palpebral en conjunción con hipertiroidismo.	Corrección del hipertiroidismo. Hacer que el paciente eleve la cama; diuréticos.
Párpados cerrados normalmente, pero con sensación de presencia arenosa.	Colirio de metilcelulosa al 1% según se necesite.
Cubrimiento imperfecto del globo debido a retracción palpebral, con proptosis relativamente ligera.	Sección del músculo de Muller, inserción de injerto escleral en los párpados, tarsorrafia.
Cubrimiento imperfecto del globo debido a proptosis grave.	Descompresión orbital. Esteroides sistémicos o retrobulbares; terapia con rayos X de alto voltaje.
Graves cambios inflamatorios (quemosis infiltración, dolor)	Esperar remisión o progresión, considerar prismas.
Diplopía intermitente.	Cirugía muscular extraocular, con descompresión preliminar o sin ella.
Diplopía persistente.	Descompresión orbital, terapia, terapia con rayos X de alto voltaje.
Neuropatía optica, ulceración corneal, grave incomodidad ocular, particularmente si no responde a los esteroides.	

C A S O S    C L I N I C O S

Como sería interminable realizar la exposición de 200 Historias Clínicas hemos escogido aquellas más significativas bien por ser la típica historia del enfermo de Basedow, o, por presentar unas características especiales que la diferencian de la clínica normal.

ENFERMEDAD DE BASEDOW CON OPTALMOPLÉGIA:

M.M.V. hembra de 55 años de edad, natural de Haro (Logroño)

Hace poco más de un año, vino a consultar a la cátedra de oftalmología, se le apreció extravismo divergente en ojo derecho, y se le puso tratamiento de Dihidergot y Conductasa. Hace aproximadamente tres meses que nota una cierta propulsión hacia delante del ojo izquierdo, y junto a esto, nerviosismo, temblor, hipersensibilidad al calor; no adelgazamiento ni trastornos intestinales. Con este motivo nos la envían para estudio de función tiroidea. Las investigaciones realizadas hasta la fecha han dado lo siguiente: metabolismo basal: 38%. Captaciones: 27,4 y 66,5. Razón de conversión 84%. T-4: 15, ug%. Índice. 7,6. Anticuerpos negativos. Tras la supresión con tironina, las captaciones saben a 38 y 75%. En la gammagrafía se vé una ligera hiperplasia difusa del tiroides. Rx. de silla turca: normal.

Estudio radiológico de la órbita sin alteraciones significativas.

A. Familiares: no enfermos tiroideos ni neuropáticos.

A. Personales: bronquitis asmática. Colectomía por cálculos biliares a los 49 años.

Historia genital: menarquía a los 16 años. Menopausia a los 49. 3 hijos que vives sanos y 2 abortos.

EXPLORACIÓN CLÍNICA.-

Enferma de constitución normal, de tipo asténico, con discreta obesidad, especialmente marcada en vientre, cadera y nalgas. Aspecto inquieto. Piel fina y ligeramente caliente.

Cráneo normal con cabello normal y bien implantado.

Ojos de mirada brillante y algo inquieta. Retracción de párpado superior especialmente marcada en ojo izquierdo, que parece más propulsada que el derecho.

Signos de Graeffe, Moebius y Joffroy positivos. Ligeramente infiltración de párpados. Estrabismo divergente en el ojo derecho, y movimientos oculares muy anormales en ambos ojos. Ligeramente lagofalmo en ojo izquierdo. Aumento de tensión retroocular en ojo izquierdo, con ligera irritación conjuntival en dicho ojo.

Dentadura con abundantes prótesis. Lengua húmeda con ligero temblor. Cuello, se palpa un tiroides normal. Se ven saltos vasculares en el cuello.

Torax normal con corazón erético.

Manos calientes y ligeramente sudosas, con temblor de dedos que es de muy finas oscilaciones.

Pulso 108.

Abdomen engrasado y flácido. No se palpa hígado ni bazo. Eretismo doloroso de aorta abdominal.

T.A 21/13.

Peso 87 Kg.

Talla 1,59

DIAGNOSTICO DE IMPRESION: enfermedad de Basedow con oftalmoplejía.

Se realizó la sistemática de análisis complementarios que habitualmente solicitamos en nuestro servicio a este tipo de enfermos y el diagnóstico definitivo confirmó la enfermedad Basedowiana.

Se le impuso tratamiento con Neo-Tomizol: 6 comprimidos al día.

El tratamiento para su hipertensión impuesto en cardiología.

Revisión a los dos meses.

Cuando vino a revisión la enferma había mejorado de la sintomatología nerviosa, y prácticamente han desaparecido las palpitaciones y el temblor; continúa la hipersensibilidad al calor e insomnio. Ha engordado bastante. No ha notado mejoría en los síntomas oculares. Se le rebajó la dosis de Neotomizol a 3 diarios y se le puso Diotroxin 1 al día.

En las siguientes revisiones a esta enferma, se fué observando una mejoría de su hipertiroidismo pero no así de su oftalmoplejia.

La última realizada en Marzo de 1978 había tenido una recidiva de su tirototoxicosis con altas cifras de T-4 y T-3 y persistía la paresia del recto superior y oblicuo mayor.

Creemos que debe hacer el tratamiento con radioyodo. Se le prepara para ello con antitiroideos.

Más tarde perdimos a esta enferma por su marcha al extranjero.

COMENTARIOS: seguramente es este, uno de esos casos con un defecto completo en su vigilancia inmunológica y que a pesar del largo tratamiento a que le hemos sometido, una vez que se consiguió el eutiroidismo y mejoría de algunos síntomas oculares, aunque no de la oftalmoplejia, y una vez que estuvo cierto tiempo sin tratamiento recidivó su cuadro tiorotóxico.

No hay duda que se trata de un caso para la terapia con I-131 y cirugía muscular ocular.

ENFERMEDAD DE BASEDOW HIPOTIROIDEA

E.B.B. de 43 años de edad natural de Campillo (Malaga).

Acude a consulta principalmente por presentar exoftalmos bilateral.

La enferma cuenta que hace unos 18 años, empezó a notar hinchazón de extremidades y también de cara y cuerpo; a esta sintomatología se añadía sensación de frialdad, piel áspera e intensa astenia.

Fue diagnosticada de hipotiroidismo, al parecer previa determinación del M.B. Desde esa fecha dice la enferma que está sometida a tratamiento con dos pastillas diarias de Tiroides Leo nº LV; con esta medicación dice la enferma que mejora de los síntomas reseñados aunque también dice que no se ha encontrado bien del todo, que con mucha frecuencia tiene cansancio e hinchazón del cuerpo; nunca a tenido anorexia ni estreñimiento; también desde el principio de su enfermedad, tenía somnolencia que aunque ha mejorado tampoco se ha suprimido nunca; durante el trascurso de estos años ha tenido tres embarazos de los cuales uno terminó en aborto y los otros fueron normales con dos hijos que viven sanos. Así las cosas continuando con su intensa medicación tiroidea nunca interrumpida, empieza hace 10 meses, a notar hemorragia conjuntival en el ojo derecho, con ligeras molestias molestias, y a la vez que el ojo se le propulsa hacia delante; a los pocos meses empieza a notar también propulsión del ojo izquierdo, sin apenas molestias locales. Ha sido tratada con medicaciones tópicas sin resultado, y como el exftalmos sigue progresando es enviada a este Hospital para su estudio.

A. Familiares: sin interes. La enferma dice que en su pueblo hay bastantes casos de bocio.

A, Personales: sin interés.

H. Genital : Menarquia a los 12 años Tipo 3-4/30 normal.

4 embarazos con 3 hijos sanos y 1 aborto.

EXPLORACION CLINICA.

Enferma de constitución normal, de tipo asténico, con aspecto normal salvo el aspecto inquieto que le dá la presencia de exoftalmos bilateral.

Buen estado de nutrición, piel fina y caliente salvo las manos que son frias, sudosas y cianóticas.

Craneo normal, pequeño con cabello muy escaso, fino y de normal implatación.

Coloración pardo-amarillenta de la piel de la cara. Cejas normalmente bien pobladas. Ojos: intenso exoftalmos bilateral, de mirada brillante e inquieta, con intensa hemorragia conjuntival en el ojo derecho; no infintración de párpados; signos de Graefe y de Moebius negativo; signo de Joffroy discretamente positivo; no demasiada resistencia al empujar los globos oculares hacia atrás.

Dentadura normal. Lengua húmeda sin temblor.

Orejas normales con lóbulo pegado.

Cuello: normal. No se palpa tejido tiroidéo.

Torx normal con mamas perfectamente desarrolladas y vello axilar normal. Corazón normal erético.

Extremidades superiores normales con manos frias sudosas y cianóticas, con discretas pero evidentes acropatías.

Pulso 96.

Abdomen: normal, no se palpa hígado ni bazo. Discreto eretis-

mo de aorta abdominal.

Extremidades inferiores en cara anterior de ambas piernas, pero especialmente en la derecha, se vé una formación ovalada de unos 8 cm. de larga, en la que la piel sobresale del contorno y es más seca y áspera dando la impresión de tratarse de mixedema pretibial. Los pies tienen temperatura normal y en ambos empeines existe discreto edema blando que deja fovea.

T.A. 12/8.

Peso: 66,400 kg. (Cuando lleva un mes sin medicación tiroidea sube a 69, 900 Kg.).

DIAGNÓSTICO DE IMPRESION, Hipotiroidismo con mixedema pretibial, exoftalmos bilateral y acropaquias.

A la vista de este cuadro realmente extraño ( esta historia data del año 1951 cuando aún no estaba descrito el Basedow hipotiroidico) se decidió dejar a la enferma sin medicación tiroidea y realizar estudio completo de su función tiroidea; informe oftalmológico, carotinemia, radio de craneo e informe de piel, todos estos datos confirmaron la primera impresión clínica, esto es, la enferma padecía una hipofunción tiroidea, la biopsia de piel confirmó el mixedema pretibial y existía una propulsión de los globos oculares.

Fue tratada con hormona tiroidea con mejoría evidente de su estado general, pero tanto el mixedema pretibial como las acropaquias, continúan igual.

En marzo de 1972 se realizó determinación LATS en el Instituto de investigaciones biológicas ( Dtra Morreal), no siendo posible su valoración ya que la determinación del PBI- 127 dió la cifra de 1,3 gammas y con esta cifra no se puede determinar el

LATS puesto que habrá hipersecreción de TSH que se valora igual que el LATS.

En marzo de 1973 se volvió a determinar el LATS por bioensayo que dió un resultado negativo.

El informe en aquella época se dió a la sala es el siguiente (resumido: es difícil interpretar la historia de esta enferma ya que habiendo sido diagnosticada de hipotiroidismo hace 18 años y sometida a una dosis alta de hormonas tiroideas, no se ha puesto bien de tofa su sintomatología; extrañamente también con este síndrome hipotiroideo tiene 3 embarazos normales y en ningún momento, ni siquiera antes de iniciar la medicación ha tenido trastornos menstruales, también extrañamente no ha tenido nunca anorexia ni estreñimiento. También de manera extraña, y esto sí es evidente, desde hace 10 meses tiene un exoftalmos bilateral. El exoftalmos es raro en el hipotiroidismo, aunque no excepcional; pero suele ser un exoftalmos tranquilo, y esta enferma tiene un exoftalmos inquieto que recuerda mucho al de Basedow, y por otra parte la enferma tiene taquicardia y eretismo cardíaco y vascular.

La enferma viene a revisión periódicamente para controlar su estado de función tiroidea y a la vista de los descubrimientos posteriores acerca de la etiopatogenia de la enfermedad de Basedow se la diagnosticó de ENFERMEDAD DE BASEDOW HIPOTIROIDEA.

COMENTARIOS.— Hoy día sabemos que en una misma persona puede coexistir y actuar sobre la glándula tiroides; los anticuerpos estimulantes del tiroides propios de la enfermedad de Basedow y los anticuerpos supresores que son típicos de la tiroiditis de Hashimoto.

Por lo tanto la aparente paradoja de esta enferma puede ser

explicada mediante la posibilidad de que en la glandula tiroidea de esta paciente existió primeramente un proceso autoinmunitario (Hashimoto) que produjo una destrucción celular que más tarde limitó la expresión del cuadro florido de una tirotoxicosis provocada por el otro proceso autoinmunitario que puede asentar en el tiroides pero que al revés del primero es estimulante (E. de Basedow) pero lo que no pudo limitar es la expresión de los demás síntomas típicos de la enfermedad Basedowiana (exoftalmos, acropaquias, mizedema pretibial).

Sin embargo y en relación con los anticuerpos antitiroideos descritos anteriormente, existe últimamente un acuerdo general en el sentido de que no son patogénicos, si no simplemente indicativos de una enfermedad tiroidea autoinmune subyacente. Queda sin decidir que nivel de estos anticuerpos se debe tomar en la enfermedad de Basedow como diagnóstico de la existencia de una enfermedad de Hashimoto; se acepta, como anteriormente se dijo, que los dos estados pueden aparecer simultaneamente y es posible que, en la mayoría de los pacientes con la enfermedad de Basedow se produzcan un desarrollo concomitante.

#### ENFERMEDAD DE BASEDOW, HASHITOXICOSIS?

I.R.S. de 34 años de edad natural de Elechosa de los Montes Badajoz)

Desde hace aproximadamente 3 meses nota la existencia de un abultamiento en la cara anterior del cuello; este abultamiento le produce dificultad en la deglución. Desde el punto de vista general, ha adelgazado, está más nerviosa, con sensación de calor, palpitaciones y temblor a veces, astenia y le han dicho que se le han puesto

los ojos saltones; No alteraciones de ritmo intestinal ni menstrual. Por tener disnea de esfuerzo consultó con el cardiólogo que le diagnostica de lesión cardíaca y le pone tratamiento con digoxina, sin que la enferma haya encontrado mejoría en el tratamiento. En el pasado mes de Marzo se le han practicado pruebas tiroideas: captaciones: 15 43%, PBI- 127: 11,6 mcg. T-3 Ria: 284 ngs%.

T-4 Ria : 6,1 mcg% . TSH: 0,05 ng/ml. Gammagrafia: se vé en lóbulo izquierdo del tiroides una zona redondeada hipercaptadora que inhibe la función del resto de ese lóbulo y del lobulo derecho.

A. Familiares: No antecedentes tiroideos. En su pueblo hay bocio, un hermano diabético.

A. Personales: Sin interés.

H. Genital: Menarquía a los 13 años. Tipo 4/25. Un solo embarazo. No abortos.

#### EXPLORACION CLINICA.

Enferma de constitución normal, de tipo asténico, con buen estado de nutrición, piel fina de normal temperatura y aspecto ligeramente inquieto.

Cráneo normal.

Ojos de mirada inquieta con evidente retracción espasmódica de párpados superiores sin signos oculares. Dentadura normal. Lengua sin temblor.

Cuello: se palpa hipertrofia armónica de tiroides, de consistencia firme y más pronunciada en el lóbulo derecho. Se palpa, pero no se ausculta, latido en las tiroides. No se palpan adenopatias. Perímetro del cuello 33cm.

Torax normal. Corazón erético.

Manos frías con finísimo temblor de dedos,

Pulso 120.

T.A.: 12/7.

DIAGNOSTICO DE IMPRESION: Adenoma tóxico de tiroides.

Sistemáticos normales. T/3 Ria: 259 ng.% . T-4 Ria: 8,9 mcg.

TSH: 0,75 ng/ml. Gammagrafia: se vé un tiroides normal con normal distribución del isótopo ( no se ha hecho estimulación con TSH ).

Comparando la gammagrafia actual con la anterior, que era absolutamente típica de un adenoma tóxico con el lóbulo izquierdo del tiroides que inhibía casi por completo la función del resto del tejido, se puede pensar que se trata de una evolución espontanea favorable del adenoma tóxico. También las cifras de hormonemia están bastante más bajas que en marzo pasado.

En una exploración efectuada dos meses más tarde, sorprendentemente encontramos lo siguiente: aspecto inquieto, piel caliente. Ojos: continua la retracción espasmódica de párpados superiores sin signos oculares. Cuello: se sigue palpando la hipertrofia tiroidea un poco más acentuada en el lóbulo derecho. Se palpa y ausculta latido en el tiroides. T-3 Ria : 320 ng/100. T-4 Ria : 16. mcg/100. TSH: 0,43 ng/ml. Gammagrafia: sorprendentemente encontramos un tiroides aumentado de volumen a espensas de los dos lóbulos pero siendo mayor y con más captación el lóbulo derecho ( que es el que estaba suprimido en la gammagrafia que se efectuó en el pasado mes de marzo ).

Actualmente no podemos pensar ya en que el adenoma tóxico ha evolucionado espontaneamente y favorablemente, ya que en la actua-

lidad la enferma está hipertiroidea y por tanto, esto no puede ser la evolución de un adenoma tóxico. Se piden anticuerpos antitiroideos. Anticuerpos antimicrosomas: positivos al 1/6.400. Anticuerpos antitiroglobulina: Positivos al 1/6.000.

La positividad de los anticuerpos elimina el diagnóstico de adenoma tóxico; seguramente se trata de una enfermedad de Basedow, aunque también pudiera ser una Hashitoxicosis, ya que la positividad de los anticuerpos es bastante alta y además esto podría explicar las irregularidades de las gammagrafías.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO: Enfermedad de Basedow (¿Hashitoxicosis?)  
Se le puso tratamiento con antitiroideos con posteriores revisiones periódicas y en la actualidad se encuentra libre de síntomas.

#### COMENTARIOS.

Se ha reproducido íntegramente la historia clínica con los comentarios que en aquel entonces se hicieron, ya que se trata de un interesantísimo caso que también como uno de los esfuerzos anteriormente (Basedow hipotiroideo), fueron similares y casi coincidentes con algunos expuestos en la literatura médica endocrinológica mundial, como verdaderas novedades clínicas.

Vuelvo a repetir, que se cree que la aparición de la enfermedad de Basedow y de hashimoto en el mismo paciente con el transcurso del tiempo representa algo más que una simple coincidencia.

La incidencia de la enfermedad Hashimoto, que se presenta como hipertiroidismo, es desconocida, puesto que la mayor parte de las grandes series han sido retrospectivas (McConahey y Woolner, 1971).

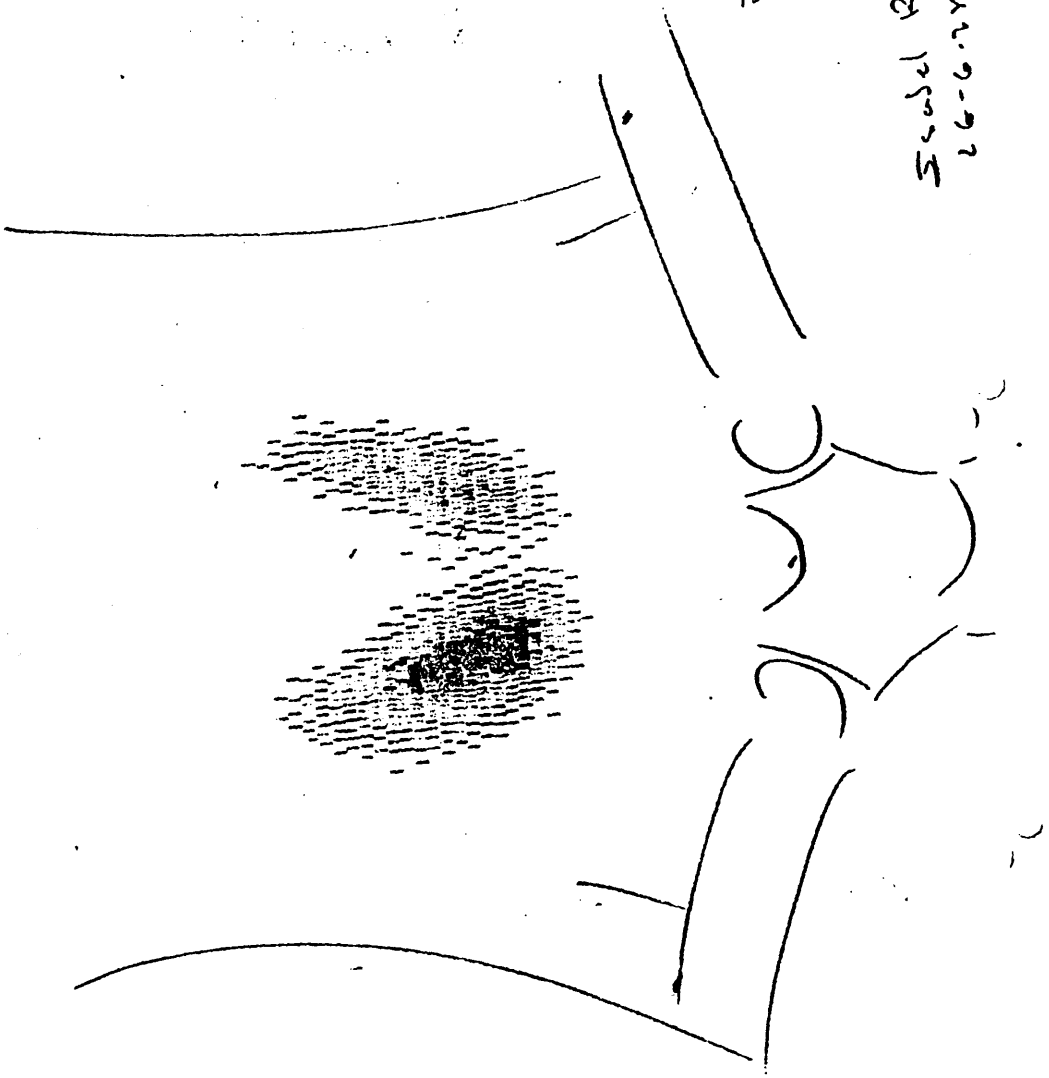
Sin embargo, en un estudio retrospectivo-prospéctico combinado, 8 de 217 pacientes (3,7%) con tiroiditis de Hashimoto, fueron

considerados como hipertiroideos ( Fisher y Cools, 1975).

Debe ser este uno de los casos a considerar cuando el desarrollo y el conocimiento de los procesos autoinmunitarios sea más profundo.

162

Escobal Rodriguez  
26-6-22 Y. H.



163

Ssabal Ruthen's  
19.4.74



CLINICA DE MEDICINA NUCLEAR Y RADIOLOGIA

Dr. JUAN GOMEZ LOPEZ  
Dr. ROGELIO H. MADARIAGA  
Dr. JOSE LUIS R. PIQUERAS

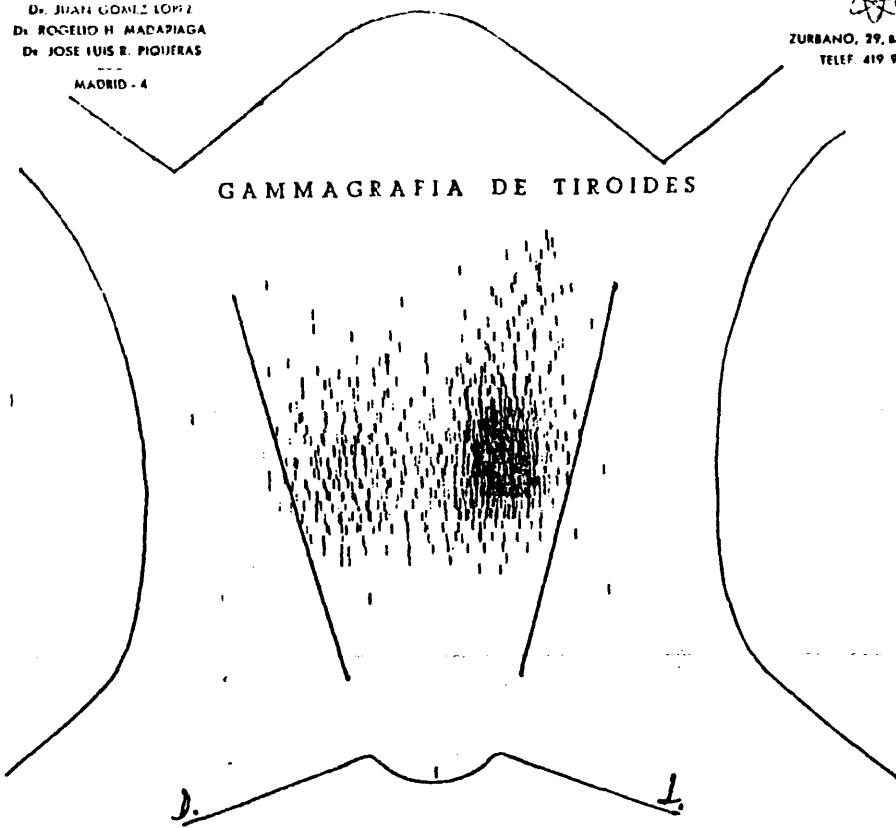
MADRID - 4



163/21

ZURBANO, 29, BAJO IZODA  
TELEF. 419 98 72

GAMMAGRAFIA DE TIROIDES



Nombre: D<sup>a</sup>. ISABEL RODRIGUEZ SANCHEZ  
Remite Dr.<sup>a</sup> Gómez Obregón  
Fecha: 7.III.78

ENFERMEDADES DE BASEDOW DE FORMA PREFERENTEMENTE CIRCULATORIA

A. C. B. de 36 años de edad, natural de Madrid.

Enferma ingresada en urgencias por haber presentado accesos repetidos de taquicardia paroxística. Dice la enferma que desde hace unos meses, antes de este cuadro venía observando nerviosismo y adelgazamiento, y que el cuadro de taquicardia paroxística, se produjo a continuación de un gran disgusto. No tenía palpitaciones, ni temblor; de siempre ha sido calurosa; no trastornos de tipo intestinal ni menstrual, ni insomnio, ni astenia. Cuando ingresó en el servicio de urgencia se le encontró una T. A. : de 165/95, una temperatura de 37,9, hepatomegalia de 3-4 traveses de dedo y una gran taquicardia sinusal. Todos estos datos, fueron confirmados en la sala y se le puso tratamiento con Neotomizol (6), un diurético, Potasio y Sumial. Con este tratamiento la enferma está mejorando de todos sus síntomas y no ha vuelto a tener taquicardia paroxística.

A. Familiares: no enfermos tiroideos ni neuropáticos.

No diabéticos.

A. Personales: a los 10 años, adenopatía inguinal supurada.

H. Genital: menarquía a los 11 años. Tipo 3/28. Dos embarazos con dos hijos sanos. No macrosomía.

EXPLORACION CLINICA.-

Enferma de constitución normal de tipo asténico con buen estado de nutrición, piel caliente y sudosa y aspecto inquieto.

Craneo normal.

Ojos normales sin exoftalmos, con signo de Moebius positivo y los de

mas negativos. Dentadura con muchas faltas y prótesis. Lengua con temblor. Cuello: se ven saltos vasculares. Se palpa ligera hipertrofia blanda y armónica del tiroides. Se palpa y ausculta latido en el tiroides, no soplo. En cadena yugular izquierda, se palpan adenopatias de tamaño algo inferior a garbanzos.

Torax normal. Corazón erético.

Manos ligeramente calientes con muy ligero temblor de dedos.

Pulso: 96

T. A: 12/8

DIAGNOSTICO DE IMPRESION.- Enfermedad de Basedow.

Se pidieron pruebas de función tiroides.

T-3 Ría: 577 ng/100 ml. T-4 Ría: más de 20 mcg/100 ml. TSH: 1,03 ng/ml

Gammagrafía: muestra la imagen de un tiroides de gran tamaño con distribución homogénea del material radiactivo.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO: E. de Basedow.

Se impuso tratamiento con antitiroideos y fué dada de alta en la sala. Esta enferma fué vista en revisión dos meses más tarde, había mejorado de todos sus síntomas, no ha vuelto a tener accesos de palpitaciones y cree que ha engordado.

Posteriores revisiones han confirmado la mejoría de su cuadro circulatorio, y por último se la dió el alta por curación.

COMENTARIOS.-

Puede ser este uno de los casos con sintomatología preferente circulatoria ya que hasta el momento de su crisis de taquicardia paroxística no había consultado nunca, soportando perfectamente el resto de sus síntomas. Llama la atención la buena respuesta de estos casos al trata-

miento con antitiroideos y la falta de respuesta cuando estos enfermos son tratados con cardiopatas.

Quizás pueda pensarse que se trata de un caso en que el defecto en la vigilancia inmunológica es incompleto y al tratar a estos enfermos durante cierto tiempo con antitiroideos se produce una remisión de su cuadro.

ENFERMEDAD DE BASEDOW CON OFTALMOPLIEJIA MALIGNA

E.B.G. de 52 años de edad, natural de Puerto de Santa Cruz (Caceres)

Hace un año comenzó con un cuadro nervioso, astenia, sudoración, anorexia, irritabilidad que ha ido progresando en intensidad, no diarrea ni palpitaciones. Hace unos seis meses le han notado aumento del tamaño del cuello que también le ha ido progresando lentamente. Hace unos tres meses notó un dolor violento en globo ocular izquierdo que le despertó durante la noche, notándose al día siguiente abombamiento de dicho globo ocular, consultó con el oftalmólogo que no le dió importancia; paulativamente le ha ido aumentando de tamaño y de dolor, así como el globo ocular del lado derecho. Hace nueve días, volvió a tener otro dolor violento nocturno en globo ocular izquierdo y al día siguiente lo tenía más abultado. Desde hace quince días tiene que taparse un ojo porque ve doble.

En este año ha perdido unos diez Kgr. de peso. Tolera perfectamente el frío y tiene una sudoración muy profusa.

A. Familiares: no bocios ni diabéticos.

A. Personales: Sarampion de pequeño.

EXPLORACION CLINICA.-

Enfermo en regular estado de nutrición, buen color de piel y mucosas.

Ojos: Exoftalmos bilateral, irritación conjuntival bilateral más llama-

tiva en ojo izquierdo. Signos oculares de hiperfunción positivos.

Parálisis del 6º dcho. Lagofthalmos izquierdo.

Boca: mal cuidada, faltan piezas, lengua de motilidad normal.

Cuello: se palpa tiroides muy aumentado de tamaño, con caracter difuso consistencia blanda, soplo intenso a nivel de tiroides y thrill.

Torax: respiratorio normal, corazón normal.

Abdomen: no se palpa hígado ni bazo.

Extremidades superiores: miembros sudorosos con temblor de finas oscilaciones en dedos.

Pulso 84, rítmico.

DIAGNOSTICO DE IMPRESION: Enfermedad de Basedow con Oftalmoplejia maligna.

Se le hizo la sistemática de peticiones que acostumbramos a realizar a este tipo de enfermos, que vinieron a confirmar todas ellas el diagnóstico definitivo de Enfermedad de Basedow.

Un mes más tarde de haber sido visto en consulta, se le ingresó en oftalmología para tratar su exoftalmos, cosa que se hizo con oclusión de ambos ojos, pomada antibiotica en los mismos, y dosis de 100 mgr. de Prednisona a días alternos. El enfermo nota muchas menos molestias oculares, pero hemos pedido nueva consulta al servicio de oftalmología para valorar posible tarsorrafia.

Poco más tarde se realizó tarsorrafia de ojo izquierdo, que era el que tenía peor.

Dos meses más tarde fué dado de alta con evidente mejoría de su oftalmopatía y de la tirotoxicosis, se le rebajó la dosis de antitiroideos.

Seis meses más tarde fué hospitalizado en el Servicio de Oftalmología porque, repentinamente, empeoró muchísimo su exoftalmos, con que-

mosis y gran lagofthalmos; en dicho servicio le han tratado y no se ha podido conseguir ninguna mejoría y el enfermo ha quedado practicamente ciego.

Desde aquella fecha ha venido a revisiones periódicas y en la última de ellas se considera la posibilidad por parte de los oftalmólogos de realizarle una queratoprótesis.

COMENTARIOS: Nos recuerda esta historia una de las descritas por Basedow en la que el enfermo se dedicaba al contrabando como profesión y al final igual que este y después de muchos sufrimientos quedó también ciego. Han transcurrido muchos años desde aquel primer relato de Basedow y la verdad es que poco se ha progresado en el tratamiento de descompresión de la oftalmopatía maligna a pesar de los métodos quirúrgicos, la corticoterapia y la cirugía muscular, pues cuando de verdad estamos ante una oftalmopatía maligna seguimos sintiéndonos un tanto impotentes para paliar ya que no para curar el cuadro.

ENFERMEDAD DE BASEDOW DE FORMA DIGESTIVA

E.A.S. de 57 años de edad, natural de Salamanca.

Hace aproximadamente 14 años y coincidiendo con una operación de ulcus duodenal, es diagnosticado de hipertiroidismo; el enfermo siempre había tenido caracter nervioso, quizás más por entonces y sus familiares le habían dicho que se le habían puesto los ojos saltones; el diagnóstico de hipertiroidismo fué realizado por la existencia de un metabolismo basal de + 50; a su sintomatología de nerviosismo se añadían frecuentes diarreas. Entonces fué puesto tratamiento con Metiltiuracilo, dos comprimidos diarios, mejorando mucho, desapareciendo los síntomas y engordando unos 14 Kgr.; a los pocos meses yá sin síntomas abandona el tratamiento.

Hace 4 o 5 años al parecer empieza otra vez con sintomatología análoga a la primera, sin que le tratasen con antitiroideos; desde hace dos meses se exacerba toda su sintomatología de nerviosismo, palpitaciones, temblor, adelgazamiento e intensas diarreas que en el de Enero pasado se acompañaron también de vómitos, teniendo que ser ingresado en estado de deshidratación en un servicio de Urgencia del SOE.

En la actualidad se queja de nerviosismo, palpitaciones, temblor y hace dos o tres deposiciones diarias e intensa astenia.

A. Familiares: no enfermos de tiroides

A. Personales: Hepatitis hace 10 años. No diabéticos  
Ulcer duodenal operado.

#### EXPLORACION CLINICA.-

Enfermo de constitución normal, de tipo asténico, con intensísimo grado de desnutrición y aspecto inquieto.

Craneo de configuración normal, con cabello escaso de normal implantación. Piel fina y ligeramente sudosa.

Ojos con gran abertura palpebral, discreto exoftalmos bilateral más marcado en ojo izquierdo; no resistencia al apretar los ojos, ni signos oculares, ni infiltraciones de párpados; en ambas corneas, se observa anillo externo, delgado y grisáceo que parece corresponder a arco senil. Ligerero enrojecimiento de conjuntivas.

Boca: dentadura con prótesis total. Lengua húmeda con temblor.

Cuello: se palpa hipertrofia difusa del tiroides, más marcada en el lóbulo derecho, con superficie ligeramente irregular; la palpación está dificultada porque casi todo el tejido tiroideo se oculta detrás del mango del esternón; se vé y se ausculta latido en el tiroides.

Torax muy asténico con escaso vello; intenso eretismo cardíaco.

Extremidades superiores muy delgadas, con manos calientes y temblor

fino de dedos.

Pulso 120.

Abdomen escavado con cicatriz media supraumbilical y con intenso eretismo de la aorta abdominal

DIAGNOSTICO DE IMPRESION: Enfermedad de Basedow con intenso adelgazamiento y sintomatología preferentemente intestinal.

Se solicitaron las pruebas de costumbre y el resultado de las mismas vino a confirmar el diagnóstico de Enfermedad de Basedow.

Se propone tratamiento con antitiroideos para que en el momento en que se encuentre en situación de eutiroidismo administrarle una dosis curativa de radioyodo.

Este enfermo necesitó de dos dosis de radioyodo para curar definitivamente su hipertiroidismo.

Ha sido visto periódicamente habiendo sido dado de alta hace ya seis años, encontrándose perfectamente en el momento del alta; se le sugirió que viniese a revisiones anuales, por la posible presentación de un hipotiroidismo posradioyodo, pero no ha vuelto.

#### COMENTARIOS.

Llama la atención de este enfermo, la sintomatología preferentemente digestiva, que podría hacer pensar en un proceso de esta índole y no es un hipertiroidismo ya que el intenso adelgazamiento que lo acompañaba podría ser consecuencia de las frecuentes diarreas y vómitos. La desaparición total de la sintomatología con la terapia, primero de antitiroideos y después con radioyodo.

#### ENFERMEDAD DE BASEDOW DE FORMA MIASTENICA

M.H.G. de 17 años de edad natural de Aravaca (Madrid)

Desde hace más de un año nota cansancio de pernas al andar o permanecer en pié; este cansancio se acompaña de la aparición de unas man-

chas violáceas por encima de los tobillos. Nos la envían a consulta porque su médico le ha apreciado que tiene bocio, taquicardia y taquipsiquia.

En el interrogatorio dirigido no aparece ningún síntoma claro de hiperfunción tiroidea, no ha adelgazado, no tiene hipersensibilidad al calor, ni trastornos menstruales ni intestinales, duerme bien y no tiene palpitaciones ni temblor.

A. Familiares: no antecedentes tiroideos ni neuropáticos no diabéticos.

A. Personales: sin interés.

H. Genital: menarquía a los 13, tipo 4/30, normal.

#### EXPLORACION CLINICA.-

Enferma de constitución normal de tipo asténico, con buen estado de nutrición, piel fina fina y ligeramente caliente, y aspecto normal quizás ligeramente inquieto.

Craneo normal con cabello abundante y fino y de normal implantación. Ojos con discretísima propulsión (siempre los ha tenido así), con signo de Joffroy positivo, los demás negativos. Lengua húmeda sin temblor.

Cuello: se palpa un tiroides ligerísimamente aumentado de tamaño, de consistencia normal y superficie lisa. Se ausculta latido en el tiroides. Torax normal. Corazón erético.

Manos: muy legeramente calientes y sudosas, con apenas perceptible temblor fino de dedos. Pulso 120.

Ligero eretismo de aorta abdominal.

#### DIAGNOSTICO DE IMPRESION: Enfermedad de Basedow ?.

Se realizaron las pruebas acostumbradas y a pesar de nuestras dudas, es evidente que la enferma tiene un Basedow, pudiendo diagnosticarse como una forma monosintomática, ya que su sintomatología prácticamen-

te se reduce a la astenia muscular.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO: Enfermedad de Basedow de forma miasténica.

Puesto tratamiento con antitiroideos es vista en consulta dos meses más tarde con evidente mejoría de su astenia muscular.

Continuó viniendo a revisión durante un año, hasta que en el mes de Octubre de 1975 fué dada de alta tras haberle hecho un test de Alexander que parecía demostrar que el Basedow de la enferma estaba curado.

En Marzo de 1977 acudió a consulta porque desde hacía un mes notaba nerviosismo, palpitaciones temblor, ojos como de asustada y aumento del volumen del tiroides; ahora no tiene astenia.

En la exploración destacaba una gran hipertrofia armónica y ligeramente consistente del tiroides.

Dada la edad de la enferma se la volvió a someter a terapia con antitiroideos volviendo a remitir el cuadro de tirotoxicosis.

COMENTARIOS.-

Es de resaltar en este caso dos aspectos: el primero de ellos el inicio de la enfermedad con una posterior curación demostrada por la recuperación del eje Hipófisis-Tiroides, y el segundo el reinicio de la enfermedad, dos años más tarde, esta segunda vez con sintomatología ya florida y que a pesar de que ha vuelto a ser dada de alta con un aparente estado de curación, mucho nos tememos que esta enferma volverá a pasar por consulta con una nueva recidiva. Dada la edad de la enferma creemos que lo más aconsejable, si esto último sucediese, es volver a instaurar un nuevo ciclo de antitiroideos, ya que la terapia con radioyodo está contraindicada, y la cirugía debe posponerse hasta el último momento.

ENFERMEDAD DE BASEDOW Y TURNER

M.C.G. de 26 años de edad, natural de Pancorbo (Burgos)

Nacida de parto prematuro, de 8 meses, siendo muy pequeña al nacer.

No se crió muy bien por dificultades para mamar y escaso apetito. Dentición, marcha y palabra ligeramente retrasadas; los dientes eran normales, no con caries, y la segunda dentición también fué retrasada. No extreñimiento, ni hipersensibilidad al frío, ni somnolencia; en cambio sí tenía una piel seca y como escamas, y su inteligencia era retrasada, aprendiendo con dificultad las cosas en colegio. Ha tenido el sarampión y frecuentes amigdalitis, siendo amigdalectomizada a los nueve años. A partir de los 6-7 años de edad, la madre se dá cuenta de que la niña crece muy poco, continuando así hasta la actualidad; por otra parte tuvo su menarquia a los 15 años, tipo 7-8/30 muy abundante. Desde hace unos años, comienza con irregularidades menstruales frecuentes baches de 2-3 meses, y desde hace 4 años está amenorreica.

Con este cuadro de falta de desarrollo, y alguna sintomatología que pueda recordar al hipotiroidismo, en Junio pasado se inicia la aparición de nerviosismo, palpitaciones y temblor a veces, adelgazamiento entre otras cosas porque perdió el apetito, hipersensibilidad al calor, aparición de abultamiento en cuello, y protusión de ambos globos oculares.

Ha notado caída de cabello, y ha tenido muy escaso brote de vello axilar y pubiano.

A. Familiares: no bocios. madre de estatura baja, pero los hermanos son de estatura normal.

A. Personales: la reseñada en la anamnesis. Durante muchos años ha tenido incontinencia de heces y orina

EXPLORACION CLINICA.-

Organismo con evidente y profundo retraso de la talla, y proporciones infantiles. Piel fina y de normal temperatura.

Craneo braquicéfalo, con normal implantación del cabello.

Cejas depiladas, donde parece observarse que las colas están menos pobladas.

Nariz no muy desarrollada.

Ojos de mirada ligeramente inquieta, con discreta infiltración de párpados. Ligerísimo exoftalmos, con signos oculares negativos.

Lengua húmeda con ligero temblor.

Cuello: Se palpa hipertrofia blanda, lisa y armónica del tiroides. Se ausculta ligero latido en bocio, especialmente en lóbulo izquierdo.

Torax: ancho con mamas perfectamente desarrolladas en sus dos elementos.

Vello axilar apenas iniciado. Corazón erético.

Extremidades superiores: manos sudorosas y ligeramente calientes sin temblor. Pulso 84.

Abdomen; no se palpa hígado ni bazo; vello puviano escaso.

Extremidades inferiores: las piernas con piel seca y ligeramente asperas.

Existe una ligera ensilladura lumbar que junto a la cortedad de las extremidades recuerda vivamente a la acondroplasia.

Peso: 38,7 Kgrs. (que corresponde a 13 años y 4 meses.)

Talla: 1, 302 Mts. (que corresponde a 9 años y 10 meses).

Pubis- suelo 58 cm.

Pubis- cabeza 72 cm.

Braza: 1,22 mts. .

Cociente : PC/PS : 1,24 ( que corresponde a los 4 años)

DIAGNOSTICO DE IMPRESION: Enanismo, posiblemente acondroplásico.

Enfermedad de Basedow. Amenorrea secundaria.

Analítica : Sistemático de sangre y orina normales. Curva de glucemia: 79-106-93-94-85 con umbral negativo. Captaciones: 79 y 38,2 % Razón de conversión: el 90% . Fbi- 127: 9ug %. T-3 : 40%; T-4: 15,5 Ugr%. Índice: 6,20. Gammagrafia: se vé un tiroides ligeramente aumentado de tamaño, con distribución ligeramente irregular del isótopo, especialmente en el lóbulo derecho.

Informe ginecológico: bulva atrófica que podría equipararse a una senilidad muy avanzada; algunas zonas de labios muestran estadios iniciales de craurosis; vagina corta y lisa sin apenas secreciones; utero atrófico, duro, piriforme, con marcada siliotroposición; imposible reconocer anejos; colpocitologicamente se observa un frotis atrófico, del tipo posmenopáusic.

STH: basales: 1,20 y 1,05 EGRE/ML, que tras el estímulo del glucagón sube hasta 30 Ngr/ML.

Rx. De craneo normal. Rx. de torax se vé doble costilla cervical; en la Rh. de región lumbosacra aparece una marcada ensilladura lumbar; en la Rx. de columna parece apreciarse una osteoporosis; LH: 45 MLU/ML, (normal entre 5 y 15); FSH: MLU/ML (normal de 5 a 20).

Informe de traumatología: clinica irradiológicamente no presenta sintomatología de columna lumbar.

Informe Psiquiatrico: alteración depresiva angustiosa secundaria a su enanismo. Inteligencia normal- inferior.

Informe oftalmológico: ametropía. Extrechamiento concéntrico del

campo visual con angiomas que revelan solo una discreta atrofia del neuroepitelio, hallazgos poco concluyentes para precisar una conclusión neurooftalmológica. El informe radiológico descarta la posibilidad de acondroplasia. Ausencia de apofisis estiloides del cúbito mano derecha.

En vista de la normalidad de las pruebas se solicita cariotipo. Es evidente que tiene un hipertiroidismo del tipo Basedowiano del cual empezamos a tratar con antitiroideos Neo-Tomizol 6 al día.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO: Enfermedad de Basedow. Insuficiencia ovárica primaria. Enanismo (Turner?).

Tres meses más tarde recibimos el resultado del cariotipo que es 45(XO). Por tanto se trata de un Turner que justifica el enanismo, las malformaciones congénicas esqueléticas, la discreta oligofrenia y la atrofia gonadal; es curioso el hecho de que a pesar de ser XO la enferma haya tenido una pubertad con ciclos menstruales normales durante unos pocos años.

La enferma a continuado con revisiones periódicas hasta la curación de su Basedow y más tarde como nos dijo que se iba a casar se le advirtió de que no podría tener hijos y se le puso tratamiento con Extrogenos- Progestágenos para provocar una hemorragia artificial que a la enferma le reconfortaba mucho desde el punto de vista psicológico y al mismo tiempo producía una turgencia en genitales externos necesaria ya que iba a casarse.

COMENTARIOS :

Lo único a resaltar en este caso es la sociación de un síndrome de Turner realmente curioso ya que teniendo una menarquia normal y unos ciclos absolutamente normales termino en una amenorrea lógica

y característica del cuadro. Cabría preguntarse por qué razón esta enferma tuvo sus hemorragias menstruales tratándose de un XO y por qué otra razón dejó de tenerlo, pero no queremos entrar en este tema ya que es otro el que nos ocupa.

El Bsedow de esta enferma no reviste ninguna característica especial, Ha respondido perfectamente al tratamiento con antitiroideos sin que se presentase ninguna recidiva.

ENFERMEDAD DE BASEDOW HIPOTIROIDISMO POSRADIOYODO

C.B.R De 40 años de edad natural de Valladolid.

La historia de la enferma se remonta a unos 5 años en que empezó a tener nerviosismo, sensación de calor, palpitaciones, temblor y protusión de ambos ojos; adelgazamiento de unos 10 Kgr. Durante más de 3 años estuvo realizando tratamiento inespecíficos sin mejoría; continuó adelgazando perdiendo en total 20 Kgr.; hace año y medio fué diagnosticada de hipertiroidismo y tratada con Tirodril(3 al día), Normosedin y Frenormon, sin encontrar mejoría; Hace un año fué tratada con una dosis curativa de Radioyodo (15 Mci) y al mes siguiente con Bromotiren inyectable, Vit. A, sedantes y anabólicos. Hizo el tratamiento durante tres meses notando la desaparición del cuadro de hipertiroidismo y ganando peso. Al segundo mes de este tratamiento aparece en la región tibial de la pierna derecha unas lesiones de tamaño de garbanzos de color rojizo que van aumentando, que se extienden a la pierna izquierda, y que en servicio de Dermatología previa biopsia, ha sido diagnosticada de mixedema pretibial.

En la actualidad la enferma se queja de sensación de frío y de que se hincha especialmente en cara, manos y pies, así como de que su piel se ha hecho más aspérra y se descama con facilidad; gran astenia habiéndose hecho más lenta en sus reacciones, aunque se considera todavía persona nerviosa y no duerme bien, La discreta protusión de globos oculares que tuvo al principio de su enfermedad continua aproximadamente lo mismo. A notado intensa caída del cabello, no de las cejas ni de ninguna otra región. Tiene buen apetito y va ligeramente estreñida como siempre.

A. Familiares: No bociosos ni diabéticos

A. Personales: Poliomielitis a los 7 años habiendo sido operada de bloqueo de tobillo derecho a los 23.

H. Genital: Menarquia a los 13 años tipo 3/28. histerectomía total hace 2 años

#### EXPLORACION CLINICA.

Enferma de aonstitución normal de tipo astenico, con aspecto normal. Craneo normal con con cabello escaso. Ojos: parece existir ligero exoftalmos en ojo derecho y evidente mayor abertura palpebral en dicho ojo con retracción del párpado superior; no hay signos oculares; párpados infiltrados. Dentadura mal conservada y con faltas. Lengua humeda normal. Cejas poco pobladas depiladas y quizás menos pobladas en la cola, dato que no puede asegurarse por la depilación.

Cuello normal con tiroides normal.

Torax normal con mamas bien desarrolladas y vello axilar normal.

Auscultación de corazón normal.

Extremidades superiores gruesas con piel normal; manos calientes sudosas. Todos los dedos de ambas manos están ligeramente incurvados hacia arriba y es indudable la iniciación acropaquias.

T.A. 13/9. P: 51 Kg. Talla 1,47.

Abdomen engrasado con piel normal; no se palpan ni hígado ni bazo. Vello pubiano horizontal.

Extremidades inferiores; en la pierna izquierda en su cara aneroexterna se vé una placa de edema duro que no ha alterado la coloración de la piel, que es muy fria al tacto y de la cual ha caído el

vello. En la pierna derecha en su cara anterior y cerca del tobillo se ven unas formaciones redondeadas de edema duro con coloración rojo-violacea de la piel que la recubre y también inténsamente frías al tacto. Amputación quirúrgica de todos los dedos del pié derecho.

#### DIAGNOSTICO DE IMPRESION.

Enfermedad de Basedow tratada con Radioyodo, en la actualidad en muy discreta hipofunción, mixedema pretibial y acropaquias. Se le realizan determinaciones de T-3, T-4 y TSH que vinieron a confirmar que efectivamente la enferma estaba en situación de hipofunción tiroidea. Se le impuso tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas y a revisiones periódicas

#### COMENTARIOS.

Podemos resaltar en este caso varios aspectos: el 1º que pese a la clara sintomatología que presentaba la enferma tardó 3 años en ser diagnosticada de hipertiroidismo. El 2º, que a pesar de ser diagnosticada el tratamiento impuesto en principio no fué todo lo correcto que debió haber sido. El 3º, la presencia de hipotiroidismo al año del tratamiento radical con I-131, que viene a confirmar lo que tantos autores dicen sobre el seguimiento de los enfermos tratados con radioyodo dada la alta incidencia de la hipofunción tiroidea, incidencia que vá aumentando a medida que pasan los años; y así como el hipertiroidismo acostumbra a ser un estado facilmente diagnosticable; el hipotiroidismo, a veces tarda varios años en ser descubierto

180 613

CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

### ETIOLOGIA

Como ya se ha expresado en el capítulo correspondiente, se admite hoy por todos los autores la etiología autoinmunitaria con una base genética predisponente en el mecanismo de defensa autoinmunitario.

Si se admite como causa desencadenante el factor emocional nuestra estadística arroja resultados francamente pobres ya que solamente hemos encontrado 20 casos que viene a representar el 10% del total estudiado; de todas formas queremos resaltar, que solamente hemos considerado como válidos aquellos que guardaban una relación directa causa-efecto.

Atendiendo a una clasificación del Biotipo del individuo afecto, el resultado ha sido como sigue: 190 asténicos y 10 pícnicos que viene a representar respectivamente el 95 y 5 %, lo cual indica un claro predominio de la enfermedad en los individuos portadores de una constitución asténica. Es curioso que los enfermos de tipo pícnico soportan mejor la enfermedad que los asténicos remedando un poco lo que ocurre con los addisonianos.

### INCIDENCIAS SEGUN EDAD Y SEXO.

Atendiendo a estos dos factores hemos obtenido los siguientes resultados 67 casos en edades comprendidas entre 15 y 30 años que representa el 32 %, de estos 64 casos 52 (26%) eran hembras y 12 (6%) varones. 136 casos en edades comprendidas entre los 30 y 60 años que representa el 68 % de la totalidad; de estos 136 casos 92 (46%) eran hembras y 44 (22%) varones.

En lo referente al sexo solamente , el padecimiento, en nuestra estadística ha sido mucho mayor en el sexo femenino con una cifra de 144 casos (72%) contra 56 casos (28%) en el masculino.

Hemos recogido también los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea que han sido 32 casos (16%) .

No es muy prolífica la literatura realizada en lo que se refiere a estos factores; Sidney H. Ingbar y Kenneth A. Woerber en el tratado de endocrinología dirigido por Williams dicen que el proceso es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres (7/1 aproximadamente) nuestra estadística no llega ni con mucho a esta cifra ya que es de 2,5/1 aproximadamente.

En lo que respecta a la edad de manifestación de la enfermedad la mayoría de los autores están de acuerdo en que tienden a aparecer en épocas como la pubertad, la gestación y la menopausia.

### SIGNOS Y SINTOMAS

TAQUICARDIA: En nuestra estadística es uno de los síntomas que con más frecuencia nos hemos encontrado; por lo general excede casi siempre de las 120 pulsaciones por minuto y es normalmente rítmica.

Es un dato tan significativo que muchos autores dicen que mientras la taquicardia persista el hipertiroidismo no está curado.

La frecuencia encontrada en los enfermos objeto de este trabajo es del 84% (168 casos) que comparado con la de Williams es un poco más baja ya que dan cifras de hasta un 100/100 aunque manifiesta que en otros trabajos que realizaron el mismo grupo de autores hay pacientes tirotoxicos con pulso de frecuencia normal.

, Debe contarse siempre a la hora de explorar al enfermo con el posible factor emocional, tan frecuente en estos enfermos, y por ello es necesario tomarlo repetidas veces y después de haber establecido una adecuada relación médico enfermo.

BOCIO: De los 200 casos estudiados solamente 136 eran portadores de una hiperplasia tiroidea que se pudiera catalogar como bocio, esta cifra nos arroja una frecuencia del 68% que si la comparamos con la de Williams (100%) es francamente inferior. Queremos hacer constar que la presencia o no del Bocio en el enfermo Basdowiano ha sido anotada después de una cuidadosa exploración clínica de la glándula y más tarde contrastada con la realización de la Gammagrafía con I-131 o Tecnecio según las circunstancias.

En lo que al tamaño se refiere casi nunca este Bocio adquiere el tamaño que podemos encontrar en el Bocio endémico o el disenzimático aunque sí hubo algunos de un volumen apreciable.

Antes de iniciarse el tratamiento con antitiroideos, acostumbra a palparse como una superficie lisa, aumentada difusamente de tamaño y de consistencia blanda; una vez iniciado el tratamiento la consistencia se vuelve más dura .

ALTERACIONES CUTANEAS : 16 casos que viene a representar el 8% de la totalidad que si la comparamos con la de otros autores, por ejemplo la de Williams, es francamente ridícula ya que ellos dan cifras de hasta el 97%, pero sobre esto conviene aclarar que en nuestra estadística solo hemos valorado como alteración la presencia de placas de vitíligo coincidiendo con la enfermedad o una mayor hiperpigmentación. No sabemos en las demás estadísticas consultadas que es lo que realmente valoran al hablar de alteraciones cutaneas, ya que no son muy explicativos en este sentido.

TEMBLOR: Hemos encontrado 168 casos que representan el 84% de los enfermos estudiados. Con el fin de ser lo más objetivos posibles en la valoración de este signo se ha insistido mucho durante la anamnesis en la presencia de temblor antes de iniciarse la enfermedad.

El temblor ha sido casi siempre de muy finas oscilaciones, a veces casi imperceptible, en lo que se refiere a las manos, y es necesario resaltar que cuando el estado de tirotoxicosis era muy acentuado había enfermos con un temblor generalizado que prácticamente todos los grupos musculares de su organismo estaban alterados impidiendo el que pudieran realizar un trabajo normal; éstos no siempre guardaban relación con el grado de tirotoxicosis y si parece estar un poco en razón directa al grado de la habilidad del sistema nervioso del individuo

La literatura consultada ( Sidney H. Ingbar y Kenneth A. Woelber )

dá cifras del 97% que no está muy lejos de la nuestra ya que estas cifras varían un poco de unos grupos a otros y deben tener siempre una determinada condición, ser realizada la exploración siempre por el mismo médico.

LATIDO O SOPLO SOBRE EL TIROIDES: 100 casos que indican el 50% de frecuencia de este sistema. También este signo en nuestra estadística es ligeramente más bajo que la presentada por Williams (77%). Hemos preferido valorar conjuntamente el latido y el soplo por dos razones, una, no hacer excesivamente complejo el trabajo en algo realmente no muy importante, y otra, la frecuencia con que los dos casos minan juntos.

El latido por lo general es intermitente y el soplo con mucha mayor frecuencia es continuo, aunque también puede coincidir con la sístole, debiéndosele distinguir de los ruidos procedentes de la base del corazón.

Este signo nos viene a indicar el aumento de la velocidad de la circulación y el volumen minuto cardíaco así como la frecuencia del mismo, así como la tasa de depuración tiroidea de yoduro, que delimita la tasa mínima de la circulación sanguínea tiroidea en cada paciente habiéndose registrado por diversos autores (Stanbury) valores próximos a los dos litros/minuto.

SIGNOS OCULARES: 120 enfermos que representan el 60% del estudio efectuado han sido portadores de diversas afecciones del ojo.

Hemos valorado en este apartado no solo aquellas en que está afectado el músculo en su función debida a una auténtica oftalmopatía Basedowiana (miositis) sino también la debida a irritación simpática (signo de Graeffe).

la gravedad ha ido desde una simple retracción del párpado superior hasta la parálisis de uno o más músculos oculares, aunque por lo general este grado de gravedad vá unido casi siempre a las oftalmopatías malignas con proctosis uni o bilateral.

Cuando la afección ocular no era muy grave, acostumbraba a mejorar al tiempo que lo hacia el grado de tirotoxicosis; por el contrario un grado severo nos hace temer casi siempre por el estado de los ojos una vez curado el hipertiroidismo.

Literatura consultada 61%.

FIBRILACION AURICULAR : Ocho casos que representan el 4% de la totalidad. Todos ellos fueron estudiados en el servicio de cardología y al parecer no existia cardiopatía orgánica. Una vez curado su tirotoxicosis desapareció el cuadro de la fibrilación auricular.

ESPLENOMEGALIA Y HEPATOMEGALIA: Tres casos (1,5%) . Se suele indicar por diversos autores que los pacientes afectos de enfermedad de Basedow suelen presentar ocasionalmente un bazo hipertrofiado, linfoadenopatía y más raramente una hepatomegalía. Como puede verse el resultado estadístico de nuestro trabajo es casi despreciable ya que cualquier otro grupo de enfermos estudiados, no afectos de Basedow, podría presentar una cifra más alta. Los resultados de la estadística de Williams han sido del 10%.

GINECOMASTIA: En los 56 varones estudiados no hemos encontrado ni un solo caso de ginecomastia a pesar de que en la literatura se dan cifras de hasta el 10%.

ERITEMA PALMAR: 20 casos (10%) . Este dato concuerda bastante con lo encontrado en la literatura que arroja cifras que oscilan del 8 al 9% .

MANOS CALIENTES Y SUDOSAS: 132 casos (66%). Es un signo que no acostumbra a ser valorado estadísticamente por lo menos en los autores que nosotros hemos revisado. Para nosotros ha sido y sigue siendo un dato de buen valor en la exploración clínica y que refleja con mucha frecuencia el estado de hipermetabolismo en que estos enfermos se encuentran. Debe siempre diferenciarse de la mano sudosa, algo cianótica y nunca caliente de la enferma o el enfermo hipogonadal.

ALTERACIONES MENSTRUALES: 8 casos (4%). No reflejamos la estadística de la literatura pues tampoco está recogida. Las alteraciones más frecuentes son la oligomenorrea y periodos menstruales variables.

ALTERACIONES PSIQUICAS: 8 casos (4%). Como puede verse apenas hemos encontrado alteraciones psíquicas en este grupo de enfermos y las pocas halladas han consistido sobre todo en un aumento de la irritabilidad. Si nos remontamos al capítulo que trata sobre sintomatología vemos que de aquella florida clínica psiquiátrica que diversos autores han encontrado, sobre todo autores antiguos, nosotros nos hemos visto con enfermos quizás irritables, ansiosos, taquipsíquicos, pero casi siempre perfectamente equilibrados desde el punto de vista mental.

EXOFTALMOS UNILATERALES: 36 casos (18%). De la totalidad de los Exoftalmos presentes en este trabajo, el número de los que han empezado por una presentación unilateral ha sido mayor pero al poco tiempo se pasó también al otro ojo.

Existe bastante contradicción para catalogar la proptosis y más aún cuando esta es bilateral, y esto ya se vuelve realmente complejo cuando el único síntoma de la enfermedad de Basedow consiste,

durante meses o a veces años solamente en un exoftalmos unilateral, enviado para su estudio desde el servicio de oftalmología ya que no encontraban razón para él.

EXOFTALMOS BILATERAL: 84 casos (42%). Como puede verse el número es superior al unilateral y tampoco podemos asegurar que algunos de los anteriores con el transcurso del tiempo no hayan terminado en bilaterales, ya que como todos sabemos el seguimiento de los enfermos durante periodos muy largos de tiempo como la requiere esta enfermedad, no siempre es posible.

EXOFTALMOS TOTALES : 120 casos (60%). Está valorado por los autores que nosotros hemos manejado, los signos oculares, pero no el exoftalmos específicamente, aunque sí todos los grupos de trabajo que se ocupan de este tema están de acuerdo en el sentido de que es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad Basedowiana ( en nuestra estadística es la 4ª en orden de frecuencia); que puede preceder, acompañar o seguir al hipertiroidismo, o puede ser observada en ausencia de enfermedad tiroidea reconocible. La oftalmopatía grave solo afecta al 2, o 3% de los pacientes hipertiroideos y éste es un dato con el cual concuerdan los resultados de la mayoría de los grupos estudiados.

Aún no han sido publicados los de la revisión efectuada por Colum A. Gorman con más de 500 pacientes con oftalmopatía Basedowiana y que será realmente interesante leer dada la experiencia de este autor en el campo de la oftalmopatía.

EDEMA: 20 casos ( 10%).

ERETISMO DE AORTA ABDOMINAL: 92 casos (46%). Este signo que nosotros exploramos siempre en el enfermo hipertiroideo, ya que no es exclusivo del Basedowiano, es un dato de gran valor y que viene a reflejar el intenso estado del hipermetabolismo con aumento de la velocidad de la circulación y el aumento del volumen minuto del corazón, como ya anteriormente mencioné.

MIXEDEMA PRETIBIAL: 16 casos (8%). Es una manifestación poco frecuente y que quizás en nuestra estadística está un poco por encima de lo que acostumbramos a ver en la literatura. Todos los casos que aquí se refieren han sido contrastados con biopsia.

Es de reseñar que en los casos en que ha aparecido siempre se trataba de tirotoxicosis grave y oftalmopatía infiltrativa.

ACROPAQUIA: 12 casos (6%). Es junto con el mixedema pretibial una manifestación poco corriente en el enfermo Basedowiano y que por lo general ha ido unida a esta y siempre en cuadros graves de la enfermedad. Ha sido demostrada en todos los casos mediante la radiografía en donde se veía la gran proliferación del periostio.

NERVIOSISMO: 160 casos (80%). Síntoma cardinal de la mayoría de los procesos de hipertiroidismo, tanto es así que a veces y durante algún tiempo, lo único que el enfermo nota es precisamente esta sensación que lo mantiene en una constante intranquilidad y tensión ante situaciones que antes de haber comenzado la enfermedad soportaba perfectamente.

Williams da cifras del 99%.

AUMENTO DE LA SUDORACION: 52 casos (26%). Este síntoma acostumbra

a ser más frecuente en manos y pies pero hay veces que afecta a todo el cuerpo obligando al enfermo a tener que cambiarse varias veces de ropa al día si quiere mantenerse higiénico. Williams y colls. 91%

HIPERSENSIBILIDAD AL CALOR: 118 casos (58%) Comienza a veces sin que el enfermo se dé cuenta de ello y sí sus familiares ya que abre las ventanas de la habitación donde está cuando los demás se encuentran muy a gusto, se desprende de ropa de vestir mientras el resto de la familia se abriga y en la cama le sobran las mantas; en una palabra, más que tener calor lo que le estorba, molesta, y produce una sensación de desasosiego es el calor.

Literatura consultada 89% (Sidney H. Ingebar y Kenneth A. Woeber)

PALPITACIONES: 144 casos (el 72%) Pueden presentarse en forma continua o en forma episódica guardando relación con un pequeño ejercicio físico o emoción o a veces sin nada que lo justifique. En ocasiones son tan intensas que según expresión del enfermo "se me suben a la boca".

Literatura 89%.

FATIGA: 96 casos (48%) El más mínimo esfuerzo físico le produce sensación de impotencia muscular en aquellas formas que se caracteriza sobre todo por la miastenia, como ya hemos relatado en el capítulo dedicado a casos clínicos. En las formas normales no caracterizadas por este síntoma la fatiga es también importante pero nunca tan característica como en esta.

Williams nos da cifras del 88%.

PERDIDA DE PESO: 144 casos (72%). Como vemos es un síntoma muy frecuente y con alguna frecuencia el enfermo es enviado a la consulta

de Endocrinología precisamente por pérdida de peso, sin más datos  
Literatura 85%.

DISNEA: 28 casos (14%). Existe gran discordancia entre los resultados hallados en la literatura ( Williams 75%) y los determinados por nosotros; se dice que es un síntoma común de la tirototoxicosis y que no siempre obedece a insuficiencia cardíaca. Estudios sobre la función pulmonar han revelado algunos factores que pueden contribuir a este síntoma (capacidad vital disminuida, debilidad de los músculos respiratorios, disminución de la docilidad pulmonar).

DEBILIDAD: 12 casos (6%) La hemos encontrado más intensa en los músculos proximales de las extremidades. Puede llegar a ser tan intensa que al paciente le cueste trabajo o a veces no pueda subir las escaleras. Hemos descrito una historia clínica en la que el enfermo necesitaba de la ayuda de sus brazos para poder incorporarse de la silla. Para valorar su grado utilizamos la maniobra de mantener la pierna extendida; estando el enfermo sentado, y medir el tiempo que resista. Literatura 70%.

Aumento del apetito: 32 casos (16%). Viene a compensar a veces la pérdida de peso que se produce por el hipermetabolismo, pero ello sucede solamente al principio y solo en muy contados casos, por lo menos en nuestra estadística.

Literatura 65%.

SINTOMAS OCULARES: 12 casos(6%) . Suelen quejarse de sensación de irritación en los ojos, lagrimeo excesivo que empeora por cualquier motivo externo, y fotofobia. Williams nos da cifras del 54%. Por lo general mejoran al curar el cuadro de tirototoxicosis.

HINCHAZÓN DE PIERNAS: 6 casos (3%). Es un síntoma bastante difícil

de describir desde el punto de vista fisiológico ya que al explorar no encontramos edema ni razón para ello, pero el enfermo se queja de ello y que no resiste los zapatos ni los calcetines. En nuestro trabajo lo hemos encontrado en escaso número, pero en otras estadísticas ha sido muy frecuente (por ejemplo Williams 35%).

AUMENTO DE LAS DEPOSICIONES: 16 casos (8%). queremos hacer incapié en este síntoma que con mucha frecuencia pasa desapercibido ya que el enfermo no está diarreico, pero si se profundiza un poco en la anamnesis observaremos que o bien es un estreñido de siempre y ahora no lo es o de que siempre efectuaba una deposición diaria y ahora realiza dos aunque de heces compactas.

Literatura 33%.

DIARREA: 24 casos (12%). Se ha descrito una historia con sintomatología preferentemente intestinal, tan aguda, que el enfermo ingreso en un centro de urgencias por grave deshidratación. Williams 23%

ANOREXIA: 12 casos (6%). Williams 9%. Síntoma poco frecuente, pero que se se presenta en el curso de la enfermedad puede agravarla ya que se une al cuadro de consunción en que se encuentra ese organismo, una falta de aporte alimentario tan necesario en esos momentos

ESTREÑIMIENTO: No hemos encontrado ni un solo caso a pesar de que en diversos trabajos se cita. (por ejemplo) Sidney H. Ingbar 4%).

AUMENTO DE PESO: 4 casos (2%). Dato de poca importancia y que quizá se justifica por el importante aumento de la ingesta que estos cuatro pacientes tenían, que compensaba con creces el gasto metabólico del individuo; está de acuerdo nuestra estadística con las de la literatura. Williams 2%.

INSOMNIO: 48 casos (24%). Es también un síntoma de presentación frecuente y que empeora el cuadro Basedowiano ya que al no tener el descanso reparador nocturno toda su sintomatología empeora y hace menos soportable la enfermedad. Debe combatirse de manera enérgica con las dosis adecuadas de inmóticos o sedantes al acostarse. Literatura: no lo he encontrado recogido estadísticamente.

CAIDA DEL CABELLO : 12 caso (6%). En ninguno de ellos la caída ha sido alarmante una vez se restauró el cuadro de Eutiroidismo, dejó de caer.

CEFALEA: 12 casos (6%). Empeoraba cuando lo hacía la enfermedad Tirotoxic; posiblemente existía un componente Sicógeno en esta manifestación.

TAQUIPSIQUIA: 12 casos(6%). Es un síntoma muy característico del enfermo con hipertiroidismo, pero difícil de valorar y etiquetar desde el punto de vista del interrogatorio al enfermo, y quizás debido a eso, no queriendo pecar de exceso, no hemos querido valorar nada más que aquellos casos realmente demostrativos. El enfermo tiene tanta prisa para hacer las cosas que la mayoría de las veces se atropella al realizarlas; podríamos decir que su mente corre más que sus acciones y esta discordancia le lleva a realizarlas mal.

Hábito constitucional: Asténicos 190 casos (95%). Pícnicos 10 casos (5%). Enfermedades asociadas : 1 Turner; 1 depresión endógena; 2 anemias hipocromicas ; 1 Ovario poliquístico; 1 Erisipela ; 1 caso de esterilidad

### PRUEBAS DIAGNOSTICAS

De una forma sistemática a la recepción de un nuevo enfermo a la consulta, se ha procedido a la petición de los siguientes datos para tratar de enjuiciar un correcto diagnóstico; el resultado de esta sistemática, la consideramos satisfactoria tanto para los casos de nueva presentación, como para aquellos que han llegado a nosotros con un falso diagnóstico de enfermedad de Basedow y a veces hasta con un tratamiento instaurado.

GAMMAGRAFIA TIROIDEA: Nos dá una visión global del tamaño del tamaño glandular y el nivel de captación anatómico que tiene la glándula, permitiendo de esta forma ver si se trata de un bocio difuso o multimodular.

En la actualidad parece haber más tendencia a utilizar I-123 en vez de I-131 ya que la dosis de radiación para el paciente es menor y es más adecuado para realizar gammagrafías tiroideas. Nosotros, al no disponer de él seguimos utilizando el I-131 y cuando no queremos administrarlo se solicita del servicio de Medicina Nuclear una gammagrafía con Tecnecio - 99m, que es atrapado pero no organizado en el tiroides.

CAPTACION TIROIDEA DEL RADIOYODO: Una de las características de la tirotoxicosis Basedowiana es aumento de la captación de radioyodo por la glándula tiroides y esto puede medirse por la determinación de la captación tiroidea de I-131, a las 2, 24 y 48 horas después de la administración del isótopo. En la mayoría de nuestros casos ha sido una prueba de gran valor y fué precisamente en aquellos casos sospechosos de hiperfunción pero que los niveles de hormona ti-

roidea en sangre no eran los bastante significativos como para realizar el diagnóstico en donde nos ha sido más útil, ya que junto a la prueba de supresión con tironina vino a aclararlo o refutarlo.

DETERMINACION T-4, T-3, y TSH PLASMATICAS: Los resultados de ellas nos vinieron siempre a corroborar nuestro diagnóstico clínico anterior cuando eran en cifras por encima de la normalidad que aún no se puede catalogar como patológico y la clínica evidentemente era sugestiva de un Basedow o como ocurrió en algunos de los casos no se encontraba otra explicación para un exoftalmos que la Basedowiana, nuestra investigación diagnóstica no se conformaba solamente con tal resultado y acudíamos a pruebas del tipo de la supresión con tironina o la de la TRH; aclarando un poco más esto último podemos decir que cuando la supresión no se rebaja más del 50% de sus valores basales, o cuando la TSH no respondía al estímulo de la TRH, iniciábamos el tratamiento adecuado y los resultados posteriores vinieron siempre a refrendar que el diagnóstico había sido correcto.

PRUEBA DE SUPRESION CON TIRONINA: Ha sido ampliamente utilizada por nosotros y no precisamente con los fines diagnósticos que acabo de mencionar anteriormente sino para ver después de un largo periodo de tratamiento con antitiroideos, si se había recuperado la dependencia que normalmente el tiroides debe a la hipófisis. Ultimamente preferimos la prueba del TRH. pero seguimos creyendo a pesar de sus detractores, que puede ser una prueba de gran valor en determinadas circunstancias.

Prueba del TRH. Es la que ha venido a sustituir a la anterior en aquellos casos dudosos de hiperfunción para demostrar la recupera-

ción del eje Hipofisis- Tiroides y poder dar de alta al enfermo. Podemos decir, a favor de esta prueba, que nos ha sido en muchos casos casi imprescindible; en su contra, no sabemos si por un error de técnica o por causas que desconocemos en la enfermedad de Basedow que algunas de las veces el resultado de la prueba fué positivo, dimos de alta al enfermo y a los dos meses nos vino con un nuevo brote de hipertiroidismo.

Indice de Tiroxina libre: Al no disponer de las determinaciones de las hormonas tiroideas libres, procedimiento que al parecer en Francia ya está comercializado, tal y como expuse en el capítulo dedicado al diagnóstico no tenemos otro procedimiento para el correcto tratamiento de la enferma embarazada que la dosificación del índice de tiroxina libre, ya que el exceso de dosis de antitiroideos podría llevar a un hipotiroidismo al feto, puesto que los antitiroideos atraviesa fácilmente la placenta, y una pequeña dosis no es suficiente para mantener a la enferma en un estado lo más aproximado posible al eutiroidismo.

No sabemos porqué razón, es una prueba que ha desaparecido casi por completo de todos los servicios de Medicina Nuclear y que últimamente cuando existe la necesidad de tratar a un Basedow embarazado hay que hacerlo un poco a ojo, manteniendo a la enferma en límites un poco por encima de la normalidad por dos razones: la 1ª, de seguridad para el feto, la 2ª, por las cifras falsamente aumentadas de la T-4 y T-3 totales.

SISTEMATICO de sangre y orina: No hay nada importante que reseñar en esta analítica sanguínea ni siquiera esas linfocitosis que otros

grupos de trabajo se han encontrado, y que en el nuestro han sido tan poco significativas que no están reflejas en el cuadro estadístico.

Diagnóstico de impresión: A la recepción de cada nuevo enfermo y después de haber realizado la correspondiente historia con su exploración clínica acostumbramos ha hacer un diagnóstico de impresión basado en los datos que obtuvimos del enfermo. Los resultados son: 188 casos (94%) de diagnósticos correctos que más tarde fueron confirmados por el laboratorio; los 12 restantes correspondieron: 2 a Basedow hipotiroideo, entidad desconocida en la época de su diagnóstico, Una a la Hashitoxicosis descrita en el capítulo de historias clínicas; 3 exoftalmos unilateral, entidad muy difícilmente etiquetable y que siempre se debe dejar con interrogación en un diagnóstico de impresión.

### T R A T A M I E N T O

Los casos que aquí se exponen, se ha seguido su evolución en un periodo de tiempo que vá de los tres a ocho años. Están comprendidos entre la edad mínima de 15 años hasta la máxima de 60 años. La proporción de varones a hembras ha sido de 2,5 (144 hembras y 56 varones).

Para el tratamiento del hipertiroidismo de la enfermedad de Basedow, disponemos fundamentalmente de tres tipos de terapia, que intentan disminuir la hipersecreción de hormonas tiroideas, bien frenando su síntesis ( Antitiroideos) o bien disminuyendo la cantidad de tejido tiroideo funcionante (Cirugía y Radioyodo.) ninguna de estas formas puede considerarse como buena, es por ello que intentaremos exponer el resultado a mediano plazo (8 años ) en este grupo de enfermos que se han estudiado en la consulta de la Escuela de Endocrinología del Hospital Clínico de Madrid.

En 103 casos se hizo el tratamiento con antitiroideos, el llamado tratamiento médico( 101 como primera prescripción, y 2 por fracaso de cirugía). En todos ellos se ha efectuado el tratamiento por lo menos durante un año. El antitiroideo empleado ha sido, casi sin excepción el Carbimazol, en dosis inicial generalmente de ,30 mgr/día con revisiones para dos meses. En pocas ocasiones ha sido necesario elevar esta dosis de ataque, generalmente en la primera revisión a los dos meses o lo más a los cuatro meses, la hormonemia se había normalizado, pasando a la dosis de mantenimiento(15 mgr.) y añadiendo , a partir de entonces, 100mgr de Tiroxina. Con gran frecuencia hemos empleado como coadyuvante el Propanolol o la Reserpina. Con

esta pauta, hemos obtenido la curación en el 54,3% de los casos. De los 47 casos en que fracasó este tratamiento el 6, lo fué por intolerancia a la medicación. De estos 47 casos 17 fueron tratados con cirugía y 30 con radioyodo. 24 casos han sido tratados con tiroidectomía subtotal: 6 de ellos como primera prescripción, 17 por fracaso de tratamiento médico y uno por fracaso de radioyodo.

La escasez de primera prescripción para la tiroidectomía se basa en nuestra convicción de que la tiroidectomía como primera medida terapéutica en el Basedow solo está indicada en personas jóvenes (menores de 35 años) que sean portadoras de bocios muy grandes o que su género de vida les impida someterse a la disciplina prolongada de un tratamiento médico, o a cualquier edad si el bocio es muy grande; en cambio tiene la cirugía un ancho campo en los muchos fracasos del tratamiento médico en menores de 35 años (hoy día hay tendencia a rebajar la edad para la terapia con I-131) y en los escasos fracasos del tratamiento con radioyodo. De nuestros 24 casos, 19 se curaron (79,16%); hubo un caso de muerte operatoria por hemorragia masiva (4,16%), y 4 recidivas (16,66%) dos tratadas con radioyodo y dos con antitiroideos, y por cierto, los cuatro curaron. Hubo dos casos de complicaciones permanentes (8,32%): uno de parálisis de recurrente y uno de hipoparatiroidismo.

En 73 casos se ha efectuado el tratamiento con radioyodo: 41 como primera prescripción, 30 por fracaso de tratamiento y 2 por fracaso de cirugía. con esta modalidad terapéutica hemos obtenido el índice más elevado de curaciones: de 73 casos, 72 curados, que supone el 98,63%, solamente un fracaso (1,38%) que después fué

19 casos han entrado en situación de hipotiroidismo permanente, cifra que seguramente seguirá subiendo conforme pasen los años; algunas estadísticas dan hasta un 70% de hipotiroidismos pasados los 10 años. Esta elevada cifra de hipotiroidismos no creemos que sea motivo para disminuir las prescripciones para este excelente medio de tratamiento del Basedow ya que si se hacen, como hacemos siempre revisiones cada 6 meses, detectaremos precozmente la ins-tauración de la hipofunción tiroidea, y el tratamiento de esta entidad es cómodo y totalmente eficaz.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BASEDOW

Casos	Trat.médico	Trat. Quirúrgico	Radioyodo	Complicaciones
200	103 casos	24 casos	73 casos	Parálisis
144 hembras	(104 de 1ª prescripción	(6 comp primera prescripción, 17 por fracaso de tratamiento mé-	73 casos	Recurrente: I(4, 16%)
56 varones	y 2 por fracaso de cirugía).	dico y I por fracaso de cirugía.	(41 por 1ª pres Hipoparatiroidismo permanente:	
Proporción	Edades:	Curados 56(54,3%)	fracaso médico I(4,16%)	
de 15 a 60 años.	Fracasos 47.	caso de radioyodo de cirugía.		
Evolución:	(6 de ellos por intolerancia a medicación). De estos 47 casos fracasados, 17 fueron tratados con cirugía y 30 con Radioyodo	Curados: 19	Curados: 72(98,63)	
de 3 a 8 años.	Muerte: I(4,16%)	Recidivas: 4	Fracasos: I(I,38%) (operado)	
			Hipoparatiroidismos permanentes:	
			Con (2 tratados con cirugía y 19(26,02%)	
			30 con Radioyodo tratamiento médico	

FE DE ERRATAS

Pág. 7.- Dice: Sin sentirse molesta en sociedad de pincelaciones; de be decir: Sin sentirse molesta en sociedad por lo llamativo de su -- aspecto. Satisfacía sin miramientos su extraordinario apetito; dor-- mía bien, pero con los ojos abiertos. En el cuello presentaba un abul-- tamiento estrumoso de la glándula tiroides. El latido cardíaco era -- muy amplio, y en las carótidas se podían percibir ruidos semejantes-- al de una sierra en acción. Pero, en cuanto concierne a los ojos, es-- tos estaban tan desplazados hacia delante, que por debajo y por enci-- ma de la córnea se veía la albuginia en una anchura de tres líneas, -- y los párpados aparecían tan separados entre sí, que ni siquiera rea-- lizando un máximo esfuerzo podían cerrarse, puesto que la enferma -- dormía con los ojos completamente abiertos. Hacía ya mucho tiempo -- que se había propagado en nuestra ciudad el rumor de que dicha pacien-- te se había vuelto loca y que, próximamente, sería internada en el -- manicomio. Y, a la verdad, también para el médico tenía una mirada -- extraña. Repetidas veces se le aplicaron cada ocho días varias san-- guijuelas ad mammae y se les prescribió una cura con agua del manan-- tial Adelheid, por su riqueza en yodo, con cuyo tratameinto se obtu-- vo por primera vez una verdadera mejoría.

El tercer enfermo de Basedow había padecido cuando niño de angina -- amigdalar; el célebre médico de Merseburgo describe el caso, textual-- mente: "Por la índole de sus negocios (contrabando) hacía frecuentes viajes de ida y vuelta a través de la próxima frontera, con el natu-- ral desgaste de sus energías corporales, y por lo peligroso de su -- oficio sufría grandes inquietudes. Las enormes pérdidas que sufrió -- estimulaban cada vez más su ambición y actividad. Enfermó con frecuen-- tes diarreas y no recobró la salud. Tenía un intenso latido cardíaco, de tono parecido al que produce una plancha metálica al ser golpeada; el pulso era desordenado, los ojos prominentes, su modo de obrar im-- petuoso y apresurado, lo mismo que su lenguaje. La glándula tiroides aparecía abultada; diariamente hacía tres o cuatro deposiciones de -- materia no digerida. Sin embargo conservaba un apetito voraz. Se le administró yodo, en forma de pincelaciones aplicadas en el cuello.

Pág.18.- Dice: ... y ensamblajes de las cadenas polipepticas son sin-- tetizadas; debe decir: ... y ensamblaje de las cadenas polipeptídicas de la Tgb, adición de carbohidratos y yodación puede decirse; que -- las cadenas polipeptídicas son sintetizadas...

Pág.20.- Dice: Este sistema es válido porque se ha aislado una pero-- xidasa con H2O2; debe decir: Este sistema... una peroxidasa del ti-- roides y porqué se ha observado que suplementando esta u otras pero-- xidasas con H2O2.

Pág.25.- Dice: La saliva puede constituir, el aclaramiento; debe dea-- cir: La saliva puede constituir otra vía de pérdida del yoduro, aún que representa, primariamente, el aclaramiento.

Pág.27.- Dice: ...con su antígeno complementario, poniendo en marcha; debe decir: ...con su antígeno complementario, posiblemente sobre la membrana de la célula tiroidea, poniendo en...

Pág.60.- Dice: ...de nuevo una exoftalmía considerable, que ha alcanzado los 80 años; debe decir: ...de nuevo una exoftalmía considerable; sin embargo ha sido observada todavía en enfermos que han alcanzado los 80 años.

Pág.66.- Dice: La excitación y toda clase de esfuerzos, tranquilizándose; debe decir: ...y toda clase de esfuerzos pueden provocar un aumento de tamaño de un bocio. Al ceder la excitación e interrumpir los esfuerzos, tranquilizándose.

Pág.81.- Dice: Se observa hipertrofia del timo y...; debe decir: Se observa hipertrofia del bazo en un 10% de los pacientes, mientras que la hipertrofia del timo....

Pág.84.- Dice: ...están los trastornos de la motividad que ya anteriormente; debe decir: ...están los trastornos de la motricidad en el sentido de una rigidez y de un empobrecimiento de la motividad, que ya anteriormente...

Pág.89.- Dice: ...los síntomas no difieren a que en los niños pequeños; debe decir: ... los síntomas no difieren significativamente de los que presentan los adultos, excepto en lo que se refiere a que en los niños..

Pág.91.- Dice: ...en las glándulas tiroides estirpadas; debe decir: En las glándulas tiroides de los niños con enfermedad de Basedow, pero se suelen observar diversos grados de infiltración linfocítica. En el 1% de las glándulas tiroides estirpadas.

Pág.96.- Dice: Yodo ligero; debe decir: Yodo ligado.

Pág.107.- Dice: Se haya; debe decir: Se halla

Pág.109.- Dice: 20 a 60 mg. /dl.; debe decir: 20 a 60 ng./dl.

Pág.116.- Dice: Tanto en la polimiositis de la tirotoxicosis; debe decir: Tanto en la polimiositis como en la atrofia muscular progresiva, faltan otras características de la tirotoxicosis.

Pág.117.- Dice: ...debe presentarse; debe decir: ...debe pensarse.

Pág.118.-Dice: ... puede ser una respuesta normal; debe decir: puede ser una manifestación de la enfermedad de Basedow. Por el contrario -- una respuesta normal...

Pág.120.- Dice: Se correlaciona mejor con la concentración plasmática; debe decir: Se correlaciona mejor con la concentración tiroidea que con la concentración plasmática.

Pág.121.- Dice: Esta suele darse; debe decir: Esta falta de efecto -- suele darse...

Pág.122.- Dice: Esta última se presenta en el 1% de los pacientes en las primeras semanas...; debe decir: Esta última se presenta en el 1% de los pacientes, es la más grave y, como las otras reacciones adversas ocurre generalmente en las primeras semanas...

Pág.123.- Dice: ...efectos inhibitorios del yoduro hacia el tiroides; debe decir: ...efectos inhibitorios del yoduro en la síntesis de la hormona, disminuyendo el transporte activo del yoduro hacia el tiroides.

Pág.126.- Dice: ...es reducido por el propanolol sobre el miocardio; debe decir: ...es reducido por el propanolol, pero este efecto es resultado de la acción depresiva directa del propanolol sobre el miocardio.

Pág.130.- Dice: En un periodo de seguimiento de la terapia con Y-131; debe decir: En un periodo de seguimiento de 10 años es probablemente menor que la observada en el seguimiento de la terapia con Y-131.

Pág.137.- Dice: ...entonces se requiere de sustitución de hormona tiroidea; debe decir: ...entonces se requiere terapia de sustitución de hormona tiroidea

Pág.178.- Dice: ...sin encontrar mejoría; hace un año; debe decir: ...sin encontrar mejoría; continuó adelgazando perdiendo en total 20 Kg. Hace un año.

Pág.195.- Dice: ...por encima de la normalidad que aún; debe decir: ...por encima de la normalidad; pero cuando estas cifras estaban en ese límite alto de la normalidad que aún...

Pág.199.- Dice: ...que después fue 19 casos; debe decir: ...que después fue operado 19 casos.

BIBLIOGRAFIA

Adams.D.D. Kennedy, T.H. (1971)Evidence to sugest that LATS protector stimulates the human thyroid gland. Journal of Endocrinolgy and Maetabolism 47-51.

Allison. A.C.(1976) Self-tolerance and autoimmunity in the thyroid. New England Journal of Medicine, 295, 821-827.

Azizi.F.Chandler, Bozorgzadeh,H.Braverman, L.E.(1974). The occurrence of hyperthyroidism in patients with Dow's syndrome.

Barbosa. J.Wong, E.Doe R.P.(1972) Ophthalmopathy of Graves disease; Outcome after treatment with radioactive iodien, surgery or antitiroidy drugs. Archives of Internal Medicine, 130, III-II3.

Barta, L.Simon, S.(1977) Role of HLA-B8 and Bw15 antigens in diabetic children. New England Journal of Medicine, 296, 397.

Bauer, F.K.Catz.B. (1966) Radioactive iodine terapy for progessive malignat exophthalmos. Acta Endocrinologica (Kobenhavn).

Boas.N.F. Ober. W.B. (1946)Hereditary exophthalmic goitre report of eleven cases in one family. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 6. 575-588.

Bonnyns, M. Vanhaelts,L. Glostein. J. Cauchie, C. Ermans. A.M. Bastenig P.A. (1973)Long-acting thyroid stimulator and thyroid function in relatives of patients with Graves disease. Clinical Endocrinology, 2.277-287.

Brain, R. "Cahirman" (1955) Cortisone in exoftalmos: report on a therapeutic trial of cortisone and corticotrophin (ACTH) in exoftalmos and exoftalmic oftalmoplejia by a panel appointed by the Medical Research Council.Lancet.

- Brown, J. Coburn J.W. Wigod, R.A. Hiss, J.M. Jr Dowling J.T. (1963) - Adrenal steroid therapy of severe infiltrative ophthalmopathy of Graves Disease. American Journal of Medicine 786-795.
- Bode. H.H. Dorf M.E. Forbes, A.P. (1973) Familial lymphocytic thyroiditis: analysis of linkage with histocompatibility and blood groups. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 43, 419-427.
- Calder, B.A. Penhale, W.J. Barnes E.W. Irvine W.J. (1974) Evidence for circulating immune complexes thyroid disease. British Medical Journal 30-31.
- Cartledge, N.E.F; Crombie, A.L; Anderson, J. Hall, R. (1969) critical study of 5% guanethidine in ocular manifestations of Graves disease. British Medical Journal 645-647.
- Christy, J.H. Morse, R.S. (1977) Hypothyroid Grave's disease. The American Journal of Medicine, 62, 291-296.
- Crombie, A.L. Lawson, A.A.H. (1967) Long-term trial of local guanethidine in treatment of eye signs of thyroid dysfunction and idiopathic lid retraction. British Medical Journal 592-595.
- Chopra, I.J. Solomon, D.H. Chopra, U. Yshihara, E. Terasaki, P.I. Smith F. (1977). Abnormalities in thyroid function in relatives of patients with Graves diseases.
- Cole, R.K. Kite J.H. Jr. Witebsky, E. (1968) Hereditary autoimmune thyroiditis in the fowl. Science, 160, 1357-1358.
- Cudworth, A.G. Woodrow, J.C. (1976) Genetic susceptibility in diabetes Mellitus: analysis of the HLA association. British Medical Journal, 846-848.

Cunliffe, W.J. Hall, Newll, D.J. Stevenson, C.J. (1968) Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *British Journal of Dermatology*, 135-139.

David Evered (1974). Diseases of the thyroid Gland 425-451. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. Saunders Company. London.

Donalson, S.S. Bagshaw, M.A. Eriss, J.P. (1973) Supervoltage orbital - radioterapy for graves ophtalmopathy, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 276-285.

Deborah Doniach (1975). Humoral and Genetic aspects of Thyroid Autoimmunity. Elizabeth A. Calder and W.J.Irvine (1975) Cell-Mediated Immunity Complexes in thyroid Disease.

Doniach. D. (1975) Humoral and genetic aspects of thyroid autoimmunity in the patogenesis of endocrine exophtalmos. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 4, 341-350.

Farid, N.R. Munro, R.E. Row V.V. volpé, R. (1973). The use of a rosette inhibition test for the demostration of sensitization of thymus-dependent (t) lymphocytes in graves diseases and Hashimoto Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 289, IIII-III6.

Forrester, J.V. Sutherland, G.R. MacDougall, I.R. (1977) Disthyroid ophtalmopatý; orbital evaluation With B-scan ultrasonography. *Journal of Clinical endocrinology amd Metabolism* 221-224.

Furth, E.D. Becker D.V. Ray, B.S. Kane.J.W. (1962) Appearance of unilateral infiltrative exophtalmos of graves diseases arter the succesfull treatment of the same process in the conylateral eye by apparently total surgycal hypophisictomy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 518-524.

Grove, A.S. Junior (1975) Evaluation of exophtalmos. New Englan Journal of Medicine 1005-1013.

Hall, R. Doniach, D, Kirhkam K.El Kabir, D. (1970) ophtalmyc Graves disease: diagmosis and pathogenesis. Lancet 375-378.

Harden, R. McG, Chisholm, C.J.S. Cant, J.S. (1976) The efect of me-tronidazole on th thyroid function and exophtalmos in man. Metabolism 890-898.

Herbert A. Selenkow y Sideney H. Ingbar, Enfermedades de la glándula tiroides 496-519. Medicina interna. Harrison, 1976.

Hollingwoth, D.R. Mabry C.C. Eckerd, J.M. (1972) Hereditary aspects of Garves disease in infgancy and childhood. Jpurnal of Pediatrics, 446-459.

Irvine, W.J. (1975) Autoinmunity in endocrine disease. Clinics in Endocrynology and Metabolism , 4, 227-499.

Konishi, J. Herman, M.M. Kriss, J.P. (1974) Binding of thyglobulin an thyroglobulin-anthyroglobulin inmune complex to extraocular muscle membrane. Endocrynology 434-446.

Kriss. J.P. Marshall, W.H. Jr. Enzmann, D.r Rosenthal, A.R. (1975) Com-puted axial tomography of the orbit in patiens with Graves Epthalmopa-ty. Excerta Medica International Congress Series N° 621-624.

Lanki, L. Row, V.V. Volpé, R. (1973) Cell-mediated inmunity in graves disease and in Hashimoto Thyroiditis an show by the demostration of mi-gration inhibition factor (MIF). Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 358-364.

J.M. McKenzie Hipertiroidismo 617-623. Terapeutica 1979.Conn.Salvat  
 M. Taverna Torn y C. Rozman. Enfermedades de la glándula Endocrinas  
 919-990. Tratado de Patología y Clínica Médicas.Salvat.

J.M. Palacios Mateos.Endocrinología y Metabolismo.Editoiral Paz Mon-  
 talvo. L. Lamas y G. Riesgo.Síntesis y seereción de las hormonas ti-  
 roideas. Volumen 26 nº 1-2-3.

Pat Kendall Tayloe (1975) LATS and human-Specific Thyroid Stimulator  
 Theri relation to graves disease.

Debora Doniach and Alex Florind-Cristensen(1975)Huntoimmunity in the  
 pathogenesis on Endocrine Exophthalmos. Clinics in Endocrinology and Me-  
 tabolism (1978) SAunders Company.London.

Solomon, D.H. Chopra I.J. Smith, F.J. (1977) Indentification of sub-  
 groups of euthyroid Grave's opthalmopathy. The New England Journal  
 on Medicine 181-186.

Viegel, A.C. (1955) Experimental ocular effects og high-voltage ra-  
 diaction from the betatron. Archives of oftalmology,392-406.

Robert Volpé y cols (1978)Thyrotoxicosis 1-141. Clinics in Endocrinol-  
 ogy and Metabolism. Sander company.London.

Robert H.Williams.Texbookk on Endocrinology-95-227. Sidaey H. Ingbar  
 and Kenneth A. Woeber. Saunders Company.London.

Jacob Robins,J.E. Rall. Phillip Corden.The tyroid and iodine Metabo-  
 lism. 1009-1085. Duncans.Disease of Metabolism.Endocrinology.Saunders  
 company.(1974)

Tratado de Endocrinología. Robert H. Williams Salvat 1969.

Adams D.D. Kennedy T.H. (1971) Evidence to suggest that LATS protec-  
 tor stimulates the human thyroid gland. Journal of Blinical Endocry-  
 nology and Metabolism, 33,47-51.

FRECUENCIA DE SIGNOS EN LA ENFERMEDAD DE BASEDOW  
EN NUESTRA ESTADISTICA

Temblor.....	168	casos	(84%)
Taquicardia.....	168	"	(84%)
Bocio.....	136	"	(68%)
Manos calientes y sudorosas.....	132	"	(68%)
Signos oculares.....	120	"	(60%)
Totalidad de casos de exoftalmos.....	120	"	(60%)
Latido o soplo sobre el tiroides.....	100	"	(50%)
Eretismo de aorta abdominal.....	92	"	(46%)
Exoftalmos bilateral.....	84	"	(42%)
Exoftalmos unilateral.....	36	"	(18%)
Eritema palma.....	20	"	(10%)
Edema.....	20	"	(10%)
Alteraciones cutaneas.....	16	"	(8%)
Mixedema pretibial.....	16	"	(8%)
Acropaquia.....	12	"	(6%)
Fibrilación auricular.....	8	"	(4%)
alteraciones menstruales.....	8	"	(4%)
Alteraciones Psiquicas.....	8	"	(4%)
Esplenomegalia.y.hapatomegalia.....	3	"	(1%)
Ginecomastia.....	0	"	(0%)

FRECUENCIA DE SINTOMAS EN LA ENFERMEDAD DE BASEDOW  
EN NUESTRA ESTADISTICA

Nerviosismo.....	160 casos	(80%)
Palpitaciones.....	144 "	(72%)
Perdida de peso.....	144 "	(72%)
Hipersensibilidad al calor.....	118 "	(58%)
Fatiga.....	96 "	(48%)
Aumento de la sudoración.....	52 "	(26%)
Insomnio.....	48 "	(24%)
Aumento del apetito.....	32 "	(16%)
Disnea.....	28 "	(14%)
Diarrea.....	24 "	(12%)
Aumento de las deposiciones.....	16 "	(8%)
Debilidad.....	12 "	(6%)
Sintomas oculares.....	12 "	(6%)
Caida del cabello.....	12 "	(6%)
Cefalea.....	12 "	(6%)
Taquipsiquia.....	12 "	(6%)
Anorexia.....	12 "	(6%)
Hinchazon de piernas.....	6 "	(3%)
Aumento de peso.....	4 "	(2%)
Estreñimiento.....	0 "	(0%)

Enfermedades asociadas:

1 Turner; 1 depresión endógena; 2 anemias hipocromicas; 1 Ovario poli-  
 quístico; 1 Erisipela; 1 caso de esterilidad.

Habito constitucional: Astenico 190 casos (95%). Pícnico 10 casos (5%)

