

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Bioquímica



TESIS DOCTORAL

**Estudio del eje hipotálamo hipofiso tiroideo en los
hipotiroidismos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

José Luis Pérez Piqueras

Madrid, 2015

José Luis Pérez Piqueras

TP
1981
087



x-53-0+5738-8

ESTUDIO DEL EJE HIPOTALAMO HIPOFISO TIROIDEO EN LOS HIPOTIROIDISMOS

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1981



BIBLIOTECA

© José Luis Pérez Piqueras
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-9423-1981

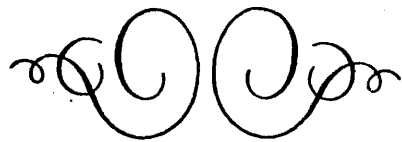


UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE



FAULTAD DE MEDICINA





Jésus Doctoral

por

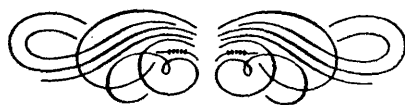
José Luis Pérez Piqueras





**ESTUDIO DEL EJE HIPOTA-
LAMO HIPOFISO TIROI -
DEO EN LOS HIPOTIROI-
DISMOS**





Director de Tesis

Profesor Don Jorge Tamarit Torres



Madrid Marzo 1980

DEDICATORIA

A mi padre, modelo de virtudes hipocraticas,
castrenses y humanas.

A mi mujer, que lo es todo para mi.

"In Memoriam": al Dr. D. José Luis Delso.



INDICE

JUSTIFICACION	1
INTRODUCCION	15
Sintesis de las hormonas tiroideas	15
Sintesis de la tiroglobulina (localizacion)	17
Incorporacion de los carbohidratos	23
Sintesis de la tiroglobulina	26
Estructura de la tiroglobulina	30
Transporte de yoduros	32
Oxidacion y yodacion de la Tgb	37
Reaccion de acoplamiento	43
Liberacion de hormonas	46
Desyodacion de las yodotirosinas	48
REGULACION DE LA FUNCION TIROIDEA	51
Autorregulacion tiroidea	52
Sistema de regulacion extratiroidea	54
Estructura de la TSH	57
Secrecion y almacenamiento de la TSH	58

Metabolismo de la TSH	60
Propiedades antigenicas de la TSH	61
Niveles plasmáticos de TSH en normales	61
Niveles plasmaticos de TSH en hipertiroideos	64
Niveles plasmaticos de TSH en hipotiroideos	65
SISTEMA REGULADOR DE LA SECRECION DE TSH	66
Accion de las hormonas tiroideas sobre la TSH	66
Regulacion hipotalámica	72
Propiedades del TRH	74
Eliminacion renal e inactivacion de TRH	76
Interaccion de las hormonas tiroideas y TRH sobre la secrecion de TSH	76
Estudios en humanos con TRH	78
TEST DE TRH EN PATOLOGIA HIPOTALAMO-HIPOFISO-TIROIDEA	81
Hipotiroidismo primario	81
Hipotiroidismos secundario y terciario	82
Hipertiroidismo primario	83
Hipertiroidismos secundario y terciario	84
Bocios normofuncionales	84
Efectos secundarios de la TRH intravenosa	85
CAPTACION DE I-131	86
Fundamento	86
Tecnica	87
Resultados	89
Critica	89
PRUEBA DE ESTIMULO CON TSH	92
Fundamento	92
Tecnica	93
Resultados	94
Critica	94
PRUEBA DE SUPRESION CON T ₃	95
Fundamento	95
Tecnica	96
Resultados	96
Critica	96
PRUEBA DE DESCARGA CON PERCLORATO	97

Fundamento	97
Tecnica	98
Critica	98
PBI-127	99
Fundamento	99
Tecnica	100
Resultados	101
Critica	101
BEI-127	102
Fundamento	102
Resultados	103
Critica	103
PRUEBA DE ESTIMULO CON TRH	103
Fundamentos	103
Tecnica	105
Resultados	106
Critica	107
FUNDAMENTOS DEL RADIOINMUNOANALISIS	107
VALORACION DE TSH POR RADIOINMUNOANALISIS	109
Fundamento	109
Tecnica	111
VALORACION DE LA TRIYODOTIRONINA POR RADIOINMUNOANALISIS	113
Fundamento	113
Tecnica	114
VALORACION DE TIROXINA POR RADIOINMUNOANALISIS	115
Fundamento	115
Tecnica	117
VALORACION DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS POR RIA	118
Fundamento	118
Tecnica	119
Critica	120
GAMMAGRAFIA TIROIDEA	121
Fundamentos	121
Tecnica	121
Critica	122

GAMMAGRAFIA TRAS ESTIMULO CON TSH	123
GAMMAGRAFIA TRAS FRENADO CON TRIYODOTIRONINA	124
PBI-131	124
Fundamento	124
Critica	125
BEI-131	126
Fundamento	126
Tecnica	126
Critica	127
TBI	127
Fundamento	127
Tecnica	127
Critica	127
PRUEBA DE MURPHY	128
Fundamento	128
Tecnica	129
Critica	130
GRUPO DE CONTROL DE NORMALES	131
GRUPO CONTROL DE HIPERTIROIDEOS	139
CASOS LIMITES	146
GRUPO GENERAL DE HIPOTIROIDEOS	155
HIPOTIROIDISMOS IDIOPATICOS	177
HIPOTIROIDISMO POST-TIROIDITIS	185
HIPOTIROIDISMO CON TIROIDITIS EN FASE DE RECUPERACION	195
HIPOTIROIDISMO Y ENFERMEDAD DE HASHIMOTO	207
HIPOTIROIDISMO POST TRATAMIENTO CON I-131	218
HIPOTIROIDISMO POST-CIRUGIA	232
HIPOTIROIDISMO POST TRATAMIENTO CON ANTITIROIDEOS	245
HIPOTIROIDISMO TRAS ADMINISTRACION DE YODO	251
HIPOTIROIDISMO SUBSIGUIENTE A TRATAMIENTO POR CIRUGIA Y RADIOYODO POR CARCINOMA DE TIROIDES	256
HIPOTIROIDISMO Y ECTOPIAS TIROIDEAS	267
AGENESIAS CONGENITAS	284
HIPOTIROIDISMO HIPOFISARIO	291

HIPOTIROIDISMO HIPOTALAMICO	304
BOCIO DISENZIMATICO HIPOTIROIDEO	312
CONCLUSIONES	322
BIBLIOGRAFIA	336
ICONOGRAFIA	367



JUSTIFICACION

En 1656 WHARTON utiliza por primera vez el termino tiroi-
de o escudo oblongo, pero ya se habia dado una descripcion com-
pleta del mismo en 1543 por VESALIO, en su obra "De Humani Cor-
poris Fabrica", que no es una aportacion cientifica original, pe-
ro si es la linea divisoria entre la anatomia clásica y la moder-
na. Incluso antes, GALENO, en su obra "De Voce", lo describe bre-
vemente.

BERNARDINO MONTAÑA DE MONTSERRATE, es el primer anatomico
español que hace referencia al tiroides, en su libro "Anatomia del
Hombre" publicado en 1551. Describe, en el capitulo dedicado a la
anatomia del cuello, todas las estructuras, con detenimiento: el
"garguero", "tragadero", "nuez del garguero", "musculos de la nuez"
"epiglo" o "lenguera", "venas y arterias del cuello" haciendo el
siguiente comentario:

"las venas se dicen jugulares porque por ellas se
fue en degollar los animales"

Describe tambien los "nervios renuerfinos" añadiendo el siguiente comentario:

"... los cuales firven en gran manera para la formacion de la voz...."

No hace una especial referencia al tiroides entre las estructuras normales del cuello, pero sin embargo incluye el bocio, entre las dolencias más comunes, como se vé en la pagina siguiente.

La funcion de la glandula fué objeto de interesantes controversias: WHARTON, por ejemplo, sugiere que su mision era de la envolver y embellecer la garganta, relleno los espacios varios de la laringe "particularmente en mujeres a las que por esta razon les ha sido asignada una glándula mayor".

GALENO, dice, que el tiroides es un organo lubricante de la laringe y VESALIO que era un receptáculo para las lombrices de estirpe linfática.

Todavia, en 1884, MEULI lo considera como un cortocircuito vascular que protege al cerebro del repentino aumento de la corriente sanguínea.

PARACELSO en 1603, describe el cretinismo endémico en el Ducado de Salzburgo. Pasaron muchos años hasta que FAGGE describió el esporádico (1871), y tres años después, GULL hizo un estudio sobre el hipotiroidismo en el adulto, que fué denominado mixedema por W.M. ORD, seis años más tarde, siendo el primero en describir con claridad esta enfermedad tiroidea, con una notable revision de varios casos de cretinismo y mixedema en 1888.

De la anothomia

las espaldas y se engieren en la parte posterior de la cabeza, y otros dos musculos que estan sobre todos estos, y cubre todo el cuello como vn pellejo de fclao assilas por delante y por detras.

¶ Demas y allende de estos estan en el cuello los musculos de la nuez que bauemos dicho que son veinte.

¶ Dolencias del cuello

¶ Las dolencias que padescen el cuello son como las dolencias de los otros miembros de que se trata pero son mas peculiares al cuello algunas dolencias exteriores, como son bocios escrofulas y otras exercencias dematicas que se engendran en el por el aparejo que tiene de recibir las superfluidades de la cabeza por razon de su sitio y vezindad mediante las venas y arterias y neruios que se comunican de vna parte a otra.

¶ Tambien suele padecer por dentro a poslema y agudos y calientes que impiden el resuello y el tragar, los quales se dizen en medicina esquinencia.

¶ Nota

¶ Acerca de las heridas del cuello se ha de entender que son muy peligrosas por los muchos miembros nobles que con tiene.

¶ Acerca de las incisiones se ha de considerar que los viles de los musculos del cuello van todos a la laguna de arriba para abajo, la qual orden se guarda en la incision.

Capitulo. viij. De la anothomia de los brazos.

¶ Brazos

¶ Or brazo al presente entendemos lo que el catalliano verdaderamente llama brazo y no es mas que la mano menor en la qual consisten los dedos.

¶ Y porque el ombro es principio y fundamento del brazo por esto trataremos primero de la anothomia del ombro.

En 1827 COOPER estudia la relacion entre el tiroides y el resto del cuerpo, por medio de tiroidectomia radical, que generalmente iba seguida de tetanias paratireoprivas. Nueve años más tarde KING formuló el concepto de "funcion secretora interna".

Son los cirujanos REVERDINS y KOCHER, en 1883, quienes mantuvieron una gran controversia sobre la paternidad de la observacion, los primeros en relacionar el mixedema con el cuadro clínico desarrollado después de una tiroidectomia con evolucion favorable, ya que la gran mayoria terminaban con la muerte del paciente por tetania. SEMON y HORSLEY, en 1885, en Londres, resaltan el hecho de que la falta de tiroides era la causa, tanto del hipotiroidismo espontáneo, como del postquirúrgico. Hasta entonces prevalecia el punto de vista de que la "asfixia" (KOCHER), o una lesion del sistema nervioso (HADDEN) eran la causa del hipotiroidismo portquirurgico.

En 1896 VASSALE y GENERALI, son los primeros en diferenciar el mixedema de la tetania subsiguientes a la tiroidectomia.

La tradicion dice que la medicina antigua china ya se trataba a los cretinos y los bocios con algas o esponjas, o incluso tiroides de animal , aunque actualmente se pone en duda todo ello, ya que no existen documentos disponibles que lo especifiquen, por ejemplo, no hay ningun relato de bocio endémico de viajeros que llegaban de la China, ni siquiera por Marco Polo tras su viaje a dicho pais, aunque si refirió la existencia de bocio en Yarkana.

En 1891, MURRAY, comienza a tratar el mixedema con inyecciones hipodermicas de extractos de glicerina del tiroides de oveja, en 350 pacientes.

Dos años después HOWITZ introduce el tratamiento por vía oral, utilizando tiroides de oveja ligeramente cocinado, siendo una medida eficaz para aliviar la enfermedad, lo que constituyó un gran avance no solo desde el punto de vista terapéutico sino para el moderno conocimiento de la función tiroidea.

En 1896 BANMANN, asocia el yodo a la función tiroidea, al descubrir la alta concentración del mismo en la glándula.

OSWALD, en 1899, trabajando con Tgb proporcionará las bases firmes para una relación entre el yodo y el tiroides.

En 1900, GREY y BOURCET, descubren la presencia de yodo orgánico del plasma, relacionado con las proteínas del suero.

En 1915, KENDALL, cristaliza la L-Tiroxina, a partir de los hidrolizados alcalinos del tejido tiroideo y HARRINGTON y BERGUER en 1926, describen la estructura típica de la tiroxina, por lo que queda aparentemente descubierta la naturaleza de la hormona tiroidea.

GROSS y PITT-RIVERS, en 1954, descubren la triyodotironina en el tiroides y en el plasma lo que replantea nuevamente la cuestión de la naturaleza de la hormona tiroidea. Este compuesto resultó ser más activo y más rápido que la tiroxina, y era eficaz en el tratamiento del mixedema. Especularon que la triyodotironina era la hormona activa siendo la tiroxina la forma en que era segregada.

La monodeyodación fue probada al principio en la hipófisis y en el corazón en 1962, y posteriormente a nivel periférico.

En 1920, ALLEN, sospecha la existencia de la hormona tiro-tropa de la hipófisis y el eje hipofiso-tiroideo fué descrito por SALTER al comienzo de los años cuarenta.

La conexión entre el tiroides y el diencéfalo fué ya sugerida por PARRY en 1925 que fué confirmado, por numerosos trabajos de experimentación, interrumpiendo la conexión vascular diencéfalo-hipofisis. GUILLERMIN y SHALLY en 1967-1968 demuestran que el hipotálamo produce un péptido (TRH) que estimula la secreción de TSH y que ha sido extraído de hipotálamo de buey, cerdo, oveja y hombre.

En 1969 fué sintetizado por BOLER.

Es difícil precisar cuando comenzó a interesarme el problema del hipotiroidismo, pero sí estoy convencido que fué hace muchos años, al comienzo de mis estudios clínicos.

Recuerdo la gran impresión que me produjo al ver por primera vez una paciente hipotiroidea. Era un cuadro florido, de evolución muy prolongada, sin haber estado sometida nunca a tratamiento hormonal de suplencia. Vivía la paciente en la montaña de Santander, en una pequeña comunidad aislada, hasta el extremo de carecer de la asistencia médica imprescindible.

Tenía una mirada ausente, con gran hinchazón de párpados que casi le ocultaban los ojos. El pelo, escaso, seco, blanquecino, carente de vida y tieso, que dejaba ver por todas partes un cuero cabelludo desvitalizado. Los labios y la lengua eran gruesos, con un tono de voz grave, acompañado de una profunda disartría y de una ideación, tan lenta y un lenguaje tan primario, que se limitaba a contestar con monosílabos y después de una larga pau-

sa. La piel fina, de color pálido amarillento, dura, como paquidermica, con multiples arrugas, muy seca y llena de escamas. Tenia una bradicardia de 40 ppm. Completaba el cuadro un gran estreñimiento junto a somnolencia constante e intensa sensacion de frio.

Era por tanto una paciente que vivia como aislada del mundo y a mis ojos, inexpertos, se presentaba como una enfermedad, casi misteriosa y de dificil solucion.

Mi sorpresa fué mayor cuando en la Cátedra de D.CARLOS JIMENEZ DIAZ, nos explicaron las causas, patogénia del hipotiroidismo y sobre todo cuando nos decia que un buen diagnóstico a tiempo, seguido de un sencillo tratamiento, hubieran impedido la evolucion tan profunda.

Este episodio, despertó en mí un gran interés por la endocrinología, el tiroides y más concretamente el mixedema.

Más adelante, y después de vivir dos años, como Medico Militar, en el Hospital de El Aaiún (Sahara Español), llegué destinado al Hospital Militar "Generalísimo Franco", al Servicio de Medicina Nuclear, que entonces y hoy dirige el Dr. Santa Ursula. Allí nos introdujimos con especial dedicacion en el mundo de la endocrinología clínica y analítica. Conocí a fondo las pruebas diagnosticas del tiroides: captacion, así como sus modificaciones a los diferentes estímulos y frenados, estudios gammagraficos con I-131, Tc-99m, selenio-metionina Se-75, y demás trazadores positivos de tumores, dedicandonos una gran temporada a estudiar a fondo los nodulos tiroideos.

El compartimento hormonal lo estudiabamos con la captacion

absoluta, el aclaramiento tiroideo y renal, la prueba de WIMS o del carbimazol, la descarga con perclorato, el estímulo con TSH, frenado con T-3, PBI y BEI-131, PBI y BEI-127, NEI, PII, etc. Posteriormente y nada más introducirse en España, utilizamos los "kits" comerciales para el Test de MURPHY y HAMOLSKY modificado, así como la detección de anticuerpos antitiroglobulina por latex y hemaglutinación y después comenzamos a dosificar, por radioinmunoanálisis la T_3 , T_4 , TSH y anticuerpos antitiroglobulina. Casi simultáneamente, después de leer dos tesis dedicadas al estudio con TRH, lo introdujimos, con la idea de encontrar una prueba, que a la vez siendo sencilla, es sensible para detectar precozmente la evolución hacia insuficiencias de los enfermos de BASSELOW tratados con radioyodo o cirugía. El test era útil también para observar la persistencia de disregulación central. Lo utilizamos también para seguir la evolución de los carcinomas de tiroides, tanto después de la dosis de radioyodo como al suprimir la opoterapia.

Cuando pensamos seriamente en realizar la tesis sobre hipotiroidismos, nos trazamos los siguientes objetivos:

1º- Estudiar posibles relaciones entre el sexo, edad, peso y talla, tiempo de evolución, en todos los tipos de hipotiroidismos, primarios, secundarios y terciarios.

2º- Valorar la eficacia, para el diagnóstico analítico de las siguientes pruebas;

- captación de radioyodo en condiciones basales
- captación de radioyodo tras estímulo con TSH
- prueba de descarga con perclorato
- Prueba de WIMS o del carbimazol, para medir la reserva hipofisaria

- gammagrafia basal de tiroides
- gammagrafia tras estimulo o frenado
- PBI-131
- PBI-127
- BEI-131
- Test de MURPHY
- TBI
- Triyodotironina por RIA
- Tiroxina por RIA
- TSH por RIA
- Respuesta al TRH
- Dosificacion de anticuerpos antioglobulina por RIA

3º- Analizar los grados de insuficiencia funcional en relacion con la patogenia y la etiologia de la misma, teniendo en cuenta el tiempo de evolucion en los casos secundarios al tratamiento con cirugía y radioyodo.

4º- Intentar valorar la prueba del TRH en el estudio de los hipotiroidismos preclínicos, en los que se encuentran normales el resto de la analítica.

5º- Estudiar la respuesta hipofisaria al TRH en hipotiroideos centrales, tanto en los idiopáticos como en los consecutivos a tratamiento quirúrgico o con radiaciones.

6º- Analizar el valor de la respuesta al TRH en los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas o con tratamiento con I-131, por hipertiroidismo, con objeto de realizar un diagnóstico lo más precoz posible de su evolución hacia la insuficiencia antes incluso de la alteracion de otros parámetros plasmáticos y de la depresion de la curva de captacion del I-131. Analizar tam-

bién el valor de la misma en la detección precoz de nuevas recidivas hipertiroideas.

7º- Valorar la eficacia de las diferentes pruebas (Captación, FBI, BEI, RIA, etc.) en situaciones de alteración del "pool" plasmático de yoduros e interferencias medicamentosas.

Para realizar este trabajo, hemos estudiado un total de 474 pacientes de diferentes estratos sociales y recogidos de la consulta externa y hospitalizados del Hospital Militar "Generalísimo Franco", de otros Hospitales Militares de España, de la Seguridad Social y de las diferentes Consultas de Endocrinología ambulatoria y Servicios de Endocrinología no hospitalarios de Madrid, así como de la clínica privada.

El conjunto de exploraciones tiroideas realizadas es de unas 80.000 en un total aproximado de 50.000 pacientes. Se les ha realizado, de manera sistemática, las exploraciones enumeradas anteriormente y cuya eficacia queremos valorar en esta tesis.

Hemos seleccionado los grupos siguientes:

1º- Grupo de normales, patron, considerados así por la ausencia de clínica y la demostración de una analítica completamente normal. Esta formado por 40 pacientes.

2º- Grupo de controles hipertiroideos, compuesto por 67 pacientes, la gran mayoría con bocio difuso tóxico, pero seleccionando algunos de adenoma tóxico y enfermedad de PLUMMER.

3º- Grupo de casos límite, formado por 18 pacientes, con una clínica inespecífica, analítica bajo-normal y respuesta al test de TRH patológica, con estudios posteriores, en algun ca-

so que demuestran su evolucion hacia insuficiencia definitiva.

El resto de ellos, hasta un total de 349, son hipotiroideos primarios, secundarios y terciarios, de diferente etiologia y repartidos de la siguiente manera:

4º- Grupo de idiopaticos, formado por 104 casos, en los que no se encuentra una causa diferencial específica para incluirlos en ninguno de los otros grupos.

5º- Grupo de hipotiroidismos post-tiroiditis, compuesto por 28 casos, seleccionados después de estudiar gran numero de pacientes con esta afeccion a lo largo de todas sus fases, recogiendo en este grupo a los pacientes en fase de captacion deprimida y hormonemia baja con evolucion hacia insuficiencia permanente en un 40% de los casos, recuperando el eutiroidismo los restantes.

6º- Grupo de hipotiroidismo en tiroiditis en fase de recuperacion, compuesto por 21 casos, que tienen como característica comun la existencia de una captacion normal o elevada junto a una hormonemia deprimida, y un test de descarga con perclorato positivo.

7º- Grupo de hipotiroideos por enfermedad de HASHIMOTO, compuesto por 30 pacientes, seleccionados entre un amplio grupo. Todos ellos son hipotiroideos.

8º- Grupo de hipotiroidismos post-radiyodo, formado por 18 pacientes, tratados con I-131, la mayoría por enfermedad de BASSELOW.

9º- Grupo de hipotiroidismos post-cirugía en los que están incluidos 45 casos de pacientes con enfermedad de BASSEOW, bocio toxico multinodular, adenoma tóxico, e incluso algún caso, de nódulo frío, con cirugía conservadora.

10º- Grupo de hipotiroidismos post-tratamiento con antitiroideos de síntesis y yodo, formado por 12 casos, alguno de ellos permanente, destacando un caso de hipotiroidismo persistente por tratamiento con yodo.

11º- Grupo de hipotiroideos por tratamiento con cirugía y radioyodo por carcinoma de tiroides, en el que se estudian estadísticamente el porcentaje de adenomas y los diferentes tipos de carcinoma, relacionándolos con los antecedentes de radiación en el cuello, imagen gammagráfica, etc. Se valora también la eficacia del tratamiento quirúrgico y con radioyodo y la preparación, para este último, deprimiendo el "pool" de yoduros con ácido etacrínico y prolongando la vida intraglandular del radioyodo con antitiroideos. Estudiamos la eficacia para la erradicación de la enfermedad de la cirugía y radioyodo y la conveniencia de la administración de la dosis total fraccionada en dos o tres tomas.

12º- Grupo de hipotiroidismos con ectopia, constituido por 13 pacientes con tiroides retro o sublingual e incluso un caso de tiroides en el conducto tirogloso. Quedan excluidos los pacientes con tiroides ectópico y función conservada.

13º- Grupo de agencias congénitas compuesto por 7 casos en los que se observa la máxima depresión funcional.

14º- Grupo hipotiroidismos hipofisarios integrado por 14 pacientes, en el que se valora, especialmente, la utilidad de la dosificación de la TSH y del test de TRH para su diagnóstico.

15°- Grupo de hipotiroidismos hipotalámicos, formado por 4 pacientes, en los que se considera fundamental observar la respuesta al estímulo con TRH.

16°- Hipotiroidismo con bocios disenzimáticos por defecto de organificación de yoduros, compuesto por tres pacientes en los que es constante la presencia de bocio, hipotiroidismo más o menos latente, pero de evolución antigua y una descarga positiva a la administración de perclorato.

Reseñamos la importancia tan enorme, que desde el punto de vista social y de la Medicina Preventiva, puede tener la sistematización rutinaria de la determinación de la T_4 y TSH en todos los recién nacidos, ya que según estadísticas hasta un 3 por mil de los nacimientos tienen trastornos congénitos tiroideos más o menos evidentes.

Un aspecto social, igualmente interesante es el de las obesidades resistentes al tratamiento con dietas hipocalóricas, que presentan una imagen gammagráfica de volumen reducido con unas determinaciones hormonales en límites bajo-normales y una TSH que habitualmente no responde al estímulo con TRH, demostrando, quizás, un componente larvado de insuficiencia central.

Nos resta, por último, expresar nuestro más profundo agradecimiento al Prof. D. JORGE TAMARIT TORRES la amabilidad y benevolencia con que atendió nuestra solicitud de patrocinar este trabajo de tesis, la cual comenzó, a ser dirigida por el malogrado Dr. DN. JOSE LUIS DELSO y cuando el trabajo de tesis se encontraba prácticamente finalizado, la muerte le sobrevino de una manera súbita, y del cual guardaré siempre un profundo afecto.

Mi agradecimiento al Dr. Dn. JUAN GOMEZ LOPEZ, hombre de

gran generosidad y sentido humano de la vida que ha influido de manera muy importante en la formación de mi persona y en mi manera de "hacer" Medicina.

Al Dr. MANUEL SANTA URSULA, al que debo gran parte de mi formación y que me ha animado y ayudado de manera definitiva, para la realización de este trabajo.

Quiero agradecer también su colaboración eficaz a los Drs. CORDERO, TIRAPO y PIÑERO, que de una manera activa han colaborado en la realización de estadísticas y representaciones gráficas del trabajo de Tesis.

A mis compañeros Drs. COYA, LA BANDA, MADARIAGA, MARTINEZ-AEDO, MERINO, RIESGO, ROSALES y SECADES, mi agradecimiento.

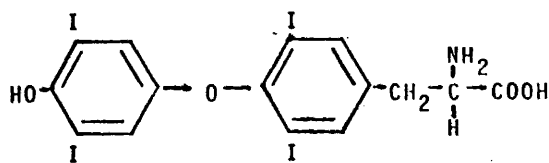
INTRODUCCION

SINTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

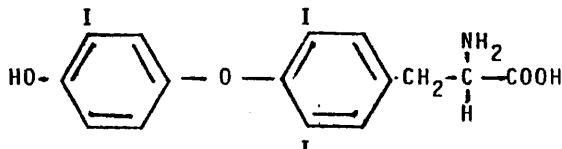
El yodo, uno de los elementos mas escasos en la corteza terrestre, es esencial en la sintesis de las hormonas tiroideas: la yodotironina (3,5,3'-triyodo-l-tironina) y tiroxina (L-tiroxina).

El tiroides, es la unica glandula de secrecion interna que concentra el yodo, teniendo esta propiedad tambien otros derivados del ectodermo, como las glandulas salivares, gastricas, placenta, ovarios, mama, etc.

Ambas hormonas son segregadas en las celulas foliculares y tienen una estructura quimica similar, con las siguientes características comunes: un grupo hidroxilo ionizable, un puente difenil-dioleter y la presencia de atomos de yodo en la molecula.



3,5,3',5' Tetrayodotironina (L-Tiroxina) (T₄)



3,5,3' Triyodotironina (T₃)

En el hombre, el yodo metabolizado por el tiroides, proviene principalmente de la dieta, que normalmente no necesita exceder de 200 mcgr/día, para segregar posteriormente unos 50 mcgr/día.

En el adulto, el tiroides contiene alrededor de 10 mgr. lo que representa disponer de una reserva suficiente para un periodo de seis meses. Una pequeña parte de este yodo está "atrapado" por yodoproteínas, lípidos yodados, yodo-tirosinas y yodotironina libre, pero la gran mayoría (un 95%) está almacenado en el coloide, estrechamente ligado a la fracción colipeptídica de la tiroglobulina (1).

La concentración de yodo inorgánico plasmático es variable, pero no excede normalmente de 1 mcgr/100 ml, constituyendo una reserva de yoduros, de donde son extraídos por el tiroides, por un mecanismo similar al de una "bomba", para ser utilizada posteriormente en la yodación de la tiroglobulina.

El yoduro de los capilares sanguíneos, es pues, transportado activamente a través de la membrana basal, hacia el interior de la célula, donde muy cerca de la superficie de las microvellosidades apicales, se mezcla con el yoduro procedente de la deshalogenación de las yodotirosinas libres, para ser oxidados por la acción

de la peroxidasa, llevandose a cabo la yodacion de los residuos de tirosina de la pretiroglobulina, formando la MIT y la DIT, para posteriormente acoplarse en T_3 y T_4 , formando tiroglobulina (Tgb) madura, que es rapidamente introducida en la luz folicular para su almacenamiento, permaneciendo alli hasta que las necesidades organicas lo requieran. Se produce entonces una reabsorcion por endocitosis o pinocitosis de parte del coloide, por las microvellosidades de la membrana, formandose gotas de coloide que emigran hacia el borde basal de la celula, encontrandose con los lisosomas (que se mueven en sentido inverso), hasta fusionarse para formar los fagolisosomas, donde se produce la proteolisis de la Tgb, con la liberacion de T_3 y T_4 , para pasar a los capilares sanguineos previa desyodacion de parte de la T_4 hacia T_3 .

En el plasma se vehiculan a proteinas especificas.

La MIT y la DIT, son desyodadas, reutilizandose el yodo en un nuevo ciclo.

Por otro lado se sintetiza la Tgb, previa entrada de aminoacidos, para formar cadenas proteicas en el reticulo endoplasmico. Posteriormente y durante la emigracion hacia el aparato de Golgi, se realiza la polimerizacion y la adiccion de glucidos hasta formar la Tgb no yodada (preTgb) que mediante exocitosis es almacenada en el coloide.

LOCALIZACION DE LA SINTESIS DE LA TIROGLOBULINA

La actividad folicular, puede ser estudiada por histoautografia despues de la administracion de sustancias radiactivas. Asi, se ha utilizado manosa- H_3 y galactosa- H_3 , I-125, e isoleucina- H_3 , para estudiar respectivamente la porcion hidrocarbonada de la Tgb, la yodacion y la parte proteica de la molecula. YOUNG ha observado por histoautografia, el paso de la leucina H_3 por la celula ti-

roidea, localizando los granulos de plata a los 10 minutos sobre los ribosomas del reticulo endoplasmatico, a los 30 minutos



F
I
G
U
R
A
2

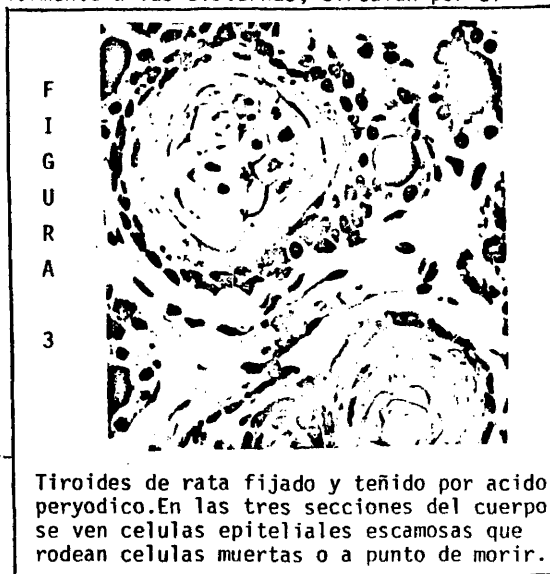
Microscopia de foliculos tiroides de la rata fijados y teñidos con acido peryodico. El citoplasma de las celulas claras el hipocromatico facilmente distinguible de las foliculares.

se encuentran en las cisternas, a los 60 en el aparato de Golgi, a las 2 horas sobre las vesiculas apicales y a las 4 horas sobre el coloide de la luz folicular.(2)

Todo esto indica, que la fraccion proteica de la Tgb

es sintetizada en los ribosomas del reticulo endoplasmatico rugoso, que pasan posteriormente a las cisternas, circulan por el aparato de Golgi, son recogidas en las vesiculas apicales y finalmente secretadas a la luz folicular. Se demostro tambien que todas las celulas foliculares trabajan simultaneamente (3,4).

Los estudios con manosa- H_3 , demuestran, que esta se agrega a la fraccion proteica inmediatamente despues de la sintesis de la preTgb, a nivel de reticulo endoplasmatico. La galactosa se incorpora mas tarde a



F
I
G
U
R
A
3

Tiroides de rata fijado y teñido por acido peryodico. En las tres secciones del cuerpo se ven celulas epiteliales escamosas que rodean celulas muertas o a punto de morir.

las unidades proteicas mayores, en el aparato de Golgi (5).

De acuerdo con esto, la síntesis de la molécula glicoproteica se realiza en dos etapas:

- 1º- adición de algún hidrato de carbono a las subunidades proteicas, y
- 2º- incorporación a las unidades mayores.

Inmediatamente después (1 minuto), de la administración de I-125, los granulos de plata se encuentran en la superficie apical sobre la periferia del coloide (6).

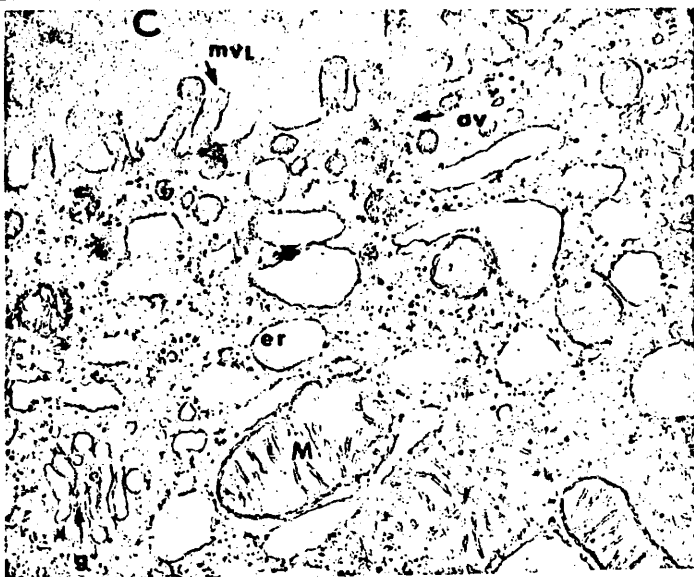


FIGURA 4

Vision en microscopio electronico de una célula folicular del tiroides de la rata. Se observan en el coloide marginal (C), las microvellosidades (mvl) en la superficie apical, vesículas apicales (av), que emergen del aparato de Golgi (g), una mitocondria (M) y el retículo endoplásmico (er) consistente en unas membranas sembradas de ribosomas, incluido el espacio cisternal.

Por evaluación cuantitativa, se demuestra que el 95% de los granulos de plata, estan sobre el coloide y solo el 5% sobre la superficie apical de la celula. Esto indica, que la yodacion, tiene lugar en la luz folicular cerca de la superficie apical.

La Tgb, pues, se produce en el coloide, pasando a la celula y teniendo lugar en ella su destruccion, que es activada por la TSH.



Vista al microscopio electronico de una celula folicular del tiroides de rata; se muestra el nucleo (N), el extenso aparato de Golgi, con puesto de saculos, vesiculas revestidas y emergiendo de las vesiculas apicales; mitocondria (m), lisosoma (L) y membrana celular (cm).

FIGURA 5

A los 10 minutos de la administracion de TSH, las celulas envian flamulas o pseudopodos a la luz depositandose por pinoctosis gotitas de coloide en el cuerpo de las celulas (7).

Si previamente a la administracion de TSH, se inyecta a la rata I-125, se localizan granulos plateados en las gotitas

de coloide, lo que prueba que estas tienen proteina yodada o Tgb. Múltiples trabajos relacionan las gotitas con los lisosomas (8).

La presencia del reticulo endoplasmático, es condición indispensable para el comienzo de la síntesis de la Tgb, como demostraron OLIN y cols., utilizando tiroides fetales humanos. Observaron también que la emigración, tiene lugar después de la formación del folículo (9).

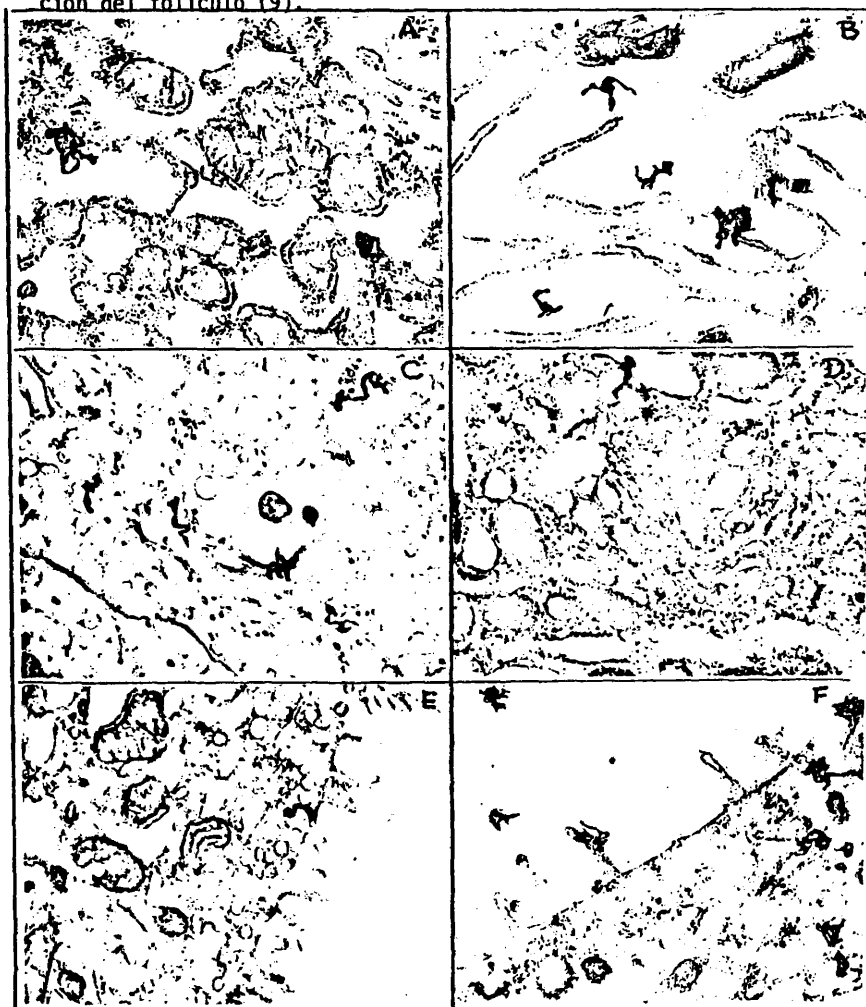


FIGURA 6

En la figura de la pagina anterior, autorradiografia de las celulas foliculares del tiroides de rata que se han obtenido después de inyectar un precursor radiactivo de la Tgb.

La imagen A esta obtenida a los 10 minutos de una inyeccion de leucina H_3 . Se observan granulos plateados sobre los ribosomas tachonando las membranas del reticulo endoplasmico rugoso. Ello indica que la sintesis de la Tgb comienza asociada a los ribosomas.

La imagen B, a los 30 minutos, se ven granulos plateados en el reticulo endoplasmico, representando una emigracion de la Tgb desde los ribosomas hacia la cisterna.

La imagen C a la hora, observandose granulo plateados en el aparato de Golgi.

La imagen D, es una imagen del tiroides despues de una inyeccion de galactosa H_3 . Se observan gránulos plateados que se asocian a la zona de Golgi. La galactosa se añade a la parte proteica de la Tgb cuando ha emigrado del aparato de Golgi

La imagen E, es el tiroides a las dos horas de la inyección de leucina H_3 . En las vesiculas apicales aparecen gránulos plateados, indicando que las moléculas de glucoproteina emergen del aparato de Golgi, contenidas en vesiculas, que se desplazan hacia el ápice.

La imagen F, es un tiroides cuatro horas después de la inyección de leucina H_3 . Se observan gránulos plateados sobre el coloide de la luz. Esto indica que la porción glucoproteina de la Tgb es secretada por las celulas foliculares en el coloide de la luz.

Estas microfotografias han sido obtenidas del Dr. B.A. Young.

Los polisomas de tiroides bovino, no tienen el tamaño que cabría suponer teniendo en cuenta el peso molecular de la proteína que tiene que sintetizar (10).

Cuando se incuban estos polisomas con aminoácidos marcados, se observa su incorporación a proteínas de coeficiente de sedimentación entre 3 y 8 S, algunos de los cuales están inmunológicamente relacionados con la Tgb.(11)

En un trabajo posterior de KONDO (12), utilizando un sistema más apropiado, observa la incorporación de los aminoácidos a una proteína con coeficiente de sedimentación de 4S.

GOLDBERG (13,14) demuestra la independencia de la síntesis del RNA y de la Tgb.

ALEXANDER y CARTOUZOU (15,16), observan que el RNA soluble del tiroides no tiene capacidad de fijación de las yodotirosinas, lo que está de acuerdo con la hipótesis de que la yodación se realiza sobre los residuos de tirosina de la Tgb y no sobre la tirosina libre, para incorporarse después de la Tgb, para lo cual debería existir una transfer-RNA en el suero, siendo por tanto una reacción fuera del control genético.

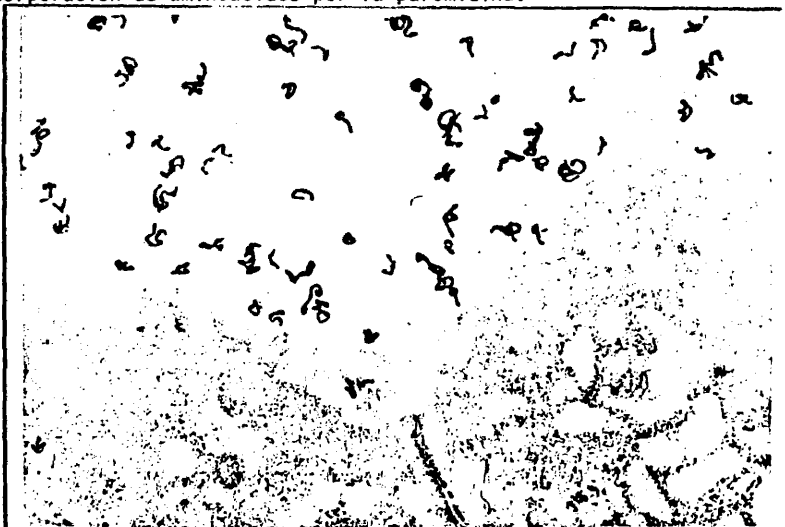
INCORPORACION DE LOS CARBOHIDRATOS

La incorporación de los carbohidratos se inicia posteriormente y se realiza secuencialmente.

SPIRO (17), incubando cortes de tiroides de ternera, con glucosa C₁₄, encuentra su incorporación a 5 glucidos, tanto en las proteínas particuladas (precursores de la Tgb) como en la Tgb soluble. Observo también que para la formación de este precursor no es

necesaria la integridad celular.

Estudios de incubación, de fracciones particuladas o cortes de tejido, en presencia de puromicina, demuestran que la incorporación de los glucidos a la Tgb, se realiza independientemente de la síntesis de la parte proteica, ya que no disminuye la cantidad de carbohidrato marcado en la Tgb soluble, a pesar de inhibirse la incorporación de aminoácidos por la puromicina.



Autorradiografía de un folículo tiroideo de rata un minuto después de inyectar I-125. Se observan granulos plateados localizados en el coloide del folículo, demostrando que la yodación de la Tgb. tiene lugar en la luz cerca de la superficie apical.

FIGURA 7

HERGOVICS (18), demuestra que la incorporación de los carbohidratos se realiza secuencialmente. Incuba tiroides de rata con leucina H_3 , manosa C_{14} y galactosa C_{14} , con diferentes secuencias de tiempo y analiza las proteínas solubles por centrifugación en gradiente de sacarosa. Observa que la manosa C_{14} y la leucina tritiada se incorporan a los 30 minutos, cuando solo existen cadenas de

coeficiente de sedimentacion 3-8S y 12S. La galactosa C_{14} se incorpora posteriormente, una vez sintetizada la Tgb. Por otro lado esta adición de carbohidratos es independiente de la yodación ya que no se altera en presencia de inhibidores de la misma (18).

BOUNDRILOUX y cols. (19,20), incuban cortes de tiroides de oveja con glucosamina C_{14} y observan la distribución de radiactividad en las diversas fracciones subcelulares, con objeto de localizar la estructuras celulares, donde tiene lugar la incorporación de los carbohidratos. Encuentran radiación en los microsomas rugosos y lisos, no encontrando nada practicamente en los polisomas. Demuestran, por tanto que la adición de los carbohidratos se

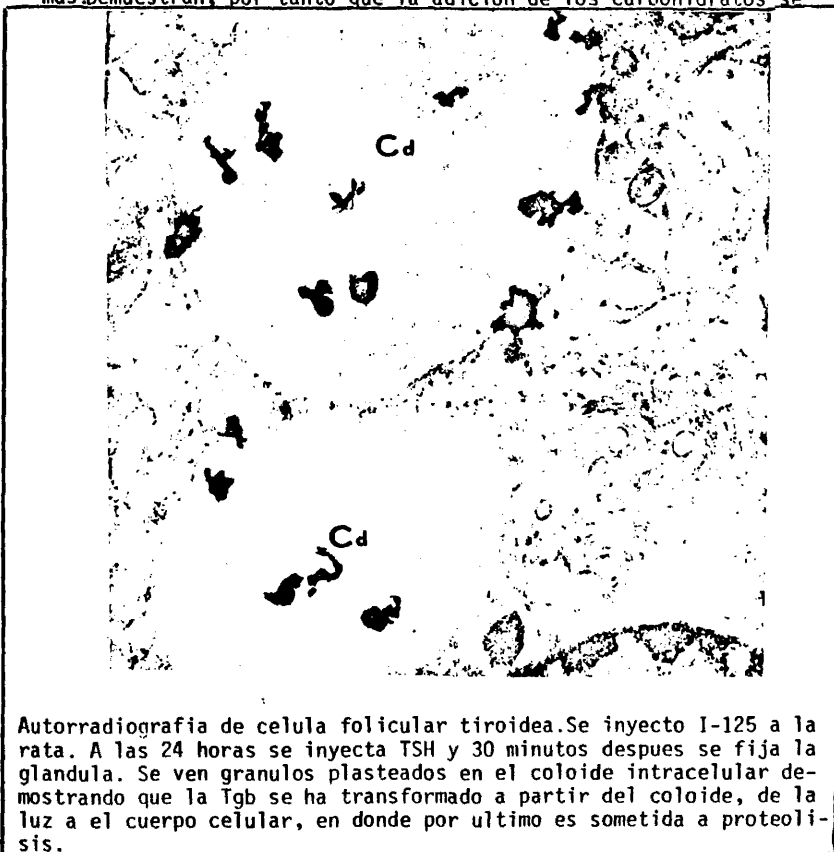


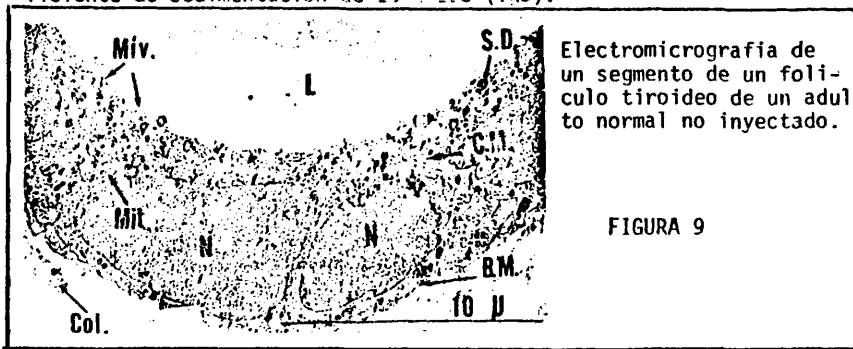
FIGURA 8

realiza en los microsomas rugosos y lisos.

WHUR y cols. (21) en estudios con galactosa y manosa tritiadas, incubadas con tiroides de rata, demuestran que la incorporacion se produce durante la emigracion de las cadenas polipeptidicas, hacia el aparato de Golgi, a traves del reticuloendoplasmico.

SINTESIS DE LA TIROGLOBULINA

La sintesis de las tiroproteinas, ha sido estudiada con aminoacidos tritiados y marcados con C_{14} , analizando su incorporacion a las proteinas por centrifugacion en gradiente de densidad (13,14,22). Las cadenas polipeptidicas marcadas, fueron separadas en tres componentes, con coeficientes de sedimentacion de 3 a 8S, 12S y 19S, llevandose a cabo en primer lugar en los componentes de 3 a 8S y de 12S, asociados con fragmentos de reticuloendoplasma. Al continuar varias horas la incubacion con aminoacidos estables, para evitar la nueva incorporacion de los marcados, se observa que disminuye la de 12S, para ir aumentando progresivamente la del coeficiente de sedimentacion de 18 a 19S (Tnb).



En principio, se dio una interpretacion dudosa, ya que no se sabia exactamente si estas pequeñas yodoproteinas eran precursoras de la Tgb o si eran subunidades procedentes de su desin-

tregracion, ya que esta se disgrega hasta dimeros y monomeros de peso molecular bajo, cuando es tratada con urea, mercaptoetanol o detergentes (23). Estas dudas se acentuan cuando VECCHIO y cols. (24) trabajando "in vivo" con ratas y leucina H_3 , no observan su fijacion en la 12S, lo que parecia apartarles de la cadena de formacion de la 19S.

Parece claro, no obstante, la relacion inmunologica de los precursores de la Tgb (25) ya que en presencia de Tgb fria y tras yodacion, se transforma en 19S.

Trabajando con Tgb de cobaya (19S) a $1^{\circ}C^{\circ}$, se observa su desnaturalizacion a 12S (26). Esta transformacion es reversible entre 1 y $23^{\circ}C^{\circ}$. Aumentando la concentracion de sal (fuerza ionica) se incrementa la velocidad de asociacion, disminuyendo, por otro lado al elevar el pH de 6,4 a 8,4.

SCHNEIDER y cols. (27) al estudiar la incorporacion de valina C_{14} a cortes histologicos de tiroides de varias especies animales, observa que:

- a.- en cobayas la banda de radiactividad, a $23^{\circ}C^{\circ}$ se encuentra en 19S, pasando a 12S tras mantenerla a $2^{\circ}C^{\circ}$ durante 36 horas, siendo esta disociacion reversible.
- b.- en ratas, la banda de actividad esta mas disociada a $2^{\circ}C^{\circ}$, concentrandose en un pico bien definido al trabajar a $23^{\circ}C^{\circ}$.
- c.- en bovinos, no encuentran alteraciones al modificar la temperatura.

Estos trabajos de SCHNEIDER y cols. hicieron revisar los conceptos anteriores ya que generalmente se trabajaba con tempera-

turas bajas, por lo que se observaban productos de disociación de la Tgb a 12S.

HAEBERLI (28), por electroforesis de gel de poliacrilamida, con dodecilsulfato (SDS) de Tgb de cobaya, tras reducción y VASSART (29) por inyección de RNA-m, aislado de tiroides de vaca u oocitos de *Xenopus Laevis* y análisis del péptido traducido han probado claramente que la subunidad elemental de la Tgb es la 12S.

VAN DER WALT (30) ha demostrado que las dos subunidades 12S de que consta la Tgb, no son iguales, ya que presentan diferente movilidad electroforética, tras la reducción total de los grupos S-S, con mercaptoetanol en SDS.

Sin embargo PITT RIVERS, por reducción y alquilación de Tgb humana y de rata tras electroforesis en gel de poliacrilamida en SDS, ha demostrado que ambas subunidades fundamentales tienen un peso molecular entre 160 y 170.000.

SPIRO (32) ha obtenido subunidades de peso molecular de 192.000, 131.000 y 121.000. Por todo ello, se necesitan todavía mayor cantidad de datos para resolver el problema definitivamente.

Muy importante ha sido el trabajo de INOUE y TAUROG (33) que encuentran un coeficiente de sedimentación de 14 - 15S para la Tgb sintetizada de nuevo y marcada "in vivo" con I-125 o aminoácidos C_{14} en ratas muy deficientes de yodo. La administración aguda de 3 a 5 mcgr. de yoduro la hacía pasar a 19S, demostrando a la vez una disminución de los cocientes $MIT^* - DIT^*$ y $T_3^* - T_4^*$, que indicaba un incremento de la yodación de la Tgb y de la eficacia en la formación de T_3 y T_4 .

Ahora bien, el aumento de 4-5 unidades de coeficiente de sedimentación, es demasiado para ser debido exclusivamente a la in-

corporacion del yodo, por lo que postulan una transformacion en la estructura de la Tgb, que podria ser debida a la formacion de puentes disulfuro (S-S), intracelulares, ya que el yodo puede oxidar los grupos -SH libres, ademas de yodar los residuos tirosilicos siendo incluso mas reactivos estos grupos -SH frente al yodo que los propios radicales tirosilos (34).

La diferencia de peso molecular es debida tambien al aumento de T_3 y T_4 .

LAMAS y TAUROG (35), LAMAS Y SANTISTEBAN (36) asi como otros autores (26, 37, 38), han puesto en duda el valor del 14-15S (coeficiente de sedimentacion de la Tgb no yodada), encontrando valores entre 17,5 y 18,5S, sin embargo, esto no invalida las conclusiones sobre los cambios estructurales que han sido confirmados "in vivo" (39,40) e "in vitro" (40,41) en numerosos trabajos.

MOURIZ y RIESGO (42) encuentran un coeficiente de 17,5S en el tiroides de un enfermo con defecto total de organificacion y por tanto con una Tgb no yodada.

Este coeficiente de 17,5S, se ha reputado actualmente para la Tgb no yodada, denominada tambien "preTgb" o "Tgb inmadura".

Hasta el momento los datos existentes sobre la sintesis y estabilidad de la Tgb "in vivo" e "in vitro", pueden resumirse de la siguiente manera, segun LAMAS y RIESGO: el primer paso en la formacion de las yodoproteinas comienza en el ensamblaje de los aminoacidos, para formar en primer lugar cadenas polipeptidicas de 3-8S, de los que por fraccionamiento se ha visto que los 6S y 7S estan ya relacionados quimica e inmunologicamente con la Tgb. Seguidamente y a partir de estas cadenas se formaria la 12S, que actualmente es considerada como la subunidad elemental de la Tgb. La 12S no será acumulada si su constante de asociacion a 17,5S es mayor que la de

formacion del complejo 3-8S. Para mayor informacion vease trabajo de SALVATORE y EDELHOCH (43).

Dos subunidades 12S, formaran la 17,5S,(Tgb no yodada) que por yodacion y debido al aumento del peso molecular incrementaria su coeficiente de sedimentacion a 19S (Tgb madura).

Por defectos experimentales de baja temperatura o baja fuerza ionica, la 19S y 17,5S pueden desdoblarse a 14 - 15S o dissociarse a 12S, de una manera reversible.

Todos estos pasos de la sintesis de la Tgb, estan controlados por la TSH.

Los conocimientos actuales sobre la sintesis de la Tgb, la adición de carbohidratos y yodacion, puede secuenciarse de la siguiente forma: las cadenas polipeptidicas de la Tgb, se sintetizan y ensamblan en los polisomas, formandose los precursores 3-8S y 12S, que emigran a traves del reticulo endoplasmatico rugoso hacia el aparato de Golgi, en cuyo trayecto se agregan los carbohidratos en dos tiempos, uno sobre los precursores en el reticulo endoplasmico rugoso y otro sobre las cadenas ya ensambladas pero sin yodar, en el aparyo de Golgi. A continuacion la 17,5S contiene su migracion hacia el borde apical del folículo tiroideo y en la interfase celula-coloide se realiza la yodacion y acoplamiento de 17,5S a Tgb madura de 19S, que queda almacenada en el coloide.

ESTRUCTURA DE LA TIROGLOBULINA

Esta glicoproteina, constituye la mayor parte de las yodoproteinas tiroideas. Sus caracteristicas quimicas han sido exhaustivamente estudiadas (47, 48). Es un tetramero de peso molecular 660.000, coeficiente de sedimentacion 19S y punto isoelectrico de 4,6 (50).

Esta compuesta aproximadamente por 5650 residuos de aminoácidos, de los cuales unos 140 aproximadamente (quizas 125), son unidades tirosilicas (51). La composición de aminoácidos de la Tgb es similar en mamíferos de diferentes especies, variando ligeramente en las aves. El número de enlaces disulfuro es aproximadamente de 100 por molécula, existiendo una relación inversa entre el contenido de yodo y el de grupos -SH.

DUNN (53) en péptidos que contienen T_4 , obtenidos por hidrólisis de Tgb de conejo, observa que se repite la secuencia: Ala-Ser- T_4 -Glu (Gln)-Asp (Asn).

SPIRO trabajando con Tgb de diferentes especies (humana, bovina, ovina y porcina) (54), encuentra 4 grupos terminales demostrando la existencia de cuatro cadenas polipeptídicas.

Los yodoaminoácidos más comúnmente encontrados son: L-tirosina o 3,5,3'5'-tetrayodotironina (T_4), L-3,5,5'-triyodotironina (T_3), L-3,5,-diyodotirosina (DIT), L-3-monoyodotirosina (MIT) (fig. 1). En mucha menor cantidad se encuentra la monoyodohistidina.

Experimentalmente se ha encontrado rT_3 (3,3',5'triyodotironina) y T_2 (3,3'diyodotironina) (55), confirmandose la existencia de rT_3 en ratas marcadas "in vivo", sin embargo la T_2 solo se encuentra en tiroides de ratas sometidas a dietas pobres en yodo (56).

El contenido de yodo en la Tgb es muy variable, de 0,1 a 1,1% y está relacionado con el "pool" del yodo del sujeto (33, 57, 58).

Un 9% de su peso lo constituyen los carbohidratos, muchos de los cuales se encuentran en forma de glucosamina y manosa (57).

Tras la digestión proteolítica de la Tgb de ternera, SPIRO

(59,60), ha encontrado varios tipos de unidades glucidicas: una de peso molecular 2030, compuesta por tres residuos de manosa, y dos de N-acetil-glucosamina, por molecula de Tgb ; y otra de peso molecular de 2880 que contiene cuatro residuos de galactosa, tres de manosa, cinco de N-acetil-glucosamina, uno de fructosa y dos de acido sialico.

Un tercer tipo ha sido encontrado en la Tgb humana, que contiene N-acetil-glucosamina. Ultimamente SPIRO y cols.(62,63), han encontrado un cuatro tipo de unidad glucidica en Tgb humana que contiene acido glucuronico.

TRANSPORTE DE YODUROS

Los conocimientos actuales sobre este paso de la biosintesis se deben en gran parte a los estudios realizados con radioyodo (1930,1935). El indice mas usado para estudiar el mecanismo de transporte es el cociente tiroides/suero (T/S) que es la relacion entre el yoduro del tiroides y el del suero. En los estudios "in vitro" utilizando cortes de tejido tiroideo o celulas aisladas, los terminos utilizados son T/M o C/M.

Es necesario obtener estos cocientes en condiciones que permitan estudiar la capacidad del mecanismo concentrador de yoduros separada de la subsiguiente utilizacion del yodo captado, para lo cual se administran sulfhidrilbociogenos, como propiltiouracilo (PTU) y metimazol (MMI). Asi, en ratas normales, las relaciones I-131 T/S se miden una hora despues de la administracion del PTU o MMI, obteniendose comunmente valores entre 25 y 100.

Son numerosas las pruebas que indican que la concentracion de yoduros es el resultado de un proceso celular activo (64,65). Esta claro que el I^- es transportado al tiroides contra un gradiente electroquimico. Depende de una fosforilizacion oxidativa, como se

demostro por el hecho de que puede ser inhibida por el 2,4-dinitrofenol, CN^- (cianuro), e hipotermia (66,67), lo que supone una saturacion genetica siendo competitivamente inhibido por aniones monovalentes como el SCN^- (sulfocianuro), ClO_4^- (perclorato), NO_3^- (nitrato), etc. (68).

El yodo intratiroideo es libremente cangeable por el yoduro plasmatico, de aqui que el radioyodo captado por el tiroides puede ser descargado cuando el mecanismo de transporte es inhibido por el perclorato o por inhibicion respiratoria por medio del cianuro, anoxia o hipotermia, siempre antes de la oxidacion.

El mecanismo de concentracion de yoduros en los tejidos ectodermicos, es similar al del tiroides, ya que se inhiben tambien por el 2,4-dinitrofenol, glucosidos cardiacos y por los aniones monovalentes (SCN^- , ClO_4^- , y otros).

Existe ademas una indudable identidad genetica entre ambos procesos captadores de yoduros, ya que se ha observado en dos pacientes, la perdida simultanea de la captacion de yodo por el tiroides, glandulas salivares y mucosa gastrica (69,70).

La diferencia, no obstante, esta en que el tiroides no concentra sulfocianuros y si en cambio las glandulas salivares y la mucosa gastrica.

Diferentes especies animales tienen tambien la propiedad de concentrar yodo, incluso los filogenicamente mas antiguos, como lamprea marina, cuyo notocordio concentra grandes cantidades de yoduro y se interrumpe tambien por el SCN^- . O los peces teleostelos como el salmon y trucha, que mantienen en la sangre una concentracion superior de yoduro a la del agua en que viven y que actua como reserva en prevision para la parte de su vida que pasan en agua dulce.

La relacion D/S, queda determinada por la resultante de dos procesos opuestos: captacion/reflujo. Hasta ahora sabemos que la captacion se realiza por un proceso celular activo mientras que el "escape" se produce por difusion. Se han realizado analisis cineticos para calcular cada una de estas cuestiones (71). Dichos analisis han sido aplicados al estudio "in vitro" del transporte de yoduro, en celulas tiroideas aisladas y sometidas a la accion de la tripsina (72,73), presentandose multiples analogias con las reacciones enzimaticas, como ha sugerido WOLFF (70):

- a.- posible mediacion de proteina transportadora
- b.- proceso activo contra gradiente electroquimico
- c.- saturacion con exceso de yoduro, y
- d.- inhibicion por aniones analogos al yoduro

Cuando estas celulas se incubaron en medios que contenian concentracion de TSH de 1 μ U/ml, el aflujo de yoduros se incremento durante 6 horas, con un aumento de la captacion del 50 al 100%. La TSH incrementa la velocidad maxima sin modificar el KMT. Esta accion puede ser bloqueada por actinomicina D (que inhibe los procesos DNA dependientes y la sintesis del RNA) y por los inhibidores de la sintesis de las proteinas como la fuomicina o ciclohexamidas (73).

HALMI y cols. (74), observan que a los 10 dias de hipofisectomizar a ratas, el cociente T/S desciende de 26 a 6, y al administrar intramuscularmente 5 mgr. de TSH, lo eleva a 30 en 48 horas. Comprobando que en realidad la respuesta es bifasica, con depresion inicial del cociente T/S por aumento del flujo de yoduro, y elevacion posterior por incremento del aclaramiento unidireccional del mismo.

La concentracion de yoduro esta autorregulada independientemente de los niveles de TSH, como lo demuestra el hecho de que en

ratas hipofisectomizadas, con dieta pobre en yodo, el T/S se mantiene elevado con respecto al grupo control de ratas hipofisectomizadas con dieta normal de yodo (65).

La luz del folículo intacto, sirve de depósito secundario para el almacenamiento de yoduros.

Estudios con I-131 e histoautorradiografía de tejido tiroideo de animales, previo bloqueo de las yodaciones orgánicas con PTU, demuestran mayor acumulo en la luz folicular que en las células tiroideas (75,76).

La ultraestructura de esta membrana basal es similar a la de otras células implicadas en transporte iónico (77), con invaginaciones que aumentan el número, tras estimulación aguda o crónica (78).

Existen otros factores indispensables para la indemnidad de transporte, ya que un paciente con defecto no completo de transporte de yoduros mostraba al microscopio electrónico una estructura normal de su membrana basal (79).

Por otro lado, en animales hipofisectomizados, sacrificados inmediatamente después de la administración de radioyodo, la concentración mayor está en la célula, lo que apoya la creencia de que las células acumulan yoduro (66). No obstante, la presencia de yoduros en la luz folicular demuestra la existencia de una "bomba de yoduros" para transportar el I^- , desde el líquido extracelular al interior de la célula y acelerar su paso por la misma hasta la luz, actuando por tanto, en la superficie basal y en la apical.

Por histoautorradiografía se ha demostrado que el yodo es absorbido por la célula y depositado en la luz, así que las células poseen la capacidad de concentrar el ion.

Se ha demostrado también que el yodo sale continuamente fuera de los folículos, lo que explica que la afinidad no debe ser completa, ya que los iones no ligados a la tiroglobulina, no permanecen en el coloide.

Ahora bien, para esto es necesario la integridad celular ya que la congelación u homogeneización del tiroides conduce a la pérdida de la capacidad de concentración de yoduros (70).

El mecanismo de transporte es el siguiente: en el interior de las células tiroideas, se mantiene un potencial negativo, en relación con el lumen folicular y el espacio extravascular, no existiendo diferencia de potencial entre estos últimos, que tienen un potencial positivo de 40-50 mV, con respecto al interior de la célula (80), por lo que el yoduro se concentra en la membrana basal en contra de un gradiente electroquímico facilitando la arquitectura folicular su transporte hacia el lumen.

La administración de TSH a ratas y cobayas, aproxima el potencial eléctrico de la célula tiroidea al espacio extravascular. Este efecto despolarizador de la membrana puede ser secundario a un rápido aumento del influjo de Na^+ , lo que puede ser un factor limitante en el transporte de yoduros. Este último, depende de aporte de ATP sintetizado en las mitocondrias, por lo que las sustancias desacopladoras de la fosforilización oxidativa son inhibidoras del transporte de yoduros. (70). No está claro el papel del Na^+ y K^+ y de la ATP-asa (81).

WOLFF ha observado en tiroides humanos fosfolípidos capaces de ligar yoduro, no encontrándolos en la glándula de un paciente con defecto de acumulo de yoduros. Se sospecha su acción como "transportadores de membrana". También se han aislado lecitinas ligadoras de yoduros.

OXIDACION Y YODACION DE LA TIROGLOBULINA

Para que la yodacion se lleve a cabo, el yoduro, tiene que ser primeramente oxidado hacia I^+ , IO^- , IOH_2^+ , segun pierda un e^- , $2e^-$, $2e^-$ y ganancia de O_2 o pierda $2e^-$ más agua. Este supuesto se dedujo al observar que:

a.- en las mismas circunstancias, la oxidacion es imprescindible en las reacciones de yodacion no biologicas,

b.- las reacciones de yodacion en tiroides asi como las no biologicas de laboratorio, son bloqueadas por sustancias que reducen el yodo a yoduro.

Por lo tanto, la presencia de un agente oxidante es de una importancia decisiva en la yodacion de la Tgb, y como quiera que el potencial de oxidacion-reduccion (redox) de I_2-I^- es de +0,535 V el agente oxidante implicado tiene que ser mayor. De todos los que actuan en los sistemas biologicos solo el O_2 y el H_2O_2 (peroxido de hidrogeno), con potenciales de oxidacion-reduccion de +0,820 y +1,300 respectivamente son utiles. En una solucion de yoduros y tirosina, no se realiza yodacion hasta que se añada H_2O_2 , formando-se la yodotirosina. Por ello, es logico que se pensase en la accion de una peroxidasa que estuviera presente en la reaccion de yodacion, ya en el año 1944. Desde entonces gran numero de trabajos supusieron el papel de las peroxidasas en la oxidacion de yoduros: KESTON (83), trabajando con lactoperoxidasa y xantina y ALEXANDER (84) observan que la yodacion de la tirosina es catalizada por homogeinizados de tiroides de rata y saliva, cuando se añade glucosa-oxidasa, como sistema generador de H_2O_2 , deduciendo el papel de una tiroperoxidasa en esta reaccion. SHAW y HAGER (85) en 1961, en estudios con cloroperoxidasa (CIP) confirmaron el papel de la peroxidasa en la reaccion de yodacion. Por ultimo, la existencia de peroxidasa en tiroides ha sido confirmada al ser aislada y parcialmente purifica-

da (86,87).

Estos enzimas oxidantes, parecen firmemente relacionados con los elementos insolubles del tejido y pueden separarse por la extracción de las fracciones insolubles por digitoxina (88), quimiotripsina (89), deoxicolato (90), colato y tripsina (91). Una vez extraídos los enzimas y purificados por precipitación con $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ y cromatografía en columna, parecen ser hemoproteínas como otras peroxidasas (91,92).

La yodación enzimática "in vitro" utiliza como sistema generador de H_2O_2 , la glucosa-glucosa oxidasa, siendo esta última una flavoproteína que se autooxida al añadir H_2O_2 , y que se obtiene del *penillium notatum*, no encontrándose en las células de los mamíferos.

En el tiroides, se ha buscado alguna flavina oxidasa autooxidable, habiéndose sugerido una monoaminoxidasa (MAO), demostrándose su existencia en fracciones microsómicas y mitocondriales aisladas del tiroides de vaca.

La formación de yodoproteínas puede ser incrementada, al añadir tiramina, que es utilizada como sustrato. Según cabe suponer el H_2O_2 necesario para la yodación, puede ser obtenido por oxidación de tiramina, que podría formarse a partir de la tirosina por acción de una decarboxilasa. Esta hipótesis necesita ser comprobada en sistema de tejidos intactos (WERNER e INGBAR).

Otro grupo de investigadores, ha observado que los tiroidinucleótidos reducidos (nicotinamida-adenin dinucleótido -NADH ó DTNH- ó nicotinamida-dinucleótido fosfato -NADTH ó TPNH-) y por flavinnucleótidos (94,95,96), inducen a oxidación de yoduro en preparación de tiroides de oveja, por lo que se ha sospechado su implicación en la generación de H_2O_2 "in vivo". De acuerdo con esto,

el esquema sugerido fue el siguiente: la reducción de los nucleótidos de tiroidina, sirven para reducir los flavoenzimas, que reaccionan en último lugar con O_2 , para producir H_2O_2 . Este esquema característico en la oxidación del nucleótido de tiroidina en tejidos no tiroideos, se acopla a la cadena citocromica que da al final como resultado H_2O , en lugar de H_2O_2 . Sin embargo, la hipótesis de un enlace entre el TPNH y la yodación, es atractiva al proporcionar una relación entre yodación y oxidación de la glucosa (WERNER e IMBARG).

SUZUKI (97) en estudios realizados en hígado de conejo y posteriormente NAGASAKA (98) han sugerido que la NAPH-citocromo C reductasa, interviene en la formación de H_2O_2 . Como no es probable que esta reductasa reaccione directamente con el O_2 , se ha sugerido que la vitamina K_3 hace de intermediario. YAMAMOTO y cols. en 1975 (99), utilizando microsomas de tiroides han observado que la reacción de yodación es inhibida por el anticuerpo anti-MADPH-Citocromo C reductasa hepática.

ONTAKI (100), trabajando con microsomas de tiroides y nicotinamida-adenil dinucleótido, consigue formar H_2O_2 .

La TSH estimula la oxidación de la glucosa que aumentaría secundariamente la reducción de NADP, la producción de agua o de H_2O_2 y a partir de aquí la yodación, o bien a la inversa, aumentando en principio la yodación que estimularía la reoxidación del NADPH, incrementando así la oxidación de la glucosa (73, 101).

Parece claro que "in vitro" el sistema peroxidasa- H_2O_2 , o generador del mismo, yoduro y proteína aceptadora es válido, porque se ha aislado una peroxidasa en el tiroides y porque se ha observado que cataliza eficientemente la reacción de yodación de tirosina y de residuos tirosílicos de la Tgb.

De todas formas todavía se desconocen con precisión, los

procesos metabólicos y situaciones implicadas en la formación del H_2O_2 en el tiroides.

La localización de la reacción de yodación, se ha realizado por autorradiografía, con radioyodo, y procedimientos histoquímicos, detectando la presencia de actividad peroxidásica en las estructuras celulares.

LATLER, en trabajos citados anteriormente (3,4) y otros posteriores (102, 103) por autorradiografía, deducen que la yodación tiene lugar en la interfase célula-coloide, muy cerca o en la misma membrana apical.

NUÑEZ y cols. (104) y CROFT y cols. en 1970 (105) sugieren que dicha reacción es intracelular, basándose en la localización de la radiación inmediatamente después de la administración del radioyodo.

Los trabajos histoquímicos se basan en la incubación de cortes de tiroides previamente fijados con glutaraldehído, en presencia de H_2O_2 y de 3-3'-diaminobencidina, con lo que se tiñen las zonas en las que está localizado el enzima. Se ha encontrado en la membrana apical y también en el retículo endoplásmico rugoso, aparato de Golgi, vesículas apicales, etc. (106, 107), que quizás explique que el enzima se sintetice en el retículo endoplásmico, para emigrar después hacia la membrana pasando por el aparato de Golgi. Puede ser también por falta de especificidad en la tinción, tiñéndose otras hemoproteínas además de la peroxidasa.

KROFT y DEGROEINIETOMNISZCZE (108) en 1977, dudan sobre la localización intracoloide de la yodación, al no encontrar enzimas específicos en el coloide y al ser muy improbable que el yodo activo se difunda a través de la membrana apical al coloide.

EKHOLM y cols. (109), sugieren que los procesos de exoci-

tosis y deyodacion pueden ir acoplados. El origen de la peroxidasa en la membrana apical se debe a la fusion de las vesiculas apicales peroxidasa-positivas, con la membrana apical (110), asi que es posible que las vesiculas exocitoticas conteniendo Tgb, se fundan con la membrana conteniendo peroxidasa y que durante el proceso exocitotico, que conduce a la dioperoxidasa (DPO) y a la Tgb, al lumen folicular, tenga lugar la reaccion de yodacion.

Como ya hemos mencionado utilizando inhibidores de la sintesis proteica se ha demostrado que la yodacion de los residuos de tirosina tiene lugar tras su incorporacion a la Tgb. Igualmente utilizando concentraciones crecientes de puromicina, se inhibe la incorporacion de leucina y tirosina C_{14} a la Tgb, pero no se inhibe la yodacion de la proteina con I^* .

Todo esto, demuestra la independenciam entre ambas reacciones: yodacion y sintesis de la Tgb. La yodacion se realiza una vez ensamblada totalmente la molecula de Tgb. No se conoce aun el mecanismo de yodacion, habiendose postulado varias hipotesis:

a.- Yodo molecular como agente activo.

Una vez formado el I_2 , se realiza la yodacion independientemente de la peroxidasa. TAUROG (111), desecha esta hipotesis como cierta, al apuntar que la velocidad de formacion de I_2 y deyodacion de la Tgb y BSA, a identicas concentraciones de peroxidasa, H_2O_2 y de I^- , es distinta, ya que la formacion de I_2 es mas lenta que la yodacion, siendo incluso mas rapida la yodacion enzimatica que la obtenida directamente con I_2 .

b.- Yodinio unido al enzima ($E-I^+$) como agente activo.

Hipotesis formulada por MORRIS y HAGER (112) y por MALOOF y SOODAK (113).

Los primeros, trabajando "in vitro" con cloroperoxidasa (C1PO), observan que el tiouracilo, compite con la peroxidasa en presencia de yoduro, por lo que deducen que el tiouracilo y el yoduro compiten por la peroxidasa. Para explicar esto, propusieron la formación de un hipotético complejo enzima-yodinio ($E-I^+$), que sería el agente yodante de los residuos de tirosina y a la vez el agente oxidante frente al tiouracilo. Por todo ello los antitiroideos inhibirían la yodación al "robar" a los residuos de tirosina el complejo enzima-yodinio.

MALDOF y SOODAK en 1965 proponen un sulfenil-yoduro, como compuesto intermedio en la reacción de yodación, al observar que la tiroperoxidasa oxidaba tiourea en presencia de I^- , no realizándose la yodación al faltar el I^- .

JIROUSEK y CUNNINGHAM (114), en 1968, estudian estos grupos sulfenil yoduros en fracciones microsomiales de tiroides, llegando a la conclusión de que el derivado peroxidasa-sulfenil-yoduro es el compuesto intermedio en la yodación.

DE GROOT y NIETOMMISZCZE (108) en 1977, descartan esta hipótesis para la biosíntesis tiroidea.

En 1976 DAVIDSON y cols. (115), demuestran la existencia de un complejo intermedio enzima-yoduro oxidado en la reacción de yodación del glutamil-tirosil-glutamico (Glu-Tir-Glu). En el mismo año ALEXANDER (116) demuestra que el yoduro I^- es oxidado a I^+ por peroxidasa más H_2O_2 .

c.- Radical I° unido a enzima ($E-I^\circ$) como agente activo.

Propuesto en 1962 por KLEBANOFF (117) y en 1966 por YIP y HADLEY (118), que obtienen la evidencia de la formación del radical libre a partir de la reacción mieloperoxidasa (MPO), H_2O_2 ,

y tirosina.

Posteriormente, en 1968 NUÑEZ y POMMIER (119) en estudios con peroxidasa de rabano (HTO) dicen que se forman radicales libres de I^- y de residuos de tirosina, oxidándose un yoduro al radical I° y el otro a radicales tiouracilo (TIR°), realizándose la yodación entre ambos radicales cuando están unidos al enzima.

d.- Yodo oxidado (I^+ , I° , Sulfenilyoduro, etc.) como agente activo.

HARRINGTON en 1951 (120), dice que la reacción de acoplamiento no necesita la intervención de un enzima, siendo el yodo oxidado el implicado en la reacción de yodación.

FORMACION DE LA YODOTIRONINA. REACCION DE ACOMPLAMIENTO.

Las yodotirosinas son marcadas antes que las yodotironinas cuando se administra una dosis trazadora de radioyodo (figura 10), como estudiaron ROSEMBERG y LA ROCHE en 1963 (121) en ratas y galli-

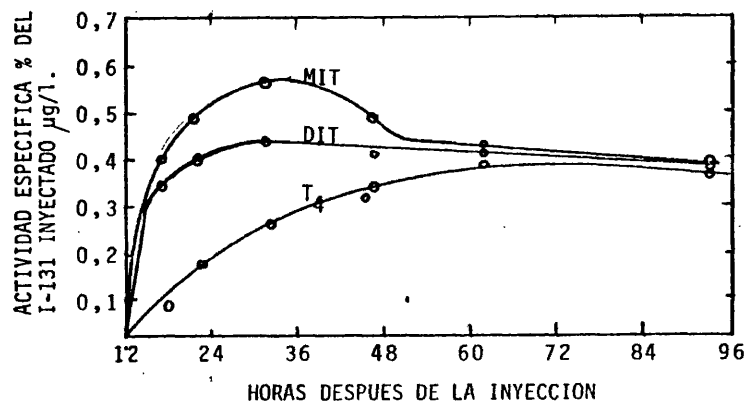


FIGURA 10

nas, observando que la actividad especifica maxima del radioyodo en las yodotirosinas se alcanza en las primeras 24 horas, para declinar lentamente. La actividad maxima de la tironina, es mucho mas lenta, igualando la de las tirosinas despues de varios dias.

Tras la administracion de radioyodo a ratas sometidas a dieta pobre en yodo (122,123), se observa un cambio en la actividad especifica de la MIT, DIT, T_3 y T_4 , en funcion del tiempo. Para la tirosinas es maxima a las 6 horas, siendo mayor para la MIT, lo que indica una reaccion precursor-producto entre ambas. La actividad especifica de T_3 y T_4 aumenta mas lentamente, siendo maxima a las 24 horas.

Estos descubrimientos, suponen un refuerzo a la teoria de que las yodotirosinas, se forman de los residuos tirosilicos por una reaccion de acomplamiento tal como se formulo en 1927 (146,124). Se demostro la posibilidad de que se formase la estructura de la tironina y luego se yodase, al no encontrarse entre los aminoacidos de la Tgb.

El primer hecho en favor de la reaccion de acomplamiento fue suministrado hace 40 años, al observar la formacion de T_4 por incubacion de DIT en medio oxidante (125, 126), o por yodacion de la caseina con I_2 (127, 128).

En 1942 se propuso el siguiente mecanismo para la reaccion de acomplamiento: oxidacion de la DIT para formar un eter, con una cadena lateral de tres carbonos, que se escinde posteriormente para producir T_4 (129). (Figura 11). Una variante de este mecanismo, propone que el anillo distal de T_4 no procede de la DIT sino de un derivado desaminado, el 3,5-diiodo-4-hidroxi-fenil-piruvato (DIHPP).

Estas sugerencias se derivan de los estudios "in vitro" con y sin enzimas en que la reaccion de DIT con DIHPP, mejora la

produccion de T₄, en relacion con la incubacion sola de DIT (130). Asi la desaminacion oxidativa de DIT a DIHPP, podria ser el primer paso de la reaccion de acoplamiento.

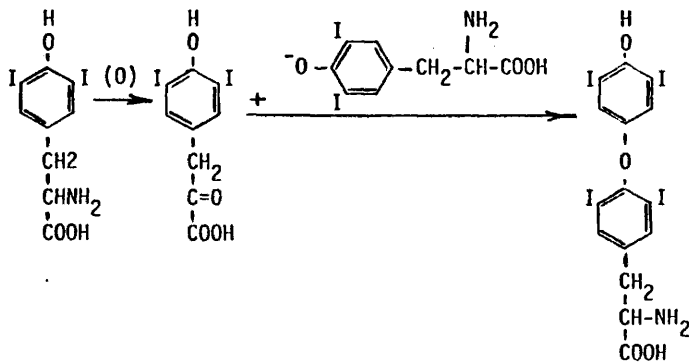


FIGURA 11

"In vivo" esta aceptado que interviene al menos un residuo de tirosina de la Tgb. Si el otro residuo necesario para la reaccion es de la misma Tgb o es suministrado por algun intermediario, como el DIHPP, esta por determinar.

A este respecto, es interesante constatar, el hecho de que la incubacion de Tgb marcada con I-125 en presencia de O₂ y del DIHPP, conduce a un incremento de la cantidad de yodotironina marcada con I-125 (131), lo que sugiere que los residuos de tirosina ligados a la

Tgb pueden acoplarse al DIHPP libre. En el tiroides, las pequeñas cantidades de DIHPP necesarias podrian ser facilitadas por la desaminacion oxidativa del DIT libre y en los tejidos tiroideos de rata se han encontrado vestigios de DIHPP (132).

Incubando Tgb purificada con yoduros estables, radioyodo, peroxidasa obtenida a partir de microsomas tiroideos y glucosa-glucosa oxidasa, como sistema generador de H_2O_2 (133), se obtienen resultados algo diferentes: las yodotironinas-I-131 fueron formadas en la tiroglobulina, aumentando su produccion al añadir yoduros estables.

De estos estudios se desprenden las siguientes consecuencias:

a.- la yodacion y la reaccion de acoplamiento asociadas a la sintesis de las yodotironinas en el seno de la tiroglobulina, pueden ser catalizadas por una simple peroxidasa tiroidea.

b.- la formacion de la yodotironina no implica necesariamente el acoplamiento con DIHPP libre.

c.- la reaccion de acoplamiento sucede enteramente dentro de la Tgb.

La sintesis de la T_4 a partir de la DIT "in vitro", tanto en sistemas no enzimaticos como en presencia de peroxidasa o de L-aminoacido oxidasa, es bloqueada invariablemente por agentes reductores suaves como el PTU. Ademas siempre se requiere la presencia de un agente oxidante como O_2 , H_2O_2 , L-aminoacido oxidasa, o yodo.

LIBERACION DE HORMONAS

Mediante el analisis de sangre obtenida directamente por

canulacion de una vena tiroidea (134,135) se demuestra que la mayor parte de los productos yodados liberados por la glandula son: T_4 , T_3 y en algunos casos yodo inorganico.

La liberacion de las yodotironinas se realiza por hidrolisis de la Tgb, liberandose de los vinculos peptidicos. Esta hidrolisis se efectua por las proteasas y peptidasas del tiroides (136).

No esta conseguida la purificacion ni identificacion de una proteasa tiroidea de la que pueda decirse, con seguridad, que es la responsable de una hidrolisis "in vivo" de la Tgb.

Las dudas provienen de que los preparados de proteasa, son mas activos contra sustratos proteicos que contra la misma Tgb y mas aun, bajo un pH acido del orden de 3,5 (137, 138).

EKHOLM y cols. y JAPLOMSKY y cols. (139, 140), han observado actividad catepsinica en lisosomas tiroideos. La accion de estas proteasas en la hidrolisis de la Tgb ha sido estudiada por BALASUBRAMANIAM en 1965 y por PEAKE en 1967 (141, 142).

En preparaciones de lisoma y fagosomas homogeneizados por centrifugacion diferencial del tiroides de perro, marcados con I-131, se encontro que la preparacion contenia Tgb-I-131 y su incubacion a pH de 3,6 - 4,8 - 6,5 -, conduce a la liberacion de yodotirosinas y yodotironinas.

La proporcion total de Tgb I-131 es muy pequena, del orden de 0,5 al 1,0%. Si se administra TSH una o dos horas antes, se dobla el contenido de Tgb marcada e incluso aumenta su capacidad para liberar yodotirosinas y yodotironinas, lo que demuestra la accion estimulante de la TSH sobre la liberacion hormonal y que puede ser interpretada de dos formas:

a.- aumenta la fusion de los lisomas con las gotitas coloides, facilitando el contacto de la Tgb con los enzimas de los lisomas.

b.- activa los enzimas lisosomicos o bien modifica la molecula de Tgb para favorecer la accion de las enzimas.

Altas concentraciones de glutation reducido (10 mM) aumentan la proteolisis de la Tgb exogena y endogena, lo que sugiere que el glutation reacciona con los enlaces disulfuro de la Tgb, favoreciendo la accion proteolitica de la catepsina (142).

DESYODACION DE LAS YODOTIROSINAS

El tiroides produce una gran proteina, la Tgb, compuesta de 5600 aminoacidos con la finalidad de producir solo cuatro o cinco moleculas de T_4 , lo que parece poco rentable, ya que de mas de 120 residuos tirosinicos presentes en la Tgb, solamente diez se convierten en yodotironinas, siendo yodados otros 20 que no son utilizados en la sintesis de las yodotironinas, quizás por situarse estas en lugares de la estructura de la Tgb poco favorables para la reaccion de acoplamiento. Quizas la Tgb sirva de reserva de yodo, ya que aproximadamente la mitad, se encuentra en forma de yodotirosinas.

Las yodotirosinas, son desyodadas rapidamente reutilizandose el yodo liberado, para nuevas yodaciones de la Tgb, sin llegar a salir de la glandula.

Esta deshalogenacion es activada por la "yodotirosin-desyodasa" presente en grandes cantidades en el tiroides, por lo que la deyodacion, se hace rapidamente, lo que justifica que no aparezcan la DIT y la MIT normalmente en la sangre de las venas tiroi-

deas (134). Esta desyodasa es específica de las yodotirosinas, no actuando sobre las yodotironinas. Se encuentra en sedimento de tejido tiroideo homogeneizado con fracción microsómica. Cuando se añade NADPH, aumenta la actividad desyodante (143), lo que demuestra su acción estimulante sobre el proceso.

La capacidad de desyodación, aumenta también al estimular con TSH, efecto que desaparece al añadir a la preparación NADPH en cantidad, de donde parece desprenderse que la TSH generalmente actúa al comienzo, estimulando la producción de este cofactor.

Cuando la estimulación con TSH es más prolongada, aumenta la concentración de NADPH (144).

Estudios con I-131 e I-125 acoplados e I-131 e I-132 han permitido establecer "pool" intratiroideos de yodo. Por un lado el procedente de la desyodación, que no es intercambiable con el exterior y por otro el yoduro atrapado, que es trasfusible a través de la membrana celular (145,146).

SIMON en 1967, administrando a ratas simultáneamente I-131 e I-127 para marcar la Tgb tiroidea y saturar los espacios de difusión, bloqueando posteriores yodaciones con PTU y administrando posteriormente I-132 para "marcar" el depósito de yoduros tiroideos, que serían captados y no incorporados a la Tgb. Obtienen la relación T/S, extirpando el tiroides a la hora de administrar I-132, aislando fácilmente yoduros intratiroideos al tener diferente actividad ambos radioisótopos. Las relaciones T/S I-131, resultaron más elevadas en una proporción 7:5 que las del I-132.

Esto parece demostrar que el yodo procedente de la Tgb, es decir, de la desyodación (el "marcado" con I-131) no es libremente canjeable por los yoduros del plasma, formando parte por

tanto de una segunda reserva de yodo, diferente de la plasmática, que contiene incluso mayor cantidad (unas cuatro veces), que este último.

REGULACION DE LA FUNCION TIROIDEA

Para adaptar la liberacion de hormonas por el tiroides a las necesidades tisulares, existen dos mecanismo reguladores:

- autorregulacion intrinseca
- triangulo hipotalamo-hipofisis-tiroides, que funciona por el sistema de retroaccion negativa.

El diencefalo produce TRH, que estimula a la hipofisis en su produccion de TSH, que a su vez activa a la celula folicular tiroidea para producir y liberar T_3 y T_4 . El descenso de la hormonomia va seguido de un incremento secretor de TSH a lo que el tiroides responde incrementando su hormorogenesis y por tanto aumentando el nivel hormona plasmatico. Cuando se eleva la hormonomia se deprime la produccion de TSH y se normaliza la secrecion tiroidea.

Los mecanismos autorreguladores compensan en ciertos limites, las variaciones diarias de las disponibilidades de yodo intra-

tiroideo, independientemente de los mecanismos extraglandulares de control que responden a cambios en la concentración hormonal del plasma.

La obtención de TRH natural purificada y posteriormente por síntesis junto a la determinación por radioinmunoanálisis (RIA) de la TSH, ha permitido completar el estudio del eje diencefalo-hipofisis-tiroides al observar la respuesta hipofisaria de TSH, ante diferentes situaciones clínicas siendo un índice inmejorable de la función tirotrófica hipofisaria y la forma más fina, a nuestro juicio, de evaluar la función tiroidea en casos límites.

AUTORREGULACION TIROIDEA

Hoy día se puede decir que el tiroides posee un medio independiente de la hipofisis, para la regulación homeostática, de ahí, que se las califique de autorreguladoras (147, 148), que tiende a defender, como hemos mencionado ya, la concentración de yodo y hormonas del tiroides, en lugar de la concentración hormonal en sangre periférica.

Estos mecanismos autorreguladores tienen por tanto a aumentar la captación de yodo, cuando las reservas glandulares están bajas, y a disminuirla cuando el "pool" intratiroideo se normaliza o se eleva. Es por tanto, "la primera línea de defensa" de la concentración hormonal.

La capacidad autorreguladora puede ser estudiada cuando se mantiene constante la disponibilidad de TSH, lo que se consigue, mediante hipofisectomía seguida o no de administración de TSH exógena. HACMIN y STIRTOS, en 1955, trabajando con ratas hipofisectomizadas sin administración de TSH, observan que la actividad del

mecanismo de transporte varia inversamente con el nivel de la ingesta de yodo (149), o lo que es lo mismo, la razón T/S varia inversamente al contenido del yodo en la dieta, es decir, que el tiroides tiene capacidad para regular la concentración de yoduros en el interior independientemente de la TSH.

Esta acción de la ingesta de yodo es suprimida, si se bloquea la organificación con PTU (150).

Midiendo la captación de I-131 en animales hipofisectomizados se observa una disminución importante de la misma en la primera semana después de la intervención, para estabilizarse posteriormente alrededor del 10% de la captación previa (151, 152).

Si se realiza el experimento después de una deplección tiroidea de yodo, bien con PTU o con dieta pobre, la concentración puede llegar hasta el 50-80% de la dosis, una semana después de la hipofisectomía (153), y mantenerse un 15% por encima a los 3 meses si continúan las mismas condiciones experimentales.

En hombres hipofisectomizados, se mantienen valores de captación del orden del 4-6% durante mucho tiempo (154).

SALOKOW y cols. en 1968 (155), confirman la existencia de la capacidad autorreguladora, al observar la caída del cociente T/S en ratas hipofisectomizadas sin aporte de TSH exógena, quizás por la presencia de un componente yodado, que actúa como regulador del transporte de yoduro.

Es posible la existencia de mecanismos autorreguladores en la organificación de yoduros: así, el efecto WOLF-CHAIKOFF (156, 157) en el que dosis altas de yoduros administradas a ratas producen una inhibición brusca de la organificación del yodo, con recuperación posterior, manteniendo durante un tiempo la yodemia eleva-

da (fenomeno de "escape") ha sido confirmado como de naturaleza autorreguladora BRAVERMAN e INGBAR (158), al ser reproducidos en ratas hipofisectomizadas.

SISTEMA DE REGULACION EXTRATIROIDEA HIPOTALAMO-HIPOFISIS-TIROIDES

La secrecion de TSH esta controlada por la interaccion de dos elementos:

- a.- "feed back" o retrocontrol de las hormonas tiroideas
- b.- control neural o del hipotalamo

Desde hace cien años se conoce la relacion entre las funciones hipofisaria y tiroidea. En 1851 NIEPCE observa en autopsia de cretino, hipofisis muy grandes, sobresaliendo incluso de la silla turca. Infinidad de trabajos posteriores demuestran que el extracto tiroideo o la T_3 y T_4 , reducen la concentracion de TSH en plasma y orina.

Otro ejemplo clasico de control de retroaccion de la hormona tiroidea sobre la TSH, es el desarrollo de un tumor tirotopico hipofisario, que se produce en ratones con deficit de T_4 , y que pueden ser transplantados con exito solamente en animales mixedematosos, desapareciendo espectacularmente al comenzar el tratamiento con tiroxina (159).

SMITH (160), observa en los renacuajos hipofisectomizados que no se produce metamorfosis ni aumento del tamaño tiroideo. Posteriormente (161), confirmo la experiencia en ratas hipofisectomizadas, observando la recuperacion anatomica y funcional del tiroides tras la administracion de TSH heterologa (extracto hipofisario de buey, de zonas ricas en celulas basofilas). La recuperacion no se produce si el extracto se administra por via oral. Esto sugeria que

La acción de la TSH es independiente del animal de la que procede, aunque actualmente sabemos que no todas las tirotropinas encontradas son activas en todas las especies y que su probable naturaleza es proteica, ya que es desnaturalizada por vía digestiva, debiendo mantener su integridad molecular para no perder actividad.

ALLEN en 1920 (162) sospecha la existencia de la TSH, que ha recibido numerosos nombres:

- hormona tireotropa
- tiroactivador,
- tirotropina,
- tirotrofina,
- hormona estimuladora del tiroides,
- thyroid stimulating hormone (TSH).

Según MACKENZIE (163) la denominación más correcta etimológicamente es tirotrofina.

El eje hipofiso-tiroideo, denominado así por SALTER, fue reconocido por los cibernetas de los años 40, como el ejemplo por excelencia del sistema de retroacción negativa.

Este sistema, puede establecerse sobre sustancias hormonales o de naturaleza diferente, así es conocido el equilibrio glucosa-insulina, calcemia-PTH, etc.

HOSKINS, dijo que el equilibrio de este sistema de regulación tiroidea, estaba proyectado para mantener la homeostasis, con objeto de conservar niveles estables de T_3 y T_4 , por lo que teóricamente al menos, el receptor hormonal a nivel hipofisario, no debe ser diferente de los periféricos. En este sentido, es sugestivo el hallazgo de un lugar específico de ligazón de la T_3 en el núcleo de las células del hígado, riñón, corazón e hipofisis de rata (163).

Los interrogantes planeados por HOSKINS son: la relación cuantitativa entre los niveles de T_3 y T_4 en plasma, la descarga de TSH y la naturaleza y control del "setting" hipofisario, con posibilidad de que variaciones en la sensibilidad de este fueran responsables de alteraciones en la función tiroidea.

En el "feed back" hipofisis-tiroides intervienen varios componentes:

a.- reserva y secreción de las células tireotropas, en parte intrínseca, pero favorecida y aumentada por la acción del TRH hipotalámico.

b.- niveles de secreción, mantenimiento y elevación o reducción de la TSH en plasma.

c.- introducción de la TSH en el tiroides y estimulación de la capacidad metabólica de sus células, que puede ser a nivel de síntesis (efectivo para acciones a largo plazo) y a nivel de secreción de hormona preformada (efectivo para acciones a corto plazo)

d.- mantenimiento de la tasa de hormonas tiroideas en plasma,

e.- penetración de la T_3 y T_4 en las células tirotropas y acción de freno en su capacidad de secreción.

Cuando existe algún bloqueo total a nivel de cualquier escalón de los anteriormente expuestos, desaparece la estabilidad del sistema.

El objetivo fundamental del sistema es el mantenimiento de un nivel adecuado de T_3 y T_4 libres en plasma, que debe mantener-

se independiente, de posibles alteraciones en la ligazon a las proteínas plasmáticas o a la eficiencia tiroidea, o incluso a la tasa de utilización hormonal a nivel periférico.

No es objeto, por tanto, del "feed back", el mantenimiento de los niveles del PBI, que puede variar por múltiples causas, sin que se desequilibre el sistema.

La hipótesis de HOSKINS, facilitará profundamente la comprensión de la fisiología de la regulación diencefalo-hipofisis-tiroides. Una de sus consecuencias es la de considerar a la hipofisis, muy sensible a las variaciones de niveles efectivos de T_3 y T_4 .

COMPOSICION QUIMICA DE LA TSH

Se ha obtenido TSH altamente purificada a partir de extractos hipofisarios, por procedimientos basados en la solubilidad diferencial, seguido de separaciones cromatográficas y de gel filtración. Con estos procedimientos, puede obtenerse TSH humana y bovina en cantidades de 20 a 40 USP por miligramo.

Los estudios sobre esta TSH purificada, indican que tienen un peso molecular de 28.000 aproximadamente. Es una glucoproteína, que contiene alrededor del 7-8% de hidratos de carbono, fundamentalmente glucosamina, galactosamina y ácido sialico. Se conoce la composición de varios aminoácidos de varias especies, aunque no su secuencia, observándose diferencias significativas de unas a otras (164, 165).

Estudios más detallados de fraccionamiento en plasma, indican que la TSH hipofisaria y plasmática, tienen un comportamiento electroforético similar (166, 167), lo que supone que la TSH

se vehicula libremente en el plasma sin ligarse a ninguna gamma-globulina, como se presumio en un principio. Ademas, del estimulo especifico sobre la hormonogenesis tiroidea, se ha observado que la TSH purificada aumenta el acumulo de glucosa, el consumo de oxigeno y la lipolisis en el tejido adiposo de las ratas. Se ha descrito tambien la accion estimuladora sobre la lipolisis en tejido adiposo humano (168, 169). Otra accion extratiroidea es la exoftalmizante en diversos animales, especialmente en cobayas y en algunas especies de peces (165, 170).

SECRECION Y ALMACENAMIENTO

La tirotrófina, es secretada y almacenada en las células basófilas de la hipófisis, identificándose en los granulos basófilos aislados por centrifugación.

Se han separado tres grupos de células basófilas, que se distinguen por sus caracteres histológicos en microscopía electrónica y por su aptitud para diversos colorantes.

ZECKWER, en 1935, observó al microscopio, alteraciones en las células basófilas de los tiroidectomizados (171).

A estas células basófilas PURVES y GRIESBACH, las denominaron "células tireotropas" (172).

EL mecanismo de producción de la TSH y los granulos, es muy similar a los observados en otras células sintetizadoras de hormonas, es decir :

- a.- producción de la hormona en el retículo endoplasmático
- b.- condensación en granulos en el aparato de Golgi
- c.- eliminación de los granulos de las células y solu-

bilizacion de la hormona.

En el hipotiroidismo primario, las celulas tirotropas estan hipertrofiadas e hiperplasiadas. Se reduce la proporcion de granulos intracelulares, apareciendo vesiculas que sugieren alto indice de actividad metabolica y una rapida eliminacion de la hormona formada (173).

En la hiperfuncion, el numero de celulas no se modifica, observandose cambios citologicos de involucion, que sugieren reduccion de la actividad secretora.

En 1972 STRATMANN y cols. (174), vieron en ratas tratadas con PTU que la mayoria de las celulas antehipofisarias, son productoras de TSH, a diferencia de los controles en los que predominaban las celulas secretoras de GH. Observan tambien que las celulas "posttiroidectomia" proceden de la division de las celulas tireotropas en lugar de la transformacion de las celulas secretoras de GH.

Esto sugiere que las "celulas tirotropas" son especificas en la secrecion de TSH, aunque su distribucion anatomica es difusa pero su funcion es selectiva e independiente de las celulas del entorno (175).

La cantidad de TSH de la hipofisis humana esta entre 200 y 400 mU USP (176).

CONDLIFFE (177) encuentra una concentracion de 0,01 a 0,06 U USP por miligramo de extracto seco de hipofisis, es decir, de 1,6 microgramos por miligramo. Como el peso de una hipofisis humana, seca, es de unos 100 mgr. se calcula el contenido de TSH entre 100 y 600 mcgr por glandula.

METABOLISMO DE LA TSH

La tasa de secrecion de la TSH y su vida media, se han estudiado midiendo la velocidad de desaparicion de TSH* con I-131, encontrandose en eutiroides un promedio de 35 minutos para TSH bovina y 54 minutos para TSH humana, de donde se deduce que el indice medio de secrecion es de 100 μ g/dia. Otros autores encuentran tasa de secrecion diferentes: asi, ODELL (178), en doce sujetos normales, encuentra una tasa media de secrecion de 165 mU/dia, que difiere claramente de las encontradas por BECKERS (179), en siete europeos, de 419 mU/dia, y de CUTTEDLOD (180) en Laussane de 360 \pm 38 mU/dia. Estas diferencias quiza puedan atribuirse a las distintas cantidades de aporte de yodo entre Europa y los Estados Unidos.

En los hipertiroideos, la vida media de la TSH esta acelerada, asi BAKKE, encuentra una media de 26 minutos frente a 35 en los controles eutiroides.

En los hipotiroideos, la vida media de la TSH esta claramente disminuida. Asi BAKKE (181), obtiene una media de 98 minutos, y ODELL (182) da una media de 85,3 minutos, frente a 58,3 de los normales.

Se deduce por tanto que las concentraciones altas de TSH en hipotiroideos son debidos tanto a un incremento en la secrecion hipofisaria como al aumento de supervivencia plasmatica.

El volumen de distribucion de la TSH, es ligeramente mayor al del plasma (1,4 del volumen plasmatico).

La TSH es degradada principalmente en higado y riñon, lo que explica una notable prolongacion de la vida media en hepatopatas y nefropatas, fundamentalmente en cirrosis e insuficiencia

renal cronica.

PROPIEDADES ANTIGENICAS DE LA TSH

La TSH tiene capacidad antigenica para producir anticuerpos, como quedo demostrado por el efecto neutralizador de los sueros de rata, a las cuales se administraba reiteradamente extractos hipofisarios de buey, sobre la respuesta tiroidea a dichos extractos en animales de control no tratados previamente.

La dificultad de obtener TSH humana purificada, en contraste con la facilidad de obtener la bovina, dio origen a estudios sobre reaccion cruzada entre ambas, que dieron lugar a un metodo de deteccion por RIA de la TSH humana, utilizando TSH bovina y anticuero anti-TSH bovina, obtenido en conejo (183) aprovechando las experiencias previas de LEVY (184) y WERNER (185) en las que demostraban la existencia de reaccion cruzada entre TSH humana y suero anti-TSH bovina.

De esto se deduce la existencia, indudable, de determinantes antigenicos similares entre ambas TSH, no obstante existir diferencias inmunologicas importantes

NIVELES PLASMATICOS DE TSH EN NORMALES

Los resultados de las determinaciones radioinmunoanaliticas en grandes grupos de poblacion de todas las edades, en individuos normales, dan unos niveles plasmaticos entre 0,6 y 1,5 ng/ml no observandose diferencias significativas en relacion con la edad y el sexo ni alteraciones aparentes en pacientes con bocio simple o multinodular excepto en contadas excepciones.

Otros autores no valoran significativamente niveles plasmaticos de TSH por debajo de 0,6 ng/ml.

En el plasma del cordon umbilical, las concentraciones de TSH son dos veces mayores que la de la madre en gestacion a termino. La concentracion de TSH en el niño aumenta considerablemente en el niño en las primeras horas de la vida, para normalizarse a cifras similares a la de los adultos a partir de las 24-48 horas.

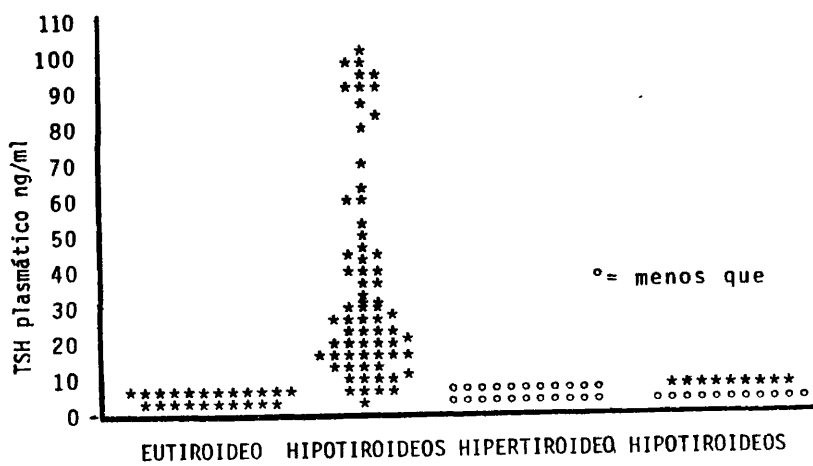
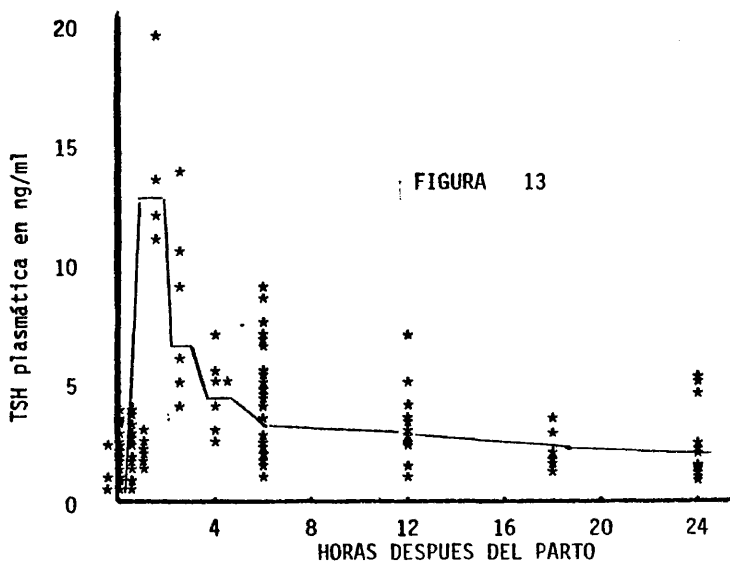


FIGURA 12

Este aumento es el responsable del incremento del PBI y de la captacion de radioyodo en los primeros dias de la vida.

En cambio las concentraciones de T_4 en plasma de cordon umbilical son similares a las de los adultos, lo que sugiere que fac-

tores ambientales, como el esfuerzo y exposicion al frio, son responsables del repentino aumento de la TSH.



No se observan cambios muy significativos en la secrecion de TSH a lo largo del dia.

El unico estimulo, fisiologico, manifiesto y preciso, para la secrecion de la TSH es la disminucion plasmatica de las hormonas tiroideas. Su produccion, tampoco se altera con diferentes estimulos fisiologicos, como gestacion, hipoglucemia, ayuno, intervenciones quirurgicas y tras la administracion de vasopresina, arginina, etc. a diferencia de otras hormonas hipofisarias.

Salvo en el recién nacido, el frio, no estimula la secrecion de TSH en humanos a diferencia de lo observado en animales de experimentacion.

NIVELES PLASMATICOS DE TSH EN HIPERTIROIDEOS

Por bioanálisis se obtenían datos discordantes, en -
contrando en unos casos niveles indetectables y en otros valores
elevados, lo que motivo importantes controversias, hasta que ADAMS
en 1958 (186), descubre el LATS cuando trataba de poner en marcha
un nuevo procedimiento para detectar la TSH, aclaran dose enton-
ces la discusión, pues la respuesta de ambas (TSH y LATS) al bio-
análisis es idéntica.

Por RIA, habitualmente, los niveles plasmáticos son
indetectables y siempre están por debajo de 0,5 ng/ml., no encon-
trándose en ningún caso TSH elevada.

No se observan diferencias sustanciales entre el bocio
tóxico difuso, el bocio tóxico multinodular, y el adenoma tóxico.

UTIGER desde 1965 (187) y ODDEL desde 1967 (178), sigui-
eron la evolución de los hipertiroideos al tratamiento con anti-
tiroideos de síntesis, cirugía y radioyodo, observando una elevación
precoz y perdurable en los casos de evolución hacia hipotiroidismos,
antes incluso de la alteración de otros parámetros y de la aparición
de signos clínicos.

En casos de cirugía subtotal, se observaron elevaciones
transitorias, que tratan de normalizar la hormonemia tiroidea, para
descender a valores normales una vez conseguido el incremento plas-
mático de la T_3 y T_4 , demostrando la finalidad compensadora de es-
ta elevación transitoria.

En raras ocasiones (188, 189) se ha encontrado TSH
elevada en hipertiroidismos; en todos los casos debido a un tumor
hipofisario o hipotalámico hipersecretor de TSH o TRH, siendo por
tanto hipertiroidismos secundarios o terciarios.

Se han descrito (190), casos de analítica hipertiroidea con TSH muy elevada, medida por bioanálisis, en pacientes con enfermedad trofoblástica. Situación similar se ha descrito también en coriocarcinomas metastásicos, molas hidatídicas e incluso en un caso de teratocarcinoma del testículo con elementos trofoblásticos (191). Por RIA, en ningún caso se ha encontrado la TSH elevada ni tampoco el LATS, lo que sugiere que estos tumores, producen una sustancia estimuladora del tiroides inmunológicamente distinta de la TSH y del LATS.

NIVELES PLASMÁTICOS DE TSH EN HIPOTIROIDEOS

En hipotiroidismos primarios, se obtienen tasas elevadas tanto por RIA como por bioanálisis. Se observa una gran variabilidad en estos valores. ODELL (178) los encuentra entre 90 y 480 $\mu\text{U/ml}$, lo que sugiere la existencia de diferentes grados de afectación funcional o bien en estas condiciones, el tiroides segrega cantidades de T_3 proporcionalmente más elevadas que de T_4 (cociente T_3/T_4 alto), lo que explicaría la falta de correlación TSH- T_4 plasmática. Este fenómeno ocurre indudablemente en glándulas estimuladas con TSH (192).

Es posible que en algunos casos, el hipotiroidismo sea tan intenso que agote la reserva y capacidad de secreción de la TSH hipofisaria, dando lugar a un hipotiroidismo secundario asociado al periférico.

Este mecanismo explicaría el hallazgo de MACKENZIE en 1960 por bioanálisis (193), que observa aumento transitorio de la TSH al iniciar opoterapia en mixedemas primarios; fenómeno que no se ha confirmado por RIA

Diversos autores han relacionado esta variabilidad de los valores plasmáticos de TSH en los hipotiroideos con la edad,

siendo mas elevados en los individuos jovenes, no obstante nos parece mas ajustado relacionarlo con el grado de insuficiencia y el posible agotamiento hipofisario.

En hipotiroidismos centrales, se encuentran habitualmente valores descendidos o normales.

SISTEMAS REGULADORES DE LA SECRECION DE TSH

A.-Accion de las hormonas tiroideas sobre la TSH

La idea de regulacion reciproca entre el tiroides y la hipofisis fue ya demostrada por ARON en 1931 (194) y posteriormente por HOSKINS en 1949 (195) y confirmado en multiples trabajos posteriores, unos midiendo niveles de hormonas perifericas en distintos puntos del sistema hipotalamo-hipofisis y otros relacionando los niveles plasmaticos con el efecto regulador.

a.- nivel de actuacion de las hormonas tiroideas sobre la TSH.

Desde un principio esta planteado el problema de a qué nivel se realiza esta accion, si es en el hipotalamo, e la hipofisis o en ambos.

Pequeñas dosis de T_4 inyectadas en el lobulo anterior de la hipofisis de conejos inhiben la secrecion de TSH (197), lo que no sucedia al inyectarlo en hipotalamo.

Sin embargo YAMADA y GREER (197),trabajando en ratas, observan el mismo efecto inhibitor, al inyectar la tiroxina en el hipotalamo que sobre la hipofisis. De aqui, se dedujo, la existencia de dos receptores sensibles a la accion de las hormonas tiroi-

deas, uno hipofisario y otro hipotalámico.

Una gran objeción podría hacerse a este trabajo, ya que aunque la T_4 se administraba en hipotálamo, podría difundirse o transportarse por el sistema porta hasta la hipófisis realizando su efecto a ese nivel, ya que tras la administración de T_4 marcada con I-131 en hipotálamo, aparecía en la hipófisis tras un cierto tiempo.

HARRISON (198), confirma la acción inhibidora de la T_4 a nivel exclusivamente hipofisario, en experiencias realizadas en conejos.

Esta acción inhibidora a nivel hipofisario, se ha observado, también, en hipófisis autotransplantadas, en lugares lejanos a la influencia diencefálica (196,199, 200).

Son muy interesantes los trabajos de BOGDANOWE (201) que en ratas tiroidectomizadas, implantan un pequeño trozo de tiroides en la antehipofisis, observando las siguientes variaciones en las células tirotropas:

- Las células más distantes tenían aspecto de "células de tiroidectomía" es decir, sin granulaciones y con gran aumento de volumen e hialinización.

- En la zona intermedia, más próxima al implante, encontraron que las células conservaban su morfología habitual.

- Las más inmediatas al implante, mostraban signos característicos de sobredosificación de hormona tiroidea, es decir, signos de inhibición funcional.

A nivel bioquímico, parece confirmarse que la T_3 y T_4

ejercen un efecto directo sobre la secrecion de TSH, al demostrarse que se ligan a la fraccion sobrenadante de adenohipofisis de cerdo (202).

Para excluir explicitamente el problema de la difusion, KENDALL (203) inyectaba en hipotalamo de ratas hipofisectomizadas T_4 . A estas ratas se habia realizado, previamente, un injerto hipofisario bajo la capsula renal. Demostró la inhibicion de la secrecion de las hormonas tiroideas. De esto se deduce que el TRH es inhibido por la T_4 administrada en hipotalamo.

Compatible con esta experiencia, es la sospecha de que la tiroidectomia, incrementa la concentracion de TRH en la eminencia media del hipotalamo de rata (204).

Para valorar la importancia relativa de los lugares receptores hipofisarios o hipotalamicos, seria necesario determinar la sensibilidad relativa de estas estructuras, a la accion inhibidora de la concentracion hormonal efectiva de ambos tejidos.

b.- Variaciones de la secrecion de TSH en relacion con los diferentes niveles plasmaticos de hormona tiroidea.

La secrecion de TSH esta relacionada con los incrementos o descensos de los niveles plasmaticos de T_3 y T_4 .

1?- Disminucion de hormonas tiroideas. La elevacion consecutiva de TSH a la disminucion plasmatica de hormonas tiroideas no guarda una proporcion lineal inversa, mostrando gran variabilidad. Asi, experimentalmente, es mayor el tamaño del tiroides, despues de administrar durante una temporada, a ratas, dosis de 0,01% de metiltiouracilo que a dosis de 0,05% (172), asi mismo el crecimiento tiroideo es mayor cuando además del antitiroideo, se administran do-

sis de T_4 , menores de las necesarias, para mantener el eutiroidismo (205).

La duracion de la hipofuncion es otro factor a tener en cuenta en esta relacion. Posiblemente la deficiencia severa de hormonas tiroideas durante largo tiempo, disminuye la tasa de TSH plasmatico, por deficit secretor de las celulas tirotrificas, quizás, por agotamiento funcional de estas celulas. Esto último, lo hemos observado en pacientes tiroidectomizados con cirugia y radiyodo, y sometidos ulteriormente a opoterapia de suplencia al suprimir esta ultima, viendo una normalizacion de las cifras de TSH que indican la asociacion de un hipotiroidismo central.

MAYBERRY (206), en cambio, no encuentra relacion entre la TSH basal y la duracion del mixedema, en un estudio realizado en 192 pacientes diagnosticados de hipotiroidismo primario.

En hipotiroideos los niveles mas elevados de TSH, siempre, con tasas muy similares y muy bajas de T_3 y T_4 , se han encontrado en los más jóvenes.

MAYBERRY (206), no encuentra relacion entre la hormonomia circulante y los niveles de TSH.

BALFOUR (207) encuentra en ratas una mejor correlacion inversa entre el contenido adenohipofisario de TSH y T_3 que entre TSH y T_4 .

LARSEN (192), posteriormente, encuentra tambien mayor correlacion entre T_3 y TSH en hipotiroidismos primarios que entre T_4 libre y total y TSH.

2^b- Aumento de hormonas tiroideas

El incremento plasmatico de los niveles de T_3 y T_4

actúa inhibiendo la secreción hipofisaria de TSH, para normalizarse precozmente al descender la hormonemia tiroidea, sin demostrarse la existencia de un periodo de latencia entre ellos.

Hay múltiples hechos experimentales que demuestran este fenómeno:

- La administración de T_3 entre 75 y 100 mcgr/día durante una semana disminuye la captación de I-131 a niveles aproximadamente el 50% de los basales en las personas sanas, debido a la inhibición de la liberación de TSH.

- En situaciones de aporte exógeno de T_3 , en pacientes pendientes de hipofisectomía, por patología extratiroidea, se observa una disminución importante de la TSH plasmática (208), con valores medios por bioanálisis de 7,5 mU/glándula, frente a los controles de 348 mU/glándula.

- BAKKE y cols. (208), plantean la hipótesis de que la disminución en el contenido hipofisario de TSH se debe a la existencia de un proceso intrahipofisario inactivador de la hormona.

Todo ello, hace pensar, aunque no demostrado, que los niveles altos de hormona tiroidea, además de frenar la liberación, tienen un efecto inhibitor sobre la síntesis.

3°.- Acción de las distintas hormonas tiroides

Es evidente que a igualdad de dosis, frena más la secreción hipofisaria la T_3 que la T_4 .

En mixedemas primarios, descienden los niveles de TSH con 100 mcgr/día de T_3 , necesitando 200 mcgr/día de T_4 , para lograr

el mismo efecto (209).

WAGNER y cols. (210), dicen que para descender los niveles de TSH a límites normales en hipotiroideos son necesarias dosis de T_3 suficientes para elevar su tasa plasmática al doble de los valores normales. De ello se deduce que sería la T_4 el regulador fisiológico principal de la secreción de TSH, ya que son necesarios niveles patológicos de T_3 para conseguir su descenso.

No obstante, COTTON (209) dice que se necesitan valores moderadamente elevados de T_3 para descender la TSH, del orden de 7,23 a 9,8 mcgr/100 ml.

Sin embargo, MONREAL y ESCOBAR DEL REY (211), demuestran que la inhibición con PTU de la desyodación de T_4 a T_3 , en ratas tiroidectomizadas y tratadas con T_4 , incrementan los niveles de TSH en plasma, medidos por bioanálisis.

Este efecto, no se produce cuando se utiliza T_3 como suplencia en lugar de T_4 .

Posteriormente (212), los mismos autores, en experiencia similar a la anterior, confirman una mayor respuesta de la TSH al estímulo con TRH, al inhibir con PTU la desyodación de T_4 a T_3 , confirmando en el mismo estudio la disminución de T_3 en la hipófisis de ratas tratadas con PTU.

Esto sugiere, que la T_3 producida por la desyodación de la T_4 , o bien el propio paso de T_4 a T_3 , tiene un papel predominante en la inhibición de la TSH.

Por otro lado, en observaciones realizadas en hipotiroideos, estudiados con opoterapia y tras la supresión de la misma, parece demostrarse que la TSH tiene un comportamiento exponencial en relación con los niveles bajos de hormonas tiroideas, ya que peque-

ños aumentos de los mismos se acompañan de reducciones importantes de la TSH y a medida que se alcanzan valores más normales, los cambios de concentración de TSH son mucho más pequeños.

Cuando cesa el aporte hormonal, la elevación de la TSH es más precoz con T_3 que con T_4 (178,209). Cuando se administran dosis agudas elevadas, se observa una supresión muy rápida, en pocas horas de los niveles plasmáticos de TSH (178, 213).

RIDGWAY (214), en dos grupos de siete hipotiroideos, a los cuales administra dosis de 428 mcgr. y 750 mcgr. respectivamente de $L-T_4$, por vía endovenosa, observa un descenso máximo de los valores de TSH plasmática del 32 y 35% respectivamente y durante las primeras 24 horas, no llegando a obtener valores normales.

UTIGER (215), tampoco obtiene cambios sustanciales de la TSH durante las primeras 24 horas tras la administración aguda de T_4 .

B.- REGULACION HIPOTALAMICA

Una serie de observaciones clínicas, con posteriores especulaciones, precedió a la demostración experimental de esta regulación neuroendocrina.

Numerosos estudios clínicos, incluyendo el de PARRY en 1925, definen que el hipertiroidismo, tiene lugar dentro de un trauma psíquico, agudo o crónico, y que un número considerable de pacientes, presentan una personalidad anormal característica.

Los primeros hechos experimentales con sección del tallo pituitario demuestran un descenso de la función tiroidea. Esto se comprueba también al transplantar la hipófisis a la cápsu-

la renal o a cámara anterior del ojo en conejos.

También es conocido, que ciertas lesiones hipotalámicas reducen la función tiroidea. Se observa también la inhibición de la bociogénesis, en ratas tratadas con PTU, por disminución de la secreción de TSH, así como la disminución de la captación de I-131, de T_3 , T_4 y TSH y del contenido hipofisario de TSH.

Por otro lado, la estimulación eléctrica del hipotálamo de rata en una zona muy extensa, que incluye el área preóptica, el núcleo paraventricular, el área hipotalámica anterior y el hipotálamo medio basal, produce una elevación de los niveles plasmáticos de TSH medidos por RIA. Esa respuesta puede bloquearse con la administración previa de T_4 a dosis de 50 mcgr/100 gr de peso (216).

MACKENZIE y cols. (217) deducen, de todos estos trabajos, que cuando se interrumpe la conexión vascular diencéfalo hipofisaria, sucede lo siguiente:

a.- Reducción de la función tiroidea, aunque en menor grado que cuando se realiza una hipofisectomía.

b.- No hay desaparición del efecto supresor de la T_4 , es decir, que esta sigue actuando a nivel de hidrólisis, con la disminución funcional tiroidea consecutiva.

c.- Desaparición de la acción estimuladora, que sobre la función tiroidea tienen algunos "stress", como reducción de la temperatura.

Ahora bien, varias hipótesis, tratan de explicar el mecanismo por el que se lleva a efecto esta estimulación:

a.- La emitida por WORTHINGTON en 1960 (218) dice, que el hipotálamo actuaría regulando el flujo de sangre que llega a la hipófisis.

b.- PURVES (175), postula que sería más bien la cantidad de T_4 que llega por el sistema porta a la hipófisis.

Ambas han quedado por el momento desechadas.

c.- HARRIS (219) y REIGHLIN (220), por separado, y con once años de diferencia (1955, 1966) respectivamente, postulan la existencia de un mediador con la acción hormonal específica hipofisiotropa, producido en el hipotálamo y conducido hasta la hipófisis por el sistema porta.

d.- Después de los trabajos de GUILLERMIN (221) y SCHALLY (222), queda perfectamente demostrado, que el hipotálamo produce un péptido cuya molécula contiene cantidad equimolares de histidina, prolina, y ácido glutámico (L-piroglutamilo, L-histidilo, L-prolinamida) que SCHALLY denomina "Thyrotrophin Releasing Hormone" (TRH) y que ha extraído de hipotálamo de buey, cerdo, oveja y hombre, y posteriormente fácilmente sintetizable por BOLER y cols. (223) y comercializado para su utilización clínica.

En 1972, UTIGER, consigue un procedimiento para su valoración por RIA, acoplado el TRH sintético a albúmina sérica bovina para la obtención del antisuero específico. Con este método se ha demostrado la síntesis de TRH por la eminencia media e hipotálamo ventral y dorsal, no encontrando capacidad sintetizadora en otros niveles del sistema nervioso central.

PROPIEDADES DEL TRH

a.- Estudios en animales

Realizados desde 1966 a 1968 por SCHALLY y REDEING, BOWERS y cols. En ellos, se mide la capacidad estimuladora de TSH de extractos hipotalámicos al ser administrados a ratones, sometidos previamente a dieta pobre en yodo; administrándoles, también, codeína y T_4 en dosis de 1 mcgr/día. Tras una dosis de I-131, observan un aumento del PBI-131 a partir de las dos horas. Este aumento, es indudablemente proporcional a la TSH liberada por la TRH de los extractos hipotalámicos (224).

SCHALLY (222), siguiendo esta técnica ha valorado la actividad de TRH de diferentes preparaciones de hipotálamo bovino y porcino en el ratón, observando, además, una cierta relación lineal entre la respuesta y el logaritmo de la dosis de TRH inyectada.

Con esta misma técnica, se ha demostrado la ineficacia de las preparaciones de TRH en ratones hipofisectomizados (224) y en animales tratados con dosis elevadas de T_3 o T_4 (225).

También se ha observado la acción, midiendo directamente la TSH plasmática, tras la inyección en ratas tiroidectomizadas y tratadas con T_3 (226).

SCHALLY, ha valorado también, el efecto biológico de los extractos, midiendo la deplección de TSH producida en la hipófisis, observando descargas de hasta el 60%.

b.- Estudios "in vitro"

SCHALLY y REDEING (227), observan incremento de TSH en el medio, al añadir pequeñas cantidades de TRH, del orden de 0,01 mcgrs. Al añadir actinomicina D, a dosis elevadas de 10 mcgrs/ml., no se interfiere la respuesta, lo que los llevó a hipotizar, que el TRH actúa, estimulando la liberación de TSH, pero no su síntesis.

Posteriormente estudios de SALOMON, MACKENZIE y BOWERS, utili-

zando técnicas de incorporación de aminoácidos marcados, "in vitro", parecen apoyar la tesis de que el TRH estimula también la síntesis de TSH en el tejido hipofisario.

ELIMINACION RENAL E INACTIVACION DEL TRH EN SUERO

En estudios realizados en ratas por GUILLERMIN (228) y en hombres, por LEPPÄLUOTO (229), en 1972, observa que el TRH administrado intravenosamente, aparecen en cantidades valorables por bioanálisis en orina, a partir de los 5 minutos, con un pico máximo a los 15. La relación entre la concentración de TRH, en orina y plasma, a los 15 y 30 minutos, es aproximadamente 500:1, lo que parece sugerir la ausencia de reabsorción y secreción a nivel tubular. En saliva no se detectó TRH.

Por otro lado, BASSIRI y UTIGER, en 1972 (230), estudian "in vitro" la inactivación por el suero humano de la actividad biológica e inmunológica del TRH. Observan que la inactivación inmunológica es rápida, produciéndose a una velocidad de 6,2%/minuto. al añadir cantidades altas del orden de 2 mcgr/ml de TRH. Con cantidades menores, la inactivación es incluso más rápida.

Observaron también que la inactivación no se produce al calentar el suero a 60°C, o al variar el pH, alcalinizándolo o acidificándolo, por lo que dedujeron que el suero contiene una sustancia inactivadora, lábil al calor, al ácido y al álcali.

INTERACCION DE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y EL TRH SOBRE SECRECION DE TSH

Las hormonas tiroideas, a dosis relativamente altas, inhiben el efecto del TRH sobre la hipófisis, como demuestran los trabajos "in vitro" de GUILLERMIN (231) y SINHA MEITTES (232), e "in vivo" de BOWERS (225) y SCHALLY (222).

También demuestran que las hormonas tiroideas inhiben directamente la secreción de TSH, ya que ocurre al actuar sobre hipófisis aisladas "in vitro".

BOWERS (225), postula que ambas compiten en los mismos lugares celulares. En contra, está el hecho de que la respuesta al TRH, es más rápida que la inhibición de la misma por la T_3 . La primera, se produce a los 2 minutos de la administración endovenosa de TRH, mientras que la administración intravenosa de T_3 , 5 minutos antes, no inhibe el efecto del TRH.

Nuevos estudios del mismo autor y de SCHALLY (228), utilizando actinomicina D, puromicina y cicloexamida (inhibidores de la síntesis proteica), han demostrado que no bloquean la acción liberadora del TRH, pero si desaparece la acción inhibidora de la T_3 y T_4 .

Todo ello indica que la interacción entre el TRH y las hormonas tiroideas, dentro de la hipófisis, es más compleja, que el planteamiento teórico inicial de BOWERS (225) y que, como, concluye SCHALLY (228) el efecto inhibidor de la T_3 y T_4 , sobre la liberación de TSH por el TRH, requiere la síntesis del RNA y proteína o ácido nucleico.

La acción inhibidora de las hormonas tiroideas sobre la acción liberadora de TRH, puede vencerse, aumentando la dosis de TRH administrado.

En cuanto al efecto, por separado, de la T_3 y T_4 , parece demostrado que la T_3 tiene una acción supresora superior a igualdad de dosis. Así, BOWERS (227), logra en ratones una inhibición parcial con 0,03 mcgr. y completa con 0,03 mcgr. de T_3 , mientras que con T_4 necesita, respectivamente, 0,9 y 2,7 mcgr., en igualdad de condiciones

En humanos, SHENKMAN y cols. (233), observan, que dosis de 50 mcgr. de T_3 , por vía oral, suficientes para elevar los niveles

plasmáticos de la misma por encima de lo normal, a los 30 minutos de administrados, inhiben la respuesta de la TSH al estímulo con 400 mcgr. intravenosos de TRH sintética. En este mismo trabajo, se refiere, que en hipertiroideos, a las dos semanas de instaurarse el tratamiento con antitiroideos de síntesis, descienden los niveles de T_3 a la normalidad, continuando altos los de T_4 , pero ya se normaliza la respuesta al TRH sintético.

ESCOBAR DEL REY, G. MONREALE, y cols. (212) demuestran que aumenta la respuesta al TRH al inhibirse la desyodación de T_4 a T_3 con PTU, lo que sugiere una mayor efectividad de la T_3 en la acción inhibitoria de la liberación de TSH por la TRH.

ESTUDIOS EN HUMANOS CON TRH.

Los primeros estudios, fueron realizados por BOWERS y SCHALLY en 1968 (234), utilizando TRH porcino, purificado, a dosis de 300 mcgr. equivalente a 20 mcgrs. de TRH puro.

Describen respuesta detectable a los 3 minutos, con un pico máximo entre los 15 y 30 minutos, con descenso gradual hasta los 120 minutos. De estos estudios, se dedujeron las características generales de la respuesta humana a la TRH, y la falta de especificidad.

Posteriormente, la gran mayoría de los autores, han utilizado TRH sintético, a dosis entre 6,25 y 5.000 mcgr. administrados rápidamente por vía intravenosa.

En todos los trabajos, se describe, como respuesta patrón en individuos sanos, un ascenso precoz detectable a partir de los primeros 2 ó 3 minutos, con un pico máximo entre los 15 y 30 y una descenso continuo hasta alcanzar entre los 120 y 180 minutos, los

niveles basales.

a.- Influencia de la dosis y via de administracion.

Utilizando dosis, entre 6,25 y 400 mcgr. , en sujetos normales, se observa, que la dosis mínima, para producir respuesta detectable, es de 12,5 mcgr. En un 65% del grupo, se obtiene respuesta positiva con 100 mcgr. y en la totalidad con 200 mcgr., administrados por via endovenosa.

No se observa correlacion lineal entre la dosis de TRH y el incremento máximo de la TSH (235).

Otros autores, sin embargo, refieren una correlacion de este tipo, observando incrementos del pico máximo de TSH al elevar la dosis de TRH hasta 400 mcgr. (235, 236, 237, 238), sin obtener mayor respuesta al seguir elevando la dosis.

Parece que el pico máximo medio de TSH, esta relacionado de forma lineal con el logaritmo de la dosis de TRH entre 50 y 400 mcgr. (239). No hay variaciones significativas entre la administracion rápida y la perfusion endovenosa (240, 241). Con dosis de 1.600 mcgr. administrados de forma rápida, o en perfusion intravenosa durante 4 horas, se obtiene un pico máximo medio del doble por perfusion que por inyeccion rápida (242).

Por via oral, el TRH sintético, es también eficaz, produciendo una respuesta más prolongada, con un pico máximo entre las 2 y 5 horas (236,240).

Por via sublingual y subcutánea, se ha demostrado efectivo el TRH sintético. Por via intramuscular, es eficaz solo en hombres (210, 243, 244). Si se reitera la administracion en días sucesivos en el mismo paciente, se obtienen respuestas significativamente menores,

necesitando aumentar la dosis de TRH para obtener respuestas similares, lo que quizás pueda explicarse por el aumento de los niveles plasmáticos de T_3 y T_4 , que sigue a la primera administración de TRH. La situación refractaria de la hipófisis se prolonga por 10-14 días, tiempo sensiblemente igual al observado en hipotiroideos al suprimir la opoterapia (178, 236, 241).

b.- Influencia en la respuesta de la edad y el sexo.

Los primeros trabajos de BOWERS,(245) ORMSTON (246), HALL (182), etc. sugerían que a igualdad de dosis la respuesta era mayor en mujeres jóvenes.

HALL (247), estudiando la respuesta en 20 hombres y 25 mujeres, entre 21 y 30 años, encuentra mayor respuesta en mujeres en todos los tiempos.

OTSUKI (239), utilizando dosis entre 25 y 400 mcgr., encuentra diferencias significativas a favor de las mujeres a partir de la dosis de 100- mcgr.

En cuanto a la edad, SNYDER y UTIGER (235), encuentran respuesta menor al aumentar la edad, en hombres, distribuidos en tres grupos de 20 a 39, de 40 a 59 y de 60 a 79 años. En mujeres, no encuentran variaciones significativas con la edad.

OTSUKI (239), en grupos de hombres y mujeres, no encuentra diferencias apreciables en las diferentes edades.

c.- Respuesta de la T_3 y T_4 al TRH.

Con dosis de 12,5 mcgr. se obtiene ya una respuesta dosificable a partir de las 2 horas, y con 6,26 mcgr. la respuesta es medible a las 6 horas (235).

Otros autores describen la elevación del PBI con altura máxima a las 4-6 horas, tras administrar 40 mcgr. de TRH (248).

Por perfusión intravenosa administrada rápidamente, de 1.600 mcgr. de TRH, GONZALEZ BARCENA y cols. (242), observan elevación del PBI a partir de los 60 minutos, con un pico máximo a las 5-6 horas.

TEST DE TRH EN PATOLOGIA DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-TIROIDES

a.- Hipotiroidismo primario.

Además de encontrar una TSH basal alta, la respuesta al TRH es más intensa, en valores absolutos a la de los sujetos normales, pero porcentualmente con relación al valor basal, es inferior a la de ellos. La respuesta es igualmente más prolongada, lo que puede explicarse por el aumento de la vida media del TSH en hipotiroideos (234, 238, 240, 241, 246, 249 y experiencia personal).

Cuando estos pacientes se someten a opoterapia de suplencia, los valores basales descienden y la respuesta al TRH se normaliza e incluso se aplana, si la dosis administrada es lo suficientemente alta.

En niños hipotiroideos, la TSH y la respuesta al TRH son más elevados que en adultos mixedematosos (250).

En casos de insuficiencia latente, con niveles bajos normales de T_3 y T_4 , captación de I-131, parcialmente deprimida, pueden obtenerse niveles de TSH discretamente elevados, con una respuesta al TRH claramente incrementada. En estos casos, el test de TRH es una prueba de primera magnitud para el despistaje de este tipo de insuficiencia.

b.- Hipotiroidismo secundario y terciario.

Desde la introducción del TRH en la clínica humana, se han podido diferenciar los hipotiroidismos centrales, en hipofisarios y diencefálicos, o mejor aún suprahipofisarios.

En ambos casos, se obtienen niveles bajos de TSH, junto con depresión funcional periférica (T_3 y T_4 bajas, curva de captación de I-131 deprimida, imagen gammagráfica de volumen reducido, etc.).

En los hipofisarios, la respuesta al TRH es prácticamente nula, sin embargo, en los suprahipofisarios, o terciarios, se obtiene una respuesta superior incluso a la observada en los individuos normales.

Cuando la insuficiencia es hipofisaria, puede ocurrir que se acompañe de otros déficits secretorios (panhipofisitarismo), o bien, como defecto selectivo de la secreción de TSH. Así, está demostrada la ausencia de respuesta en el SHEEHAN, tumores hipofisarios y destrucciones terapéuticas, pudiendo incluso utilizarse la prueba como expresiva de la eficacia terapéutica, junto a otros test de estímulo hipofisarios (LH-RH, arginina, insulina, vasopresina, metopirona, etc.) (237, 240, 247, 249, 256, 257, y experiencia personal).

Numerosos autores, obtienen en hipotiroidismos centrales, junto con valores deprimidos de T_3 , T_4 y TSH, una respuesta de esta última al TRH similar a la obtenida en controles, lo que indudablemente sugiere la existencia de fallos en la secreción de TRH o bien de su llegada a la hipófisis (257, 258, 259, 260, 261 y experiencia personal).

Existen algunos casos de tumores hipofisarios, con y sin tratamiento que cursan con hipofunción tiroidea y TSH basal baja, que responde bien al TRH, lo que sugiere la existencia de alteración hipo-

talámica concomitante, o bien alteración vascular a nivel del sistema porta.

En la serie de FAGLIA (162), de 14 tumores hipofisarios, encuentra 4 con hipotiroidismo central, de los que responden normalmente al TRH dos de ellos, un tercero da una respuesta mayor, y más prolongada y solamente en un caso encontró una respuesta débil.

FREISGHER (249), en cambio, estudia cuatro hipotiroidismos centrales con tumores hipofisarios y ninguno responde al TRH. Sin embargo, en cinco casos de panhipopituitarismo idiopático con hipotiroidismo y TRH baja, obtiene respuestas normales. Esto último ha sido confirmado por varios autores (258,261, 263), lo que hace suponer que el mecanismo del panhipopituitarismo sería una interrupción vascular de la conexión hipotálamo-hipófisis, mientras que el panhipopituitarismo idiopático sería, en cambio, un déficit congénito de secreción global hipotalámica.

En hipotiroidismos terciarios, la respuesta al TRH es similar e incluso superior a la de los controles, con tendencia a hacerse más prolongada. En ocasiones se encuentran respuestas exageradas.

En estos enfermos, no se producen modificaciones en la vida media ni en el aclaramiento plasmático de la TSH (262).

c.- Hipertiroidismo primario

En todos los autores revisados, y en nuestra casuística, se encuentra siempre un TSH basal deprimido, sin observarse respuesta al TRH(238,240,241,246,251).

La respuesta es igualmente nula en el bocio tóxico difuso, bocio tóxico nodular y adenoma tóxico, sin embargo, en los nodulos

autonomos no tóxicos, se obtiene una curva de respuesta a la TRH, positiva, aunque algo por debajo de lo normal.

La curva de respuesta al TRH es muy interesante para valorar la eficacia del tratamiento con radioyodo y antitiroideos de síntesis. Cuando esta persiste plana, a pesar de obtenerse valores normales de T_3 y T_4 , es muy posible, la presentación de un nuevo brote al suprimir el tratamiento. Sin embargo, otros autores, como LANTON y cols. (252) en 1971, consideran que el test carece de la suficiente sensibilidad como para hacer un diagnóstico preciso e iniciar un terapéutica apropiada.

d.- Hipertiroidismo secundario y terciario.

Desde la aparición del RIA, en que puede dosificarse aisladamente la TSH y el LATS, se han descrito algunos casos de hiperfunción central, que cursan con clínica hipertiroides, captación de radioyodo alta, niveles elevados de T_3 y T_4 y también de TSH.

El primer caso descrito fue en 1970 por HAMILTON (264). Se trataba de un adenoma cromóforo de la hipófisis.

EMERSON y UTIGER (189), describen un hipertiroidismo con TSH elevada, sin tumor hipofisario. La T_3 frenaba la captación de radioyodo y disminuía la tasa plasmática de TSH. Los antitiroideos de síntesis, en cambio, la aumentaban. Con dexametasona disminuía transitoriamente. Tras TRH no encuentran respuesta, lo que les hace deducir que se trataba de un hipertiroidismo terciario.

e.- Bocios normofuncionales

Los datos obtenidos en la literatura con bocios difusos y nodulares, son poco uniformes.

LEMARCHAND-BREAUD y cols. (254), obtienen valores de TSH

más altos en los bocios difusos, con elevación más evidente aún en los bocios nodulares.

JAQUET (253), en 23 bocios encuentra valores basales de TSH normales. BECKERS y cols. (255), encuentran niveles normales de TSH en los bocios nodulares y elevados en las hiperplasias difusas.

La curva de respuesta al TRH en nueve casos de bocio juvenil, estudiados por CHAUSAIN y JOB (250), es también discordante, ya que en cinco casos la respuesta es normal y en otros cuatro la curva es patológica, con valores muy superiores a los normales. Estos cuatro tenían un PBI algo deprimido, no descartándose la existencia de una insuficiencia larvada.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA TRH INTRAVENOSA

Son muy discretos y pasajeros. Son más frecuentes cuando se administra rápidamente y consisten en sudoración, sensación de calor, mareos, sensación de micción inmediata, náuseas, que aparecen a los pocos minutos de la administración de TRH, y que ceden espontáneamente con rapidez.

CAPTACION DEL YODO RADIOACTIVO

FUNDAMENTO

Tras la administracion de una dosis de radioyodo, absorbida con mayor rapidez en ayuno, y más lentamente en presencia de alimentos, se difunde rápidamente en el plasma, pasando al "pool" de yoduros en el que sigue las mismas vicisitudes que el yodo estable.

Una vez incorporado al "pool", el radioyodo abandona el mismo a través de dos vias fundamentales: riñon y tiroides así como también, aunque en menor proporcion, es eliminado por las glandulas salivares, mama, glandulas fundicas, etc. Inicialmente, tras su incorporacion al tiroides y si consideramos despreciable la secrecion del mismo al plasma, como yodo organificado, la captacion vá a estar determinada por la relacion entre el aclaramiento renal y el aclaramiento tiroideo.

$$\text{Captacion tiroidea} = \frac{\text{Aclaramiento tiroideo}}{\text{Aclaramiento renal} + \text{Aclaramiento tiroideo}}$$

Siendo escasas las variaciones del aclaramiento renal de unos individuos a otros en condiciones fisiológicas, la medida de la captación porcentual del radioyodo por el tiroides, constituye un buen parámetro para el estudio funcional del mismo. No obstante, constituye un índice aproximado ya que es susceptible de modificarse por una serie de circunstancias que enumeraremos más adelante.

TECNICA

La medición de la actividad captada por el tiroides en relación con la administrada, se basa en los siguientes principios:

1.- Tras su administración el radioyodo se distribuye uniformemente en el espacio de distribución de yoduros del organismo.

2.- La cantidad a administrar en peso es tan insignificamente baja, que no altera el "pool" ni la función tiroidea.

3.- El radioisotopo sigue las mismas vías metabólicas que el yodo estable (I-127)

4.- Durante la prueba, el "pool" de yoduros está dentro de límites normales y su estado es de relativo equilibrio.

5.- La cantidad de radioyodo captado está en relación directa y constante con la cantidad total de yodo atrapado por el tiroides en el intervalo estudiado.

6.- El tiroides hiperfuncionante atrapa más cantidad de radioyodo y el hipoactivo fija menos que el normal .

La validez de los datos obtenidos depende de la estandarización de las condiciones que son específicas en cada centro.

La sistemática utilizada en nuestro Servicio Hospitalario, es la siguiente:

1.- Administración en ayunas de $75 \mu\text{Ci}$. de I-131, previa anamnesis sobre medicación u otras circunstancias interferentes y una vez descartada una posible gestación. Se autoriza la ingesta de alimentos transcurrida media hora. Esta dosis oral es diluida en 50 ml. de agua.

2.- Medida de la actividad residual en el recipiente expresada en cuentas por minuto (CPM), en el mismo equipo de detección y en idénticas condiciones geométricas.

3.- Medida de la captación tiroidea a las dos horas, con valoración simultánea de la actividad de fondo con pantalla de plomo sobre el área tiroidea.

4.- Medida de la actividad tiroidea a las 24 horas, con medición del fondo igual que a las dos horas.

5.- Cálculo de porcentajes captados a las 2 y 24 horas, previa corrección de los contajes:

- la actividad real inicial es igual a la actividad de la dosis menos la actividad residual del vaso.

- la actividad real a las 2 horas, es igual a la captación en CPM de la región tiroidea menos la actividad en CPM del fondo.

- la actividad real a las 24 horas es igual a la captación en CPM de la región tiroidea menos la actividad en CPM del fondo.

Todas las captaciones, se efectuan con el mismo detector, previamente calibrado, colimado y conservando constante la geometria y distancia (50 cm), efectuando el contaje durante 1 minuto.

En las captaciones de las 24 horas, se corrige el decrecimiento radiactivo del I-131, que tiene un periodo de semidesintegracion de 8 dias.

RESULTADOS

Consideramos valores normales,

a las 2 horas	del 6 - 20%
a las 24 horas	del 32- 50%

En la hiperfuncion existe un claro incremento de la captacion, fundamentalmente en las primeras horas, con un decrecimiento rápido de la misma, la cual se evidencia realizandose la captacion ulterior de las 72 horas.

En el bocio simple difuso, con "hambre de yodo", la captacion está elevada, especialmente, a las 24 horas, permaneciendo en niveles similares a las 72 horas, al no estar acelerado el tránsito intratiroideo, como sucede en los anteriores.

En los hipofuncionantes, tanto periferica, como central, se obtienen tasas de captacion deprimidas.

CRITICA

Existen numerosos factores que pueden alterar la validez de los resultados obtenidos, tanto desde el punto de vista técnico como clínico.

1.- Factores técnicos

Podemos considerar la influencia de la geometría tiroidea, de la atenuación y difusión de la radiación y de la corrección de la actividad extratiroidea.

La exactitud de los resultados puede afectarse por una serie de circunstancias derivadas de la instrumentación y del método seguido. Destacamos las siguientes:

- Que el tamaño del tiroides "visto" por el detector no sea el real.
- Radiación de fondo
- Colimación adecuada
- Distancia paciente-detector
- Eficacia del equipo de medida
- Tiempo transcurrido desde la administración de la dosis a la realización de la captación
- Fórmula utilizada para el cálculo del porcentaje

2.- Factores clínicos

Desde el punto de vista fisiológico, la captación de yodo se refleja con mayor fidelidad en las detecciones precoces (primeras horas), ya que las tardías van a medir tanto la captación como la metabolización intratiroidea del trazador. Así mismo, la captación precoz, nos proporciona información interesante en los estados de hiperfunción, a la inversa que las tardías que son más fiables en la hipotireosis.

Las modificaciones de la captación van a depender en gran medida del estado del "pool" de yoduros, así como del estado funcional del tiroides y por supuesto del aclaramiento renal.

Cuando de una manera fisiológica o yatrogénica, está aumentado el "pool" de yoduros -administración de contrastes yodados o

o medicacion rica en yodo, la captación de radioyodo estará descendida independientemente de la capacidad funcional del tiroi- des, ya que la concentracion del radioyodo en plasma está claramen- te disminuida y el tiroides atrapa la misma cantidad de yodo pero proporcionalmente contiene menor cantidad de yodo radiactivo.

Cuando el "pool" de yoduros esta deprimido, como sucede habitualmente en las regiones bociosas, la captación estará incre- mentada, por existir una mayor concentración de lo habitual del radioyodo en el plasma.

Desde un punto de vista práctico, las causas más frecuen- tes que modifican la captación son las siguientes:

1.- Aumentan la captacion:

- hipertiroidismo
- dieta pobre en yodo
- incremento de la TSH
- gestacion, mola hidatiforme
- insuficiencia renal
- hepatopatía crónica
- reduccion del "pool" orgánico de yoduros
- dieta rica en goitrina
- efecto de rebote tras suprimir medicacion anti- tiroidea
- insuficiencia cardiaca congestiva, etc.

2.- Disminuyen la captacion

- hipotiroidismo
- saturacion o elevacion del "pool" de yoduros
- administracion de sustancias antitiroideas
- diversos agentes farmacológicos

- procesos inflamatorios agudos y subagudos de tiroides
- en la fase aguda de la hepatitis virica, en ocasiones.
- ficticia, como sucede en algunos casos de tirotoxicosis con captacion, metabolizacion y descarga muy rápidas, que a las 24 horas han rebasado el tiempo de máximo acúmulo dando valores falsamente deprimidos.

PRUEBA DE ESTIMULO CON TSH

FUNDAMENTO

La funcion tiroidea normal, está controlada por la acción de la TSH mediante mecanismo de retrocontrol en funcion de la resultante de la competencia establecida entre los niveles de hormonas tiroideas y la acción del TRH.

La administracion de TSH exógena, produce una acción similar, a los incrementos endógenos de la misma, con incremento de la captación y aumento consecutivo de la sintesis y liberación de hormona tiroidea.

Inicialmente, esta prueba fué preconizada para el diagnostico diferencial de los hipotiroidismos primarios y centrales, que en ocasiones son clinicamente dificiles de distinguir.

En la practica el test ha encontrado otras múltiples aplicaciones. Es útil para distinguir una hipofuncion primaria de una captación deprimida por incremento del "pool" de yoduros o por acción de medicacion sedante. Es utilizada, asi mismo, en la valoracion gammagrafica, como se verá más adelante.

En términos generales, la prueba, denominada de STANBURY-

QUERIDO, consiste en la administración parenteral de TSH bovina, valorando posteriormente la respuesta tiroidea.

TECNICA

Tras efectuar la exploración tiroidea morfofuncional estándar, y una vez establecida la indicación, se administran 10 U.I. de TSH, por vía intramuscular cada 24 horas durante 3 días consecutivos, reiterando al cuarto día la captación de radioyodo previo conteo de la actividad residual.

Otros métodos descritos miden el incremento de la captación precoz y a las 24 horas, tras la administración de una dosis de 5 a 10 U.I. de TSH. También se han preconizado modalidades similares observando la respuesta con arreglo a las modificaciones del PBI antes y después del estímulo. En general, nos parece mucho más recomendable valorar la respuesta con la captación y gammagrafía tiroidea, ya que la valoración de la hormonemia puede resultar poco demostrativa.

Siendo la TSH exógena de origen bovino, es potencialmente antigénica, por lo que pueden presentarse reacciones de tipo local tiroideo e incluso anafilácticas. Se ha recomendado en los pacientes hipotiroideos la administración simultánea con corticoides para prevenir reacciones extrañas, no obstante podemos añadir que las complicaciones se presentan muy raramente y cuando lo hacen, son bien toleradas.

No suelen ofrecer problemas los efectos colaterales derivados del incremento consecutivo de la hormonemia tiroidea, salvo en los casos de hiperfunciones (en la que debe realizarse con mucha precaución la prueba) y en bocios intratorácico, en la que puede desencadenarse un discreto síndrome de compresión mediastínica.

RESULTADOS

Aunque son valorables los incrementos obtenidos en la captación precoz, las respuestas más fiables se obtienen a las 24 horas, tras efectuar el estímulo durante tres días consecutivos.

En los individuos normales la respuesta positiva consiste en un incremento de la captación del $50\% \pm 15\%$.

En los hipotiroidismos primarios la captación prácticamente no se modifica.

Se observa plus de captación en los hipotiroidismos centrales y en las captaciones deprimidas o saturación del "pool" de yoduros.

CRITICA

La interpretación de los resultados se establece en cada caso en función del método utilizado y de la propia experiencia. Es necesario valorar las posibles interferencias, al igual que en la exploración basal, y estimar la respuesta al estímulo en función de los valores previos.

Consideramos que es una prueba de gran eficacia para lograr un diagnóstico correcto entre las hipofunciones de origen primario y centrales, tiroiditis, los estados de saturación del "pool" de yoduros, etc. Siendo muy raros y de escasa importancia las complicaciones y efectos secundarios que pueden seguir a la administración de TSH.

PRUEBA DE FRENADO CON T₃

FUNDAMENTO

La prueba de supresión, o test de WERNER, se basa en que la administración de hormonas tiroideas o tiroides desecado, a un sujeto normal, en cantidad suficiente, conduce a un descenso en la secreción de tirotrófina, cuya consecuencia representa una baja en la actividad funcional tiroidea, valorable mediante la captación de radioyodo, previa y tras la administración de la hormona, que en los individuos normales desciende claramente.

En los hipertiroidismos no se observa respuesta positiva al frenado, ya que la TSH hipofisaria está previamente descendida en los mismos, al estar el tiroides autorregulado en los casos de nódulo tóxico, o controlado por sustancias estimulantes tipo LATS.

Este test de supresión tiene numerosos métodos de realización. Además del descrito a continuación se han preconizado pruebas cortas de tres días y multitud de variantes según el producto y la dosis administrada.

Respecto a la valoración de la función tiroidea existen también diferentes criterios. Habitualmente se mide la captación de I-131 a las 24 horas, aunque también puede realizarse mediante la administración de pertecnetato de sodio, Tc-99m, a los 20 minutos. En pacientes a los que no es posible efectuar la captación de radioyodo, se puede sustituir por la determinación de los niveles plasmáticos de T₄ por los diferentes procedimientos, considerando la prueba positiva cuando se observa un descenso del 50% sobre los valores previos.

TECNICA.

El método seguido consiste en la administración de 100 mcgr de T_3 al día, durante una semana, previa medida de la captación y de los niveles hormonales plasmáticos. A los 8 días, y previo conteo del yodo residual, se administra nueva dosis trazadora, observando la captación a las 2 y 24 horas.

RESULTADOS

En los sujetos normales, la captación a las 24 horas desciende al 50% de los valores basales previos.

En los casos de hiperfunción con disrregulación central la captación permanece inalterable.

CRITICA

La indicación de este test está fundamentalmente en el diagnóstico de las hiperfunciones que puede descartarse cuando la prueba es positiva. Tiene especial valor en los casos límite, cuando las valoraciones hormonales y la captación basal no dan resultados concluyentes.

Es útil también como pronóstico en hipertiroideos tratados con PTU u otros antitiroideos en los cuales la respuesta normal al frenado (test de ALEXANDER) es demostrativa de una remisión definitiva del proceso una vez que se suprime la medicación. Por el contrario la ausencia de frenado demuestra la tendencia a recidiva al cesar el tratamiento.

La prueba puede ser falsamente positiva, en algunos bocios eutiroideos con enfermedad de HASHIMOTO, y en hipotiroidismos inducidos por yoduro que en algunas ocasiones pueden no responder al frenado.

El principal inconveniente de este test reside en la necesidad de administrar T_3 durante un tiempo prolongado, lo cual puede entrañar alguna intolerancia en determinados pacientes y riesgos, no despreciables, en cardiopatas, particularmente en insuficiencias cardiacas congestivas e insuficiencia coronaria.

Quizás, hoy día, su campo de acción se ha visto limitado tras la aparición de técnicas de dosificación hormonal por RIA y la aparición del test de la TRH.

PRUEBA DE DESCARGA CON PERCLORATO

FUNDAMENTO

La administración del ion perclorato, así como de otros inhibidores iónicos, bloquean la captación de yoduros por el tiroides y libera el yodo intratiroideo absorbido, pero no organificado y ligado. En el tiroides normal, y más aun en el hiperfuncionante, el yoduro incorporado se organifica rápidamente y se incorpora a las yodotirosinas, existiendo pues una fracción muy pequeña de yoduros inorgánicos intratiroideos.

Cuando existe alguna alteración o "bloqueo" del proceso de organificación del yodo, por alteraciones enzimáticas especialmente, la cuantía de yodo inorgánico intratiroideo aumenta en función de dos factores: la capacidad de la "bomba" de yodo del tiroides y la intensidad del defecto de organificación.

La administración de inhibidores iónicos, generalmente perclorato, -si bien pueden emplearse otros- desencadena la liberación de los yoduros no organificados intratiroideos, cuya cuantía viene dada por el equilibrio entre la captación y la organificación.

La positividad de la prueba, valorada en porcentaje de yodo descargado sobre el captado (del 5 al 10%) es indicativa de una alteracion del proceso de organificacion intratiroidea del yodo.

TECNICA

Existen diversas modalidades en la realizacion de la prueba, que en terminos generales, si no hay un descenso de la captacion tiroidea del radioyodo, consisten en:

- administracion de una dosis de radioyodo I-131, por via oral o intravenosa
- medida de la captacion precoz, durante 1 ó 2 horas, por ejemplo, cada 30 minutos.
- cuando el porcentaje es suficiente -superior al 10% en el tiempo indicado- tanto al alcanzar esta captacion, como transcurrida la primera hora, se administran de 500 a 1000 mg de perclorato en polvo o en solucion.
- se continua midiendo la actividad tiroidea durante los 30 - 60 minutos siguientes -teniendo en cuenta de valorar la actividad extratiroidea si la captación es baja.

Los parámetros, considerados como positivos, varian segun el protocolo de la prueba, pero en general, se consideran como tales descensos de la captacion del 5 al 10% a la 1 ó 2 horas.

CRITICA

La prueba se utiliza fundamentalmente para valorar la existencia de alteraciones en la organificacion del yodo, si bien

informa entre el equilibrio establecido de la captación y conversión, no midiendo ningún parámetro concreto funcional.

La descarga de perclorato es positiva en:

- hipotiroidismo congénito por defectos probable de peroxidasa, con bocio, bocio y sordera (síndrome de PENDRED)
- bocios inducidos por yoduros y los consecutivos a la administración de bociógenos inhibidores de la síntesis hormonal (tipo tiouracilo)
- tiroiditis linfocitaria crónica (enfermedad de HASHIMOTO) la cual puede hacerse más evidente tras la administración de 500 mcgr de yodo estable (I-127).
- tirotoxicosis tratadas con radioyodo y a veces, en menor proporción, en las no tratadas.

YODO LIGADO A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (PBI)

FUNDAMENTO

Tras su síntesis tiroidea, la T_3 y T_4 pasan al torrente circulatorio, en el que se encuentran ligadas a las proteínas plasmáticas transportadoras específicas en su mayor parte. La valoración cuantitativa del yodo ligado a las proteínas ("Protein Bound Iodine" o PBI) constituye un índice de aminoácidos yodados circulantes.

Para esta determinación, en primer lugar, se precipitan las proteínas plasmáticas, se separan del yoduro inorgánico, destruyendo posteriormente los enlaces proteína-hormonas tiroideas, que se valoran por técnicas microcolorimétricas en yoduro obtenido.

Este método fué el primero que permitió dosificar los niveles circulantes de hormona tiroidea, aunque de forma indirecta, ocupando un lugar preferente hasta que otros métodos más específicos lo han desplazado.

TECNICA

Sobre el procedimiento básico se han desarrollado numerosas técnicas de ejecución. Las fases de la determinación son las siguientes:

- 1.- Separación del yodo ligado a las proteínas del yoduro (no ligado) mediante:
 - precipitación: sulfato de zinc-hidróxido sódico, metanol en frío, ácido acético en calor, ácido tungstíco o ácido tricloroacético.
 - Por resina de intercambio iónico
 - Diálisis
- 2.- Destrucción del complejo proteína-hormona tiroidea y separación del yoduro por:
 - Digestión por ácido crómico-ácido sulfúrico y destilación, digestión por ácido clórico, incineración alcalina y microcombustión.
- 3.- Determinación por colorimetría del yoduro con micrométodo. Esta técnica se basa en el efecto catalítico del yoduro en la reducción del ión cérico, amarillo por el ácido arsenioso, en una conversión bifásica y cíclica del yoduro.

RESULTADOS

Con independencia de las variaciones propias de cada método, los valores de PBI oscilan entre 3,5 y 8 mcgr/100 ml en eutiroides, con las limitaciones que se señalan a continuación. En el hipertiroidismo se encuentran cifras entre 7,5 y 20 mcgr/100 ml y en hipotiroides desde 0,5 hasta 3,5 mcgr/100 ml. Rara vez en estos últimos se encuentran valores de 0.

CRITICA

Los valores de PBI se interpretan como niveles plasmáticos de hormonas tiroideas; en realidad depende de la cuantía de T-3 y T-4 ligadas a las proteínas plasmáticas y de como se ha desarrollado su técnica. Los datos obtenidos se basan en la cuantificación de yoduros contenidos en la muestra preparada.

Debido a ello, los resultados obtenidos se modifican en cambios funcionales tiroideos, pero también se afectan por:

- alteraciones de las proteínas plasmáticas, cuantitativas, o de su capacidad ligadora.
- presencia de compuestos yodados circulantes diferentes a los de la T_3 y T_4 .
- por la exposición previa a compuestos de yodo

Con independencia de los factores enumerados en los valores obtenidos del PBI, es imprescindible observar una rigurosa técnica de valoración.

1.- El PBI aumenta en:

- Hipertiroidismos, por incremento de la hormonemia.

- tiroiditis, por liberación de tiroglobulina
- por trastornos de la biosíntesis hormonal intratiroidea con liberación de productos yodados anormales.
- por administración de extractos tiroideos u hormonas tiroideas
- en el embarazo, infancia, administración de estrógenos -anovulatorios-, por un aumento en la fracción ligada a la TBG
- por administración de algunos tranquilizantes, como fenotiazinas.
- por aumento idiopático, familiar (?)- de TBG.
- en hepatopatías agudas
- porfiria intermitente aguda
- la administración de yodo exógeno

2.- El PBI disminuye en,

- hipotiroidismo primario o secundario, por descenso de la hormonemia
- nefrosis, acromegalia, enfermedades caquetizantes crónicas, y tratamientos con andrógenos, glucocorticoides, dilantin, salicilatos, etc, todo ello por descenso de la fracción ligada a la TBG ó TBPA.
- Descenso idiopático de la TBG -congénito (?)-
- administración exógena de T_3 ; frenado tiroideo con retención y descenso de la fracción ligada de T_3 .
- administración de mercuriales y compuestos de oro, por interferencia en el método colorimétrico de valoración.

YODO EXTRACTABLE POR BUTANOL (BEI-127)

FUNDAMENTO

Es un procedimiento de valoración del yodo plasmático procedente de las hormonas tiroideas circulantes, con mayor precisión

que el PBI.

El butanol ácido libera a la T_3 y T_4 de sus enlaces con las proteínas de transporte, extrayendolas, junto al yodo y a las yodotirosinas; pero en estas últimas, a diferencia de las hormonas tiroideas, pueden ser separados del butanol mediante lavado con solución de Blau (carbonato sódico e hidróxido sódico).

VALORES OBTENIDOS

Normalmente son ligeramente menores que los obtenidos del PBI, del orden de 0,6 mcgr/100 ml, encontrándose así:

- Mujeres normales	3,2 a 5,6 mcgr/100 ml
- Hombres normales	3,3 a 6,7 mcgr/100 ml
- Embarazo	5,5 a 10,5 mcgr/100 ml
- Recien nacido (2 a 5 días)	7.2 a 13,2 mcgr/100 ml
- Infancia normal	4,5 a 7,3 mcgr/100 ml

CRITICA

Es una prueba más específica, laboriosa y costosa que el PBI, siendo de utilidad en personas con elevación de los valores de PBI por exposición previa al yoduro y yodo-proteínas circulantes, siendo significativas las diferencias superiores a 0,6 mcgr/100 ml entre ambos. Por el contrario, gran parte de los productos yodados que invalidan el PBI son así mismo extraídos por butanol, por lo que interfieren la validez de esta prueba.

PRUEBA DEL ESTIMULO CON TRH

FUNDAMENTOS

La TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) producida en varios núcleos hipotalámicos, y desde 1969 identificada como un tripé-

tido (ácido glutámico-histidina y prolinamida) actúa sobre las células productoras de TSH, de la hipófisis anterior, estimulando su secreción y posiblemente su producción y dando lugar a un incremento de los niveles plasmáticos de TSH (y de los efectos de la misma).

En la actualidad se dispone de preparados de TRH sintética, cuya administración en condiciones basales, desencadena una liberación de TSH hipofisaria al torrente circulatorio.

La respuesta hipofisaria al TRH exógeno, está en relación con la dosis administrada, dentro de ciertos márgenes siendo máxima la respuesta con 400 a 500 mcgr. y encontrándose el umbral de respuesta a partir de los 10 mcgr. aproximadamente. Los valores circulantes más elevados se alcanzan a los 15 - 30 minutos de la administración endovenosa, con retorno a los niveles basales a partir de los 150 - 180 minutos.

La prueba valora la reserva hipofisaria de TSH y la respuesta se verá alterada en los procesos que afecten al eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo, sobre todo en enfermedades hipofisarias y ante situaciones con elevación de T_3 y T_4 circulantes, que afectan al mecanismo de retrocontrol.

Hay una serie de circunstancias que pueden influir en la respuesta de la TSH a la TRH (hora de la prueba, sexo, agentes farmacológicos, etc.) y que es preciso tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. Es necesario también estandarizar las condiciones de la prueba, así como los métodos de valoración por RIA, que pueden ofrecer variaciones tanto en los niveles basales como en la cuantía del incremento experimentado.

La administración de TRH estimula así mismo la producción de prolactina por la hipófisis, lo cual se aprovecha para realizar el test dinámico en alteraciones de dicha función hipofisaria.

TECNICA

En condiciones basales se realiza una extracción de sangre para dosificar los niveles plasmáticos de TSH y a continuación se inyecta por vía intravenosa 200 mcgr de TRH. Se realiza a continuación extracciones a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos de la administración, determinando por RIA los valores de TSH.

Cada centro hospitalario debe establecer sus propios patrones de normalidad, según las condiciones de la misma, con lo cual existen diferencias, normalmente, entre diferentes centros. Habitualmente se obtienen niveles más altos de TSH a los 20 - 30 minutos y en cuantías del doble o más, en los niveles basales, con retorno a las cifras basales a los 120 - 180 minutos. En nuestro Servicio del Hospital, consideramos como normal una respuesta de la TSH incrementada a más del doble de los valores basales obtenida a los 20 - 30 minutos, con regreso a las cifras iniciales alrededor de las dos horas.

La interpretación de los resultados ha de efectuarse en función de los niveles basales y teniendo en cuenta una serie de factores que pueden influir tanto en los niveles iniciales como en la respuesta hipofisaria a la acción de la TRH sintética

1.- Factores que influyen sobre los niveles basales de TSH

- edades extremas (recien nacido y senectud)
- hora (mayor elevación nocturna)
- factores externos (aumento por el frio y altura)

2.- Factores que influyen en la respuesta a la TRH:

- sexo (mayor en la mujer) y edad entre las condiciones fisiologicas.

- determinadas hormonas y medicamentos pueden afectar a la prueba. Poseen una acción inhibitoria de la estimulación y/o de los niveles basales de TSH los corticosteroides a dosis farmacológicas, somatostatina, L-Dopa,
- poseen una acción estimuladora los estrógenos en pequeñas cantidades los cuales al ser elevados en dosis hacen desaparecer esta acción estimulante.

Con todo, las alteraciones de esta prueba, considerando como tales, los defectos de respuesta al estímulo, se corresponden con alteraciones orgánicas o funcionales del eje hipotálamo-hipofisotiroideo.

SEMILOGIA

- En hipotiroidismos

- primarios: respuesta exagerada con niveles basales de TSH elevados.
- secundarios o hipofisarios, con cifras basales indetectables con respuesta mínima o nula.
- terciarios ó hipotalámicos, con TSH descendida, con respuesta exagerada, a veces tardía (cifras más altas a los 60 minutos)

- En hipertiroidismos niveles plasmáticos basales de TSH descendidos con respuesta escasa o nula. Tienen especial interés en el diagnóstico de enfermedad de GRAVES-BASSEDOW exoftálmica distiroidea.

- En el diagnostico diferencial con cuadros de hipertiroi-
dismos emergentes de pacientes que estan en tratamiento
opoterápico (hipertiroidismos yatrógeno).
- Como test pronostico en pacientes hipertiroideos someti-
dos a tratamiento; valoración de BASSEDOW residual tras
la administración de radioyodo y persistencia de hiper-
función en pacientes sometidos a tratamiento con antiti-
roideos con remision aparente del cuadro clínico.

CRITICA

En la interpretación de los resultados, tanto en los nive-
les basales de TSH como en la respuesta a la TRH, es preciso tener
en cuenta los factores ya enumerados, que pueden modificarlos. Lo
valores obtenidos tanto basales como tras el estímulo, pueden ofre-
cer variaciones según el método de RIA empleado.

Aún existen aspectos desconocidos en los mecanismos, pe-
ro a pesar de ello es una prueba de gran interés en el diagnostico
diferencial de procesos tiroideos

DETERMINACION POR RADIOINMUNOANALISIS DE T₃, T₄ y TSH

FUNDAMENTO

Desde la descripción de YALLOW y BERSON en 1960, de un
nuevo procedimiento para la dosificación de insulínemia, mediante
la asociación de técnicas inmunológicas con el empleo de sustancias
marcadas con trazadores radiactivos, este método, conocido con el
nombre de radioinmunoanálisis (RIA) ha experimentado un espectacu-
lar desarrollo que empezó con su empleo para la valoración cuantita-
tiva de otras hormonas, con concentraciones del orden de 10^{-10} a 10^{-12}
gr/ml. Posteriormente, del campo de la endocrinología se ha pasado

a utilizarse en otras áreas de la medicina, tanto para la determinación de sustancias de naturaleza peptídica, como de otro tipo de estructura química.

Las primeras aplicaciones del RIA a los estudios tiroideos "in vitro" comenzaron en 1965, con la determinación por esta técnica de la TSH (UTIGER), a las que posteriormente se añadirían la T₃, T₄, TBG, TRH, y Tgb. Recientemente, se han incorporado a esta relación la dosificación de anticuerpos antitiroideos, en sus distintas modalidades y la valoración de factores extrahipofisarios estimulantes del tiroides.

Los principios generales en que se basa el método, se pueden considerar como una modificación del método EKENS, denominado análisis por saturación o competición de un agente específico, al que sus descubridores aplicaron procedimientos de marcaje con isótopos radiactivos, con técnicas inmunológicas.

En esencia, consiste, en el establecimiento de una reacción entre un anticuerpo específico con su antígeno, el cual se encuentra bajo dos formas, una marcada con un trazador radiactivo y otra sin marcar. Como consecuencia de la reacción se forman complejos antígeno:anticuerpo marcados y sin marcar, y si la cantidad de anticuerpo presente es insuficiente para unirse a la totalidad de antígenos añadidos al medio, la proporción de complejos marcados y sin marcar, estarán en relación con la cuantía relativa de cada uno de ellos y siguiendo la ley de acción de masas.

La competencia establecida entre los antígenos -marcado y sin marcar- por el anticuerpo específico, condiciona que la relación entre antígeno marcado y complejo antígeno marcado-anticuerpo, permaneciendo constante la concentración del primero disminuye al aumentar la concentración del antígeno no marcado, presente en el medio reaccional.

Si se representa graficamente en el eje de ordenadas, los porcentajes del cociente B/F (B, Bound ó ligado; F, Free, ó libre), relacion de $Ag^*/Ac-Ag^*$, y en las abscisas, las concentraciones de antígeno no marcado, obtendremos una curva standard de calibración a partir de la cual, reproduciendo el análisis en las mismas condiciones, a partir del valor obtenido del cociente B/F, se puede conocer la concentración presente de antígeno problema que se desea valorar.

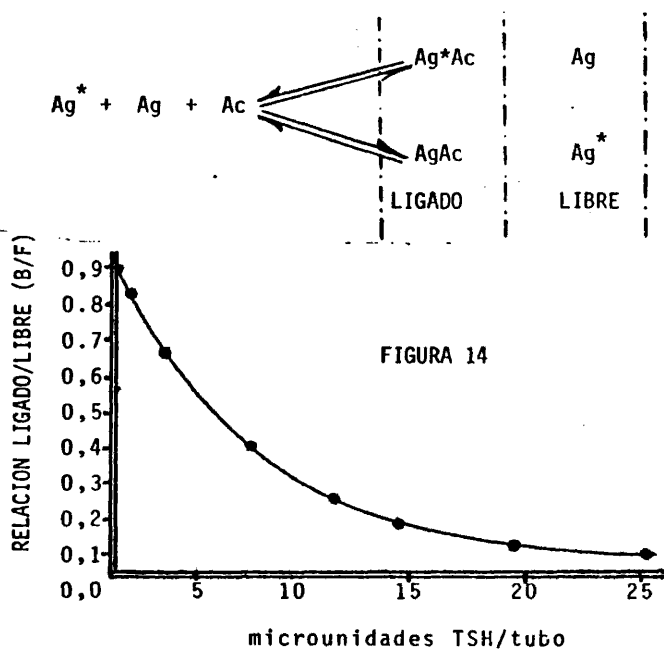


FIGURA 14

VALORACION DE LA TSH PLASMATICA POR RARIODINMUNOANALISIS

FUNDAMENTO

El caracter peptídico de esta hormona, potencialmente antigénico, hizo que fuera una de las primeras aplicaciones del RIA al estudio de la funcion tiroidea (UTIGER y ODELL) en 1965. Aunque su estructura quimica no está perfectamente determinada, se conoce su composicion estructurada en dos subunidades, la alfa, común además

a otras hormonas glucoproteicas: LH, FSH, HCG, y la subunidad beta, específica.

Las dificultades técnicas para la aplicación del RIA, derivan de las posibilidades de disponer de TSH purificada, el marcado con radioyodo y sobre todo de las reacciones cruzadas obtenidas con los anticuerpos específicos frente a las otras hormonas que comparten la subunidad alfa, LH, FSH, HCG.

La obtención de anticuerpos específicos frente a la TSH, habitualmente de conejo, se puede efectuar, bien mediante la obtención exclusiva de anticuerpo contra la subunidad beta, de difícil ejecución, o bien mediante la obtención global de inmunoglobulinas de conejo, contra la TSH, de los que se separan la fracción debida a la subunidad beta, por bloqueo previo con HCG, que inactiva los productos contra las subunidades alfa (comunes).

Los problemas de marcado y sus repercusiones sobre la especificidad antigénica, actualmente están solucionados, empleando como trazador el I-125.

La mayoría de los preparados comerciales desarrollan la técnica de doble anticuerpo y algunos recurren a la separación mediante fase sólida.

Los niveles plasmáticos de TSH, aparecen elevados en el recién nacido, estabilizándose a partir del 2º- 5º día, en que se mantiene en límites constantes en ausencia de patología, sin que existan diferencias de función del sexo o de la edad (no obstante, pueden observarse ligeras elevaciones a partir de los 70 años y algo mayores en el embarazo)

Al parecer, los niveles plasmáticos de TSH, a lo largo del día, experimentan modificaciones según ritmo de tipo circadia-

no, con cifras mas elevadas entre las 2 y 4 horas y las mas bajas a las 18 - 20 horas. Tambien se han descrito modificaciones bajo la influencia de circunstancias externas como la temperatura ambiental y la tension parcial de oxígeno.

Todo ello conduce a estandarizar las condiciones de extraccion de la muestra sanguinea a dosificar, en nuestro caso, en ayunas entre 9 y 10 horas, y en ausencia de medicaciones interferentes. Debe evitarse así mismo el empleo de heparina. La muestras se debe conservar a una temperatura entre 2 y 5°C si se efectua la determinacion en las 24 horas siguientes o a la extracción y congelada a - 20°C si vá a transcurrir un plazo mayor.

Los resultados se expresan en microunidades por mililitro ($\mu\text{U/ml}$) o nanogramos por mililitro (ng/ml), valores dependientes del método utilizado para el RIA, estableciendo cada centro hospitalario sus propios rangos, En el nuestro se consideran como fisiológicos los comprendidos entre 0,5 y 1,5 ng/ml . Para otras técnicas, solo son valorables niveles superiores al tope de la normalidad por la falta de sensibilidad para detectar los niveles en la frontera inferior de lo normal.

La correspondencia entre μU y ng , según nuestro método es aproximadamente de 6 $\mu\text{U/ng}$ TSH.

TECNICA

Se emplea el procedimiento de separación mediante doble anticuerpo, mediante:

- TSH I-125, TSH humana purificada (KABI) liofilizada con albúmina bovina y tamponada, con actividad por tubo dosificador de 0,8 (0,4 μCi) y una actividad especifica aproximadamente de 200 $\mu\text{Ci/mcgr}$.



- TSH standard, humana, ultrapurificada (CALBIOCHEM), liofilizada y también con albúmina bovina y tampon, con 40 ng. para la solución (valorada con patrón MRC 68/38)
- Antisuero anti-TSH, obtenido del conejo, liofilizado, en cantidad suficiente para la preparación de 50 ó 100 tubos (por disolución en 5 ó 10 ml de solución tampon). En condiciones habituales, el antisuero se une a un 20-50% de la dosis de TSH marcada.
- Suero bovino, liofilizado, preparado para ser reconstituido, por adición de agua destilada. Se utiliza para la preparación de los standards y de las diluciones de las muestras de contenido alto.
- Inmunoabsorbente, formado por un segundo anticuerpo, fijado en celulosa microcristalizada por la técnica de WIDE (antigammaglobulina de conejo obtenida del carnero). Este reactivo se presenta liofilizado, conteniendo además, suero de caballo, nitrato sódico y tampon. La cantidad de inmunoabsorbente distribuida en cada tubo es capaz de ligar en su totalidad el antisuero anti-TSH al segundo anticuerpo.
- Tampon fosfato: fosfato monopotásico y fosfato disódico, tras disolución en 200 ml de agua destilada se obtiene una solución 0,05 M, de pH 7,4.
- TWEEN 20, para adicionar a 200 ml de tampon en una cantidad total de 100 microl de tween 20.

Las etapas del radioinmunoanálisis son las siguientes:

- 1.- Preparación de los reactivos, tubos, standards y muestras problema. Reparto de los reactivos e incubación a temperatura

ambiente de 18 a 25°C durante 18-24 horas.

2º- Adición de inmunoadsorbente e incubación durante tres horas, en agitación continua, a temperatura ambiente.

3º- Centrifugación, durante 10 minutos a 1.500-2.000 g., lavado y nueva centrifugación; tras eliminación del sobrenadante, se cuenta la actividad de la fase sólida.

4º- Realización del cálculo sobre la curva standard.

DETERMINACION DE LA TRIYODOTIRONINA POR RADIOINMUNOANALISIS.

FUNDAMENTO

A partir de la última década se han desarrollado varios métodos específicos para dosificación directa de los niveles de T_3 y T_4 , que han desplazado a los numerosos métodos empleados con anterioridad.

Las técnicas de RIA para la T_3 , inicialmente empleadas, a partir de 1970 por NAUMAN y STERLING, proporcionaban valores falsamente elevados, en parte por separación incompleta de T_3 y T_4 , unido a la conversión de T_4 en T_3 durante la ejecución del radioinmunoanálisis. Posteriormente se han corregido estas deficiencias, con la separación por cromatografía gaseosa y técnicas de doble anticuerpo, por ejemplo. En la actualidad, se puede considerar la dosificación por RIA de triyodotironina, como el método de elección.

La T_3 circulante, lo hace ligada en un 99,7%, casi exclusivamente a la TBG, estimándose su vida media plasmática en unos dos días, y en una cantidad unas 80 - 100 veces menor que la T_4 , lo que condiciona mayores dificultades técnicas para la dosificación.

Al no ser antigénica la T_3 pura, la obtención de anticuerpos específicos requiere la conjugación con moléculas proteicas, tanto naturales como sintéticas, habiéndose empleado polilisina, seroalbumina humana y bovina y tiroglobulina humana.

La especificidad de los anticuerpos así obtenidos permite detectar concentraciones de 5-10 ng/100 ml, con una reacción cruzada a la T_4 del 1% o menor. Es interesante valorar así mismo la reactividad cruzada con la D- T_3 ("reverse T_3 "), y en menor cuantía con otras yodotirosinas circulantes (sobre todo DIT).

Una de las mayores dificultades técnicas consistió en la separación de sus proteínas transportadoras, interferentes en la reacción, sobre todo de la TBG. Inicialmente se emplearon métodos de extracción y posteriormente agentes bloqueantes o secuestrantes: tómerosal, difenilhidantoina, salicilato sódico, tiroxina, tetraclorotironina y el ácido 8-anilino-1-naftaleno-sulfónico (ANS).

La estructura química de esta hormona, facilita el marcaje con radioyodo, siendo usado el I-125 como radionucleido de más comodo manejo sobre el I-131, merced a su periodo de semidesintegración.

Finalmente, entre los métodos de separación, se emplea el carbón activo, carbon-activo-dextrano, metilcelulosa, polietilenglicol, resinas mediante adición de un segundo anticuerpo. Se han utilizado también métodos de separación en fase sólida.

TECNICA

Se utiliza en las dosificaciones los siguientes reactivos:

- Triyodotironina* I-125, en albúmina sérica bovina (BSA), con actividad específica aproximada de 0,5 μ Ci por vial.

contiene como conservador timerosal al 0,01%

- Anticueros triyodotironina, obtenido del conejo, en tampon borato 0,1 M con ANS en un 0,08% y un 0,1% de BSA. Como preservativo contiene timerosal al 0,1/1000.
- Patron standard de T_3 de suero de ternera con un 1% de gammaglobulina bovina y un 0,01% de timerosal. Las concentraciones de los patrones standard con de 0, 0,5, 1, 2, 4, y 8 ng/ml.
- Agente separador: glicolato de polietileno (PEG) en un 25% de borato en solucion 0,1 M con un 0,01% de timerosal.

El protocolo de ejecucion del radioinmunoanalisis consta de los siguientes pasos:

- 1.- Adicion de 0,1 ml de standard y la muestra
- 2.- Adicion de 0,1 ml de T_3 marcada con I-125
- 3.- Adicion de 0,3 ml de anticueros antitriyodotironina
- 4.- Incubacion durante 2 horas a temperatura ambiente
- 5.- Adicion de 1 ml de PEG
- 6.- Agitación y centrifugación a temperatura ambiente.
- 7.- Decantación del sobrenadante y medida de la radiactividad en el contador gamma.
- 8.- cálculo final.

DETERMINACION POR RADIOINMUNOANALISIS DE TIROXINA

FUNDAMENTO

La T_4 circulante se encuentra ligada en un 99,9% sobre todo a la TBG, y en menor cantidad a la albúmina y TBPA, con una vida me-

dia plasmática estimada en 8 días. Al igual que con la T_3 , se requiere una separación previa de las proteínas de unión endógenas, las que están ligadas, bien por extracción o por agentes "secuestrantes" o bloqueantes.

La presencia en la molécula natural de átomos de yodo, facilita la producción de T_4 marcada con radioyodo, habitualmente I-125.

Aunque los primeros radioinmunoanálisis de T_4 se llevaron a cabo en 1964, empleando anticuerpo obtenidos de albumina bovina ligada a ácido tetrayodopropiónico, estos proporcionaban reacciones cruzadas con los análogos de la tiroxina en elevada proporción. El desarrollo de anticuerpos suficientemente específicos en 1971 por CHOPRA y cols., permitió mejorar la técnica del RIA. Entre los diversos métodos empleados y desarrollados, se utilizan como inmunógenos conjugados de T_4 con tiroglobulina humana y bovina y seroalbumina. Estos anticuerpos poseen la suficiente especificidad para distinguir moléculas con diferencia en un solo átomo, como la T_4 y la T_3 . No obstante pueden dar reacciones cruzadas con la T_3 de hasta un 10 - 14 % pero habida cuenta de las concentraciones plasmáticas de triyodotiro-nina (1/80) en relación a la T_4 , la interferencia carece de significado en el momento de valorar estados eutiroideos o hipertiroides.

Así mismo se emplean diversos agentes para bloquear la unión con las proteínas plasmáticas de la T_4 , similares a los descritos para la T_3 , como son ANS, timerosal, salicilatos, tetraclorotiroxina, dilantín, etc.

Varias técnicas emplean un segundo anticuerpo; la tiroxina liberada es adsorbida en carbon, en la mayoría de los procedimientos y existen varias técnicas de separación, como adsorción en carbón activo, segundo anticuerpo en fase sólida, precipitación con polietilenglicol, etc.

TECNICA

La dosificación de tiroxina se realiza mediante un "kit" comercial, que consta de los siguientes elementos y reactivos:

- Tiroxina marcada con I-125, con una actividad específica de aproximadamente 0,5 μ Ci por vial.
- Antisuero antitiroxina, de oveja o conejo, con ANS y gammaglobulina bovina.
- Tampon de barbital 0,05 M con ANS y gammaglobulina bovina.

(Todos ellos contienen timerosal al 0,01%)

- Standard de T_4 de suero equino en concentraciones de 0, 30, 60, 120 y 240 ng/ml., en ázida sodica como preservativo.
- Agente separador, compuesto de polietilenglicol con 6000 (PEG) en un 18% de solución tampon de barbital 0,09 M.

El protocolo de realización consta de los siguientes pasos:

- 1.- Adición de 0,023 ml. de standard y muestra
- 2.- Adición de 0,4 ml. de anticuerpo T_4
- 3.- Adición de 0,1 ml. de T_4^* I-125
- 4.- Incubación de dos horas a temperatura ambiente
- 5.- Adición de 2 ml. de agente separador (PRG)
- 6.- Agitación y centrifugación a temperatura ambiente
- 7.- Decantación del sobrenadante y medida de actividad.

DETERMINACION POR RADIOINMUNOANALISIS DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS

FUNDAMENTO

Aunque a principios de siglo ya se efectuaron los primeros estudios inmunológicos sobre el tiroides, con fines terapéuticos, ha sido a partir de los estudios de WITEHSKY, ROSE, DE ROITT, y DONIACH (entre 1956 y 1960) cuando se ha establecido la presencia de anticuerpos antitiroideos en distintos procesos patológicos del tiroides, y a partir de ellos, la naturaleza autoinmune de los mismos.

Se han detectado varios tipos de anticuerpos antitiroideos, fundamentalmente antitiroglobulina, anticelulares (antimicrosomiales) contra otros componentes del coloide distinto de la tiroglobulina (CA2), antinucleares (a diferencia de los precedentes no organo-específicos), etc.

De todos ellos, tienen en la actualidad, aplicación clínica los anticuerpos antitiroglobulina y los antimicrosomiales. Para la valoración analítica de los mismos, se han preconizado diversos métodos: precipitación en agar-gel, aglutinación de hematies tanzados, fijación del complemento, método de COON de anticuerpos fluorescentes, de bentonina, latex sensibilizado con tiroglobulina, etc. De todas ellas la más sensible es la prueba de hemaglutinación de Fulthorpe, modificación del TRC de WITEBSKI y ROSE, al que sin embargo supera en sensibilidad y especificidad el RIA.

Los anticuerpos determinados son los antitiroglobulina, gammaglobulinas incorporadas a los grupos IgG e IgA, y en menor cuantía a los IgM y la misma se ha efectuado mediante un "kit" comercial.

Son importantes , tanto la deteccion de su presencia, como la titulacion de los mismos, fundamentalmente en la tiroiditis de HASHIMOTO, en la que la valoracion de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomiales son positivos practicamente en la totalidad de los casos; tambien se detecta su presencia en otros procesos tiroideos, tales como mixedema, enfermedad de BASSEDOW, bocio simple, carcinoma de tiroides y tambien en otras enfermedades de naturaleza autoinmune.

TECNICA

Como se ha indicado, se determinan los anticuerpos anti-tiroglobulina con un "kit" comercial, integrado por los siguientes reactivos:

- Tubo de ensayo, sensibilizado por adsorcion en la pared de tiroglobulina humana,
- Suero control negativo: suero bovino liofilizado en tampon fosfato (pH 7,4) con un agente bacteriostático.
- Suero control positivo: suero de conejo sensibilizado contra la tiroglobulina, e igualmente liofilizado en tampon fosfato a pH 7,4, con agente conservador.
- Tiroglobulina humana marcada con I-125, liofilizada y tamponada al igual que los procedentes, con un 20% de suero bovino y una actividad especifica aproximada de 2,5 μ Ci/vial.

Tras la recomposicion de los reactivos, los pasos para efectuar el radioinmunoanálisis son los siguientes:

- 1.- Incubacion de la muestra en el tubo sensibilizado a 45°C durante 2 horas.

- 2º- Aspirar el sobrenadante y lavado de los tubos, seguido de nueva aspiración.
- 3º- Adición de la tiroglobulina marcada a los tubos, e incubación una hora a 45°C°
- 4º- Aspiración del líquido de los tubos, seguido de lavado y nuevas aspiraciones.
- 5º- Contaje en la "ventana" del I-125, en contador gamma, de la actividad de los tubos (aproximadamente un minuto).

Para la dosificación cuantitativa de los anticuerpos antitiroglobulina, se efectúan diluciones en suero fisiológico del suero a analizar en proporciones sucesivas de 1, 1/10, 1/100, 1/1000, 1/10.000 etc.

CRITICA.

Siguiendo la técnica descrita se calculan los contajes obtenidos en los tubos con suero testigo, positivo, previa resta de la actividad de fondo, cuya media aritmética (P), se divide por la correspondiente obtenida con los sueros testigos negativos (N) igualmente previa sustracción de fondo. El cociente P/N debe ser mayor de 2,1, considerándose como positivas las muestras cuyos contajes divididos por N den un valor superior a 2,1.

Los contajes de las diluciones se valoran así mismo positivas, aquellas cuyo cociente sea igual o superior a 2,1.

Aunque el método radioinmunoanalítico es superior a la fidelidad de los restantes en sus resultados, sobre todo, elimina la posibilidad de los falsos positivos, obtenidos por hemaglutinación, pudiéndose presentar limitaciones a sus resultados y siendo las causas de error principales:

- resultados positivos que no se repiten, fundamentalmente debidos a defectos de técnica, siendo considerados en general como negativos.
- muestras falsamente positivas, pese a la reiteracion de su positividad, probablemente producidas por reaccion cruzada con sustancias no identificadas presentes en el suero. Estas pueden resolverse mediante la ejecucion ulterior del test de neutralizacion con tiroglobulina humana.

GAMMAGRAFIA TIROIDEA

FUNDAMENTOS

La celula tiroidea concentra especificamente el yoduro y si este yodo es radiactivo, seguirá la misma matreectoria metabolica que el yodo estable, fijandose en en la misma. El yodo radiactivo, I-131, en forma de INa, emite radiacion gamma de gran poder de penetración, suficiente para ser detectada por un cristal de centelleo activado por talio. Una vez colimado el cristal, amplificada la emision fotonica por la inteaccion de la radiacion con la materia, y amplificada esta, por un sistema mecanico se desplaza por encima de la glandula tiroidea dando una imagen de la misma.

TECNICA

Se administran al paciente, en ayunas, y en funcion de la edad una dosis de 75 a 100 μ Ci de I-131, por via oral, realizandose la gammagrafia del tiroides a las 24 horas, cuando se conside-

ra que la captación es suficiente para realizar la exploración.

La gammagrafía del tiroides puede realizarse también con pertecnetato de sodio eluido de un generador de Mo-Tc, en dosis de 1 a 3 mCi, con la ventaja de que la radiación que recibe el paciente es mucho menor que con el I-131.

Hoy día también se realizan con I-123, cuyo período de semidesintegración muy reducido, permite utilizar dosis más elevadas.

CRITICA

Indudablemente conseguir una imagen del tiroides es un medio extraordinario de diagnóstico toda vez que con él se pueden valorar no solamente los aspectos morfológicos de la glándula, como el volumen, topografía, forma, distribución del radionucleido, sino también considerar que es una exploración funcional, ya que la concentración del radioyodo en áreas definidas del parénquima tiroideo pueden ser la base del diagnóstico de nódulos, bien sean "fríos", "calientes" ó "templados".

Pero estos datos son especialmente relevantes en la utilización del radioyodo bien sea I-131 o I-123 -sin embargo este último requiere la existencia de un ciclotrón en las inmediaciones de la clínica para que pudiera utilizarse-.

Con pertecnetato de sodio, la imagen gammagrafica suele ser de mejor calidad, al disponer de una mayor actividad del radionucleido e incluso con una dosis de radiación para todo el cuerpo menor, pero por otro lado se pierden los aspectos funcionales de la gammagrafía.

GAMMAGRAFIA DINAMICA

A.- Tras estímulo con TSH.

Después de administrar durante 3 días consecutivos con 30 U.I. de TSH, repartidas en dosis diarias de 10 U.I., y administrando una nueva dosis trazadora de I-131, se obtiene una nueva imagen gammagrafica que ayuda a completar el diagnostico de la enfermedad en las siguientes afecciones:

- entre el hipotiroidismo primario y el central, al no obtenerse respuesta gammagrafica en el primero y conseguir una imagen practicamente normal en el segundo.

- en el nódulo autónomo, en el que se replecciona el tejido tiroideo extranodular, pareciendo afuncionante en la gammagrafia basal previa.

- realiza el diagnostico diferencial entre los hipocaptadores por aumento del espacio de difusion de yoduros o por incidencia de medicacion sedante y los hipotiroidismos primarios, al normalizarse la imagen gammagrafica en los primeros, por descarga glandular del yodo y persistir captacion deficiente e irregular en los segundos.

- en las prolongaciones intratorácicas y ecotópias tiroideas a nivel de tirogloso, retro y sublinguales, que pueden visualizarse tras el estimulo con TSH.

- es útil tambien en la localizacion de metástasis aunque ultimamente y por temor a una diseminacion no se utiliza en este sentido.

B.- Tras frenado con triyodotironina

Después de realizar el estudio gammagrafico basal y administrar durante 7 días una dosis de 1 mg. cada 24 horas repartido en cuatro tomas, se administra una nueva dosis trazadora, obteniéndose una nueva imagen gammagrafica que ayuda a realizar los siguientes diagnosticos:

- entre el hipertiroidismo y el bocio hipercaptador normofuncional, al no observarse modificaciones gammagraficas en el primero y reducirse considerablemente la fijacion en el segundo

- es utilizada tambien para desenmascarar los nodulos autonomos encubiertos, observandose en el estudio gammagrafico la anulacion del tejido tiroideo hipofiso-dependiente, persistiendo la fijacion en la zona de funcion autónoma.

PBI-131 (PROTEIN BOUND IODINE)

FUNDAMENTO

La T_3 y T_4 ligadas a las proteínas específicas TBG y TBPA, pueden ser aisladas precipitando las proteínas y separandolas del yodo inorganico, destruyendo el complejo proteina-hormona.

Aprovechando la administracion de la dosis trazadora, que en parte es reabsorbida por el tiroides y metabolizada para eliminarse al torrente circulatorio formando parte de hormona activa, puede medirse, de una manera poco precisa, en los hipotiroidismos, aunque no así en las hiperfunciones y con una gran rentabilidad y utilidad clinica en años pasados las tasas hormonales plasmáticas.

- Extraccion de sangre venosa a las 48 ó 72 horas de la administracion de la dosis trazadora.
- Precipitacion de las proteinas con ácido acético, tricloroacético, metanol frio, sulfato de zinc - hidroxido de sodio, resina de intercambio ionico o diálisis.
- Lavado
- Medida en contador de centelleo
- calculo

$$\text{PBI-131} = \frac{\text{CPM DEL PRECIPITADO} \times 100}{\text{CPM DEL STANDARD}}$$

CPM = Cuentas Por Minuto

El valor obtenido se expresa en porcentaje de la dosis administrada, por litro de plasma.

En los eutiroides los valores encontrados son de 0,05 a 0,20% de la dosis administrada por litro de plasma.

En los hipertiroideos se encuentran valores por encima de 0,4% y en los hipotiroidismos por debajo de 0,05% de la dosis administrada, por litro de plasma, teniendo poco valor al superponerse su valores con los obtenidos en niveles bajos.

CRITICA

No se afecta por la funcion renal.

Está descendido, además del hipotiroidismo, cuando está saturado el "pool" de yoduros, por lo que la valoracion hay que

hacerla de acuerdo con el comportamiento de la dosis trazadora que a su vez depende, del estado del compartimento de yoduros.

El PBI-131 se eleva en el hipertiroidismo, en la deprivación de yodo y en la gestación.

La causa fundamental, de error, es la absorción por las proteínas plasmáticas del yodo libre, dependiendo de su cantidad y del tiempo de contaminación, que llega a formar verdaderas yodoproteínas indistinguibles del yodo hormonal por este método.

BEI-131 (BUTANOL EXTRACTABLE IODINE)

FUNDAMENTO

El butanol separa el enlace proteína-hormona y extrae T_4 y T_3 , pero también I^- , MIT y DIT, aunque estos podrían separarse por lavado con solución de BLAU. Es por tanto una fracción del PBI

TECNICA

Se realiza una extracción de sangre y el alcohol n-butílico acidulado actúa sobre el plasma, extrayendo la T_3 , T_4 , los yoduros y otros compuestos orgánicos que contengan yodo. Posteriormente se reextrae el alcohol butílico, por medio de NaOH o CO_3Na_2 , para separar los yoduros y la yodotirosina, permaneciendo en el alcohol la T_3 y T_4 .

CRITICA

El defecto fundamental de la técnica es su complejidad y especialmente la persistencia de colorantes yodados que se

resisten a ser separados por el alcohol butilico.

TEST DE FIJACION DE LA TRIYODOTIRONINA (TBI O HAMOLSKY MODIFICADO)

FUNDAMENTO

Mide la capacidad de la TBG para fijar T_3 marcada. Es un buen procedimiento para medir el índice de función tiroidea, ya que no se afecta por los contaminantes yodados, pero sí por las alteraciones plasmáticas de la TBG, como los tratamientos con estrógenos o en la gestación, que aumentan el número de enlaces insaturados de la TBG, dando valores anormalmente bajos.

TECNICA

- Extracción de 5 ml de sangre. Separar 0,5 ml de suero.
- Añadir resina de intercambio iónico, que en el procedimiento original de HAMOLSKY eran eritrocitos
- Mantenerlo durante 2 horas en rotación continua
- Retirar la resina de intercambio iónico
- Medir en contador de pozo durante 1 minuto
- Cálculo de la capacidad de fijación de la T_3 , utilizando la siguiente fórmula

$$TBI = \frac{\text{CPM del paciente}}{\text{CPM del control}} \times \text{Factor de normalización}$$

CRITICA

En los normales, la TBG del suero está ocupada en parte por la hormona tiroidea, existiendo siempre un número de enlaces insaturados, los cuales son ocupados por la T_3^* para eliminarse posteriormente con la resina o eritrocitos, la T_3^* sobrante, obteniéndose valores normales entre 0,87 y 1,13.

En los hipotiroides, al existir poca hormona, vehiculada por la TBG aumenta en los enlaces no saturados de la misma, que ocupará la T-3, obteniéndose mayores contajes que en los normales, y obteniéndose valores superiores a 1,13. En los hipertiroideos, la hormonemia está elevada, y existen pocos enlaces no saturados para ser ocupados por la T₃ y se obtienen valores por debajo de 0,87

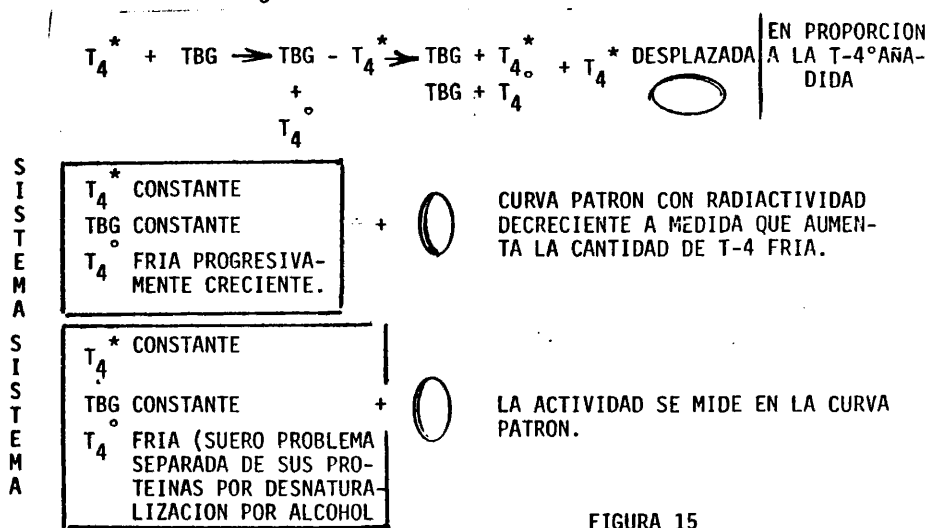


FIGURA 15

En las disproteinemias gestacion y tratamiento con estrogénos aumentan mucho los enlaces no saturados de TBG, alterando los resultados de la prueba, con valores por debajo de lo normal.

TEST DE MURPHY

FUNDAMENTO

Es una prueba de desplazamiento y competencia que se basa en la especificidad de la TBG para ligar tiroxina.

En un sistema se pone una cantidad de T₄^{*} constante, otro

volumen constante de TBG y una cantidad de T_4 fría (suero problema) separado previamente de sus proteínas transportadoras al desnaturizarlas con alcohol. Se forman dos complejos: $TBG-T_4^*$ y $TBG-T_4$, este ultimo en tanta mayor cantidad cuanto mayor sea el nivel de T_4 existente en el suero problema.

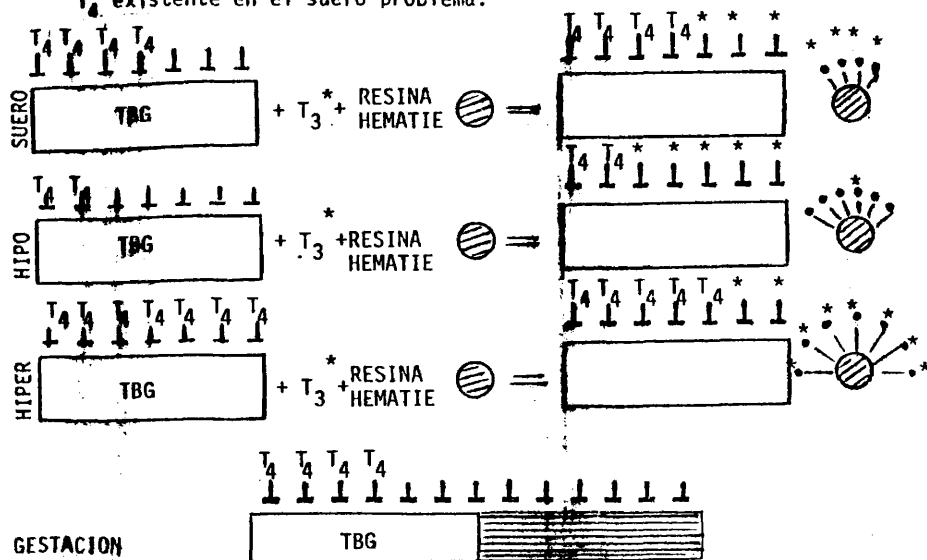


FIGURA 16

TECNICA

- Extraccion de 6 a 10 ml de sangre y separacion de 1 ml de suero
- Se añaden 2 ml de alcohol de extraccion
- Mezcla durante 30 segundos a alta velocidad en mezcladora tipo vortex.
- Centrifugacion durante 5 minutos a 2500 rpm.
- Recoger 0,3 ml de liquido sobrenadante y puesta en contacto en vial que contiene T_4^* y TBG

- Añadir resina de intercambio ionico
- Girar en rotadora durante 1 hora a 12 ó 14 rpm.
- Retirar la resina y medir en contador de pozo

CRITICA

Es un test muy especifico que no se influencia por el estado del "pool de yoduros ni por los contrastes yodados, pero si, aunque de forma inversa, por las enfermedades o estados naturales en los que se altera el nivel de TBG.

Como ya sabemos, las variaciones en la capacidad de fijacion de la TBG, por premedicacion o embarazo, varian en sentido inverso en el MURPHY y en el TBI. Realizando un índice entre ambos, se tiene una valoracion de la funcion tiroidea más exacta.

Los valores en los eutiroides oscilan entre 3 y 13,5 mgr%. En hipotiroidismo las tasas encontradas estan por debajo de 5 y en hipertiroideos por encima de 13,5.

1.- GRUPO DE CONTROL DE NORMALES

El grupo de estos pacientes se ha seleccionado al azar entre 50.000 historias clínicas, aproximadamente, que por diferentes motivos se han realizado estudios de tiroides en los centros en los cuales trabajamos.

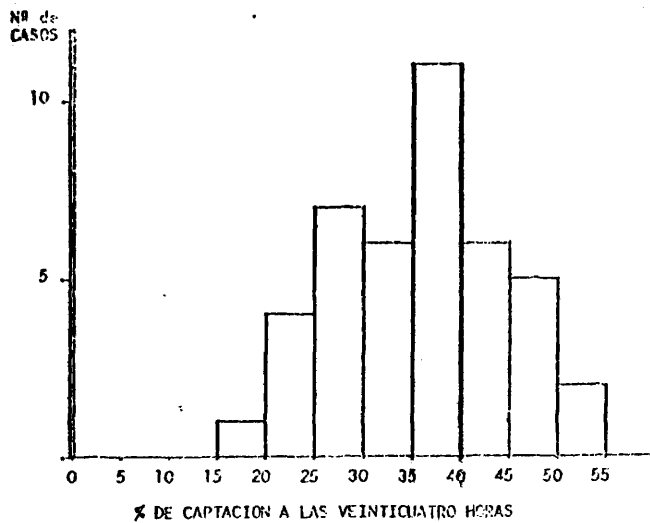


FIGURA 17

En ellos se han realizado un mínimo de 80.000 determinaciones por radioinmunoanálisis de T_3 , T_4 y TSH.

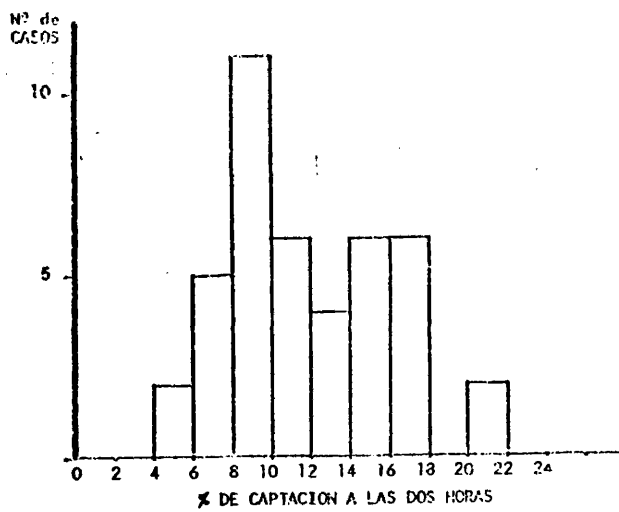


FIGURA 18

El número de captaciones y gammagrafías es aproximadamente el mismo.

Hemos recogido cuarenta pacientes que acuden a la consulta por diferentes causas, pero ninguno tiene clínica tiroidea específica, y en la exploración se obtienen unos valores de captación del radioyodo, triyodotironina, tiroxina y hormona tireotropa de la hipófisis, así como una imagen gammagrafica totalmente normales.

Los parámetros que consideramos normales, son los siguientes

- captación a las 2 horas de 6 a 20%

- captacion a las 24 horas 32 a 50%
- T_3 por RIA 0,9 a 2,2 ng/ml
- T_4 por RIA 50 a 135 ng/ml
- TSH 0,4 a 1,5 ng/ml

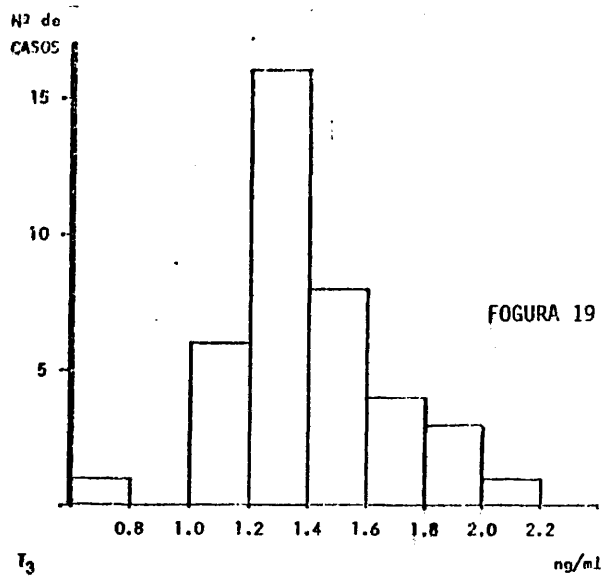


FIGURA 19

La edad promedio del grupo es de 37,4 años, comprendidos casi todos entre la tercera, cuarta y quinta década de la vida.

Cinco son hombres y treinta y cinco mujeres con una relacion 1:7.

El peso medio es de 64,14 kg. y la media aritmetica de la talla de 160,1 cm.

Los valores medios de captación a las 2 horas son de 12,38%, con una dispersion, segun la figura 18, entre el 4 y 22%,

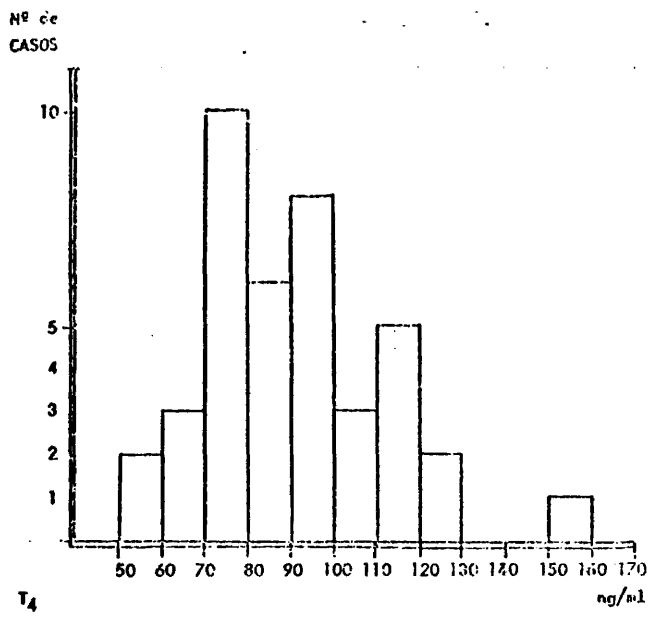


FIGURA 20

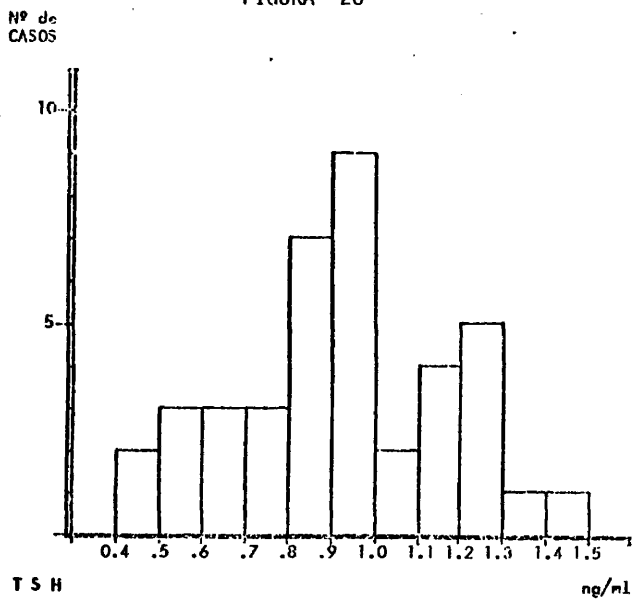
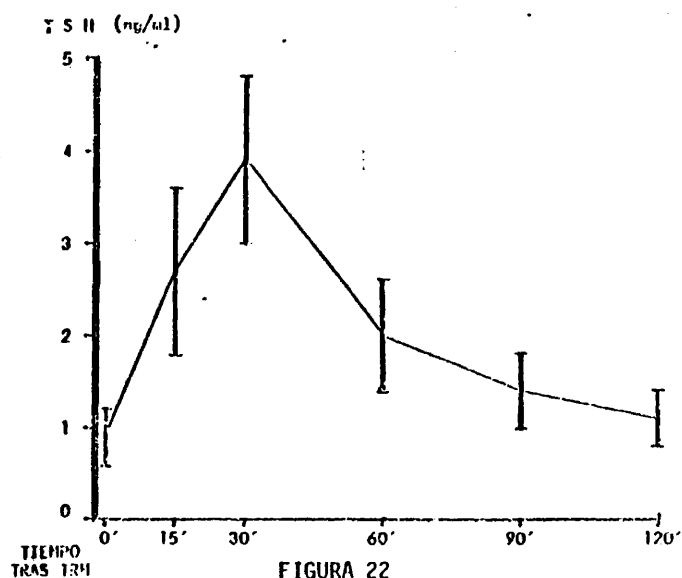


FIGURA 21

A las 24 horas, se obtienen unas tasas medias de 37,43%, con una dispersion entre el 15 y 55% como indica la figura 17 , y una maxima incidencia entre el 35 y 40%.



Los valores medios de T_3 son de 1,49 ng/ml, con una desviación standard de 0,33 ng/ml., encontrándose la mayor incidencia entre 1,2 y 1,6 ng/ml., según demuestra la figura 19 .

Los valores medios obtenidos de T_4 son de 90,43 ng/ml con una desviación standard de 20,19 y una dispersión que oscila entre 50 y 130 ng/ml, y una concentración máxima entre los 70 y 100 ng/ml. según la figura 20 .

Los valores medios de TSH encontrados son de 0,89 ng/ml. con una desviación standard de 0,25. La dispersión se observa en la figura 21 y la máxima incidencia se encuentra entre 0,8 y 1 ng/ml.

La curva patron de respuesta al TRH, está representada en el grafico 22 , con los siguientes valores medios

BASAL	15	30	60	90	120
0,89	2,72	2,87	1,98	1,41	1,03

El pico máximo esta por tanto a los 30 minutos, con una relacion, con el basal, de 3,22 : 1.

Los anticuerpos antitiroglobulina se han determinado en doce casos, siendo solamente uno de ellos positivo.

CUADRO 23

PACIENTE N°	SEXO	EDAD AÑOS	PESO Kg	TALLA CM	CAPTACION 2 H (%)	CAPTACION 24 H (%)	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	TSH BALSAL (ng/ml)	TRH 15 MINUTOS	TRH 30 MINUTOS	TRH 60 MINUTOS	TRH 90 MINUTOS	TRH 120 MINUTOS	ANTICUERPOS ANTITgβ
1.01	H	24	63	167	16	50	1,46	129,0	0,65	2,1	1,9	1,5	1,1	0,8	
1.02	H	54	82	156	21	56	1,94	114,0	0,70	2,3	2,5	1,9	1,3	1,8	
1.03	H							153,0	0,50	3,2	2,8	2,0	1,2	0,8	NEGATIVO
1.04	H	32	52	157	15	43	1,62	94,0	0,60	2,4	2,0	1,0	0,8	0,6	
1.05	H	20	50	152	21	46	1,56	95,0	0,80	2,2	2,6	1,8	1,1	1,0	NEGATIVO
1.06	H	21	42	160	13	40	2,10	111,0	0,45	2,8	3,2	1,8	1,1	0,9	
1.07	H	29	46	152	15	40	1,34	79,0	1,10	3,0	3,1	2,2	1,7	1,3	NEGATIVO
1.08	V						1,20	76,0	1,25	2,9	2,3	1,5	1,3	1,2	
1.09	H	19	65	159	14	40	1,98	113,0	0,50	2,0	1,2	1,0	0,8	0,6	
1.10	H	39	104	168	13	45	1,22	78,0	1,10	2,4	3,6	2,4	1,8	1,2	
1.11	H						1,40	73,0	0,85	2,8	4,8	3,2	2,4	1,3	
1.12	H	77	72	156	16	42	1,40	59,0	1,20	1,4	2,2	1,7	1,3	1,1	NEGATIVO
1.13	V	51	57	161	9	32	1,12	66,0	0,80	1,4	1,9	1,3	1,0	0,8	NEGATIVO
1.14	H	63	67	160	17	54	1,66	89,0	0,80	1,2	1,3	1,2	0,9	0,9	
1.15	H	28	70	155	17	38	1,60	100,0	0,90	2,7	2,9	2,0	1,4	1,1	
1.16	H						1,36	90,0	0,85	2,3	2,0	1,9	1,4	1,1	
1.17	H	62	50	158	7	25	1,22	78,0	0,90	1,1	1,3	1,0	0,9	0,9	
1.18	H	48	60	168	16	50	1,28	71,0	1,05	3,8	3,6	2,8	1,8	1,1	
1.19	H	33	68	162	10	40	1,32	78,0	0,90	3,8	4,4	2,4	1,7	1,0	
1.20	H						1,14	110,0	0,60	2,1	2,2	1,8	1,0	1,0	NEGATIVO
1.21	V	50	85	182	12	32	1,42	64,0	1,40	2,8	3,8	2,7	2,2	1,6	NEGATIVO
1.22	H	26	61	166	17	45	1,28	62,0	1,10	3,6	2,8	2,4	2,1	1,8	POSITIVO
1.23	H	55	77	160	10	38	1,30	87,0	1,20	2,4	1,8	1,2	1,2	1,1	
1.24	H	38	63	160	9	28	1,56	92,0	0,80	3,2	3,8	2,9	1,6	1,0	
1.25	H	38	95	162	10	29	1,72	108,0	0,95	4,1	4,2	2,7	1,9	1,1	NEGATIVO
1.26	H	45	92	167	8	41	1,28	78,0	1,20	3,1	4,0	2,7	2,1	1,4	NEGATIVO
1.27	H	14	50	154	7	37	1,96	101,0	0,55	4,0	3,9	2,4	1,3	0,8	
1.28	V	39	70	165	12	35	1,42	85,0	0,90	3,4	3,0	2,2	1,4	1,0	
1.29	H	21	47	177	18	46	1,62	85,0	0,90	2,4	2,2	1,8	1,1	0,9	
1.30	H	32	83	163	12	36	1,42	94,0	0,90	3,2	2,8	2,0	1,4	1,1	
1.31	H	8	30	129	10	30	1,38	87,0	1,10	2,8	3,4	2,5	1,7	1,1	
1.32	H	29	58	155	18	40	1,58	111,0	0,75	3,7	2,8	1,9	1,4	1,0	
1.33	H	61	38	145	7	26	1,56	98,0	0,90	1,7	2,3	1,4	1,1	1,0	
1.34	H	59	78	150	9	24	1,38	92,0	1,20	5,2	4,6	3,25	2,7	1,6	NEGATIVO
1.35	H	32	51	170	12	38	1,40	77,0	1,00	2,3	3,4	1,8	1,3	1,1	
1.36	H	38	52	164	10	49	1,30	81,0	0,80	2,8	2,7	1,8	1,1	0,9	NEGATIVO
1.37	H						1,42	125,0	0,70	3,2	3,6	2,0	1,0	0,9	
1.38	V	27	91	162	11	30	1,66	99,0	0,90	2,5	2,8	1,7	1,0	0,8	
1.39	H	38	58	169	16	48	1,66	77,0	1,35	2,9	2,6	1,9	1,5	1,1	
1.40	H	55	63	156	6	19	0,98	58,0	0,45	1,8	2,4	1,6	1,1	0,6	

CUADRO RESUMEN DEL GRUPO CONTROL DE NORMALES.

CUADRO 24

RESUMEN ESTADISTICO DEL GRUPO CONTROL DE NORMALES

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD (%)	VARIANZA
EDAD	34	37,40	15,56	41,77	242,11
PESO Kg.	34	64,14	16,71	26,05	279,22
TALLA cm.	34	160,10	8,31	5,19	69,06
CAPTACION 2 H (%)	34	12,38	4,01	32,40	16,08
CAPTACION 24 H(%)	34	37,43	8,67	23,17	75,17
T-3 (ng/ml)	40	1,49	0,33	22,30	0,11
T-4 (ng/ml)	40	90,43	20,19	22,33	407,64
TSH BASAL (ng/ml)	40	0,89	0,25	27,75	
TRH 15 MINUTOS (ng/ml)	40	2,72	0,86	31,53	0,74
TRH 30 MINUTOS (ng/ml)	40	2,87	0,90	31,57	0,81
TRH 60 MINUTOS (ng/ml)	40	1,98	0,59	29,65	0,35
TRH 90 MINUTOS (ng/ml)	40	1,41	0,45	31,87	0,20
TRH 120 MINUTOS (ng/ml)	40	1,06	0,28	26,50	0,08
ANTICUERPOS ANTITgb	12	11- 1+			

2.- GRUPO DE HIPERTIROIDEOS

Se ha seleccionado al azar entre 3.000 pacientes hipertiroideos que han sido estudiados en los Centros donde trabajo, un grupo de 67, en los que estan incluidos bocios toxicos difusos, bocio toxico multinodular y adenoma tóxico.

En todos los casos, se han seleccionado antes de iniciar tratamiento alguno con antitiroideos de sintesis, cirugía o radioyodo.

Tampoco han estado sometidos a terapeutica de sedantes ni de beta-bloqueantes.

Se han seleccionado pacientes en edades medias de la vida.

Todo ellos presentaban una clinica evidente de hipertiroidismo, con mirada brillante, asustadiza, fija, ausencia de parpadeo,

edema palpebral, exoftalmos en algunos casos, bocio difuso, generalmente blando, jugoso, uniforme, con riqueza vascular, pulsaciones apreciables, visualización de vasos cutáneos subyacentes, y ruidos de soplo a la auscultación, sin signos de compresión.

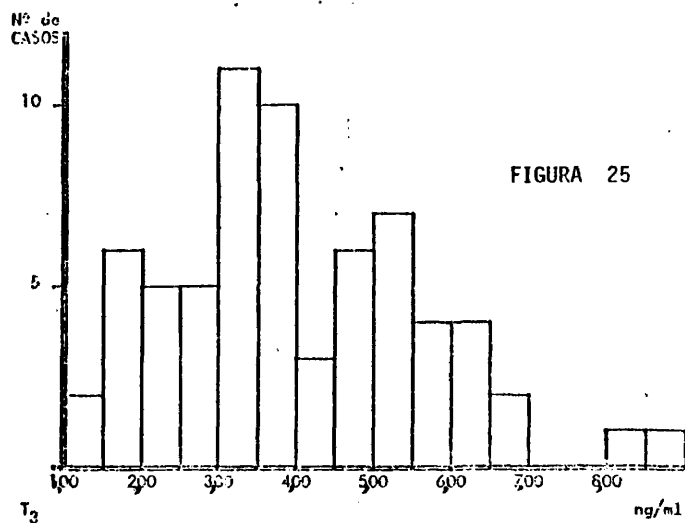


FIGURA 25

Excitabilidad psíquica acusada en gran número de ellos, con desasosiego, inquietud, taquilalia y taquisiquia, cambios bruscos de humor, pasando fácilmente de la depresión a la euforia, irritabilidad, mal carácter, insomnio.

Se observa también incremento de la temperatura, taquicardia, pulso saltón, aumento del volumen sistólico y en alguna ocasión hipertensión sistólica con depresión de la diastólica y algunos casos de arritmia.

No está incluido ningún caso de exoftalmos maligno pero si observamos en alguno estrabismo y diplopia por paresia de los músculos oculomotores.

Todos presentan el signo de GRÄFFE, MÖEBIUS, STELLWAG, positivos (retraso del parpado superior, falta de convergencia, y ausencia de parpadeo respectivamente).

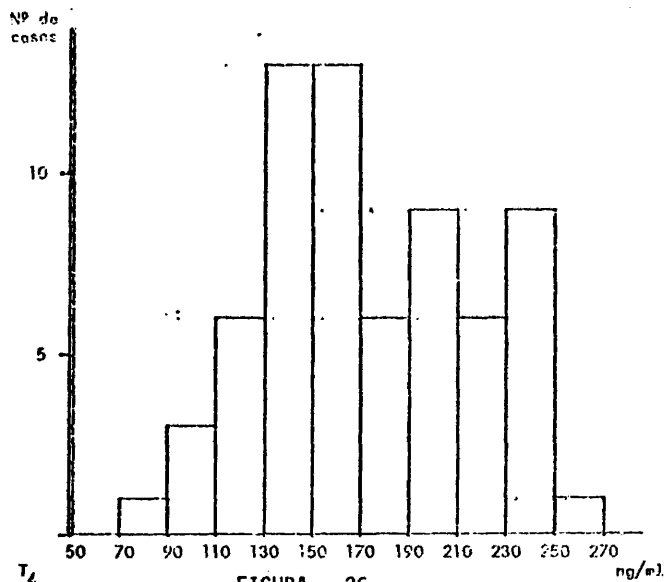


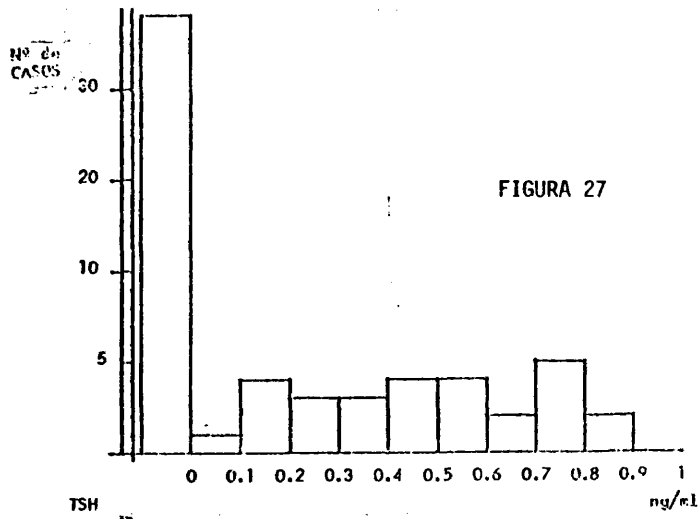
FIGURA 26

Presentan un temblor de finas oscilaciones muy característico que se hace visible, fundamentalmente, en las partes acras, manos, pies, lengua, etc. Se acompaña de sensación de calor e hiperhidrosis junto con debilidad muscular, sensación de fatiga, reflejos exaltados.

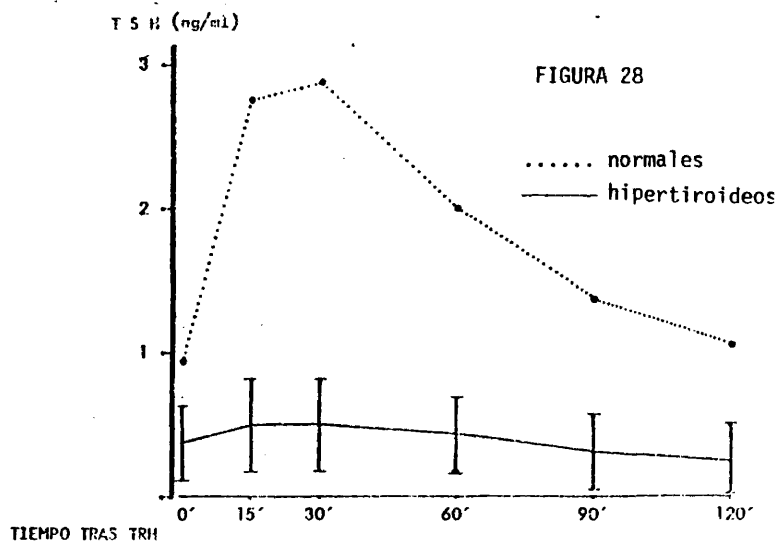
En algun caso, se observa miopatía flaccida, con fatiga y atrofia muscular, debidos a la hipercreatinuria metabólica, fundamentalmente en cinturón pélvico y escapulohumeral, lo que les hace muy difícil la incorporación desde una silla.

Esta fatiga no se corrige con prostigmina.

Cursa tambien con aceleracion del ritmo intestinal en forma de diarreas paroxiticas sin colicos y a veces vómitos.



con piel fina, lisa, caliente y roja. Radiologicamente puede observarse osteoporosis generalizada.



Los valores medios de T_3 encontrados son de 4,02 ng/ml. con una desviación standard de 1,68. La dispersión puede observarse en el gráfico 25, con una máxima incidencia entre 3 y 4 ng/ml.

Las tasas medias de T_4 son de 175,72 ng/ml., con una desviación standard de 45,01, y una dispersión entre 90 (fundamentalmente en los adenomas tóxicos T_3 -secretores) y 270 ng/ml., con una incidencia máxima entre 130 y 175 ng/ml, como se observa en el gráfico 26.

La TSH está muy descendida, siendo en muchos casos indetectable (38 casos). Los valores medios son de 0,19 ng/ml., con una desviación standard de 0,27. Ver gráfico 27.

La respuesta al TRH es muy plana como se ve en la fig.28 en la que está relacionada con la obtenida en los normales.

Los valores medios, obtenidos, son los siguientes

BASAL	15'	30'	60'	90'	120'
0,39	0,51	0,52	0,41	0,33	0,29

con un pico máximo a los 30 minutos y una relación con el basal de 1,53:1.

Encontramos 14 casos con anticuerpos antitiroglobulina positivos siendo negativos en 42 casos.

CUADRO 30

RESUMEN ESTADISTICO DEL GRUPO DE HIPERTIROIDEOS

		HUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD (%)	VARIANZA
T-3	(ng/ml)	67	4,02	1,68	41,77	2,82
T-4	(ng/ml)	67	175,72	45,01	25,62	2025,90
TSH	(ng/ml)	67	0,19	0,27	144,27	0,07
TRH BASAL	(ng/ml)	17	0,34	0,27	79,92	0,07
TRH 15 MINUTOS	(ng/ml)	17	0,51	0,33	65,18	0,11
TRH 30 MINUTOS	(ng/ml)	17	0,52	0,30	57,71	0,09
TRH 60 MINUTOS	(ng/ml)	17	0,41	0,29	71,14	0,08
TRH 90 MINUTOS	(ng/ml)	17	0,33	0,27	82,48	0,07
TRH 120 MINUTOS	(ng/ml)	17	0,29	0,25	86,58	0,06
ANTICUERPOS ATgb		56	14+ 42-			

3.- CASOS LIMITE

Intregan el grupo 18 pacientes, 2 hombres y 16 mujeres, en la 4^a y 5^a décadas de la vida, aunque también hay de la 6^a y alguno de edad más avanzada.

La talla media es de 159,23 cm. y el peso es de 66,92 kg. bastante equilibrado en relación con los controles normales (160,1 cm de talla y 64,14 kg. de peso).

Cinco pacientes han sido intervenidos de tiroides:

- 2 por enfermedad de BASSELOW
- 2 por bocio multinodular normofuncional (los 2 con cuadro de tetania paratireopriva en el postoperatorio).
- de enfermedad de PLUMMER uno

Otros cuatro pacientes están en tratamiento con hormona tiroidea a dosis insuficientes, lo que queda demostrado por la eleva-

ción de la TSH basal o la respuesta exagerada al TRH. En uno de ellos se realiza la extracción de sangre quince días después de suprimida la medicación, persistiendo normales los niveles de T_3 y T_4 , pero con una TSH de 15,9 ng/ml.

La clínica es generalmente poco demostrativa, y casi siempre oligosintomática: destacan obesidad discreta o aumento de peso, bradicardia, sensación de hinchazón generalizada, lentitud en el ritmo intestinal, molestias indefinidas, etc. Incluso hay un caso de trastornos menstruales sin otro cortejo clínico ni funcional tiroideo.

Dos casos tienen bocio, uno de ellos multinodular. En el resto la palpación es completamente normal.

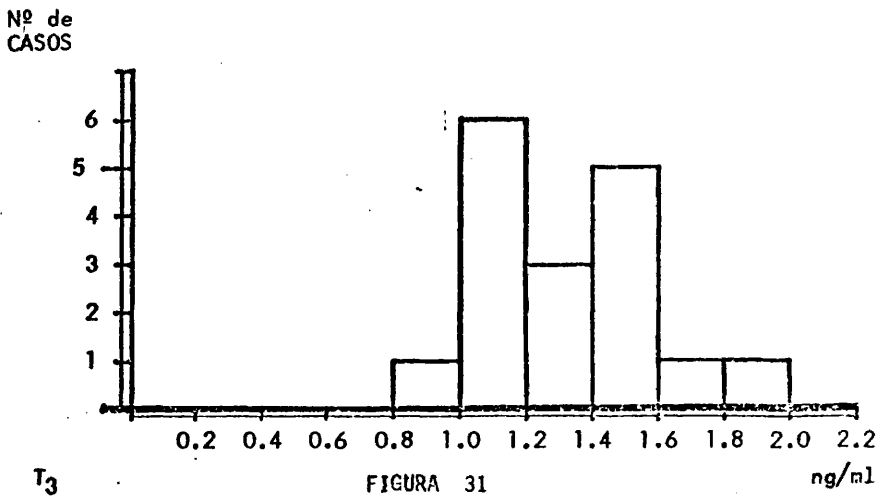
La captación de radioyodo a las dos y veinticuatro horas, es de 9,14% y 27,88% respectivamente, por debajo de los normales (13,38% y 37,43%) a las 2 y 24 horas, pero bastante más altas que las obtenidas en el grupo general de hipotiroideos, que son de 3,48% y 9,75% respectivamente.

Se realiza la prueba de perclorato en un caso obteniéndose una descarga del 19 al 10% a los 30 minutos de la administración de 800 mgr. de perclorato potásico.

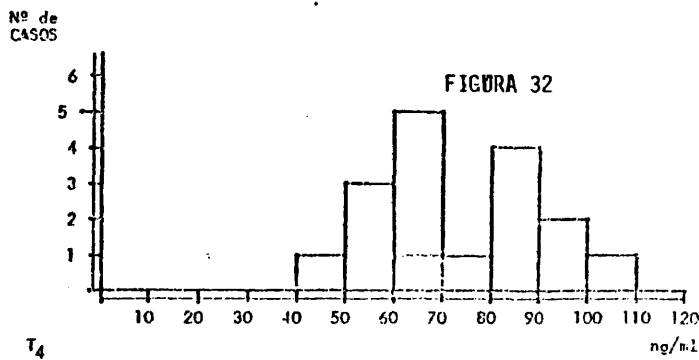
Los niveles medios de T_3 son totalmente normales, de 1,31 ng/ml., estando incluido en la mayoría de los casos entre 1 y 1,6 ng/ml. (Fig 31). Solamente en un caso de los 18 se obtiene un valor por debajo de 1 ng/ml.

El valor medio de la T_4 es de 70,39 ng/ml. claramente por encima de los mínimos normales (50 ng/ml.), pero discretamente descendidos si se compara con la media aritmética del grupo de normales, que es de 90,43 ng/ml.

Según la figura 32 , la mayoría de los valores están comprendidos entre 50 y 100 ng/ml. Solamente en un caso se obtienen valores deprimidos.



En contraste con los anteriores, la TSH basal está claramente elevada en 8 casos, demostrando a nuestro juicio la existencia.



de una insuficiencia funcional de fondo.

El valor basal medio de los 8 casos es de 4,82 ng/ml., con un incremento relativo de 5,3 : 1, sobre las tasas medias de los controles (0,89 ng/ml). (fig. 33)

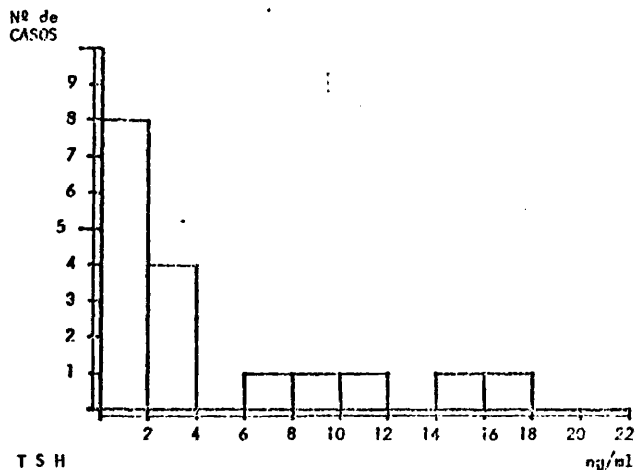


FIGURA 33

En los otros diez casos, los niveles basales son practicamente normales, pero la respuesta al TRH es claramente patológica. Partiendo de un valor basal medio de 2,5 ng/ml. llega a los 9,33 ng/ml, a los 30 minutos, con una proporcion de 1 : 4.34, entre el valor basal y el pico máximo obtenido a los 30 minutos, frente a la curva patron de normales, que partiendo de unos niveles de 0,89 ng/ml. llega a los 30 minutos a 2,87 ng/ml. (relacion 1 : 3,22). Varios casos, tienen un incremento de 8 : 1, y los valores máximos absolutos alcanzados a los 30 minutos son también claramente significativos. Se observa, pues, un claro incremento en valores absolutos y relativos sobre el control de normales, obteniendose, incluso, una respuesta relativa (proporción basal : pico máximo altura) mayor que el grupo general de hipotiroideos. (figura 34).

Seis casos tienen una analítica previa, totalmente normal. Uno de ellos, con valores de T_3 y T_4 , alto-normales, y con un TRH, incluso, plano, con clínica, en principio sospechosa de hiperfunción. Posteriormente se obtienen niveles más descendidos, pero normales, de T_3 y T_4 , observándose ya una TSH discretamente elevada y una respuesta exagerada al estímulo con TRH.

Los resultados analíticos obtenidos son, en ng/ml.:

	BASAL	15'	30'	60'	120'
Triyodotironina	1,28				
Tiroxina	70				
TSH	1,65	7,4	8,8	2,7	1,7

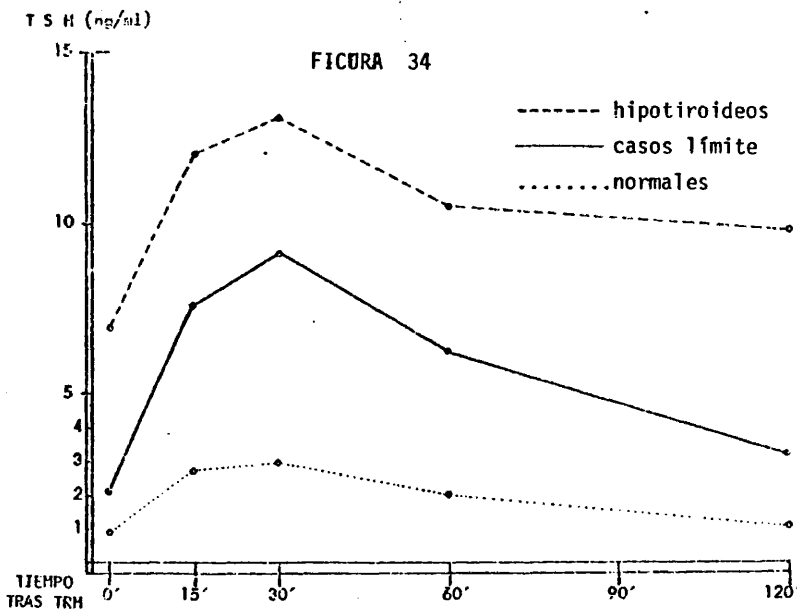
Dos años después, se comprueba claramente la evolución a la insuficiencia funcional, obteniéndose los siguientes parámetros:

	<u>BASAL</u>
Triyodotironina	0,60
Tiroxina	38
TSH	6,20

Gammagraficamente, en los primeros estudios de este enfermo se obtenía una imagen normal, pero coincidiendo con la respuesta patológica al TRH, gammagraficamente, encontramos un volumen glandular reducido. En el último estudio, en que se confirma claramente la insuficiencia la imagen es muy deficiente por escasa incorporación del radioyodo al tiroides.

Es por tanto, un caso, típico de tiroiditis granulomatosa que evoluciona hacia insuficiencia funcional permanente, detectándose precozmente esta evolución por el test de TRH.

De los 18 pacientes estudiados, en 7 casos, se ha realizado estudio posterior, y como se demuestra en el cuadro 35. en todos ellos se observa evolución hacia insuficiencia, con depresión de los niveles de T_3 , T_4 , e incremento claramente significativo de la TSH, con respuesta exagerada al TRH. Se confirma por tanto, en todos los casos, el valor que para el diagnóstico precoz de la insuficiencia tienen la determinación de TSH y más aún su respuesta al TRH.



Gammagraficamente, encontramos bocio en dos casos. En otros dos el volumen glandular es totalmente normal. Restos postquirúrgicos en ambos lóbulos lo encontramos en dos casos, y con restos en un lóbulo en un caso. En otro paciente se comprueba hemitiroidectomía, persistiendo un lóbulo de características anatómicas normales. En los 4 restantes hay una clara reducción del volumen glandular.

Los anticuerpos antitiroglobulina (AAT) se han determina-

do en cinco ocasiones. Son negativos todos, excepto en un caso, en que ya era positivo en el estudio previo.

Queda, claramente demostrada, la sensibilidad de la TSH para la investigación de hipotiroidismos moderados o latentes, que cursan con clínica inespecífica y niveles normales de T_3 y T_4 . La respuesta al TRH es todavía más sensible para valorar pequeñas insuficiencias.

CUADRO RESUMEN DE LOS CASOS LIMITE

PACIENTE N°	SEXO	EDAD AÑOS	PESO Kg.	TALLA cm.	NACIMIENTO	ESTUDIO ANTERIOR						CAP-TA - CLON	ESTUDIO ACTUAL						ESTUDIO POSTERIOR			GAMMAGRAFIA					
						TSH ng/ml	T-4 ng/ml	T-3 ng/ml	PBI-127	T-4 ng/ml	TSH ng/ml		TRH 15'	TRH 30'	TRH 60'	TRH 120'	ANTgb	T-3 ng/ml	T-4 ng/ml	TSH ng/ml	ANTgb						
3.01	H	48	61	150							12	20	1,18	56	8,60	7,20	6,40	4,20	2,10	-	0,88	43,0	5,2			Lobulo izdo. normal. Normal	
3.02	H	47	80	157	M						15	35	1,58	100	1,70	7,20	6,40	4,20	2,10								
3.03	H	34	69	160							4-4	1,02	66	3,20	3,20	7,40	6,80	3,10	-								Bocio Multinodular
3.04	H	41	72	160	M						10	39	2,0	1,40	82	1,60	5,20	7,40	6,80	3,10	-	0,42	33,0	18,3			
3.05	H	42	05	175	FR								1,00	61	1,80	5,30	7,70	6,40	2,80								
3.06	V	56	75	171	B								1,20	55	17,20												
3.07	H	56	84	149	S								3,8	1,45	53	2,80	6,50	11,20	8,60	4,20		0,68	42,0	6,8			
3.08	H												1,40	84	2,20	4,20	9,70	6,40	1,50								
3.09	H												1,12	62	15,90												
3.10	H	36	60	161									1,70	95	0,95	11,00	10,80	6,80	3,10			0,90	52,0	3,20			Hipoplasia
3.11	H	36	44	157	SA								1,28	70	1,65	7,40	8,80	2,70	1,70	-		0,60	38,0	6,20			Hipoplasia
3.12	H	56			NA								5	32	6,0	1,90	85	1,35	7,40	3,10	2,15	0,68	32,0	7,70			Hipoplasia
3.13	H	49	65	161	M								9	27	1,28	60	1,11	11,60	16,20	14,40	4,60						Bocio difuso
3.14	H	51											4	30	1,10	69	11,20					0,90	48,0	5,20			Normal
3.15	H	25	55	160	M								1,50	95	0,75	4,80	5,20	2,80	2,80								Hipoplasia
3.16	H	43	65	156									0,90	45	6,00	18,50	13,00	10,60	6,90								Resto ambos lobulos
3.17	V	70	55	153	AV								1,18	83	3,35	7,80	8,00	6,60	3,60								Resto ambos lobulos

CUADRO 36

RESUMEN ESTADISTICO DE LOS CASOS LIMITE

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD	VARIANZA
EDAD año	16	45,94	11,64	25,33	135,49
PESO kg	13	66,92	12,20	18,22	148,84
TALLA cm	13	159,23	7,33	4,60	53,73
CAPTACION 2 HORAS (%)	7	9,14	3,53	38,63	12,46
CAPTACION 24 HORAS (%)	7	27,88	9,55	34,27	91,28
T-3 (ng/ml)	18	1,31	0,25	19,45	0,06
T-4 (ng/ml)	18	70,39	16,84	23,92	283,59
TSH (ng/ml)	17	4,82	5,29	109,74	27,98
PBI-127 (mcgr/ml)	4	4,05	1,65	40,80	2,72
TRH BASAL (ng/ml)	12	2,15	1,59	74,23	2,53
TRH 15 MINUTOS (ng/ml)	12	7,57	2,76	36,42	7,62
TRH 30 MINUTOS (ng/ml)	12	9,33	3,17	33,94	10,05
TRH 60 MINUTOS (ng/ml)	12	6,32	3,24	47,45	10,50
TRH 120 MINUTOS (ng/ml)	12	3,21	1,50	46,57	

4.- GRUPO GENERAL DE HIPOTIROIDEOS

El total de enfermos hipotiroideos revisados y estudiados para este trabajo es de 349. Quedan excluidos para una menor dispersión estadística los 18 casos límite.

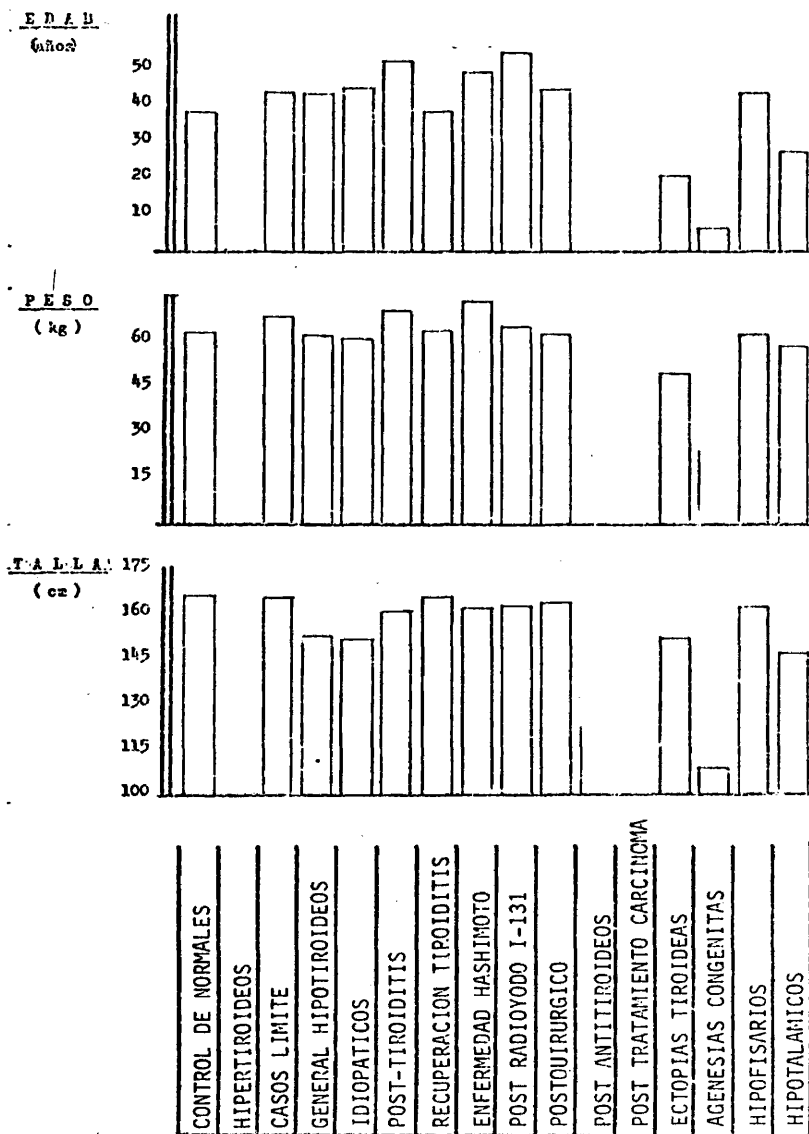
De los 349, 42 son hombres y 307 mujeres en una proporción de 1:7,31.

La edad media de los pacientes es de 40,02 años, frente a los 37,4 del grupo control de normales.

La media aritmética de la talla es de 151,89 cm., algo más reducida que la del grupo de normales que es de 160,1 cm. El peso medio es de 61,70 kg.

En la figura 37, se relacionan la edad-peso-talla de todos los grupos estudiados.

Realizamos las siguientes pruebas, con intención de valo-



CUADRO 37

GRAFICO QUE REPRESENTA LA CORRELACION ENTRE LA EDAD, PESO Y TALLA DE LOS DIFERENTES GRUPOS ESTUDIADOS.

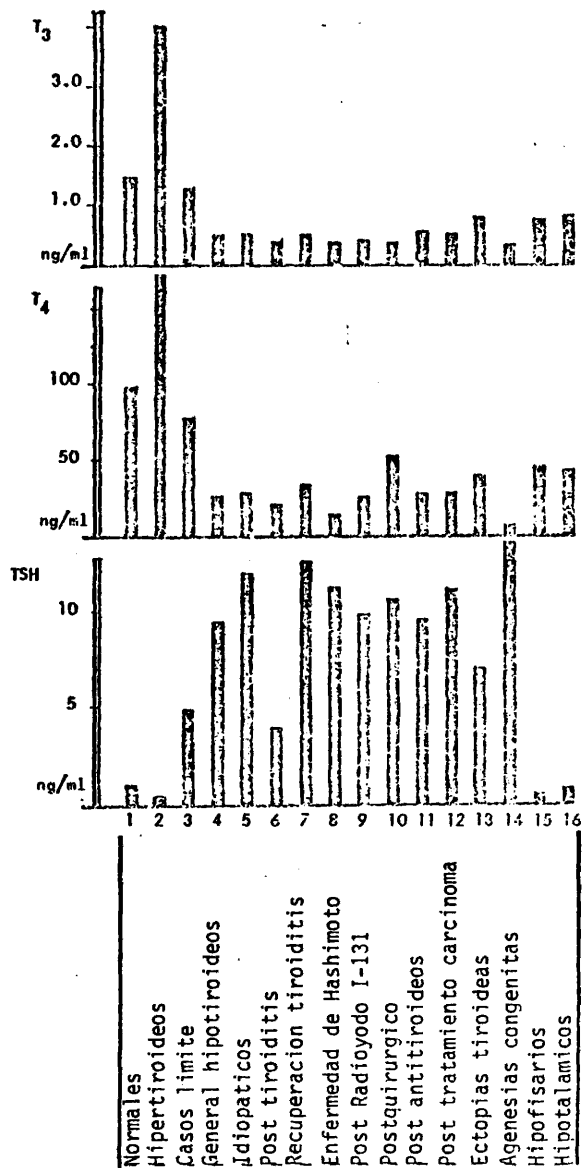
rar; la capacidad funcional del tiroides:

- anamnesis y exploracion clínica
- captacion de I-131, que se realiza de una manera sistemática a las 2 y 24 horas, y cuando se considera necesaria se completa con captaciones tardias a las 48 y 72 horas.
- estudio gammagrafico a las 24 horas de la administracion de la dosis.
- determinacion en plasma de los niveles hormonales, mediante el PBI-131, PBI-127, BEI, así como por procedimientos de desplazamiento y competencia, como el test de MURPHY, TBI, y por ultimo, y de una manera más fiable y específica de los niveles sericos de T_3 , T_4 y TSH por RIA, y la respuesta de esta ultima al estimulo con TRH.
- se han realizado test de estímulos con TSH, frenado con T_3 y descarga con perclorato en los casos necesarios.
- los anticuerpos antitiroglobulina se han dosificado por la tecnica de RIA del doble anticuerpo, como ya ha quedado descrito.

No obstante y a pesar de la eficacia del RIA, todavía no se ha encontrado una prueba, que por sí sola, exprese con exactitud la situación funcional tiroidea.

De todos los datos, que posteriormente expondremos y de los recogidos en la literatura, deducimos que la función tirotrópica de la hipófisis es muy sensible a las variaciones de efectividad metabólica de las hormonas tiroideas. Así, es evidente, el incremento de la liberación de TSH, cuando disminuyen los niveles plasmáticos de T_3 y T_4 , o cuando aumentan las necesidades periféricas de los mismos.

Por otra parte, es conocido que dicha regulación, tiene



CRAFICO 38

CRAFICO QUE REPRESENTA LA CORRELACION ENTRE LA T3, T4 Y TSH DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

lugar generalmente, salvo en algunas situaciones concretas, a nivel hipofisario, y que su mecanismo de acción es actuando a nivel de la liberación hormonal y en menor proporción sobre la síntesis de la TSH, al menos, tras la administración aguda de hormonas tiroideas.

Como ya sabemos, al administrar TRH, se produce una liberación de TSH, que a su vez está regulada por los niveles efectivos de T_3 y T_4 . Por ello, la valoración, de la respuesta hipofisaria a una dosis determinada de TRH, es una forma de estudiar la situación metabólica real tiroidea.

La respuesta al TRH, nos permite, como veremos, diferenciar claramente los hipotiroidismos primarios de los hipofisarios e hipotalámicos así como estudiar las situaciones de casos límite con una mayor sensibilidad que el resto de las pruebas.

En los tres tipos de hipotiroidismos los niveles de hormonas tiroideas están bajos y la captación deprimida.

La TSH está siempre elevada en los de origen primario, independientemente de su etiología y patogenia. En cambio, en los centrales las tasas plasmáticas son normales o bajas, pero coincidiendo con una situación de déficit periférico.

La respuesta al TRH diferencia los de origen hipofisario de los diencefálicos. En los primeros la respuesta es muy discreta, como veremos más adelante, similar a la obtenida en situaciones de disregulación central por hiperfunción, sin embargo, en los primitivamente hipotalámicos la respuesta al TRH está por encima de la encontrada en personas normales.

En algún caso de mixedema primario inducido por tratamiento radical con radioyodo y cirugía por carcinoma de tiroides y sometido posteriormente a hormonoterapia de suplencia, hemos obser-

vado, que al suspender esta última, no se produce un incremento en los niveles de TSH, a pesar de obtenerse la muestra con un tiempo de latencia, sin medicación, suficientemente amplio, y que esta situación se mantiene en controles posteriores. Sin embargo, en alguno de ellos hay respuesta al TRH, lo que parece demostrar la existencia de una pereza funcional hipofisaria o hipotalámica consecutiva al largo periodo de reposo funcional, al que la hormonoterapia lo tiene sometido, pero que pudiera llegar a provocar una situación de irreversibilidad quizás por atrofia de las células tireotropas. Sería por tanto la instauración de un hipotiroidismo central asociado al primitivamente tiroideo.

A.- CUADRO CLINICO

En todos los pacientes nos hemos ajustado a la sistemática de exploración que queda reflejada en la historia clínica que en páginas siguientes se incluye. (figuras 39,40,41 y 42)

El inicio de la enfermedad en los adultos es generalmente insidioso, pudiendo instaurarse en el transcurso de varios meses.

Sus primeros síntomas son inespecíficos, normalmente el cansancio y la somnolencia son los primeros en dificultar su actividad normal. El ritmo intestinal se enlentece, aumentando la sensibilidad al frío. Puede comenzar también por trastornos menstruales como oligomenorrea, esterilidad, pérdida de la libido, etc.

Hemos observado que una vez instaurado definitivamente el mixedema cuando es de origen tiroideo, el cuadro clínico está relacionado con el grado de déficit hormonal y es independiente de la causa del mismo.

FIGURA 39

MODELO DE HISTORIA CLINICA CONFECCIONADA PARA EL ESTUDIO DE LOS
PACIENTES DE TODOS LOS GRUPOS

JOSE LUIS PEREZ PIQUERAS		HISTORIA CLINICA NUMERO	
MEDICO		FECHA	
PROFESION		APELLIDO 1°	
EDAD <input type="checkbox"/>	SEXO <input type="checkbox"/>	APELLIDO 2°	
	ESTADO <input type="checkbox"/>	NOMBRE	
DOMICILIO		NACIMIENTO	
N°	TELEFONO	REMITIDO DR.	
CIUDAD		TALLA	
PESO			
ANTECEDENTES PERSONALES			
ANTECEDENTES FAMILIARES			
ENFERMEDAD ACTUAL			
DATOS PREVIOS A LA EXPLORACION CON RADIOISOTOPOS			
ULTIMA REGLA	<input type="checkbox"/>	LACTANCIA	<input type="checkbox"/>
		HIJOS MENORES DE 18 AÑOS	<input type="checkbox"/>
EXPLORACIONES ANTERIORES CON RADIOINUCLEIDOS	<input type="text"/>		
EXPLORACIONES RADIOLOGICAS CON CONTRASTES	<input type="text"/>		
MEDICACION ACTUAL			

SIGNOS Y SINTOMAS FUNDAMENTALES			
NERVIOSISMO	SI	NO	FATIGA O DEBILIDAD
PALPITACIONES	SI	NO	PERDIDA DE PESO CON APETITO
DIARREA-ESTREÑIMIENTO	SI	NO	INTOLERANCIA AL CALOR
SUDORACION PROFUSA	SI	NO	ALTERACIONES MENSTRUALES
TEMBLOR	SI	NO	EXOFTALMOS
AUMENTO DEL CUELLO	SI	NO	FIEBRE-FEBRICULA
ANTECEDENTES DOLOR FARINGEO	SI	NO	CEFALEAS
TRASTORNOS DEL DESARROLLO	SI	NO	SED

EXPLORACION GENERAL	
NERVIOSO	ASTENIA METUTINA
AGITADO	PERIARTRITIS HOMBRO
MIRADA BRILLANTE	MIASTENIA
CONVERSACION RAPIDA	OSTEOMALACIA
IRRITABILIDAD	SIGNO DE PLUMMER
HIPERREFLEXIA	OSTEITIS
INSOMNIO	OSTEOPOROSIS
SIGNO DE STELWAG	FRACTURAS PATOLOGICAS
SIGNO DE VON GRAAF	DISFAGIA
SIGNO DE JOFFROY	BOCA SECA
SIGNO DE JELLINECK	BOCA HUMEDA
SIGNO DE ROSENBACH	PTIALISMO
SIGNO DE GIFFORD	TEMBLOR DE LENGUA
SIGNO DE LOEWI	FLATULENCIA
SIGNO DE COWEN	ESPLENOMEGALIA
SIGNO DE MOEBIUS	HEPATOMEGALIA
SIGNO DE BALLEE	ICTERICIA
SIGNO DE SUCKER	ANACLORRIDIA
SIGNO DE BECKER	DOLOR DIFUSO EN ABDOMEN
PELO FINO	LINFADENOPATIAS
PELO QUEBRADIZO	AUMENTO DEL TIMO
ALOPECIA	OHICOLISIS
CAIDA DE CEJAS	PRURITO
PULSO	ERITEMA PALMAR
TENSION	VITILIGO
TAQUICARDIA	EDEMA PRETIBIAL
BRADICARDIA	
PIEL CALIENTE	
PIEL FRIA	
PIEL HUMEDA	

FIGURA 41


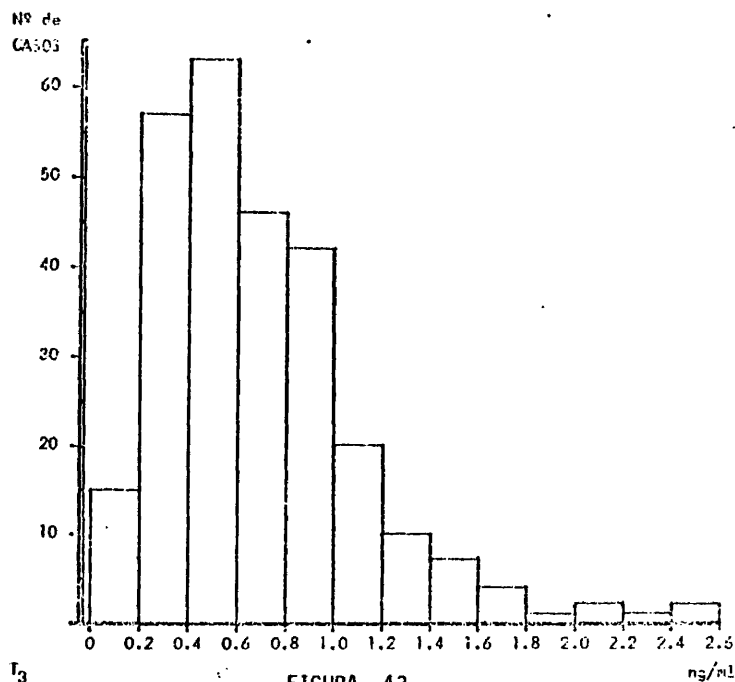
INSPECCION DEL TIROIDES	
PALPACION DEL TIROIDES	
PERCUSION Y AUSCULTACION DEL TIROIDES	
HALLAZGOS DE LABORATORIO	
CAPTACION DE I-131 2 HORAS	
CAPTACION DE I-131 24 HORAS	
CAPTACION DE I-131 48 HORAS	
CAPTACION DE I-131 72 HORAS	
PBI-131	
PBI-127	
I-127	
BEI-131	
BEI-127	
TEST DE MURPHY	
TEST DE HAMOLSKY	
PRUEBA DE FRENACION CON T-3	
PRUEBA DE DESCARGA ClO_4^- K	
PRUEBA DE ESTIMULO CON TSH	
ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA	
VALORACION POR RIA DE T_3	
VALORACION POR RIA DE T_4	
VALORACION POR RIA DE TSH	
TEST DE RESPUESTA DE LA TSH A LA TRH	
RECuento DE HEMATIES	
RECuento DE LEUCOCITOS	
FORMULA LEUCOCITARIA	
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION	
GLUCEMIA	
COLESTERINEMIA	
METABOLISMO BASAL	

FIGURA 42

<u>OTRAS EXPLORACIONES (ECG, EEG, R-X, GINECOLOGICO, LARINGOLOGICO, ETC.)</u>	
<u>TRATAMIENTO</u>	
<u>FECHA</u>	<u>CONTROLES SUCESIVOS</u>

a.- Piel y anejos. Aparece un edema mucoide que es el responsable del engrosamiento de la piel y del aspecto edematizado del paciente. Esta producido por aumento de la mucoproteina hidrofílica. Es un edema sin "fovea" que se manifiesta fundamentalmente en párpados, dorso de manos y pies, y huecos supraclaviculares. Se produce igualmente mixedema en mucosas, con engrosamiento de la mucosa faríngea, laríngea y de la lengua.

La piel, además, está palida y fria, por vasoconstricción periférica, palidez que se acentua por la anemia generalmente asociada. Puede tener un tono amarillento debido a hiper胡萝卜素emia.



La secreción sudorípara y sebácea está disminuida, produciéndose una sequedad y aspereza de la piel muy característica. Hay hematomas frecuentes por un aumento de la fragilidad capilar y la cicatrización es lenta.

El pelo está seco y es muy frágil y quebradizo, con tendencia a caerse, siendo característico la ausencia del mismo en la cola de las cejas, así como una alopecia difusa en pubis, axilas, tronco y cabeza. Por otro lado, el crecimiento del pelo está muy retardado, lo que notan los pacientes al necesitar con mucha menos frecuencia los servicios de peluquería.

b.- Aparato cardiovascular. El volumen minuto está reducido por disminución de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico, provocándose por tanto, una prolongación del tiempo de circulación y una disminución del flujo de sangre a los tejidos, que es la responsable de la palidez e hipersensibilidad al frío.

El corazón está agrandado, y los tonos cardíacos disminuidos, debido a derrame pericárdico, formado por un líquido rico en mucina y proteínas.

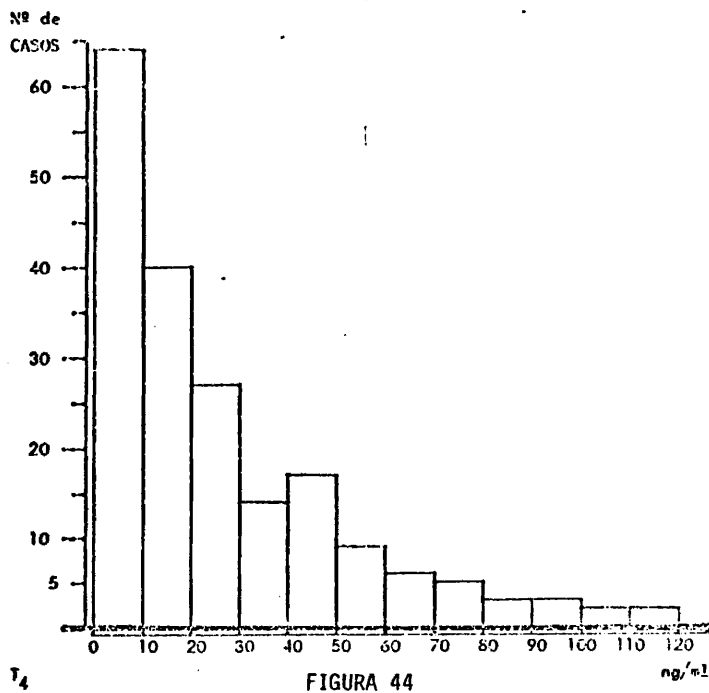
Esta disminución del tono, se debe también a la atonía del miocardio.

En el hipotiroidismo central, en cambio, el corazón es normal o pequeño.

El ECG manifiesta bradicardia sinusal, prolongación de los intervalos P-R y Q-Tc, bajo voltaje del complejo QRS, alteraciones del segmento ST y ondas T aplanadas o invertidas

c.- Aparato respiratorio. Con frecuencia, en la radiografía de tórax se observa derrame pericárdico, pero que no llega a pro-

ducir disnea. El volumen pulmonar es normal aunque se observa reduccion de la capacidad respiratoria máxima y de la capacidad de difusión.



d.- Aparato digestivo. Llama la atencion la disminucion del apetito que coincide con el aumento de peso y que se debe en gran parte a la retencion de liquido, por los depósitos mucinosos hidrófilos.

La reduccion del peristaltismo junto a la reduccion de la ingesta, conduce al estreñimiento que es uno de los síntomas más frecuentes y de los primeros en llamar la atencion del paciente.

Puede producirse tambien una distencion gaseosa del abdo-

men.

e.- Sistema Nervioso. El deficit de hormona tiroidea en el feto y recién nacido impide el desarrollo del cerebro. Las neuronas corticales está hipoplásicas, la mielinización retrasada y la vascularización escasa. Si no se normaliza precozmente la hormona las lesiones son irreversibles. De aquí, la necesidad imperiosa, de establecer de manera sistemática y obligada la determinación de los niveles de tiroxina en todos los recién nacidos. Esto puede realizarse de una forma sencilla en los Servicios de Medicina Nuclear que tienen adecuadamente montada la sección hormonal de radioinmunoanálisis, suponiendo además unos costos nada elevados.

Cuando la insuficiencia se instaura en el adulto, se produce una disminución general de todas las funciones cerebrales, que comienzan con una pérdida de iniciativa, torpeza, fallos de memoria, somnolencia, torpor mental, disartria, dislalia, y voz grave, debida también a la macroglosia y al edema de mucosa laríngea.

Estas lesiones son reversibles al administrar la suplementación hormonal.

f.- Sistema muscular. Los reflejos tendinosos se hacen lentos, más por la pérdida de rapidez en la contracción y relajación muscular que por trastornos en la conducción nerviosa. Observamos que esta ausencia de reflejos se agrava con el frío.

Se produce también rigidez y dolor muscular.

En ocasiones puede estar aumentado el volumen de los músculos.

g.- Sistema óseo. En la edad de crecimiento, la hormona tiroidea es esencial para la maduración ósea, su efecto sobre el

crecimiento parece debido a una potenciación de la acción y secreción de la GH.

El déficit de hormonas tiroideas en los primeros años ocasiona un retraso en el desarrollo y un aspecto punteado de los centros epifisarios de osificación que dá lugar a un enanismo con extremidades cortas, en relación con el tronco.

Por otro lado, se observa siempre un retraso en la edad ósea.

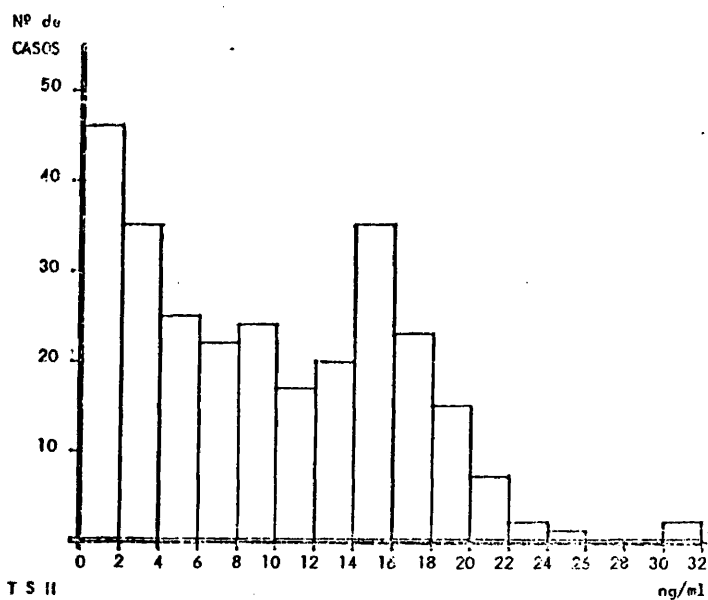


FIGURA 45

h.- Función renal. Hay una depresión de la filtración glomerular, del flujo sanguíneo renal y de la función tubular, como puede determinarse por el renograma isotópico con Hippuran I-131 y con DPTA-Tc-99m.

El nitrógeno ureico y la creatinina en sangre son normales.

En ocasiones se encuentra alguna proteinuria.

i.- Sistema hematopoyetico. Hay ligera anemia normocítica y normocrómica. Con relativa frecuencia se observa anemia perniciososa, con aclohidria y elevacion de las tasas de gastrina.

j.- Funcion gonadal. El hipotiroidismo primario en niños vá seguido siempre de inmadurez sexual. Si se instaura la hormono-terapia antes de la pubertad, se corrige el cuadro, pero siempre permanece un retardo en la aparicion de la misma y con frecuencia la existencia de ciclos anovulatorios.

En la mujer adulta, puede haber disminucion de la líbido y ciclos monofásicos. Los casos de embarazo son poco frecuentes y está aumentado el número de abortos.

En el hombre se produce una disminucion de la líbido, de la potencia sexual y oligospermia.

k.- Funcion suprarrenal. En el hipotiroidismo primario está reducida la secrecion de cortisol, con prolongacion, quizás, de su vida media plasmática. Estas alteraciones parecen debidas a una reduccion de la tasa de transformacion del cortisol en sus catabolitos, por oxidacion en los tejidos. Por tanto, no se corresponden con una insuficiencia suprarrenal.

Esta disminuida la secrecion urinaria de 17-hidroxicorticosteroides, y 17 cetosteroides, pero la concentracion de cortisol plasmático suele ser normal, asi como su respuesta al estímulo con ACTH y al frenado con dexametasona.

l.- Funcion hipofisaria. La respuesta de la hormona de crecimiento a la hipoglucemia inducida está en algunos casos reducida en el hipotiroidismo primario.

Cuando el mixedema es grave, prolongado y está sin tratamiento de suplencia puede producirse una depresión, secundaria, de la función hipofisaria, con valores deprimidos de PRL, TSH, LH, FSH, ACTH, etc.

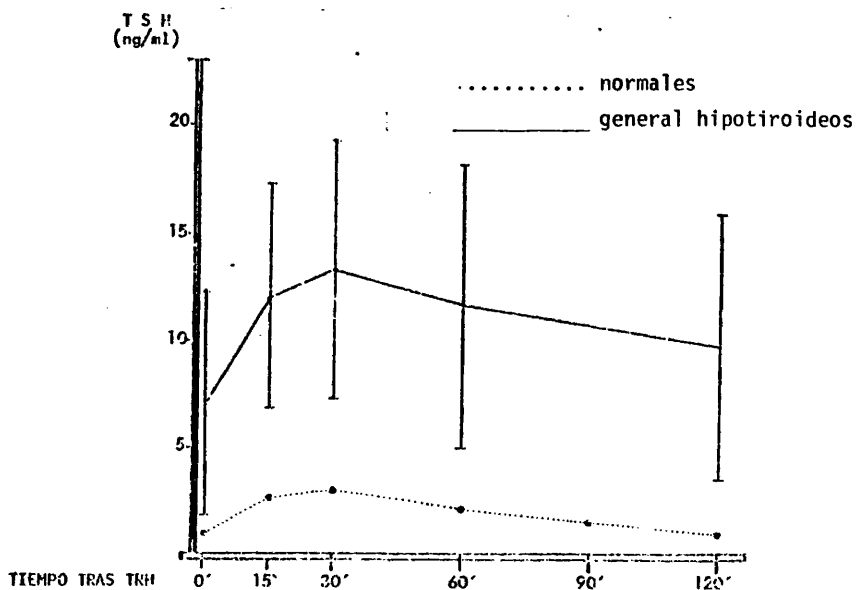


FIGURA 46

m.- Síntesis de las proteínas, lípidos e hidratos de carbono. Se observan cifras elevadas de colessterina en el mixedema primario, lo que no sucede en el hipotiroidismo central. En ocasiones estan elevados tambien los trigliceridos, los fosfolipidos y los lípidos totales.

La síntesis y catabolismo de las proteínas está disminuida. El equilibrio nitrogenado suele ser ligeramente positivo, probablemente por el acumulo continuado de mucoproteína en el tejido intestinal. Esta reducción de la síntesis proteica se manifiesta fundamentalmente por un retardo del crecimiento esquelético y de los te-

jidos blandos, lo que tambien se debe a la disminucion de la eficacia de la hormonas de crecimiento. El aumento de la permeabilidad capilar a las proteinas explica el aumento de las mismas en los derrames de las cavidades serosas.

La curva de tolerancia a la glucosa es plana y la respuesta a la insulina es lenta, lo que se puede deber a la disminucion de la absorcion intestinal de la glucosa, aunque tambien se observa una disminucion de la entrada de la misma a los tejidos.

A continuacion resumimos los sintomas clinicos y su frecuencia que MEANS ha observado en 77 pacientes mixedematosos, de los cuales 13 eran hombres y 64 mujeres.

SINTOMA	%	SINTOMA	%
Debilidad	99	Estreñimiento	61
Piel seca	97	Aumento de peso	59
Piel gruesa	97	Caida de cabello	57
Letargia	91	Palidez de los labios	57
Lenguaje lento	91	Disnea	55
Edema de parpados	90	Mixedema periférico	55
Sensacion de frio	89	Afonia	52
Disminucion de sudoracion	89	Anorexia	45
Piel fria	83	Nerviosismo	35
Lengua gruesa	82	Menorragias	32
Edema de la cara	79	Palpitaciones	31
Pelo engrosado	76	Sordera	30
Palidez de piel	67	Dolor precordial	25
Debilitacion de la memoria	66		

B.- CUADRO HORMONAL

Las tasas de secrecion de la T_3 estan claramente reducidas con una media aritmetica de 0,66 ng/ml. y una desviacion standard de 0,51, frente a los controles normales que tienen una media de 1,49 ng/ml. En el grafico 43, se observa una dispersion grande entre valores indetectables y 1,6 ng/ml., pero con una incidencia maxima entre 0,2 y 0,6 ng/ml.

En la figura 38, puede observarse una relacion entre los valores de T_3 obtenidos en todos los grupos estudiados.

Los valores medios de T_4 , son de 24,80 ng/ml. frente a los 90,43 ng/ml de los controles. Hay una gran dispersion, como indica la figura entre 0 y 120 ng/ml. pero su incidencia máxima está entre 0 y 30 ng/ml.

En la figura 38, puede verse la relacion de los niveles de tiroxina entre todos los grupos estudiados.

Los niveles medios de TSH son de 9,60 ng/ml., muy elevados en relacion con los controles normales que son de 0,89 ng/ml.

Como se vé en la figura hay una gran dispersion de valores entre 1 y 32 ng/ml. En la figura 38, se observan los niveles medios de TSH en todos los grupos estudiados.

Las alteraciones relativas de la T_3 , T_4 y TSH, en relacion con los controles son las siguientes:

T_3	1 : 2,26
T_4	1 : 3,63
TSH	1 : 10,79

Lo que demuestra que para una misma situación hormonal la determinación de TSH es la más sensible sobre todo para la detección de pequeñas insuficiencias.

La respuesta al TRH, parte de unos valores basales de 6,9 ng/ml. con una altura máxima a los 30 minutos de 13,11 ng/ml, lo que representa una proporción en relación con el basal de 1,91 : 1.

Los valores medios obtenidos en cada punto son los siguientes:

BASAL	15'	30'	60'	120'
6,90	12,04	13,15	11,64	9,17

En la figura 46, se representa la curva de respuesta al TRH comparandola con la obtenida en los patrones normales, observandose la gran diferencia de perfil entre ambas.

Los anticuerpos antitiroglobulina son positivos a diferentes titulos, en 85 de los 255 estudiados, lo que representa aproximadamente el 33% y que demuestra, sin duda, un componente inmunológico en la patogenia de un gran porcentaje de hipotiroidismos primarios.

Los valores medios del PBI-127 estudiados, son de 2,38 mcgr/100 ml.

Las tasas medias de TBI son de 1,17 frente a los controles normales que están incluidos entre 0,87 y 1,13.

Los valores de tiroxina total, estudiados por el test de MURPHY, estan por debajo de 6 mcgr/100 ml .

El PBI-131 está descendido, encontrando valores entre 0 y

0,12 % de la dosis administrada por litro de plasma, encontrando muchos valores superponibles con los controles normales, por lo que carece de especificidad para el diagnóstico de hipotiroidismo.

La captación de radioyodo está deprimida, salvo en los casos de comienzo de recuperación funcional después de una inflamación tiroidea y en algunos bocios disenzimáticos.

La respuesta al TSH generalmente es nula, salvo en los hipotiroidismos centrales.

El test de descarga con perclorato es positivo en los casos de alteración disenzimática a nivel de oxidación de los yoduros y en las fases de recuperación de las tiroiditis subagudas.

CUADRO 47

RESUMEN ESTADISTICO DEL GRUPO GENERAL DE HIPOTIROIDEOS

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD (%)	VARIANZA
EDAD AÑOS	283	46,02	28,51	619,48	812,82
PESO Kg.	129	61,70	16,53	26,80	273,24
TALLA Cm.	128	151,89	19,93	13,12	197,20
CAPTACION 2 HORAS (%)	220	3,48	3,34	95,93	11,16
CAPTACION 24 HORAS (%)	220	9,75	10,14	104,02	102,82
T-3 (ng/ml)	255	0,66	0,51	77,27	0,26
T-4 (ng/ml)	179	24,80	24,20	97,58	584,00
TSH (ng/ml)	255	9,60	6,40	66,67	40,00
TRH BASAL (ng/ml)	48	6,90	5,31	76,90	28,20
TRH 15 MINUTOS (ng/ml)	48	12,04	5,45	45,25	29,70
TRH 30 MINUTOS (ng/ml)	48	13,15	6,04	45,90	36,48
TRH 60 MINUTOS (ng/ml)	48	12,64	6,63	56,98	43,96
TRH 120 MINUTOS (ng/ml)	48	9,71	6,28	64,69	39,44
PBI-127	31	2,38	1,84	77,40	3,39
ANTICUERPOS ANTITgb	255	85470-			

5.- HIPOTIROIDISMOS IDIOPATICOS

Este grupo esta compuesto por 104 casos, que tienen como característica comun la ausencia de bocio e incluso la existencia de un volumen glandular reducido. Todos cursan con un cuadro clinico manifiesto de mixedema y con analitica expresiva en el mismo sentido.

La existencia de anticuerpos antitiroglobulina es reducida si se compara con otros grupos y los titulos estan siempre por debajo de 1/2500. La edad media del grupo es de 46,86 años con una desviacion standard de 20,47. La media aritmetica del peso es de 59,95 kg. y la talla de 149,83 cm., frente a los 64,14 kg. y los 161 cm. del grupo control de normales.

Doce son hombres y noventa y dos mujeres, guardando una proporcion de 1 : 7,67.

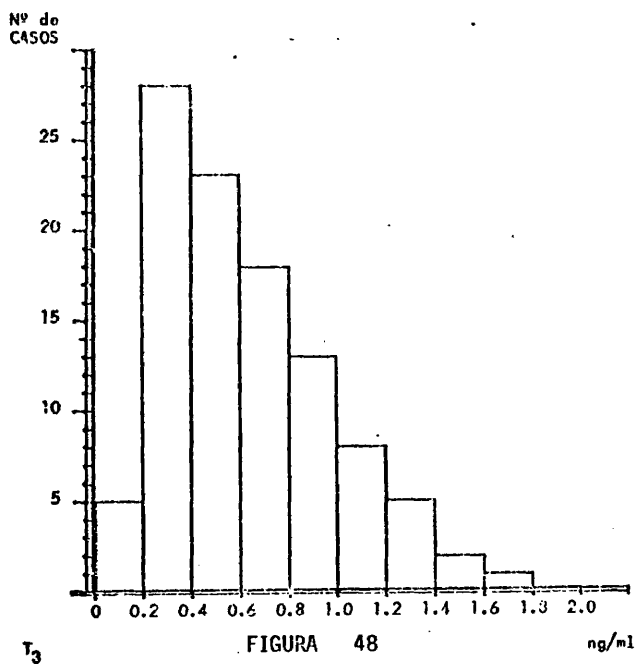


FIGURA 48

Es quizás, una especie de "cajon de sastre" en el que introducimos todos los hipotiroidismos sin "etiqueta conocida". Están incluidos los que no tienen una clínica específica previa de tiroiditis subaguda, no presentan tampoco anticuerpos antitiroglobulina a títulos expresivos de HASHIMOTO, no tienen antecedente de tirotoxicosis, ni presencia de bocio difuso o multinodular. No han sido tratados con antitiroideos de síntesis ni tampoco con radioyodo ni cirugía.

A pesar de todo ello, es el grupo más numeroso, lo que concuerda con la serie de BLOOMER (346), que en 80 pacientes hipotiroideos incluye a más de la mitad de los casos entre las atrofas o involuciones espontáneas.

Durante muchos años se viene aceptando la existencia de este hipotiroidismo idiopático, que suele cursar con atrofia glan-

dular.

La demostración de anticuerpos antitiroglobulina frente a antígenos tiroideos homologos, lo relacionan con la tiroiditis de HASHIMOTO y sugieren que la "atrofia espontánea" es una expresión del estado final del proceso de HASHIMOTO.

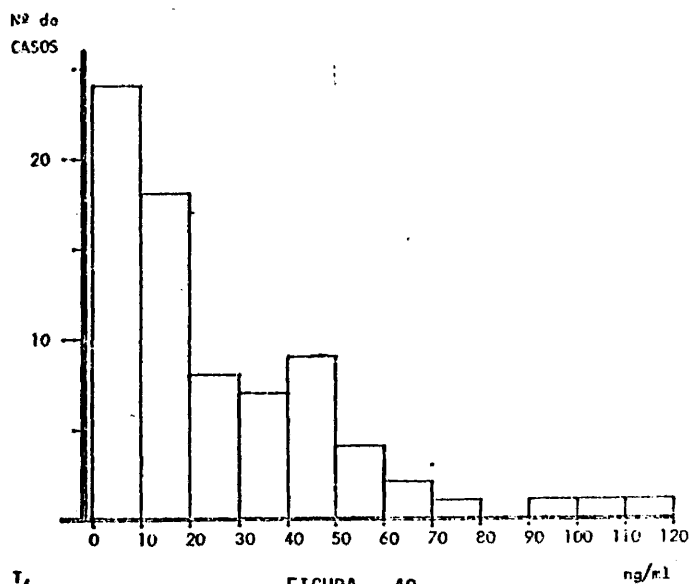


FIGURA 49

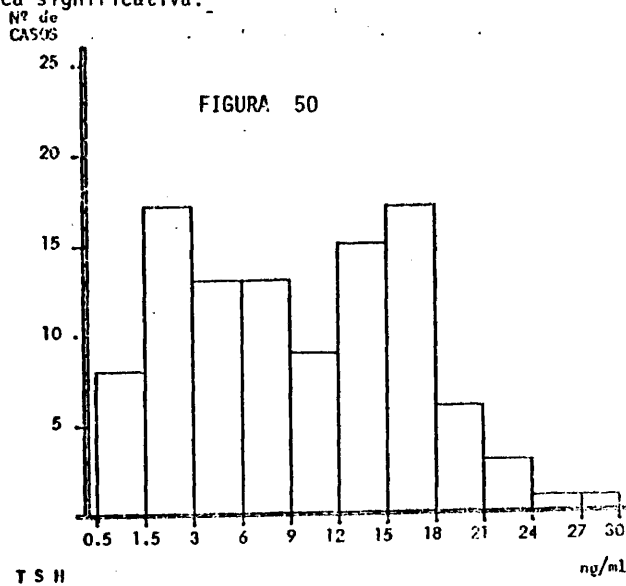
Sin duda, esto es una simplificación del problema, que no aclara por el momento la etiología de estos casos de atrofia espontánea, ya que persisten diferencias sustanciales con la enfermedad de HASHIMOTO, como son: la ausencia de bocio, y la presencia en muy pocos casos y a títulos débiles de anticuerpos antitiroglobulina. Hay quien señala que esto se debe a una desaparición acusada y progresiva del plasma a lo largo de una evolución de muchos años.

La atrofia del tiroides puede producirse en algún caso

despues de una tiroiditis subaguda (347).

Tambien se ha indicado que pudiera ser el resultado final espontáneo de una enfermedad de BASSEDOW.

Como ya hemos mencionado, en la anamnesis que previamente se ha realizado a todos los pacientes, ninguno de ellos refiere clinica significativa.



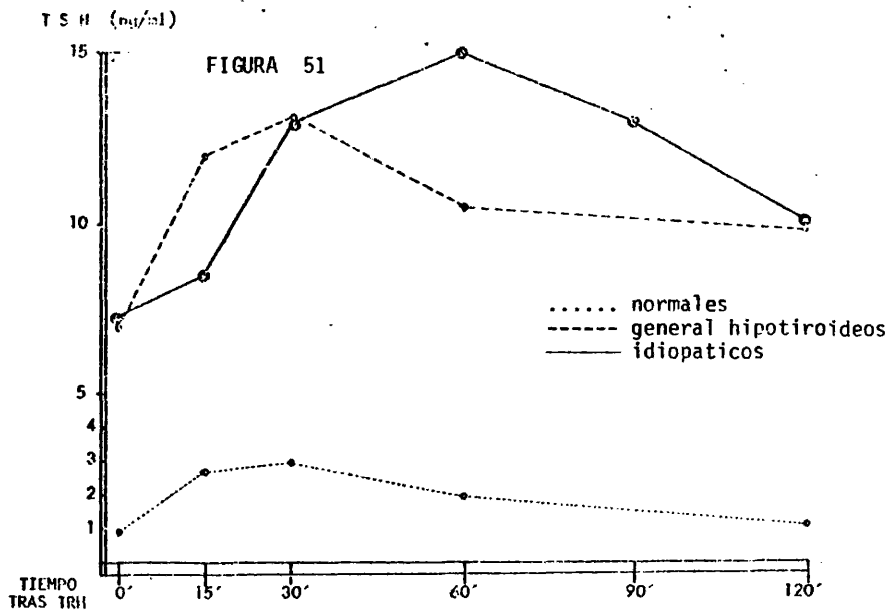
Histologicamente se encuentran pequeños restos tiroideos que estan formados principalmente por tejido fibroso, con algun foliculo tiroideo y pequeños focos de infiltracion linfocitaria.

El hecho evidente es la existencia de un numero grande de hipotiroideos que se "etiquetan" de idiopáticos, al no encontrarse alguna característica diferencial para incluirse en el grupo de etiologia desconocida.

En el grupo encontramos una captación de radiyodo francamente deprimida en todos los casos estudiados, con unos valores medios; de aproximadamente el 12% a las 24 horas.

El estímulo con 30 U.I. de TSH, no produce ningún plus de captación.

La información gammagrafica es deficiente, encontrando cuando se consigue realizar un volumen glandular reducido y una fijación poco uniforme, que sugiere la presencia de amplias zonas fibrosas y escaso tejido folicular funcionante.



Las tasas medias encontradas de T_3 son de 0,65 ng/ml. superponibles a la media aritmetica obtenida en el estudio general, pero superior al resto de los grupos analizados.

En la representación gráfica, se observan como el mayor número de casos está situado entre 0,2 y 0,4 ng/ml., para descender progresivamente hasta los valores normales, a diferencia de lo que sucede en el grupo general en donde puede observarse como la mayor incidencia está entre 0,4 y 0,6 ng/ml. (figura 48).

La T_4 total es de 25,36 ng/ml., frente a los 24,80 ng/ml del conjunto de los hipotiroideos. El gráfico 49 representa que la mayor incidencia está entre 0,0 y 20 ng/ml., para decrecer progresivamente hasta los valores normales.

El valor medio del PBI es de 2,65 mcgrs/100 ml., con algún caso elevado debido a saturación del "pool" de yoduros por incidencia de medicación rica en yodo o de contrastes radiológicos.

La tasa media de TSH, es de 9,92 ng/ml. prácticamente superponible a la del grupo general de hipotiroideos, observándose en la figura 50 una gran dispersión de casos entre el 1,5 y los 18 ng/ml., encontrándose tasas más elevadas incluso en un reducido número de casos.

La respuesta al TRH es típica de los hipotiroidismos primarios. Parte de unos valores basales medios elevados (7,23 ng/ml) alcanzando la altura máxima a los 60 minutos, lo que les diferencia del grupo general de hipotiroideos en el que se encuentra el pico de máxima altura a los 30 minutos. (Ver figura 51). El incremento proporcional sobre el valor basal es de 1:2,46, frente al 1:1,91 del grupo general.

Los anticuerpos antitiroglobulina son positivos únicamente en 26 casos y siempre a diluciones entre 1/250 y 1/25.000.

CUADRO 52

CUADRO RESUMEN DEL GRUPO DE HIPOTIROIDEOS IDIOPATICOS

PACIENTE N°	SEXO	EDAD AÑOS	PESO Kg.	TALLA Cm.	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	TSH (ng/ml) BASAL	Tm 15 MINUTOS	Tm 30 MINUTOS	Tm 60 MINUTOS	Tm 120 MINUTOS	PEI-127 (μeq/ml)	PACIENTE N°	SEXO	EDAD AÑOS	PESO Kg.	TALLA Cm.	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	TSH (ng/ml) BASAL	Tm 15 MINUTOS	Tm 30 MINUTOS	Tm 60 MINUTOS	Tm 120 MINUTOS	PEI-127 (μeq/ml)	
5.01	H	60			0.35	1.30	12.50	15.8	19.0	16.0	16.0	1.0	5.52	H	71			1.36		5.6					2.4	
5.02	V	9	21	124	0.47		11.30	12.3	13.2	16.2	10.6	10.0	5.53	V	8			0.60	33.00	5.4	6.1	8.2	6.0	5.1	1.8	
5.03	H	55	82	158	0.75		45.00						5.54	M	34	64	156	0.80		5.2					3.6	
5.04	H	57	72	147	0.16							3.5	5.55	H	47	74	155	0.66	38.00	6.3					2.6	
5.05	H	79			0.31	1.10	15.20						5.56	H	31			0.48	31.00	1.6	7.3	26.5	21.7	18.8	2.0	
5.06	H	87	52	143	0.01	1.00	5.80						5.57	V	9			0.70	6.00	7.6					0.8	
5.07	H	54	71	160	0.60		9.70						5.58	V	8			0.70	22.00	8.6						
5.08	H	54			0.79	42.00	17.00					3.5	5.59	H	55			0.50	28.00	14.4	27.4	21.4	16.0	14.8	1.2	
5.09	H	74			0.40	19.00	12.20						5.60	H	68			0.48	23.00	12.2	17.6	21.5	23.8	18.3		
5.10	H	66			0.32	9.00	15.20						5.61	H	67			0.38	10.00	14.2					0.4	
5.11	H	50			0.50	33.00	7.40					4.8	5.62	H	51			0.24	10.00	16.8					0.4	
5.12	H	50			0.58	15.00	15.10						5.63	H	25			0.30	7.90	18.2					0.4	
5.13	H	45			0.76	23.00	7.50						5.64	H	55			0.34	23.00	14.8	21.8	22.0	17.6	15.4		
5.14	H	33			0.80	59.00	3.80					3.2	5.65	H	63			0.80	47.00	2.6					3.0	
5.15	H	54			0.38	12.00	14.40						5.66	V	55			1.10	54.00	2.0					3.6	
5.16	H	66			0.48	13.00	15.00						5.67	H	36			0.42		8.1	19.8	18.8	15.0	9.6	1.4	
5.17	H	30			0.38	11.00	18.20						5.68	H	60			1.25		2.1					6.2	
5.18	V	78			0.14	1.10	22.50						5.69	H	9			1.00		2.7					3.2	
5.19	H	65			1.08	46.00	2.00						5.70	H	58			1.12		2.1					4.6	
5.20	H	37			0.82	45.00	2.80	4.8	11.8	9.9	6.0	2.8	5.71	H	29			0.40		18.2					0.6	
5.21	H	57			0.52	1.00	12.00						5.72	H	34			10.24	1.00	20.0					0.8	
5.22	H	64			0.34	6.00	14.10						5.73	H	16			0.20	14.00	12.2					0.8	
5.23	H	54			0.30	7.00	8.00						5.74	H	54			0.40		17.2					1.6	
5.24	H	22			0.86	48.00	1.20	8.9	9.2	7.2	4.6		5.75	V	48			0.30		8.5					2.0	
5.25	H	56			0.92	9.00	11.80						5.76	H	63			0.24		14.8					1.6	
5.26	H	75			0.28	10.00	12.00						5.77	H	36			0.90	5.90	3.8					3.4	
5.27	H	20			1.05	57.00	37.00						5.78	H	62			1.70	38.00	3.2					2.4	
5.28	V	65			0.30	1.20	8.50						5.79	V	5			0.12	8.00	13.2	14.1	16.5	13.5	12.7	0.2	
5.29	H	63			0.30	6.00	15.80						5.80	H	53			0.26	18.00	17.4					1.6	
5.30	H	33	40	143	0.25	1.50	0.85	16.8	17.7	17.0	16.6		5.81	H	37			0.84		3.3					3.0	
5.31	H	53	91	152	0.48	1.00	12.70						5.82	H	63			0.36	18.00	1.8						
5.32	H	19			0.44	6.00	17.00					6.4	5.83	H	14			0.62		6.2	12.1	13.7	11.4	9.35	2.8	
5.33	H	54	55	148	0.36	31.00	15.60					1.6	5.84	H	23			0.80		2.8					3.6	
5.34	H	82			0.80		2.40					2.8	5.85	H	67			0.54	34.00	7.8						
5.35	H	37	60	151			16.00						5.86	H	55			0.34	10.00	15.6						
5.36	H	28	69	164	0.50	20.00	2.40					1.4	5.87	H	49			0.24	7.00	18.0						
5.37	V	74			0.40	13.00	24.20					0.6	5.88	H				0.70		15.7						
5.38	V	28			1.21	3.80	0.50					2.4	5.89	H	29			0.38	8.00	13.9						
5.39	H	17	40	164	1.02		1.85					5.8	5.90	H	81			0.88	55.00	3.5						
5.40	H	61	55	143	1.12		2.80					3.6	5.91	H	45			0.60	49.00	9.6					3.0	
5.41	H	44	81	162	0.46	12.00	18.00	23.0	30.0	22.0	18.0	6.0	5.92	H	22			0.54	29.00	7.8						
5.42	H	27	51	141	0.74		6.10					2.2	5.93	H	52			0.24	12.00	14.7						
5.43	H	62	61	164	0.56	45.00	9.40					2.8	5.94	H	51			1.10	69.00	11.2	11.4	12.8	9.0	8.0		
5.44	H	58	80	156	0.76		5.10					3.0	5.95	H				1.47	115.00	2.5	6.8	7.0	6.5	4.0		
5.45	H	54			0.78		4.50					2.8	5.96	H	68	65	149	0.62	15.00	12.7						
5.46	H	35	49	152	0.65		4.20					4.0	5.97	H	45	49		0.81	42.00	1.6					2.8	
5.47	H	62	80	160	0.88		2.30					3.6	5.98	H	42			1.00	61.00	1.8	7.7	9.0	6.1	3.7		
5.48	H	65	81	162	0.50		16.00					0.8	5.99	H	9	25	121	0.85	108.00	0.8	4.5	4.8	4.8	2.3		
5.49	H	10	18	98	1.20		1.90					3.6	5.100	H	25	55	160	1.50	95.00	0.7	4.8	5.2	2.8	1.9		
5.50	H	32			0.60		4.20					2.6	5.101	H	44	56	161	0.34	11.00	18.1						
5.51	V	42	64	152	0.95	76.00	1.80					3.8	5.102	H	88	55	151	0.44	21.00	9.0	12.1	12.3	12.5	9.2		
													5.103	H	33	52	148	0.30	8.00	18.2						
													5.104	H	75			1.16	7.00	18.0						

CUADRO 53

RESUMEN ESTADISTICO DEL GRUPO DE HIPOTIROIDEOS
IDIOPATICOS

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD (%)	VARIANZA
EDAD	101	46,86	20,47	43,69	419,02
PESO	30	59,95	18,30	30,53	334,89
TALLA CM	29	149,83	14,56	9,72	211,99
PBI-127 (mcg/100 ml)	57	2,75	1,78	64,96	3,17
T-3 (ng/ml)	104	0,65	0,48	73,85	0,23
T-4 (ng/ml)	76	25,36	25,08	98,90	629,18
TSH (ng/ml)	104	9,92	6,94	69,96	43,11
TRH BASAL (ng/ml)	20	7,23	5,46	75,45	29,81
TRH 15 MINUTOS (ng/ml)	20	8,52	5,51	64,74	30,36
TRH 30 MINUTOS (ng/ml)	20	13,11	6,77	51,63	45,83
TRH 60 MINUTOS (ng/ml)	20	14,89	7,05	47,36	49,70
TRH 120 MINUTOS (ng/ml)	20	10,07	5,38	53,38	26,94

6.- HIPOTIROIDISMO POST-TIROIDITIS

El grupo esta compuesto por 28 casos, 23 mujeres y 5 hombres, con una edad media de 51,75 años. Casi todos están comprendidos en la edad media de la vida, aunque se dan algunos casos en jovenes y en ancianos. El peso medio es de 69,67 kg. y la talla de 155,08 cm.

En todos los casos se ha detectado previamente una clinica y analitica demostrativa de tiroiditis granulomatosa, subaguda o de QUERVAIN y todos pasan por una fase hipofuncional más o menos transitoria.

La etiologia de la tiroiditis granulomatosa es desconocida, aunque existe coincidencia clinica con algunas enfermedades a virus benignas (309). Aumenta la posibilidad de su origen virico el que a menudo vá precedida de infeccion banal de vias respiratorias superiores, y el que pueden existir prodromos de tipo catarro gripal, como dolores musculares, sintomas de vias

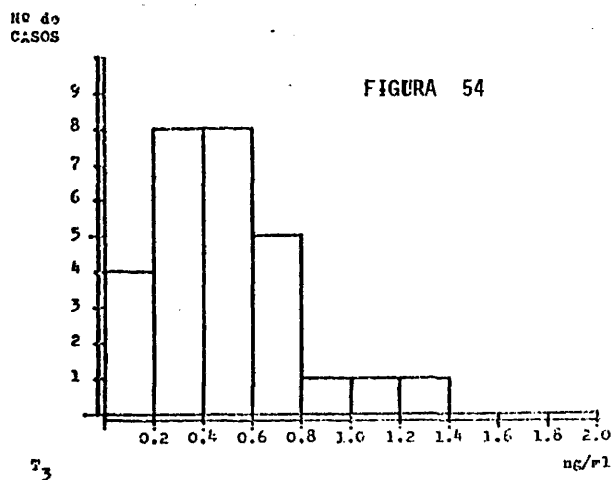
respiratorias superiores, malestar, cansancio, fatiga, etc.

Por otro lado, la existencia de fiebre, sugiere la presencia de un proceso infeccioso. EYLAN y cols. (310), estudiaron once casos de tiroiditis subaguda, durante una epidemia de parotiditis. Ninguno tuvo evidencia clinica de la enfermedad, pero todos ellos tenian anticuerpos plasmáticos contra el virus de la parotiditis, en dos de ellos el virus crecio en el tejido tiroideo obtenido por biopsia.

Trabajos posteriores (311, 312), asocian el virus de la parotiditis a la tiroiditis de QUERVAIN.

Se conocen numerosos casos de tiroiditis asociada al resfriado comun, gripe, sarampion, mononucleosis infecciosa, etc.

La posibilidad de que la autoinmunidad desempeñe un papel en la patogenia de la tiroiditis, ha sido estudiada por



VOLPE (313). Segun WERNER los anticuerpos antitiroideos son positivos entre el 40 y 50% de los casos, a los pocos meses de la apa-

ricion de la enfermedad. Los titulos son bajos y duran pocos meses. Es posible que los anticuerpos sean consecuencia de la enfermedad y no su factor etiologico.

En el grupo, los anticuerpos son positivos en 22 de los 28 casos (78,6%), a titulos bajos menores de 1/20.000. Esta mayor frecuencia de anticuerpos en nuestra serie puede explicarse por la mayor sensibilidad de la tecnica de radioinmunoanálisis realizada por nosotros.

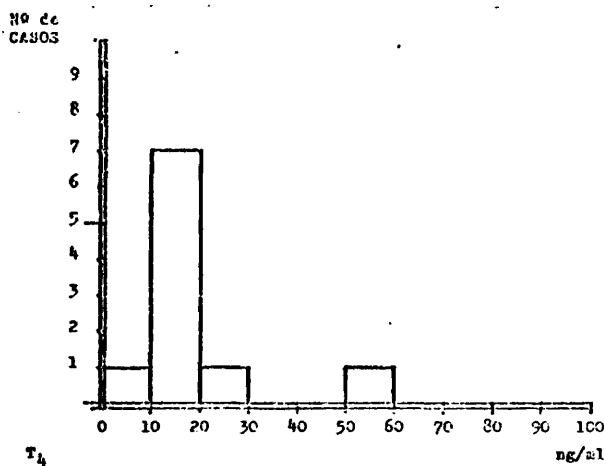


FIGURA 55

El sintoma clinico más caracteristico, es la aparicion más o menos brusca de dolor en la region tiroidea, que generalmente se irradia hacia los oidos, o bien desde estos hacia el tiroides. Cuando la tiroiditis afecta a un solo lobulo la irradiacion es en el mismo lado del cuello. El dolor se manifiesta tambien como disfagia dolorosa, y puede acentuarse con los movimientos de la cabeza. Generalmente es sordo y constante, pero puede acompañarse de exacerbaciones de tipo punzante.

Se acompaña de fiebre en gran número de casos, que puede llegar a ser de 39 a 40°C°. Existe también malestar general, anorexia, mialgias, tos, náuseas, etc.

En una primera fase puede existir incremento en el nerviosismo, sudoración, intolerancia al calor, taquicardia, temblor, bulimia, aceleración del ritmo intestinal, insomnio, etc. Esto se explica como reacción al incremento hormonal consecutivo a la liberación por el tiroides de yodoproteínas anormales y hormona preformada.

La duración aproximada de la enfermedad es de 2 semanas a 3 ó 4 meses, recuperándose la capacidad funcional en gran número de casos.

Es rara la aparición de nuevos brotes.

Todos los casos de este grupo, han sido estudiados dos meses, como mínimo, después de padecer la enfermedad, y presentan un cuadro analítico claramente expresivo de mixedema primario.

En seis casos, se realiza el control varios meses después, observando en cuatro de ellos recuperación funcional y permaneciendo en dos casos el síndrome hipotiroideo bien definido analíticamente. Así, pues, en el 66% de los casos el hipotiroidismo es transitorio y en el 34% definitivo.

Analíticamente, en la fase inicial, y debido a la destrucción inflamatoria de la glándula, con la consiguiente infiltración coloidal desde los folículos al intersticio y de este a la circulación (314) se observa una elevación de la hormonemia, así como de diferentes compuestos yodados anormales (proteínas, proteasas, péptidos y aminoácidos) (315).

Hay una interrupcion de la incorporacion del yodo al tiroides y como consecuencia la captacion del radioyodo está interrumpida con respuesta negativa al estímulo con TSH

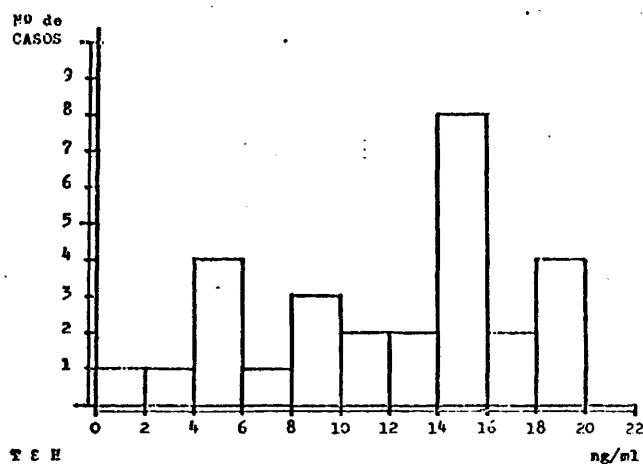


FIGURA 56

Los niveles plasmáticos de T_3 y T_4 están elevados en esta primera fase y la TSH deprimida, sin respuesta al TRH.

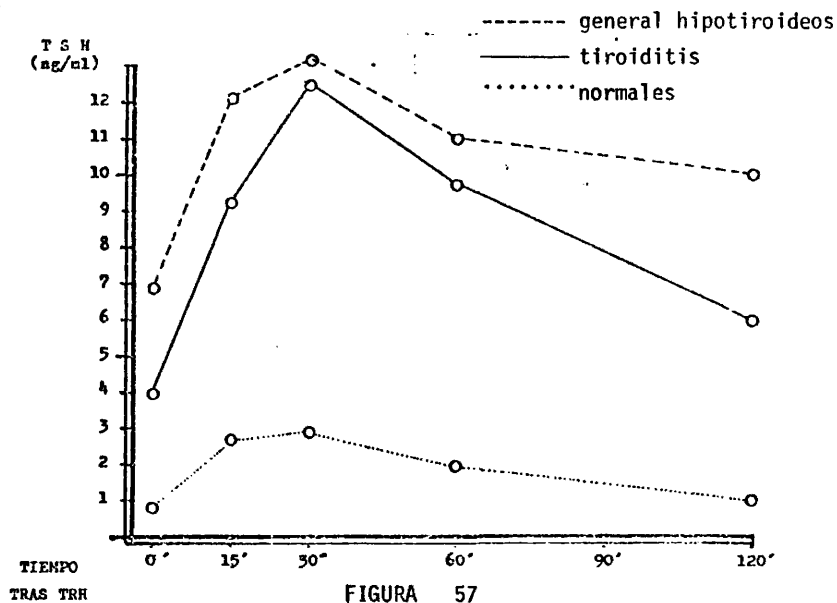
El PBI-127 y PBI-131 están elevados. No así el BEI. Este aumento de la diferencia entre los valores de PBI-BEI, es debido a la existencia, en el plasma, de las yodoproteínas anormales anteriormente citadas y es muy significativa de tiroiditis subaguda.

Como la captación de I-131 está interrumpida, una vez vaciados los depósitos glandulares de su contenido hormonal, comienzan a descender los niveles de T_3 y T_4 , y a elevarse la TSH.

Si la capacidad funcional de las células tiroideas se recupera a tiempo, se normaliza la captación de I-131, con una fase inicial que puede alcanzar incluso niveles superiores a los nor-

males, debido a un efecto de "rebote".

Pero si la fase de captación deprimida, se prolonga por falta de recuperación funcional de las células tiroideas, descienden los niveles de T_3 y T_4 , hasta límites hipotiroideos, con elevación consecutiva de la TSH. (314,315,316).



A partir de este momento, si hay recuperación funcional, se obtiene el cuadro analítico descrito en el apartado 7, con captación normal o elevada, descarga con perclorato positiva y persistencia de hormonemia deprimida.

Por el contrario, en un número estadísticamente bajo, el bloqueo de la captación persiste durante meses para recuperarse posteriormente en un 66% de los casos, según hemos observado.

Todos los casos incluidos en este grupo estan en esta fase analitica de mixedema post-tiroiditis.

La captacion de I-131, se ha realizado en 15 casos, con valores medios claramente deprimidos a las 2 y 24 horas (1,13% y 3,60% respectivamente).

En seis casos se ha realizado el estimulo con TSH, no obteniendo respuesta practica (0,92 y 4,50% a las 2 y 24 horas).

El PBI-127 esta muy descendido (1,32 mcgr/100 ml.)

La media aritmetica de la T_3 es de 0,45 ng/ml. con escasa dispersion, encontrandose la mayoria de los casos entre 0,2 y 0,6 ng/ml. (figura 54)

El valor medio de la tiroxina total por RIA es de 18,66 ng/ml., con la maxima incidencia entre 10 y 20 ng/ml (figura 55).

Por el test de MURPHY las tasas medias obtenidas son de 3,43 mcgr/100 ml., descendidos si se considera como valores normales a partir de 5,7 mcgr/ml.

La TSH está claramente elevada, con unos valores medios de 11,96 ng/ml., y una gran dispersion segun se observa en la figura 56, pero con una incidencia maxima entre 14 y 16 ng/ml.

El test del TRH se ha realizado en cuatro casos con una respuesta tipicamente hipotiroidea. Partiendo de unos valores basales de 3,96 llega a su maxima altura a los 30 minutos, con un valor medio de 12,36 ng/ml, con una proporcion de 3,46 : 1, para persistir elevado a los 120 minutos (figura 57).

En seis casos, se ha seguido la evolucion posterior con

nuevas determinaciones hormonales entre los 3 y 24 meses

	Tiempo evolucion	T ₃	T ₄	TSH
	en meses	ng/ml	ng/ml	ng/ml
Paciente 6.3	4	0,21	22,0	16,10
Paciente 6.9	24	0,60	31,0	6,80
Paciente 6.10	3	0,90	56,0	1,80
Paciente 6.11	6	1,20	66,0	1,10
Paciente 6.19	12	1,50	82,0	0,60
Paciente 6.27	5	1,40	68,0	1,00

Se observa persistencia del cuadro hipofuncional en dos casos, con recuperacion en cuatro de ellos, lo que representa una incidencia de un 66% de hipotiroidismo transitorio y un 33% de permanente.

CUADRO 58

CUADRO RESUMEN DEL GRUPO DE HIPOTIROIDEOS POSTTIROIDITIS

PACIENTE NUMERO	SEXO	EDAD AÑOS	PESO Kg.	TALLA Cm.	CAPTACION 2 H (%)	CAPTACION 24 H (%)	CAPT. TSH 2 H (%)	CAPT. TSH 24 H (%)	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	TSH BASAL (ng/ml)	TRH 15 MINUTOS	TRH 30 MINUTOS	TRH 60 MINUTOS	TRH 120 MINUTOS	TEST PURPHY	PBI-127 (mcg/100 ml)	ANTICUERPOS ANTITgB
6.01	H	49			0	1	1	2	0,22		14,1					4,0		+
6.02	H	60			1	3			0,76	57,0	9,2							+
6.03	H	49			0	3	0	5	0,36		19,6					5,0		+
6.04	H	64							0,22	11,0	15,2							-
6.05	V	16							1,01		14,6					9,6		+
6.06	H	53			3	8			0,44	10,0	14,6							+
6.07	V	18							0,15		18,9					0,0	0,2	+
6.08	H	44			1	4			0,60		15,1						3,8	-
6.09	H	68							0,40		5,1						2,0	+
6.10	H	41	50	150	0	2			0,64	22,0	5,4							+
6.11	H	60	80	152	0	3			0,28		17,1					5,0	0,2	+
6.12	H	36	60	155					0,40		15,5					1,0	1,2	+
6.13	H	67	63	148					0,66		18,5					4,0		-
6.14	H	52	61	161					1,20		2,0	6,0	7,8	7,2	2,3			+
6.15	H	63	68	155					0,44	16,0	8,4						1,0	+
6.16	V	60	94	166	2	7	1	5	0,58		11,5					3,0	1,6	+
6.17	V	74	71	162					0,22	11,0	14,5						0,8	-
6.18	H	47	55	148	0	1			0,35	10,0	5,0	10,5	11,5	10,5	8,0		2,6	+
6.19	V	64	75	174					0,10	16,0	6,0						0,6	+
6.20	H	57	74	153	1	2			0,30		11,3					4,0	1,0	-
6.21	H	52			2	3	0	4	0,12		16,0						0,0	+
6.22	H	62							0,72		3,8	11,0	14,2	13,0	6,3		2,2	+
6.23	H	53			2	6	4	8	0,86		5,1	9,0	16,0	8,7	7,1	4,1	2,8	-
6.24	H	62			1	1	0	3	0,24		14,6					7,0	0,6	+
6.25	H	55			0	3			0,46	19,0	9,2						1,0	+
6.26	H	46			4	8			0,48		12,6						1,0	+
6.27	H	47	85	147					0,50		13,3					2,1	1,4	+
6.28	H	30		145					0,50		18,7					2,0		+

CUADRO 59

RESUMEN ESTADISTICO DEL GRUPO DE HIPOTIROIDEOS POSTTIROIDITIS

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD (%)	VARIANZA
EDAD	28	51,75	13,99	27,03	175,72
PESO Kg.	12	69,67	12,79	18,37	163,58
TALLA m	13	155,08	8,50	5,48	72,25
CAPTACION 2 HORAS (%)	15	1,13	1,25	109,44	1,56
CAPTACION 24 HORAS (%)	15	3,60	2,53	70,27	6,40
CAPT. TSH 2 HORAS (%)	6	0,92	1,56	170,46	2,43
CAPT. TSH 24 HORAS (%)	6	4,50	2,07	46,08	4,28
T-3 (ng/ml)	28	4,45	0,28	63,07	0,08
T-4 (ng/ml)	10	18,56	14,31	78,79	204,76
TSH (ng/ml)	28	11,96	5,17	43,23	26,70
THR BASAL (ng/ml)	4	3,96	1,47	37,00	2,16
TRH 15 MINUTOS (ng/ml)	4	9,13	2,25	24,66	5,06
TRH 30 MINUTOS (ng/ml)	4	12,36	3,57	28,82	12,74
TRH 60 MINUTOS (ng/ml)	4	9,85	2,50	25,34	6,25
TRH 120 MINUTOS (ng/ml)	4	5,93	2,51	42,44	6,30
TEST DE MURPHY (mcgr/100 ml)	12	3,43	1,93	56,07	3,72
PBI-127 (mcgr/100 ml)	18	1,32	1,02	77,33	1,04
ANTICUERPOS ANTITgb.	28	6- 22+			

7.- TIROIDITIS EN FASE DE RECUPERACION

El grupo está constituido por 21 casos, 20 mujeres y un solo varón.

Tiene como característica comun, principal, la existencia de un síndrome hipotiroideo primario analítico bien definido, junto con una captación normal de radioyodo, una clínica poco expresiva y la existencia de un bocio generalmente doloroso de grado I ó II.

La edad media, es de 38,1 años, agrupados, generalmente en la 4ª y 5ª décadas, aunque tenemos recogidos casos en niños de 6 y 13 años, jóvenes de 18, 21 y 22 años, y algún anciano de 70 y más años.

No hay desviación significativa en el peso y la talla.

Llama, en primer lugar la atención, la ausencia de una clínica hipotiroidea manifiesta en gran número de casos. El signo

más común es el bocio, que aparece en 16 casos. Generalmente es de volumen discreto, de grados I ó II, de consistencia uniforme y dura, y que a veces afecta más a uno de los lobulos.

La evolucion del mismo es corta, ordinariamente de pocos meses. Se acompaña en la gran mayoría de los casos de dolor, malestar general, disfagia dolorosa, mas o menos llamativa, opresion precordial, cansancio y astenia. Hay por tanto escasa participación de clinica hipofuncional.

Destaca, quizás, la presencia previa, en algunos casos, de infecciones virales. Hemos recogido 5 casos de gripe y uno de parotiditis, este ultimo en un niño de 7 años, que se acompaña de un cuadro hormonal compensado pero con una TSH elevada, junto a una respuesta anómala al TRH.

El dolor en región tiroidea puede ser sordo, constante, acentuado con los movimientos, en algun caso punzante o constrictivo, localizado en tiroides o en cara lateral del cuello. Puede ser fijo o irradiado a oidos. Generalmente se acentúa a la palpación, con gran sensibilidad incluso al tacto.

La incorporacion de radioyodo al tiroides es practicamente normal desde las primeras horas, no observandose tampoco aceleración de su paso intratiroideo, logrando unos valores medios de 13,43% y 37,90% a las 2 y 24 horas respectivamente.

La respuesta al frenado con T_3 se ha realizado en un caso, siendo muy superior incluso a la observada en los normales, con una relacion basal-frenado de 9,4 : 1, frente a 2 : 1 de los normales.

El test de descarga con perclorato se realiza en 3 casos, administrando 1,2 gr. de perclorato potásico, cuando la captación de

radioyodo sube por encima del 10%. Se observa respuesta positiva en todos los casos. Uno de ellos muy precoz, apreciándose ya a los 15 minutos un descenso del 50%. En los otros dos casos, la respuesta es a los 45 minutos y 4 horas respectivamente.

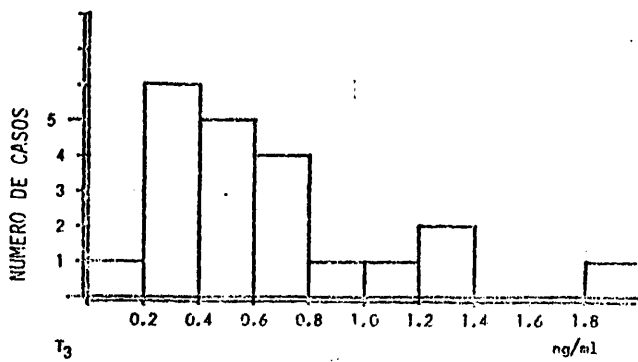


FIGURA 60

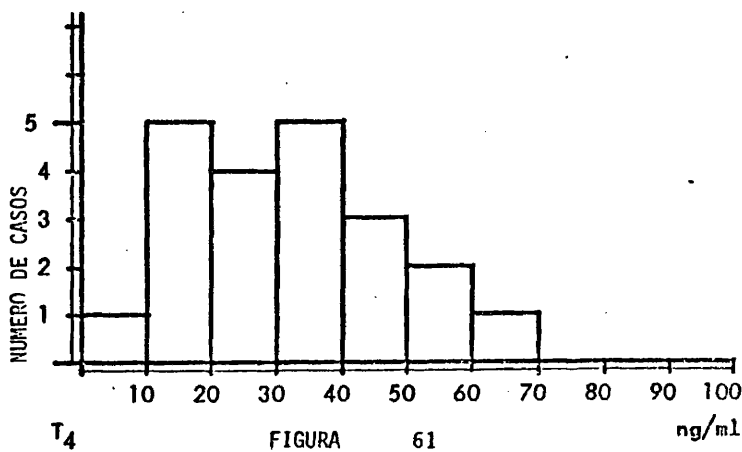
En los normales, la captación se aplanar por bloquearse la incorporación de yoduros, pero no se produce "descarga" o descenso por no encontrarse yodo no oxidado dentro de la glándula.

	CAPT. BASAL	CAPTACIONES DESPUES DEL C ¹³¹ I				
		15'	30'	60'	120'	240'
Paciente 7.1	19%	11%	10%	10%	---	---
Paciente 7.2	11%	10%	9%	6%	5,5%	---
Paciente 7.6	12%	11%	10%	9%	8%	7%

En este grupo, se produce pues, un bloqueo más o menos transitorio de la acción oxidativa de las peroxidasas, lo que tiene como consecuencia, por un lado el acumulo intratiroideo del yoduro no oxidado, al no estar afectada la fase de transporte y obteniéndose por tanto una captación de I-131 normal. Y por otro, a consecuencia del bloqueo la depresión hormonal plasmática importante que se

explica por el agotamiento de los depositos intraglandulares y la ausencia más o menos transitoria de biosíntesis.

Las tasas medias de T_3 encontradas, son superponibles a las del grupo general, con valores agrupados entre 0,2 y 0,8 ng/ml., obteniendo en tres casos valores normales, uno de ellos incluso discretamente altos y que achacamos a desyodacion compensadora ya que coincide con tasas deprimidas de T_4 y elevacion de la TSH con respuesta patológica al TRH. (Figura 60)



El valor medio de T_4 es de 30,19 ng/ml., discretamente más elevado que el del grupo general de hipotiroideos (24,8 ng/ml) y claramente deprimidos en relacion con los valores medios encontrados en el grupo normal. En la fig. 61 se observa la máxima incidencia entre 10 y 40 ng/ml., con algún caso por encima de los mínimos normales.

Los valores medios de TSH encontrados son de 12,25 ng/ml., muy elevados en relacion con el grupo de control y tambien más altos que los valores medios del grupo general (9,60 ng/ml). (Figura 62)

La respuesta al TRH, parte de unos valores basales medios de 6,55 ng/ml. alcanzando a los 30 minutos los 15,13 ng/ml., con una proporción 2,37 : 1, sobre los basales, obteniendo un incremento definitivo tanto en valores absolutos como relativos en relación con la curva standard calculada en normales (fig 63)

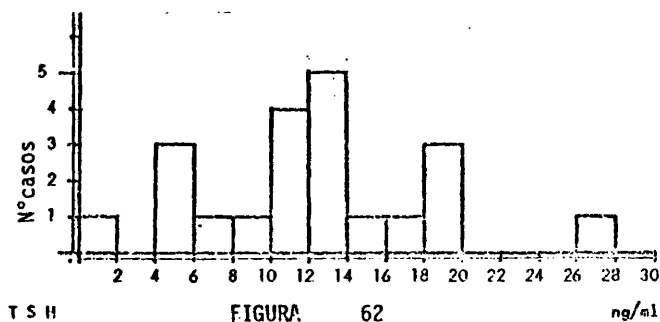


FIGURA 62

En 4 casos, hay estudios previos. Quince días antes en uno; dos meses en otro, diez meses en un tercero y dos años en el cuarto. En todos estos estudios previos, obtenemos una captación porcentual, imagen gammagrafica y tasas hormonales plasmáticas totalmente normales.

En tres casos, se ha realizado también estudios posteriores, observando en dos de ellos una evolución favorable con casi normalización del cuadro hormonal, y en un tercero, se ve una tendencia a la normalización del mismo, pero permaneciendo discretamente descendido, coincidiendo con la positividad de los anticuerpos antitiroglobulina, que previamente eran negativos.

Como vemos, en el resumen analítico descrito a continuación, existe, indudablemente, una tendencia espontánea hacia la recuperación funcional.

	T ₃	T ₄	TSH	AAT
Paciente 7.13	1,36	21	13,6	+
Paciente 7.13 despues de 6 meses sin tratamiento	1,44	55	2,0	
Paciente 7.14	0,32	30	28,0	+
Paciente 7.14 despues de 3 meses sin tratamiento.	1,16	67	1,3	
Paciente 7.15 despues de 3 meses sin tratamiento.	0,28 0,62	5 29	28,4 10,4	- +

Llama la atencion la frecuencia con que se observan anticuerpos positivos, en 15 casos de los 19 estudiados (74%), todos ellos a títulos bajos, pero que demuestran, sin duda, un componente autoinmune.

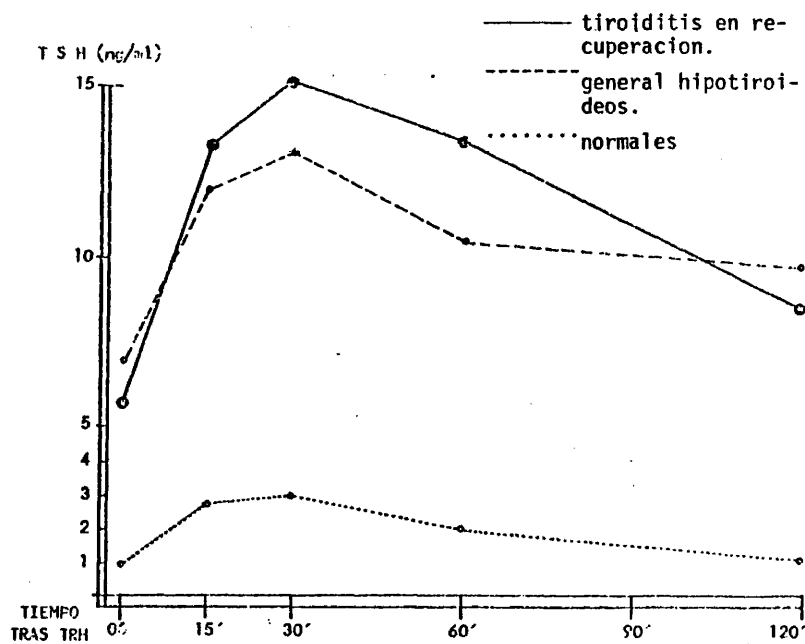


FIGURA 63

Gammagraficamente encontramos en cuatro casos bocio multinodular de grados I y II. En cinco casos la imagen es de bocio simple. En dos casos de nódulo templado y en uno de nódulo hipofijante. Volumen reducido, expresivo de involución glandular, muy probablemente definitiva, lo encontramos en cinco casos. Solamente encontramos una imagen gammagrafica normal. En otros dos casos, obtenemos una zona fijadora compatible con nódulo autónomo, uno de los cuales queda confirmado al responder a la TSH el tejido extra-nodular. (Corresponde al paciente 7.7 de esta serie). Coincide con un cuadro analítico claramente definido:

T_3	T_4	TSH
0,24	18	19,3

todos los valores expresados en ng/ml. El otro caso (7.10) no responde al estímulo con TSH, por involución funcional del resto, más o menos definitiva.

Llama la atención, por otro lado, la falta de correlación en tres casos entre los niveles de T_3 , T_4 y TSH.

	T_3	T_4	TSH	AAT
Paciente 7.9	1,36	21	13,6	+
Paciente 7.13	1,12	35	10,3	+
Paciente 7.12	0,74	50	5,4	+

Los dos primeros tienen una elevación de la TSH correlativa con el descenso de la T_4 , demostrando quizás, que el valor normal de T_3 es consecutivo a desyodación compensadora a nivel periférico, sin actuar, por tanto, a nivel central.

En el tercer caso, la elevación de la TSH se correlaciona con la T_3 , aunque los niveles de T_4 se conservan en límites bajos normales.

A raíz de esto último, podemos preguntarnos si el "feed back" se realiza a expensas exclusiva de la T_3 o bien si falla la deshalogenación que impida una autocompensación.

En las primeras fases de las tiroiditis subagudas, se produce una proteólisis intraglandular inflamatoria, con eliminación al torrente circulatorio de toda la hormona preformada y almacenada en el coloide, así como de gran cantidad de yodoproteínas anormales (proteínas, proteasas, péptidos y aminoácidos), producto de la desintegración celular. El cuadro analítico general que se encuentra en nuestros archivos de más de 300 casos en esta fase, es el siguiente:

a.- captación de I-131 descendida, imposibilitándose en la mayoría de los casos la obtención de imagen gammagráfica, viéndose cuando se consigue una fijación irregular y escasa en región tiroidea.

b.- el yodo ligado a las proteínas (PBI) está elevado, por encima de lo habitual.

c.- el BEI, en cambio, no experimenta incremento proporcional.

Este aumento de la diferencia PBI-BEI, se debe a la existencia de yodo-proteínas anormales detectadas por el primero y no por el segundo.

La separación cromatográfica del BEI da un aumento proporcional de la MIT, DIT y las yodoproteínas no etiquetadas, sobre la T_3 y T_4 .

d.- El RIA demuestra unas tasas elevadas de T_3 y T_4 , que coinciden con un descenso de la TSH que no responde, o responde pobremente al TRH

Las células parenquimatosas inflamadas, no funcionan con efectividad, como lo demuestra la ausencia de captación, y no reponen por tanto los depósitos yodados.

Esta hipertiroxinemia explica la existencia de clínica hiperfuncional que se da en algunos casos (sudoración, nerviosismo, taquicardia, intolerancia al calor, insomnio, aceleración del ritmo intestinal, bulimia, etc.). En esta fase se observa por tanto la aparente contradicción de una captación de I-131, prácticamente nula y una hormonemia en los límites tóxicos.

Una vez producido el agotamiento de los depósitos glandulares de T_3 y T_4 , se produce una deplección plasmática de la hormonemia, al coincidir la falta de función celular y la ausencia de depósitos.

Esta fase, puede prolongarse más o menos, siendo en un 40% de los casos aproximadamente definitiva, estableciéndose entonces, un cuadro clínico y analítico típico de mixedema primario.

En los casos de evolución favorable, más o menos espontánea, al ceder la inflamación, las células foliculares comienzan a recuperar su función, normalizándose la captación de I-131 y alcanzando en algún caso niveles superiores a los normales, por "efecto de rebote".

Esta fase que se caracteriza por captación normal y hormonemia deprimida, puede durar desde unos días a un par de años, incluso, oscilando como término medio entre 3 y 6 meses. En ocasiones, y tras esta fase de intento de recuperación, no llega a producirse la normalización hormonal, fallando posteriormente la captación e instaurándose un cuadro clínico y analítico de hipotiroidismo primario persistente.

Esta fase, representa por tanto un intento de compensación

y recuperacion funcional, seguida de exito con un numero importante de casos y fracasando en el resto.

Si no se observa secuencialmente la analitica es muy dificil predecir las posibilidades evolutivas. La presencia de anticuerpos no es expresiva de evolucion desfavorable.

CUADRO 64

RESUMEN DEL GRUPO DE TIROIDITIS EN FASE DE RECUPERACION

PACIENTE NUMERO	SEXO	EDAD AÑOS	PESO kg.	TALA cm.	INACTIVO	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	T-3/BASEL (ng/ml)	TRH 15 MINUTOS	TRH 30 MINUTOS	TRH 60 MINUTOS	TRH 90 MINUTOS	TRH 120 MINUTOS	ANTIQUERPOS MAT	CAPTACION 2 H (%)	CAPTACION 24H (%)	PERCLORATO	ESTIMULO TSH	FRM: 100 T-3	CAMGRAFIA	OBSERVACIONES
7.01	H	49	65	161	M	1.28	62.0	1.0	11.6	16.2	14.4	9.2	4.6		16.49	11.10			DM (I)	PRL NORMAL	
7.02	H	42	63	155	SO	0.70	32.0	9.2							15.35	11.10			SDP (I)	AUTOANTIC TRATTOG	
7.03	V	55	62	170	M	0.58	28.0	11.6							16.30				DM (II)		
7.04	H	38			M	0.63	10.0	14.3							12.16				DM (II)		
7.05	H	22	50	156	M	0.48	44.0	10.5							28.53				BN		
7.06	H	27	75	164	LE	0.52	25.0	11.3	14.0	11.8	12.0	11.8	8.3		17.38	12.10			B (I)		
7.07	H	21	65	157	CC	0.24	18.0	19.3							13.10				ICA		
7.08	H	6	24	117	O	2.02	56.0	4.2	11.0	11.0	10.8	7.6	5.1		9.31				B (I)		
7.09	H	45	75	157	M	1.35	21.0	13.6							16.49				B (I)		
7.10	H	36	58	160	BM	0.18	20.0	16.1							9.27				HT		
7.11	H	13	45	160	M	0.52	19.0	13.7							12.35				17 B (I)		
7.12	H	29	70	164	CR	0.74	50.0	5.4							10.60				17 B (I)		
7.13	H	31	58	156	J	1.12	35.0	10.1	13.6	15.0	13.2	12.4	11.3		20.40				0 2 HT (*)		
7.14	H	18	60	172	H	0.32	10.0	12.8							13.47				BHF (I)		
7.15	H	44	57	155	VA	0.28	5.0	18.4							11.29				B (I) (**)		
7.16	H	57	64	148	M	0.40	41.0	7.4							15.53				NORMAL		
7.17	H	35	66	158	CA	0.30	14.0	18.7							14.45				HIPOPLASIA		
7.18	H	42	70	165	CR	0.28	15.0	13.1							6.24				HIPOPLASIA		
7.19	H	55	54	156	CR	0.96	30.0	28.0							10.11				HIPOPLASIA		
7.20	H	73	70	141	M	0.68	4.0	4.0	2.1	9.1	4.9	4.5	4.4		14.42				HIPOPLASIA		
7.21	H	66	65	160	VA	0.25	10.0	10.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0		11.11				HIPOPLASIA		

CUADRO 65

RESUMEN ESTADISTICO DEL GRUPO DE TIROIDITIS EN FASE DE RECUPERACION

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIACION (%)	VARIANZA
EDAD en años	21	38,10	17,08	44,84	291,73
PESO Kg	19	63,32	7,99	12,62	63,84
TALLA cm	19	158,68	7,05	4,44	49,70
CAPTACION 2 HORAS (%)	21	13,43	4,88	36,37	23,81
CAPTACION 24 HORAS (%)	21	37,90	11,21	29,57	155,66
DESCARGA PERCLORATO					
TEST DE WERNER					
TEST DE ESTIMULO					
T-3 (ng/ml)	21	0,66	0,46	69,22	0,21
T-4 (ng/ml)	21	30,19	15,52	51,42	240,00
TSH (ng/ml)	21	12,25	6,09	49,69	37,09
TRH BASAL	6	6,55	4,97	75,07	24,21
TRH 15 MINUTOS	6	13,28	5,33	41,66	30,58
TRH 30 MINUTOS	6	15,13	6,59	43,57	43,43
TRH 60 MINUTOS	6	13,52	6,95	51,39	48,30
TRH 120 MINUTOS	6	8,62	5,32	61,77	28,30
ANTICUERPOS ANTITgb	16	14+2-			
PBI-127 (mcgr/a00 ml)	2	2,10	0,74	31,21	0,55

8.- HIPOTIROIDISMO Y ENFERMEDAD DE HASHIMOTO

El grupo está compuesto por 30 casos, con una proporción de 14 mujeres por cada varón. Se afectan más las que están entre la 4^a, 5^a, 6^a y 7^a décadas de la vida. Sin embargo, hay casos, también en individuos jóvenes.

El peso medio es de 74,24 kg., para una talla de 155,76 cm. Hay, pues, un sobrepeso en relación con el grupo de controles normales, y mayor incluso, que el obtenido en el grupo general de hipotiroideos.

Caracteriza al grupo la existencia en todos los casos de AAT a títulos por encima de 1/2.500.000.

La exclusiva presencia de los AAT no asegura el diagnóstico ya que se encuentran también el bocio tóxico, tiroiditis subaguda, bocio simple, en alguna ocasión en los carcinomas tiroideos.

Sin embargo, títulos positivos del orden de 1/2.500.000

se dan solo en la tiroiditis de HASHIMOTO y en algunas ocasiones en la enfermedad de BASSELOW. Y estas son facilmente diferenciables, por la clínica y el resto de la analítica.

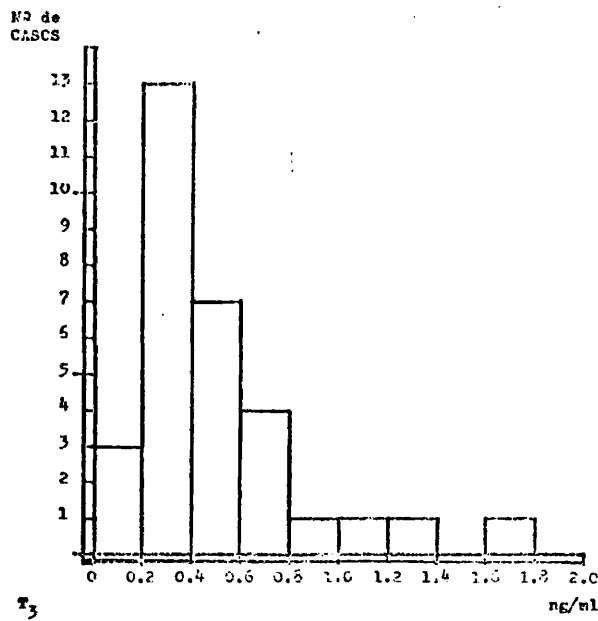


FIGURA 66

Desde hace unos años, se detecta un incremento en la incidencia de tiroiditis linfocitaria. Esto puede ser la consecuencia del perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas, especialmente de la determinación de anticuerpos séricos.

Parece demostrado su origen autoinmune, de ahí el interés en conocer la posible conexión con otras enfermedades tiroideas, especialmente el BASSELOW.

Las pruebas que apoyan un substrato autoinmune de la enfermedad de HASHIMOTO, según WERNER, son las siguientes:

a.- El aspecto histológico es sugestivo de una lesión inmunológica.

b.- Se detectan anticuerpos antitiroideos (Tgb, microsomiales y nucleares), con más frecuencia, y a títulos más elevados que en otras afecciones.

c.- Puede ser producida experimentalmente en animales, tras la administración de antígeno tiroideo y adyuvante de FREUND (265, 266), que es una mezcla de aceite de bacilos tuberculosos muertos y de Tgb., aunque no se conoce ninguna sustancia similar de este adyuvante en humanos.

Sin embargo, recientemente se han producido tiroiditis experimentales sin necesidad del adyuvante, alterando la Tgb por medio de acoplamiento a los grupos hapténicos (267)

De todas formas no existen pruebas claras de que la Tgb del enfermo de HASHIMOTO sea inmunologicamente diferente de la normal (268, 269)

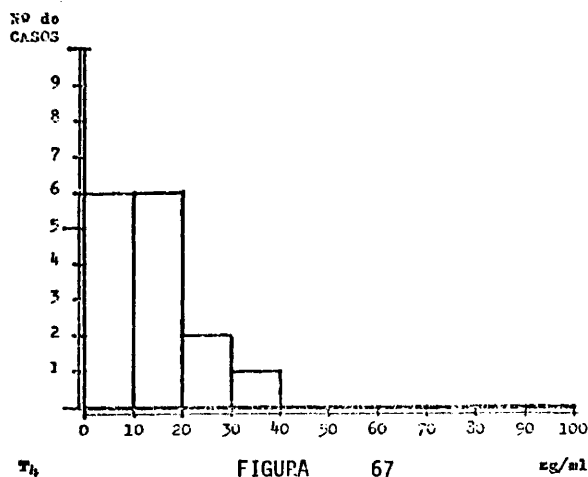


FIGURA 67

d.- La tiroiditis experimental, posiblemente, puede ser transferida por los leucocitos (270)

e.- La inoculación cutánea de Tgb, dá reacción positiva en los pacientes de HASHIMOTO (271).

f.- Los anticuerpos antitiroideos son positivos en más del 90% de los enfermos de HASHIMOTO, en muchos de los cuales, a títulos altísimos, con diluciones de varios millones, lo que tiene un valor diagnóstico indudable, ya que los títulos similares solo se obtienen en algunos casos de enfermedad de BASSEDOW, como ya hemos referenciado.

La gran sensibilidad de este procedimiento, con la técnica de aglutinación de hematies tratados con tanino (AHT), se ha agudizado desde la introducción del RIA, con el cual se positivizan prácticamente la totalidad de los casos.

En nuestra serie hemos seleccionado exclusivamente los que tienen un título no inferior a 1/2.500.000, para mayor seguridad diagnóstica.

Otras técnicas de detección de anticuerpos antitiroideos, aunque menos sensibles que las anteriores, son:

- gel difusión (precipitinas)
- inmunofluorescencia (anticuerpos fijados al tejido tiroideo)
- Latex
- Pruebas cutáneas

Con estas técnicas, a veces son positivas exclusivamente las formas más extremas, y a menudo son negativas, cuando el título por AHT y RIA son elevados. Por ello, su utilidad está muy li-

mitada.

Los antimicrosomiales, son altamente significativos en la enfermedad de HASHIMOTO, ya que pueden ser citotóxicos para los cultivos de células tiroideas (272, 273). Por la técnica de inmunofluorescencia se positivizan en el 80% de los casos de tiroiditis linfocitaria, siendo raramente positivos en otras enfermedades tiroideas.

Los anticuerpos antitiroglobulina y los microsomiales, están presentes en el 99% de los HASHIMOTOS.

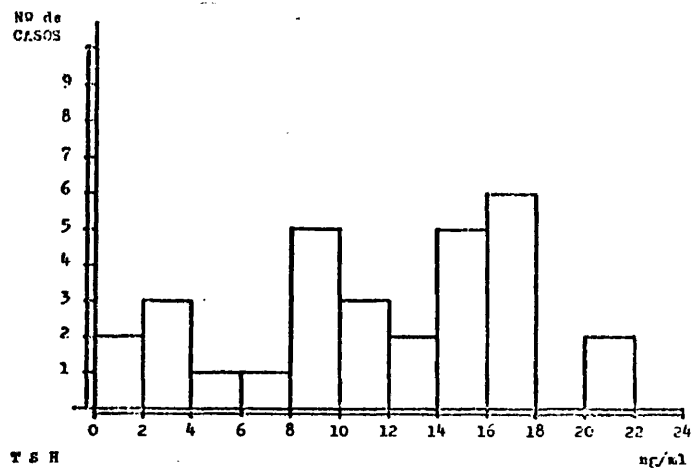


FIGURA 68

INCIDENCIA EN LA POBLACION GENERAL DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS

Se ha detectado en casi el 50% de los familiares con enfermedad de HASHIMOTO y BASSELOW, sin incidencia clinica de enfermedad tiroidea.

Los anticuerpos son positivos también en el 50% de los pa-

cientes con anemia perniciosa (274). Se presenta también con una incidencia aumentada en otras enfermedades autoinmunes, como en el síndrome de SJÖGREN (275), y artritis reumatoide (276).

En personas asintomáticas se encuentran a menudo anticuerpos a título bajo, sin embargo, se corresponden histológicamente con la presencia de infiltración local linfocítica en el tiroides.

La incidencia de positividades, con la prueba de AHT, aunque a títulos bajos, progresa con la edad, siendo a los 70 años alrededor del 20% de las mujeres clínicamente normales. (269)

Los anticuerpos antitiroglobulina circulantes en la enfermedad de HASHIMOTO, no parecen ser por sí mismos la causa de la lesión tiroidea.

Las células tiroideas de los cultivos, pueden dañarse por un factor citotóxico idéntico al anticuerpo microsómico tiroideo. No obstante, la inoculación pasiva, "in vivo" de anticuerpos antitiroideos, de pacientes con enfermedad de HASHIMOTO a los monos rhesus, no ha producido lesiones en los tiroides de estos (277).

La hipótesis de que atravesando la barrera placentaria pudieran ser los causantes del cretinismo (278), no ha sido confirmada (279). Tampoco se ha observado mayor incidencia de cretinismo en niños nacidos de madres que padecen enfermedad de BASSELOW (280).

Los leucocitos de enfermos de HASHIMOTO, provocan, en los animales receptores, la enfermedad (270). Esta observación se ha visto plenamente confirmada y abre un verdadero camino, para conocer la patogénesis del proceso.

La teoría patogénica de la infiltración de la Tgb, desde

el folículo hasta los intersticios, donde es "extraña", para el sistema reticuloendotelial, y por tanto iniciadora del proceso, no puede aceptarse actualmente, ya que la tiroiditis subaguda tiene infiltración intensa de Tgb y no conduce generalmente a la tiroiditis de HASHIMOTO (281). Además, la Tgb, está presente siempre en el plasma.

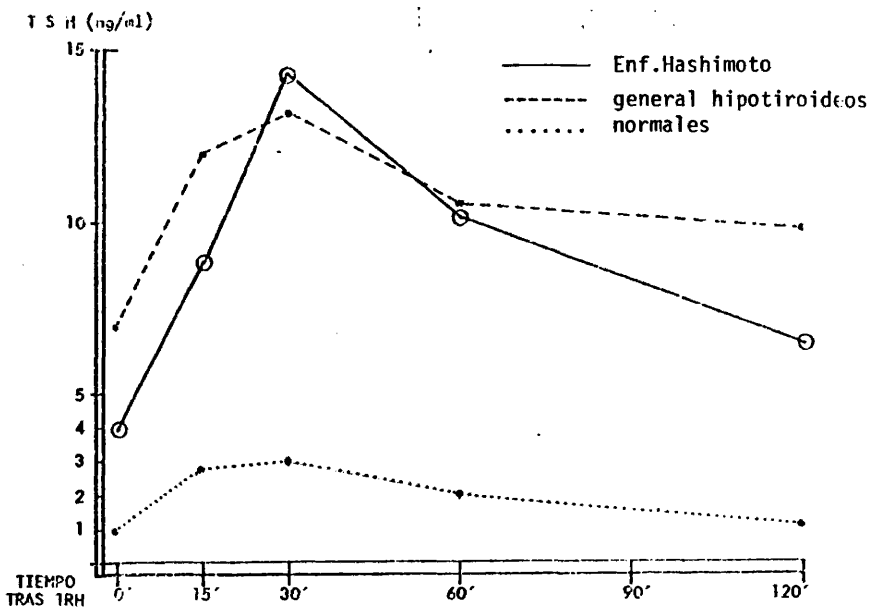


FIGURA 69

Cinco de los casos de nuestra serie, describen antecedentes familiares de bocio simple, multinodular o tóxico.

El signo local, más frecuente, es la incidencia de bocio que se da en 18 casos y que es de consistencia dura, superficie irregular y de volumen moderadamente aumentado.

En alguna ocasión, describe disfagia, sensación de opre-

sión en el cuello y pequeñas molestias locales.

Hemos encontrado: 8 casos con volumen glandular normal y 4 con volumen reducido por involución de la glandula, comprobado gammagraficamente.

La clinica hipotiroidea es más o menos manifiesta en todos los casos, cursando generalmente con debilidad, cansancio, astenia, somnolencia, lentitud de movimientos, torpor mental, piel seca, que se descama, intolerancia al frio, hinchazon de cara, ritmo intestinal lento, voz grave, etc.

Analficamente obtenemos unos niveles de T_3 más depri-
midos incluso que en el grupo general de hipotiroideos, con una mayor incidencia de casos entre 0,2 y 0,4 ng/ml. según fig. 66 y agrupamiento de la casi totalidad de los casos entre 0 y 0,8 ng/ml. En algún caso, se obtienen valores normales.

La T_4 es más significativa en cuanto al grado de insuficiencia funcional, obteniendose unos niveles medios de 13,45 ng/ml. frente a los 24.80 ng/ml del grupo general. En la fig. 67, se observa la escasa dispersión de los valores con un agrupamiento entre tasas indetectables y 20 ng/ml.

El PBI, está también descendido, con una media aritmética de 1,43. La TSH basal media es de 11,34 ng/ml. y está claramente elevada en todos los casos, excepto en 3, en los que la respuesta al TRH es muy expresiva de insuficiencia, alcanzando una proporción 3,73 : 1, entre el pico de maxima altura a los 30 minutos y el valor basal, dibujandose un perfil (fig. 69) más significativo, e incluso que el del grupo general de hipotiroideos.

Los valores basales de TSH, como se observa en la fig. 68 presentan una dispersión muy acusada, aunque las tasas más frecuen-

tes estan por encima de 8 ng/ml.

Los anticuerpos antitiroglobulina por RIA son positivos en todos los casos a títulos superiores a 1/2.500.000.

La captación de radioyodo está muy desprimida a las 2 y 24 horas, con valores medios de 1,75 y 5,75% respectivamente. No se ha realizado prueba de estímulo con TSH en ningún caso, aunque presuponemos una respuesta negativa a la misma.

La gammagrafía, es muy deficiente en la gran mayoría de los casos, por la escasa incorporación del radiotrazador al tiroides, no obstante, podemos observar la reducción de volumen en cuatro casos, y la existencia de bocio con componente nodular y presencia de zonas hipofijantes que alternan con otras de captación normal, en otros cinco casos. En el resto, aunque a la palpación se observe la presencia de bocio multinodular, no puede obtenerse imagen gammagráfica.

En los archivos del Hospital, tenemos recogidos más de 25 casos con estudio histológico de enfermos con tiroiditis de HASHIMOTO, no incluidos en este trabajo por no cursar con hipotiroidismo clínico ni analítico.

El 40%, incluso, presentan un síndrome clínico y analítico de enfermedad de BASSELOW y el 60% restante son bocios multinodulares, normofuncionales, dos de ellos carcinomas de tiroides. En todos estos casos, el diagnóstico de tiroiditis de HASHIMOTO se hace histológicamente. Tienen una captación de radioyodo normal o elevada, con tasas de T_3 , T_4 y TSH normales, pero con anticuerpos antitiroglobulina positivos en un 80% de los casos, con títulos más bajos que los encontrados en esta serie de hipofunción bien definida.

CUADRO 69

RESUMEN DEL GRUPO DE HIPOTIROIDEOS POR ENFERMEDAD DE HASHIMOTO

PACIENTE. N°	SEXO	EDAD	PESO	TALLA	T-3 ml/ml	T-4 ml/ml	TSH A TRH ng/ml				ANTICORPO PGL-127 mcgr % ml	CAP- TA - COO. %		
							BASAL	15 MINUTOS	30 MINUTOS	60 MINUTOS		120 MINUTOS	2 HORAS	24 HORAS
E.01	H	50	67	154	1,30		9,3	12,5	15,3	11,4	10,0	+ 1,4	5	18
E.02	H	17			0,30		14,7					+ 0,8		
E.03	H	67	52	156	0,30	9,0	9,2					+ 0,4	2	4
E.04	H	53	67	162	0,40	19,0	6,5					+ 1,2	2	2
E.05	H	20	63	150	0,56		10,0					+ 1,6	0	1
E.06	V	41			0,20		16,0					+ 0,8	5	7
E.07	H	30	72	161	0,20		16,0					+ 0,6	1	1
E.08	H	32	40	155	0,30		16,0					+ 1,0	0	0
E.09	H	58	78	153	0,20		12,6					+ 1,0		
E.10	H	47	89	152	0,42	8,0	1,9	6,2	11,3	10,8	3,6	+ 0,6		
E.11	H	73	65	146	0,20		10,5					+ 1,6		
E.12	H	56	67	153	0,00		16,0					+ 1,2		
E.13	H	58	65	151	0,50		9,1					+ 4,0	2	6
E.14	H				0,60	18,0	14,0					+ 1,0		
E.15	H	37			0,21	28,0	8,6					+ 2,8	3	10
E.16	H	29			0,10		15,5					+ 0,2	2	11
E.17	H	26	70	167	0,42	8,0	17,3					+ 0,4		
E.18	H	57	48	154	0,58	35,0	10,2					+ 0,2		
E.19	H	66	65	163	1,00	7,0	15,6					+ 0,2	4	14
E.20	V	61	94	160	0,10	5,0	20,0					+ 0,0	0	0
E.21	H	63	67	155	0,38	20,0	9,1					+ 1,0		
E.22	H	43	55	156	0,50	1,0	20,0					+ 0,0		
E.23	H	38			0,62		2,6	12,4	13,2	6,7	4,2	+ 2,6		5
E.24	H	62			0,82		3,7	7,2	10,3	6,8	5,0	+ 2,4		
E.25	H	60			0,66		5,5	10,0	16,0	14,3	8,5	-		
E.26	H	71			6,78		4,2					+ 0,8		
E.27	H	31			1,70	11,7	1,4	9,1	22,8	14,7	8,1	+ 7,1		
E.28	H	56			0,28	12,0	15,5					+		3 10
E.29	H	42			0,36	8,0	16,7					+ 0,4	1	2
E.30	H	41			0,76	12,0	2,4	4,0	9,3	6,2	3,8	+ 2,5		

CUADRO 70

RESUMEN ESTADISTICO DE HIPOTIROIDEOS POR ENFERMEDAD DE HASHIMOTO

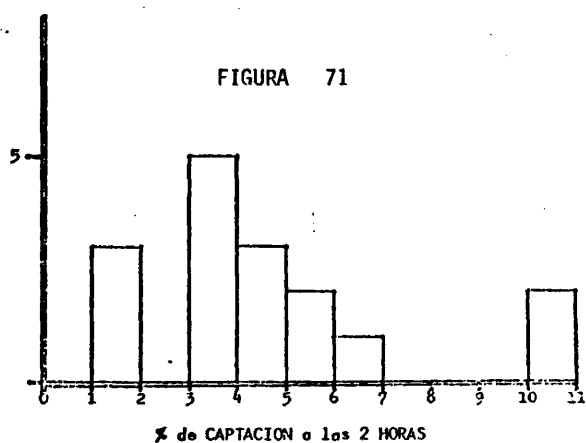
	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD	VARIANZA
EDAD	29	49,90	15,81	31,69	249,96
PESO	17	72,24	20,98	29,05	440,16
TALLA	17	155,76	5,31	3,41	28,20
CAPTACION 2 HORAS (%)	16	1,75	1,57	89,75	2,46
CAPTACION 24 HORAS (%)	16	5,75	5,42	93,30	29,38
T-3 (ng/ml)	30	0,48	0,36	75,67	0,13
T-4 (ng/ml)	15	13,45	9,08	67,51	82,48
TSH (ng/ml)	30	11,34	5,49	48,41	30,11
TRH BASAL	7	3,82	2,77	72,50	7,67
TRH 15 MINUTOS (ng/ml)	7	8,84	3,19	36,08	10,18
TRH 30 MINUTOS (ng/ml)	7	14,31	4,38	30,63	19,18
TRH 60 MINUTOS (ng/ml)	7	10,13	3,62	35,74	13,10
TRH 120 MINUTOS (ng/ml)	7	6,29	2,73	43,51	7,45
PBI-127, mcgr/100 ml.	28	1,43	1,54	107,59	2,37

9.- HIPOTIROIDISMOS POSTTRATAMIENTO CON RADIOYODO I-131

El grupo lo componen 18 pacientes con una talla media de 156,25 cm. y un peso de 64 kg. Hay por tanto un pequeño sobrepeso en líneas generales; no obstante, cuatro son personas delgadas (33%). El más acusado tiene un peso de 49 kg y una talla de 161 cm.

Gammagraficamente, se observa, como norma general una reducción considerable del volumen glandular. En 12 de los 18 casos, se obtiene una imagen gammagrafica hipoplásica, con distribución del radioyodo más o menos uniforme. En los otros 6, la fijación es irregular, muy escasa, y solamente en una pequeña zona en uno o ambos lóbulos. En el caso número 9.15, se observa una rápida evolución en siete meses, por una dosis total de radioyodo I-131 de 2,5 mCi, acompañada de antitiroideos de síntesis. No obstante, el cuadro analítico, más que una insuficiencia demuestra una evolución hacia la misma, con elevación moderada de la TSH y descenso de la T_3 , permaneciendo todavía la T_4 nor-

mal., y con anticuerpos antitiroglobulina negativos. Un posterior estudio nos hubiese ayudado a encuadrar mejor el caso.

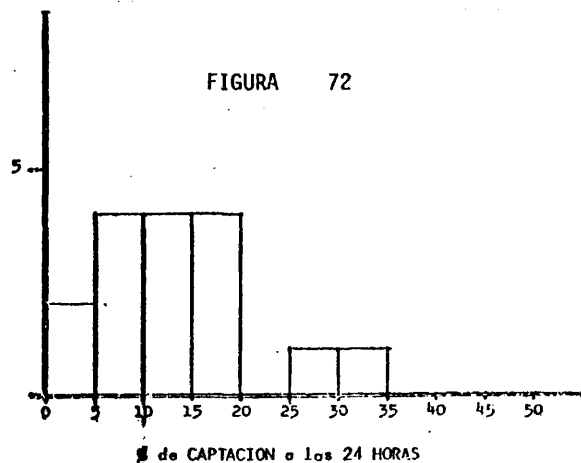


De todos los casos tratados, 11,11% son hombres, (2 de cada 16). La edad media es de 55,3 años, algo elevada si la comparamos con otros grupos. El tiempo transcurrido desde la administracion de la dosis terapéutica y el diagnostico analítico de insuficiencia, es por termino medio de 10,294 años. Tiempo evidentemente largo si se tiene en cuenta los datos de la literatura y las dosis verdaderamente elevadas que se administraban en los primeros años.

Tenemos dos casos, de hipotiroidismo consecutivo a una dosis de 4 mCi. En ambos el cuadro hormonal es claro, aunque responde parcialmente al estimulo con TSH. Pero la gammagrafia demuestra la destruccion de la casi totalidad del tejido funcio-nante. Los anticuerpos son negativos en los dos casos.

En otro, que ha seguido un tratamiento secuencial, con dosis dosis de 2 mCi. y administracion simultanea de antitiroideos de sintesis, tiene una evolucion de cinco años, con un volumen gammagrafico reducido , pero conservando la morfologia y la fija-

ción uniforme del radioyodo. Los anticuerpos son positivos y el cuadro hormonal es claro. En otro caso llama la atención su evolución hacia la insuficiencia ya que la dosis administrada es de 2,5 mCi. No existen anticuerpos antitiroideos y cabe la posibilidad de una recuperación posterior. De todas formas se ha producido una reducción importante de volumen. El caso es significativo ya que nos indica que la evolución hacia la insuficiencia depende más que de la dosis absorbida, de la diferente sensibilidad de los individuos al radioyodo.

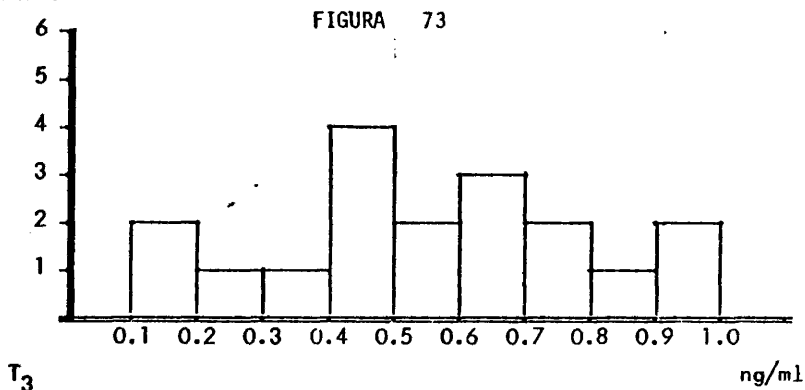


Esto desorienta, indudablemente, a la hora de decidir la dosis terapéutica, para lo que hay que tener en cuenta también, la captación y el tiempo de tránsito intraglandular de la dosis (vida media física y biológica), que incluso, puede ser diferente entre la dosis trazadora previa y la dosis terapéutica.

Todos los casos estudiados, son tratamientos por bocio difuso hiperfuncional. No tenemos incluidos ningún caso de adenoma toxico, que en nuestro Servicio es muy difícil de encontrar su evolución hacia la insuficiencia después del tratamiento.

La captación media a las 2 horas es de 4,058% y a las 24 horas de 12,823%, que están claramente disminuidos si se comparan con el grupo de control de normales. Se observa, no obstante, una captación menos descendida que en otros grupos, con algún caso que incluso, la captación, es casi normal.

Nº de CASOS



Las tasas medias de T₃ son de 0,54 ng/ml., algo menores que las del grupo general de hipotiroideos, observándose, según la figura 73 una gran dispersión de valores entre 0,1 y 1 ng/ml.

Los valores medios de T₄ y TSH son superponibles a los del grupo general de hipotiroideos. (Figuras 74 y 75)

El TBI, el test de MURPHY y el PBI-127, están descendidos.

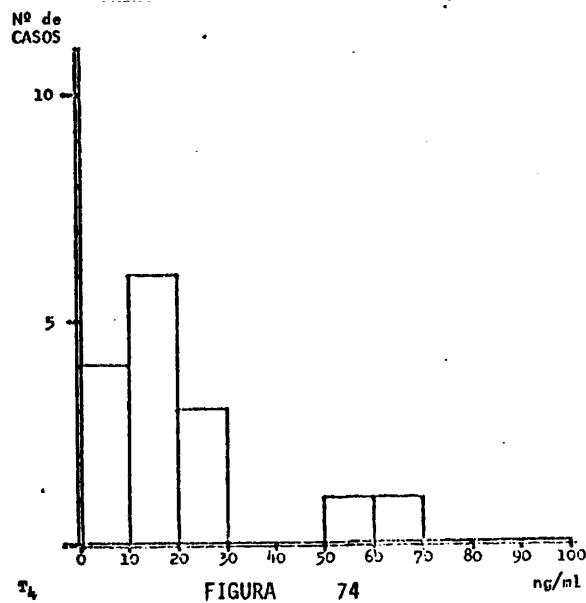
Los niveles de PBI-131 están en límites bajos normales y carecen por tanto de interés diagnóstico.

Siete de doce, presentan los anticuerpos antitiroglobulina positivos, lo que quizás demuestre, la existencia de un componente autoinmune, añadido a la destrucción más o menos excesiva de tejido folicular por el radioyodo.

El tratamiento con radioyodo I-131, fue utilizado por primera vez por HERZ y ROBERTS (293) y HAMILTON y LOWENLE (294), en 1942.

Se basa, en la gran selectividad metabólica del yodo por el tiroides y en la posterior lesion y destruccion celular por la radiacion.

El radioisotopo utilizado frecuentemente es el I-131, que tiene un periodo de semidesintegracion de 8,1 días, una energia de 364 KeV. con un 90% de radiacion beta y un 10% de gamma.

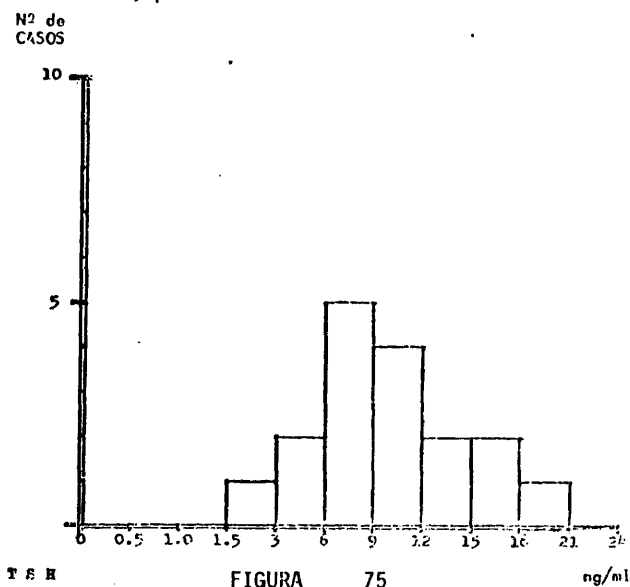


Las indicaciones fundamentales del tratamiento con radioyodo son las siguientes:

- persistencia de hipertiroidismo tras tiroidectomia, ya que una nueva intervencion aumenta el riesgo de

parálisis del recurrente e hipoparatiroidismo.

- generalmente, está más indicado en los mayores de 25 años, para mayor seguridad de un posible efecto cancerígeno y genético.
- los pacientes de edad avanzada, ya que las complicaciones son 20 veces más frecuentes por cirugía que con radioyodo (295).
- esta indicado tambien en los menores de 25 años que estén imposibilitados de prepararse para la intervencion, por intolerancia a los antitiroideos



- cuando está contraindicada la cirugía, bien por enfermedades hepaticas, renales, pulmonares, hipertension arterial, insuficiencia cardiaca, infartos previos, parálisis laríngea, etc.

- en el bocio nodular toxico, ya que no hay posibilidades practicas de evolucion hacia hipotiroidismo.
- en el exoftalmos malignos, porque generalmente la cirugia y los antitiroideos empeoran el cuadro.

BEIERWALTES (296), SOLEY, MILLER y FOREMAN (297), observan los incrementos del exoftalmos en el 30% de los pacientes tratados con I-131, en un 26% en los tratados con radioterapia y en el 50% de los tratados con tiroidectomia subtotal.

BEIERWALTES y JOHONSON (298), no observan incremento del exoftalmos en los pacientes con bocio nodular toxico y bocio difuso, en el intervalo de 3 a 6 meses, despues del tratamiento con I-131.

A.- Efecto cancerígeno.

En 1952 GOLDBERG y CHAIKOFF (299), observan un aumento de frecuencia de carcinomas en ratas tratadas con I-131. Múltiples trabajos posteriores, no confirman esta hipótesis, así, MALDF en el mismo año (300), en un estudio sobre 500 ratas a las que administra 300 μ Ci de I-131, observa solamente la aparición de un adenoma.

No obstante, es evidente que la irradiación en el cuello de niños induce al aumento de frecuencia de estos carcinomas. En adultos esto no está demostrado.

MUSTACCHI y CUTLER (301), descartan claramente el efecto cancerígeno del radioyodo al revisar 200.000 pacientes tratados durante 20 años con I-131 por tirotoxicosis, no encuentran aumento de la incidencia del carcinoma sobre la población general,

(25/1.000.000).

Tampoco se ha observado aumento de la incidencia de leucemias en tratados con I-131, por toxicosis. La dosis normal de tratamiento de 5.000 a 10.000 rads en tiroides y de 5 a 8 rads en todo el cuerpo son insuficientes para incrementar la incidencia de leucemia (302).

Tampoco se han observado, hasta el momento, mutaciones genéticas por tratamiento con I-131

B.- Pautas de tratamiento

La enfermedad de BASSELOW puede tratarse exclusivamente con radioyodo I-131 o combinándolo con antitiroideos de síntesis. En el primer caso la dosis única tiene la ventaja de una rápida normalización y ausencia de recidivas. En cambio, el porcentaje de hipotiroidismo residual es acentuado. Nosotros, administramos pequeñas dosis, que se repiten cada 3-4 meses cuantas veces sea necesario. Generalmente con 2 ó 3 se consigue el eutiroidismo

Con esta pauta, la normalización es más lenta, pero se disminuye de forma considerable el porcentaje de hipotiroidismo residual. Durante el tiempo de latencia utilizamos antitiroideos de síntesis, propranolol, reserpina, etc.

Es difícil tener un criterio de dosificación, ya que la vida media biológica efectiva del radioyodo es variable de unos individuos a otros, incluso es diferente entre la dosis trazadora previa y la terapéutica.

Desde BLAMFIELD, se matiza la importancia de la estimación del peso del tiroides, en la prevención del hipotiroidismo re-

sidual. Se utilizaron multitud de formulas matematicas para su calculo aproximado. Todas ellas tenian un margen de error grande. SOLEY, dice que el error puede ser de \pm 70%, y BLAMFIELD de \pm 25% (303). Por todo ello, actualmente, están en desuso.

Otro factor importante en cuanto a la evolucion hacia la insuficiencia, es como hemos dicho, la diferente sensibilidad entre los diversos pacientes al radioyodo. BLAMFIELD (303), en 500 pacientes, a los que intenta dar una dosis de 7.000 rads., observa que unos reciben menos de 4.000 y otros más de 10000 rads (por un "turnover" intratiroideo lento o acelerado respectivamente). En el grupo que ha recibido menos rads. obtiene un 10% de hipotiroidismo residual, y en el de mayor radiacion del 12%, lo que está claramente desproporcionado. Es muy dificil, por tanto, predecir una dosis de irradiacion exacta y predecir una posible evolucion hacia insuficiencia. No obstante, y como ya hemos dicho, con la pauta de pequeñas dosis fraccionadas y acopladas a antitiroideos de sintesis, el numero de hipotiroidismos definitivos disminuye considerablemente.

Las dosis, de tratamiento recibidas por los pacientes de este estudio, son las siguientes:

- Desconocida, pero posiblemente alta en 11 casos
- Desconocida, pero posiblemente baja en 1 caso
- De 13 mCi, fraccionada en 2 dosis, en 1 caso con evolucion en 9 años.
- De 4 mCi. en dos casos, con evolucion de 6 años.
- En 1 caso la dosis es de 7,5 mCi. con evolucion en 4 años
- En otro caso, la dosis es de 4 mCi, fraccionadas en 2 veces con una evolucion de 5 años.
- En un caso, la dosis es pequeña, de 2,5 mCi asociada a antitiroideos de sintesis, con evolucion de 7 meses

La evolucion media total, como ya hemos mencionado, es de 10,294 años.

C.- INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMOS

Desde 1941 a los primeros años de los 70, la mayoría de las publicaciones indicaban que la incidencia de hipotiroidismo residual oscilaba entre el 8 y 12% (304).

En 1961 BELING y EINHORN (305), observan en una serie de 791 pacientes, que el hipotiroidismo, en el primer año, es del 7,5% incrementandose anualmente en un 3% aproximadamente, con una incidencia a los 7 años del 26,5%.

Posteriormente, numerosos trabajos llegan a las mismas conclusiones (306), con cifras de hasta el 60% a los 10 años, como la serie de NOFAL en 1966 (307).

WAGNER dice que la incidencia de hipotiroidismo tras tratamiento con I-131 se incrementa progresivamente en mayor proporción que tras la cirugía. BARTELS y IVERSEL y HURXTHAL (308), dicen que a los 13 años del tratamiento la incidencia acumulativa es del 2,7% anual para el radioyodo y de 1,7% para la cirugía.

STAMBURY habla de un 15% como máximo de hipotiroidismos residuales posttratamiento con I-131.

Así que la incidencia de hipotiroidismos en los primeros meses es mayor con la cirugía, en cambio, en años posteriores es más elevada con el radioyodo I-131.

Indudablemente, la progresión anual de hipotiroidismo post-I-131, es actualmente bastante menor desde que se utilizan dosis moderadas y fraccionadas.

En nuestro Hospital, con 300 casos tratados de hipertiroidismo, con dosis fraccionadas de radioyodo obtenemos una incidencia de hipotiroidismo residual a los 7 años del orden del 10 al 12% (a falta de una tabulacion definitiva)., para los bocios toxicos difusos y considerablemente menor para los adenomas toxicos.

El mecanismo por el cual se produce esta insuficiencia progresiva, es desconocido.

Puede tratarse de una alteracion cromosomica, que no dificulta la funcion pero en cambio impide la reproduccion, lo que explicaria la tendencia progresiva al hipotiroidismo.

Podria tratarse tambien, de un proceso autoinmune, desencadenado por la destruccion celular consecutiva al tratamiento con el radioyodo y la cirugia, que explicaria la autodestruccion celular progresiva.

En nuestra serie, ya hemos mencionado, que el 70% de los tratados con I-131, tiene positivos los anticuerpos antitiroglobulina, y con cirugia hasta el 85%, frente al 25% de los enfermos de BASSELOW previos al tratamiento y al 9% de los normales

STAMBURY dice que aproximadamente un 10%, tanto despues del tratamiento quirurgico como con I-131, pueden pasar por un bache hipofuncional transitorio, como respuesta tiroidea a la agresion tisular. Se recuperan espontáneamente a los 3 - 6 meses.

Generalmente, el hipotiroidismo se desarrolla en pacientes que tienen bocios pequeños e historia corta de toxicosis o analiticamente no muy acentuada; o bien, los que con anterioridad fueron sometidos a tratamiento con cirugia o radiacion externa.

Otras complicaciones del tratamiento con I-131 son:

- la tiroiditis subaguda, que se presenta en los 3 primeros días en un 2% de los casos y que puede evitarse instaurando tratamiento profiláctico con corticoides antihistamínicos y antiinflamatorios.
- la crisis tirotoxicas, que es mucho menos frecuente que con cirugía, aunque puede darse en un 1 ó 2% de los casos, generalmente en pacientes con compromiso cardiocirculatorio.
- los hipertiroidismos resistentes son raros (uno en nuestra casuística), y de todas formas no hay problema de realizar una tiroidectomía posterior al no existir fibrosis pericapsular por el escaso alcance de la radiación beta, facilitando incluso la técnica quirúrgica al disminuir considerablemente la vascularización glandular.

RESUMEN DE HIPOTIROIDISMOS POST TRATAMIENTO CON RADIOYODO I-131

PACIENTE NUMERO	SEXO	EDAD AÑOS	PESO Kg	TALLA cm	NACIMIENTO	DOSIS ADMINISTRADA	TIEMPO DE EVOLUCION	CAPTACION 2 HORAS	CAPTACION 24 HORAS	ESTIMULO CON TSH	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	TSH (ng/ml)	TBI	ANTICUERPOS ANTI-TIROGLOBULINA	TEST DE MURPHY	PBI-127 (mcgr/100)	PBI-131 200SIS 1000	GAMAGRAFIA	
9.01 H 49						Desconocida	16 a	3	11	0.90	15.0	18.40	21.2			1.30	2.0	0.026		
9.02 H 50					AL	Moderada	5 a			9.54	21.0	10.65					7.5			
9.03 V 34			55	158.55		Desconocida	2 a	1	12	0.32	31.0		22.6			3.30	4.2	0.009	Hipoplastia.Fijac.unif.	
9.04 V 56			70	163.00		7.5 mCi	4 a	10	19	0.93	26.0	8.80	22.7			2.50	5.0	0.045	Fijacion escasa	
9.05 H 56						Desconocida	20 a	3	6	0.54	20.0	11.80					1.4			No fijacion
9.06 H 61			60	166.00		4.0 mCi	6 a	4	8	10	0.44	3.0	10.80				2.8			Fijacion escasa
9.07 H 65						4.0 mCi	6 a	3	5	0.48	13.0	15.00					0.2			Hipoplastia
9.08 H 47			68	150.00		Desconocida	10 a	3	17	26	0.68	20.0	6.00		+/-asoooo		2.6			Fijacion uniforme
9.09 H 60			60	148.00	58	Desconocida	16 a	4	9	0.62	38.0	9.30					2.6			Hipoplastia
9.10 H 46			49	161.00	0	Desconocida	14 a	10	30	0.64		5.60					2.8			Fijacion uniforme
9.11 H 70			73	151.00	BA	Desconocida	20 a	5	16	0.76	0.24	5.90					2.6			Hipoplastia
9.12 H 66			69	158.00	PH	Desconocida	14 a	3	11	0.25	1.0	7.50					0.4			Hipoplastia
9.13 H 60			58	165.00	M	Desconocida	10 a	3	12	0.10	0.6	12.70		+/-asoooo			0.0			Hipoplastia
9.14 H 41			75	155.00	M	8.00 y 5 mCi	9 a	4	13	0.72		6.80		+/-asoooo			2.8			Hipoplastia
9.15 H						2.5 mCi y ATS	7 m	6	26	0.80	74.0	2.00					4.2			Hipoplastia fij.irregular
9.16 H 66			76	154.00	M	Desconocida	Desc.	1	2	0.42		15.90		+/-asoooo			1.4			Hipoplastia
9.17 H 64			55	146.00	CS	Desconocida	17 a	1	4	0.10	21.0	12.70		+/-asoooo			1.6			No fijacion
9.18 H 60						2 mCu y 2 mCi	5 a	5	17	0.40	38.0	6.90		+/-asoooo			1.2			Fij.irregular escasa

CUADRO 77

RESUMEN ESTADISTICO DE LOS HIPOTIROIDISMOS POST-TRATAMIENTO CON I-131

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD	VARIANZA
EDAD años	17	55,35	10,00	18,07	100,00
PESO kg.	12	64,00	8,93	13,96	79,74
TALLA cm	12	156,25	6,69	4,28	44,76
CAPTACION 2 HORAS (%)	17	4,06	2,63	64,88	6,92
CAPTACION 24 HORAS (%)	17	12,82	7,50	58,50	56,25
T-3 (ng/ml)	18	0,54	0,25	46,03	0,06
T-4 (ng/ml)	15	23,04	18,32	79,53	335,62
TSH (ng/ml)	17	9,81	4,28	43,61	18,32
PBI-127 mcgr/100 ml	18	2,46	1,87	75,84	3,50
TBI	3	2,17	0,84	3,78	0,71
MURPHY	3	2,37	1,01	42,53	1,02
PBI-131	3	0,03	0,02	67,53	4,10 ¹³
ANTICUERPOS ANTITgb	12	7+ 5-			

10.- HIPOTIROIDISMO POSTQUIRURGICO

El grupo esta constituido por 45 casos, de los cuales, 42 son hembras y 3 varones, con una proporcion, por tanto de 15:1.

Están excluidos, naturalmente, los casos de cirugía radical por carcinoma, en los cuales se persigue, desde un principio, la erradicacion de todo tejido tiroideo, y por tanto el mixedema posterior. Estudiamos, solamente, pacientes a los que por diferentes motivos se ha realizado cirugía sin animo de provocar una insuficiencia primaria consecutiva.

La edad media es de 42,73 años, con buena relacion peso: talla.

Se ha realizado cirugía subtotal en 29 casos. En 7 unicamente hemitiroidectomia; en estos casos se comprueba, posteriormente por gammagrafia, la persistencia de todo un lobulo tiroideo junto con una captacion deprimida y una hormonemia baja que demues-

tra claramente la evolucion hacia insuficiencia.

Un caso dá lugar a hipotiroidismo tras traqueotomia, y en otro tras amigdalectomia. En este ultimo caso, por tratarse muy probablemente de un tiroides ectópico. En el resto desconocemos el tipo de intervencion practicada.

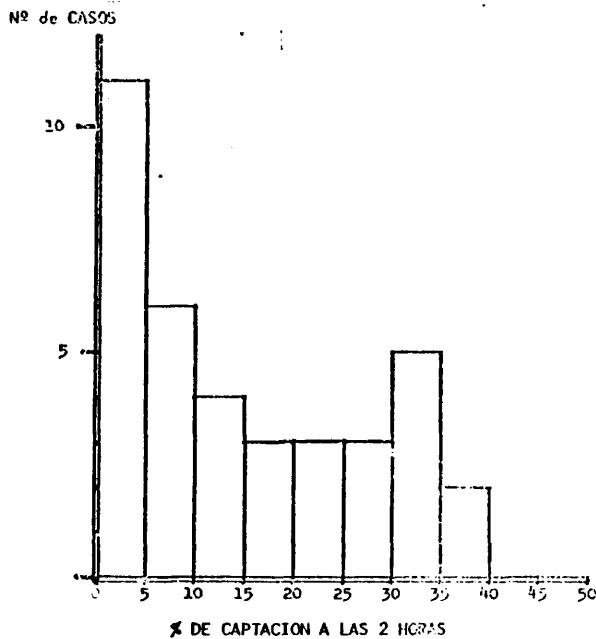


FIGURA 78

En los casos hemitiroidectomizados, seis de los siete, tienen anticuerpos antitiroglobulina positivos.

En otro caso, de bocio difuso, se conserva, después de la intervencion tejido tiroideo de ambos lobulos, de configuracion y volumen gammagrafico normales, con una captacion de 10 y 40% a las 2 y 24 horas, y una analitica, sin embargo, claramente deprimida,

T ₃	0,24 ng/ml
TSH	12,40 ng/ml
PBI-127	1,20 mcgr/100 ml

Los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en este caso.

Quizás, y dado que existe tejido tiroideo suficiente para mantener el eutiroidismo, exista un proceso autoinmune previo a la intervencion, o desencadenado por la misma.

El diagnostico preoperatorio, fué el siguiente: 16 casos entraron al quirófano con diagnostico de enfermedad de BASSE-DOW (bocio toxico difuso, BTD). Otros 3 de bocio multinodular toxico (BTM), 5 de bocio simple (BDN), 7 de nodule frio y 12 de bocio multinodular normofuncional (BMN) y 2 casos, curiosos, ya referenciados. Uno de ellos, en que aparece la hipofuncion tras una traqueotomia. Es una mujer de 20 años, con anticuerpo antitiroglobulina negativos, y una T₃ de 0,38 ng/ml., junto con una TSH de 17,5 ng/ml.

El otro es un paciente, en el que surge el hipotiroidismo tras amigdalectomia, con los siguientes datos analiticos:

T ₃	0,30 ng/ml
T ₄	12,00 ng/ml

	BASAL	15'	30'	60'	120'
TSH (TRH)	9,4	16,0	15,8	13,0	12,2 ng/ml

BTD	16
BMN	12
Nodulo frio	7
BDN	5
BTM	3
Traqueotomia	1
Amigdalectomia	1

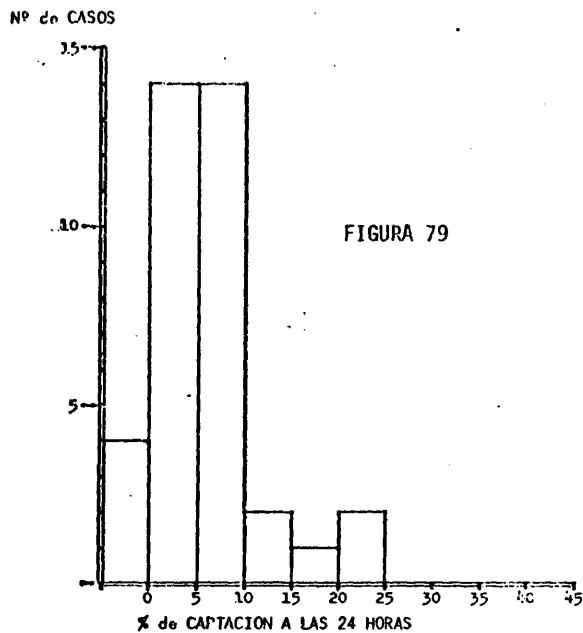


FIGURA 79

La incidencia de hipotiroidismo esta relacionada según TAYLOR y PAINTER (282) con el volumen de tejido tiroideo conservado.

Estos autores, encuentran un volumen medio de 8 cm^3 en 43 pacientes eutiroides despues de la intervencion. En la misma serie, encuentran dos recidivas de toxicosis en los que habia quedado doble cantidad de tejido tiroideo.

En nuestra serie, los datos gammagraficos, postquirurgicos, son los siguientes:

- No se encuentra nada de captacion y por tanto ausencia funcional completa de tejido tiroideo en 6 casos.
- Captacion muy irregular y discreta en dos casos.

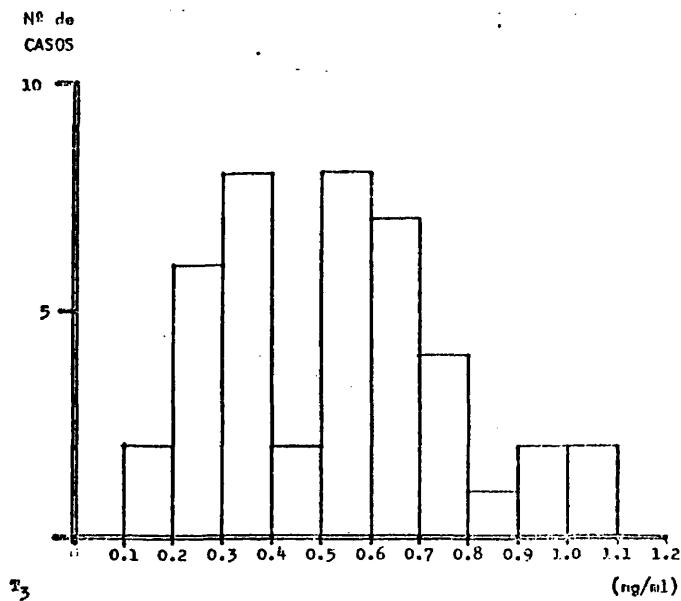


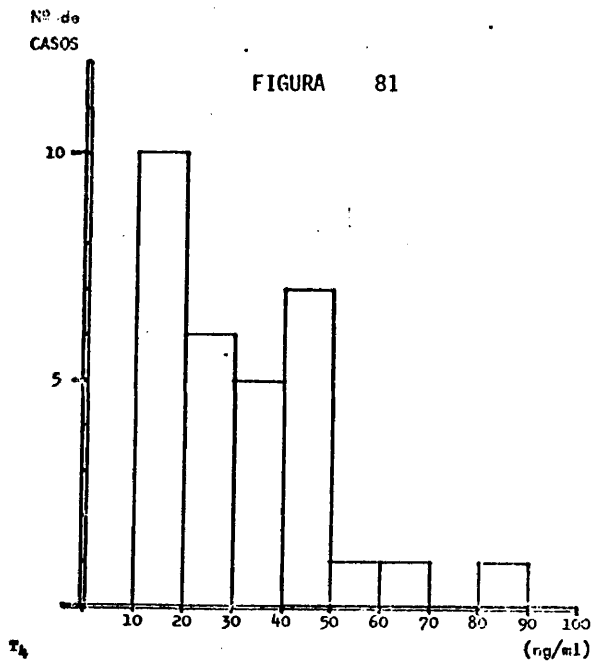
FIGURA 80

- Persistencia de la totalidad de un lobulo en 7 casos.
- En 12, se conserva gammagraficamente una zona captadora de 1 x 1 cm. aproximadamente.
- En otros 10, se conserva una zona de 1,5 x 1,5 cm. en cada lobulo.
- En 4 casos, se encuentra regeneracion folicular importante en el conducto tireogloso.

En tres casos, se asocia un cuadro de tetania y en 5 de paralisis recurrential.

DAVIS y cols. (283), han observado una reduccion media de la calcemia en pacientes a los que se les ha practicado tiroidec-

tomia subtotal. El 24% de ellos, presentan hipoparatiroidismo parcial, que mejora con la administracion de calcio.



La paralisis unilateral, de una cuerda vocal, origina disfonia permanente que no mejora ni tras cirugia correctora.

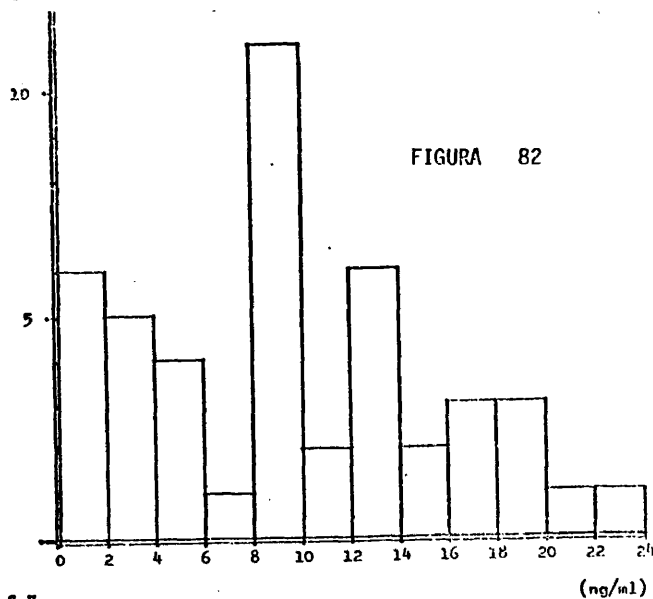
La lesion bilateral recurrential, puede cursar con dificultad respiratoria grave que se acentua en infecciones agudas. Constituye una amenaza, incluso, para la vida, teniendo que recurrir a la traqueotomia permanente.

En nuestra serie, todos los casos de paralisis recurrential son unilaterales, manifestandose clinicamente por disfonia.

Se ha sugerido relacion entre la incidencia de hipotiroidismo después de tiroidectomia subtotal por enfermedad de BASSEDOW y la existencia previa de autoinmunidad, con anticuerpos antiroideos

positivos. BUCHANAN y cols. (284), encuentran correlacion entre el aumento de hipotiroidismo post-quirurgico y la positividad de la prueba de fijacion de complemento frente a un antígeno tiroideo.

STAMBURY, MEANS y DE GROOT, sugieren la conveniencia de tener en cuenta la positividad de los anticuerpos antitiroideos, a la hora de decidir el tratamiento, siendo un punto a favor del radioyodo o de los antitiroideos de sintesis.



En el grupo control de hipertiroideos, que presentamos en este trabajo, hay un 25% con anticuerpos antitiroglobulina positivos (14 de 56 casos). Estos pacientes, no han sido sometidos a tratamiento previo alguno y estan seleccionados al azar.

En 14 enfermos de BASSELOW tratados con tiroidectomia subtotal, se encuentran 12 anticuerpos antitiroglobulina positivos (85,7%). En el conjunto de los hipotiroides de este grupo, son po-

sitivos los anticuerpos antitiroideos en 22 casos, sobre los 32 estudiados (68,7%), lo que parece dar la razón a STAMBURY y cols.

En el grupo de control de normales, los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en un caso de los 11 estudiados (9%).

Observamos por tanto:

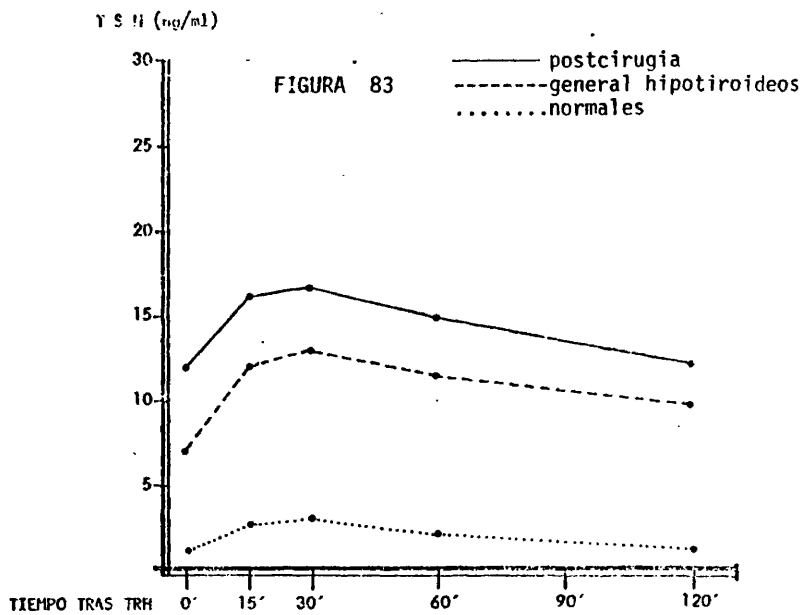
- Enfermedad de BASSELOW previa al tratamiento 25% de AAT positivos.
- Enfermedad de BASSELOW postcirugía, 85,7% de AAT positivos
- Normales sin tratamiento, 9% de AAT positivos
- Hipotiroideos postcirugía, 68,7% de AAT positivos

Existe, pues, un aumento de anticuerpos en los tratados quirúrgicamente, en parte por una selección quizás inadecuada al intervenir a un número mayor de pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos, y en parte por la aparición de inmunidad, después de la intervención, tanto en los casos de toxicosis, como en los bocios difusos normofuncionales, nódulo frío, etc. Esto parece demostrar la importancia de la inmunidad en el desencadenamiento del mixedema postquirúrgico, con un porcentaje importante, que en principio puede achacarse a la manipulación operatoria.

La incidencia de hipotiroidismo es variable, oscilando, según estadísticas, entre 4,5 y el 42% (285, 286, 287, 288); indudablemente estas diferencias están relacionadas, como ya hemos dicho, con el volumen tiroideo respetado y por tanto con la habilidad del cirujano, pero también, con la edad del paciente, la posible existencia de tiroiditis, en el tejido conservado, la presencia de infiltración linfocitaria y la existencia de anticuerpos antitiroglobulina positivos (289, 290).

Generalmente, el hipotiroidismo se desarrolla en el primer año, aunque se observa una lenta pero progresiva elevación de la incidencia durante los diez años siguientes.

Este fenómeno se produce, incluso más acentuado, en el tratamiento con radiyodo, sobre todo cuando se utilizan dosis únicas y elevadas. Desde que se administran dosis totales más reducidas y fraccionadas en dos o tres tomas, la incidencia de hipotiroidismo, se ha reducido considerablemente.



Los pacientes más jóvenes desarrollan proporcionalmente menos hipotiroidismos tras el tratamiento quirurgico.

La incidencia de hipertiroidismos recurrentes, varia según las series del 2 al 8% (291, 292). Generalmente se desarrolla en los cuatro primeros años y son más frecuentes en los pacientes jóvenes.

En nuestra serie la evolución hacia hipotiroidismos, se ha realizado en un tiempo medio de tres años, y la gran mayoría se ha manifestado durante los primeros meses.

Los valores medios de la captación de I-131, a las 2 y 24 horas, son de 6,65 y 15,37% respectivamente, como se observa en las figuras 78, 79, hay gran dispersión de valores a las dos horas, observándose a las 24 una máxima incidencia entre el 1 y el 10%.

Estos valores, son discretamente más altos que los del grupo general de hipotiroideos (3,48 y 9,75% a las 2 y 24 horas), y claramente deprimidos en relación con el grupo control de normales (12,38 y 37,43% a las 2 y 24 horas). La respuesta al estímulo con TSH, cuando se ha realizado, ha sido muy discreta.

Los niveles medios plasmáticos de T_3 son de 0,52 ng/ml, más bajos que los del grupo general de hipotiroideos (0,66 ng/ml), con una gran dispersión de valores entre 0,1 y 0,8 ng/ml. como se observa en la figura 80.

En cambio, los de T_4 (32,5 ng/ml) están más elevados que los del grupo general de hipotiroideos (24,8 ng/ml), con gran dispersión de valores entre 10 y 50 ng/ml, como se observa en la figura 81.

Las tasas medias de TSH son de 10,62 ng/ml., algo más altas que los del grupo general de hipotiroideos (9,60 ng/ml). La máxima incidencia está entre los 8 y 10 ng/ml, aunque se observa también una clara dispersión de valores (figura 82). La respuesta al TRH es superponible a la del grupo general de hipotiroideos, aunque parte de unos valores basales más altos, guardando una relación entre el valor basal y el punto máximo de 1:1,32, frente al 1:1,91 del grupo general de hipotiroideos.(Figura 83)

Los niveles medios de PBI-127, son de 2,14 mcgr/100 ml., en los 19 casos estudiados, con algun valor por encima de los normal, relacionado con contraste colecistografico, pero la gran mayoria comprendidos entre 0,2 y 3 mcgr/100 ml.

CUADRO 84

CUADRO RESUMEN DE HIPOTIROIDISMOS POST-CIRUGIA

PACIENTE NUMERO	EDAD	PESO KG	TALA CM	DIAGNOSTICO PRECIO	TIPO DE INTERVENCION	INTERVENCION	DESCRIPCION DE LA GAMMOGRAFIA	CAPACIDAD 2 HORAS (S)	ESTIMULO TSH	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	TSH BASAL (ng/ml)	TSH-15 MINUTOS	TSH-30 MINUTOS	TSH-60 MINUTOS	TSH-120 MINUTOS	ANTICUERPOS ANTIT3	TEST DE MURPHY	TBI	PBI-127 mcg/100 ml	ACUMIENTO	
10.01	M	51	150	BNM (MASHIMOT)	2m	HIT	100% de la glándula tiroidea, izquierda y derecha.	112	0.11	12	4.11	13.7	9.6	7.8	5.7					1.10	0.7	CC
10.02	M	52	62	BNM (ETANIA)	1a	HIT	zona captadora mitad superior izquierda y derecha.	29	15	0.60	55	10.2										
10.03	M	50	50	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.04	M	45	60	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.05	M	50	63	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.06	M	50	63	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.07	M	31	61	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.08	M	26	52	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.09	M	26	52	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.10	M	60	62	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.11	M	36	70	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.12	M	53	60	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.13	M	58	53	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.14	M	58	53	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.15	M	70	55	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.16	M	40	60	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.17	M	38	32	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.18	M	23	44	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.19	M	52	61	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.20	M	52	61	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.21	M	43	65	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.22	M	70	55	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.23	M	66	71	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.24	M	35	41	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.25	M	35	41	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.26	M	25	55	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.27	M	57	56	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.28	M	60	58	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.29	M	60	58	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.30	M	60	58	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.31	M	20	43	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.32	M	23	50	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.33	M	23	50	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.34	M	23	50	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.35	M	22	49	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.36	M	22	49	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.37	M	54	56	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.38	M	50	74	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.39	M	50	74	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.40	M	58	69	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.41	M	47	62	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.42	M	38	72	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.43	M	40	60	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										
10.44	M	35	61	BNM	2a	TST	zona captadora de 1.51 ca. base derecha.	3	6	0.60	55	10.2										

BNM = Bocio Multinodular
 BDM = Bocio Difuso Nodular
 BTD = Bocio Tostico Difuso
 HIT = Hiperplasia Tiroidea
 TST = Tiroidectomia Subtotal

BNM = Bocio Multinodular
 BDM = Bocio Difuso Nodular
 BTD = Bocio Tostico Difuso
 HIT = Hiperplasia Tiroidea
 TST = Tiroidectomia Subtotal

CUADRO 85

RESUMEN ESTADISTICO DE HIPOTIROIDISMOS POST-CIRUGIA

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD	VARIANZA
EDAD años	42	42,76	14,76	34,52	217,86
PESO kg.	37	60,89	9,73	15,98	94,67
TALLA c.m.	38	157,66	7,48	4,75	55,95
CAPTACION 2 HORAS (%)	37	6,65	6,58	98,96	43,30
CAPTACION 24 HORAS (%)	38	15,37	13,61	88,55	185,23
T-3 (ng/ml)	42	0,52	0,25	48,82	0,06
T-4 (ng/ml)	29	32,55	18,03	55,40	325,08
TSH (ng/ml)	41	10,62	5,94	55,97	35,28
TRH BASAL (ng/ml)	6	12,04	10,66	88,53	113,65
TRH 15 MINUTOS (ng/ml)	6	16,20	13,79	85,13	190,16
TRH 30 MINUTOS (ng/ml)	6	16,32	11,41	69,94	130,19
TRH 60 MINUTOS (ng/ml)	6	14,92	11,64	78,01	135,49
TRH 120 MINUTOS (ng/ml)	6	12,10	9,63	79,41	146,41
TIEMPO EVOLUCION (meses)	40	35,99	61,12	169,85	3735,65
PBI-127 (mcgr/100 ml)	19	2,14	1,09	51,20	1,19
ANTICUERPOS ANTITgb.	26	16+10-			

11.- HIPOTIROIDISMOS POR TRATAMIENTO CON ANTITIROIDEOS

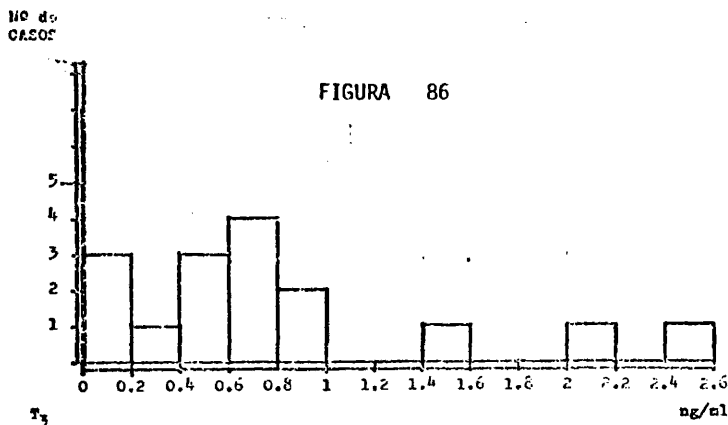
Los compuestos antitiroideos comienzan a introducirse en clínica en 1941, por ASTWOOD. En principio su éxito, se vió eclipsado por la elevada toxicidad de los primeros compuestos y por la introducción, casi simultánea de radioyodo en el arsenal terapéutico.

Actualmente, los nuevos agentes sintetizados, tienen mayor eficacia antitiroidea y menores efectos secundarios y se utilizan solos o acompañados de otros fármacos de interés, como los beta-bloqueantes, guanetidina, reserpina, diazepam, etc. en tratamiento exclusivamente médico o asociado a cirugía o radioyodo.

Tienen la ventaja de su efecto reversible, cesando generalmente la acción depresora al suprimir la medicación.

El inconveniente principal es su toxicidad y la mayor

frecuencia de recidivas, que pueden ser entre el 30 y 50% de los casos tratados durante más de un año, y además por su acción bociógena deben administrarse simultáneamente con hormona tiroidea o yodo.



Los actualmente utilizados derivan del imidazol y la pirimidina, que a su vez son derivados heterocíclicos de las tioamidas (ver gráfico 87).

En este grupo hemos estudiado once casos, de bocio toxico difuso y uno de bocio toxico multinodular. Diez son mujeres y dos varones, cuyas edades estan comprendidas entre los 20 y 73 años, con una media aritmetica de 42 años. Son individuos discretamente delgados y como dato anecdótico, apuntamos que cinco de ellos han nacido en Madrid.

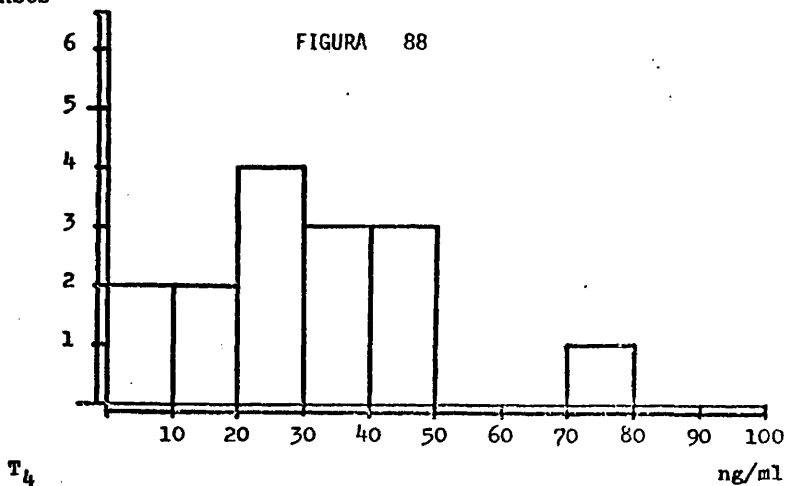
Clinicamente cursan con sintomatologia florida de tirotoxicosis 8 casos y los otros 4 con sintomatologia menos manifiesta.

En los estudios previos a la administracion de antitiroideos, se observa:

CARACTERISTICAS DE LOS ANTITIROIDEOS USADOS EN CLINICA					
PROPIEDADES	TIOURACILO	METILTIOURACILO	PROPILTIOURACILO	METIMAZOL	CARBIMAZOL
ACTIVIDAD QUIMICA (r.radioyodo)	1	2,0	0,8	100	100
ACTIVIDAD CLINICA (r.hipertiroid)	1	1,5	1,5	30 - 40	30-40
REACCIONES TOXICAS TOTALES (%)	12,5	13,8	3,3	7,1	1,9
AGRANULOCITOSIS (%)	10,8	0,5	0,4	0,1	0,8
DOSIS EQUIVALENTE	75,0	50,0	25,0	5,0	5,0
DOSIS DE ATAQUE (dia/gr = 3-6 seman)		0,15 a 0,30	0,15 a 0,25	0,02 a 0,03	0,02 a 0,03
DOSIS MANTENIMIENTO (dia/gr = 3-6 meses)		0,10 a 0,15	0,07 a 0,12	0,01 a 0,02	0,01 a 0,02
DOSIS CONSOLIDACION (hasta remision)		0,05 a 0,07	0,04 a 0,05	0,004 a 0,008	0,004 a 0,008

- Captacion de I-131 incrementada a las 2 y 24 horas, con descenso brusco a las 48 y 72 horas, debido al aumento de la actividad tiroidea por el yodo y a la aceleracion de su paso intratiroideo por metabolizacion rapida. No hay depresion de la misma tras el frenado con T_3 por existir disrregulacion central.
- Los niveles plasmáticos de T_3 y T_4 están claramente elevados en los casos de toxicosis clinica manifiesta y moderadamente altos los de T_3 con T_4 incluso normal en los moderados.
- La TSH está descendida, generalmente hasta valores indetectables, con una respuesta al TRH tipicamente plana.
- Gammagraficamente se observa bocio difuso de grados II y III en todos los casos, salvo en uno que muestra una imagen de bocio multinodular

Los antitiroideos utilizados son: en 9 casos carbimazol a dosis entre 15 y 30 mg/día, en un caso metil-tiouracilo a dosis



y T₄, guardan relacion estrecha con las obtenidas en el grupo general de hipotiroideos. El estudio gammagrafico demuestra que se mantiene la hiperplasia e incluso aumenta discretamente en relacion con la imagen obtenida antes de comenzar el tratamiento, salvo en dos casos, en que observamos una reduccion de volumen. La persistencia gammagrafica es un factor valorable para definir la reversibilidad del cuadro.

Interesa constatar la persistencia de analítica hipotiroidea en un caso tras suprimir la medicación durante cuatro meses, tiempo totalmente suficiente para el cese del efecto de la medicacion. Se trata de un enfermo de BASSEDOW definido clinica y analiticamente de dos años de evolucion con anticuerpos anti-tiroglobulina positivos, que ha sido tratado con metiltiouracilo a dosis que, segun el momento, han oscilado entre 150 y 300 mg/dia, acompañado de propranolol (de 40 a 120 mg/dia), diazepam (10 mg/dia) complejo B y synadrin 60. Evolucion a hipotiroideo obteniendo los siguientes valores:

	2H	24 H	Basal	15'	30'	60'	120'
Captacion	6%	18%					
T ₃			0,48				
T ₄			29,00				
TSH y tras TRH			8,40	22,1	17	9,2	8,7

Gammagraficamente se observa una involucion glandular clara, lo que indica, junto con la persistencia del cuadro de insuficiencia durante cuatro meses la implantacion definitiva del hipotiroidismo por tratamiento con antitiroideos, quizás, con asociacion de algun factor autoinmune por la posible existencia de reaccion alérgica hacia alguno de los fármacos administrados. No es descartable la posible existencia al final del tratamiento y de una manera simultanea, de una tiroiditis subaguda viral que fuera la responsa-

ble de la instauracion del cuadro hipofuncional.

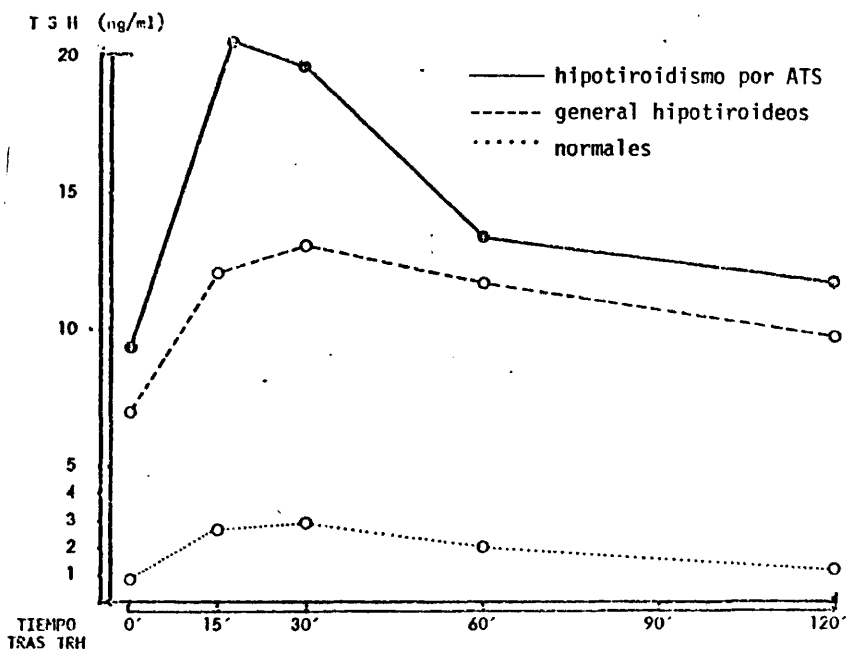


FIGURA 90

En el otro caso, en que observamos reduccion del volumen que ha sido tratado exclusivamente con carbimazol a una dosis de 40 mg/día, no tenemos constancia analitica posterior que nos oriente sobre su evolucion hacia la formacion definitiva del cuadro hipotiroidico o a su recuperacion o normalizacion posterior.

Introducimos tambien, en este grupo, un caso de hipotiroidismo tras la administracion de yodo en gotas.

Se trata de una mujer de 25 años, que toma solucion de lugol (Yodo 5 gr., Yoduro potasico 10 gr. Agua destilada 100 cc.) al 10%, XX gotas al dia (30 mg/yodo) durante 3 meses, con objeto

de controlar un bocio simple grado II carencial de compensacion. Evolucionó de la siguiente manera:

	Capt.2H	Capt.24H	T ₃	T ₄	TSH
Antes de tratamiento	16%	49%	1,54	59	1,05
Una semana después del tratamiento			2,00	32	8,20
A los 3 meses	12%	45%	1,40	78	0,95
A los 6 meses	27%	28%	0,50	26	7,10

Se observa por tanto una recuperacion funcional del cuadro hormonal a los 3 meses de suprimir el tratamiento, tras un bache hipofuncional detectado inmediatamente despues de suprimida la medicacion, para volver hacia valores claramente deprimidos en el control realizado a los 6 meses sin tratamiento interferente alguno.

Paradójicamente, siendo un elemento indispensable en la biosintesis tiroidea, la dosis elevadas de yoduros, producen un efecto inhibitor sobre la misma, que se conoce como "efecto de WOLF-CHAIKOFF", con depresion funcional que va desapareciendo poco a poco caso de continuarse el tratamiento, como si fuera un fenomeno de adaptacion o "escape" .

En el hipertiroideo, la administracion de yoduros vá seguida de un rápido descenso de las tasas hormonales plasmaticas que puede apreciarse incluso a las 24 horas, por elevacion de la TSH y descenso de la T₃, para ser máxima a las dos semanas aproximadamente, observando por entonces una reduccion del volumen glandular junto a disminucion de la vascularizacion, si el tratamiento continua el cuadro recupera su actividad inicial e incluso aumenta.

Su accion antitiroidea se debe a que inhibe la proteoli-

sis de la Tgb, impidiendo por tanto la liberacion de hormona almacenada.

En el caso estudiado por nosotros, la primera depresion hormonal se explica claramente por el efecto WOLFF-CHAIKOFF y la normalizacion posterior al suspender el tratamiento. Lo verdaderamente extraño es la nueva depresion funcional dos meses después.

Esta demostrada la interaccion del yoduro con otros farmacos, que activan la bociogénesis e inducen a hipotiroidismo, como las fenazonas, litio, sulfamidas, en especial el sulfixazol, los derivados de la anilina, como el acido p-aminobenzoico, acido p-amino-salicilico, sulfonamidas, y tambien los fenoles polihidricos, como el resorcinol, fluoroglucinol. Quizás pueda explicarse por una asociacion con cualquiera de estas sustancias o bien incluso por la administracion simultanea de alimentos ricos en goitrina (L-5-vinil-2-tidoxazolidona), como las navizas y semillas de las crucíferas. Estas plantas o semillas al ser trituradas liberan mirrosina, que es un enzima que actua sobre el glucosido pro-goitrina liberando goitrina, la cual tiene un efecto inhibidor de la biosintesis y consecutivamente bociógeno.

Pudiera explicarse este "bache" hipofuncional que parece definitivo, por una potenciacion de alguna de estas sustancias por el yoduro, o tambien, como se ha supuesto en el caso de los antitiroideos de sintesis, por una inflamacion subaguda asociada o una destruccion autoinmune.

En este caso, observamos tambien la disociacion entre la T_3 y T_4 , en relacion con la TSH, con una correlacion más estrecha entre la T_4 y TSH que entre la T_3 y TSH.

CUADRO RESUMEN DE HIPOTIROIDISMOS POST ATS

PACIENTE NUMERO	SEXO	EDAD AÑOS	PESO kg	TALLA cm	NACIMIENTO	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	TSH BASAL (ng/ml)	TRH 15 MINUTOS (ng/ml)	TRH 30 MINUTOS (ng/ml)	TRH 60 MINUTOS (ng/ml)	TRH 120 MINUTOS (ng/ml)	ANTICUERPOS ANTITgB	CAPTACION BASAL 2 HORAS	CAPTACION BASAL 24 HORAS	FRENAO 2 HORAS (%)	FRENAO 24 HORAS (%)	GAMAGRAFIA	TRATAMIENTO
11.01	H	53	45	152	10	2,48	39	9,7						71	84			B.D.(I) B.M.(I) B.D.(I)* B.D.(I) NORMAL B.D.(I) B.D.(I) B.D.(II) REDUCIDO**	NEODROFREN 3/24h 3 meses. MANIDON 1/24 8 dias
11.02	H	56	53	162	LU	0,50	22	6,9											
11.03	H	47	70	160		0,48	29	8,4	22,1	17,0	9,2	8,7	+						
11.04	V	57	59	175	CA	0,12	6	24,6						14	22				
11.05	H	31	62	158	BA	0,60	21	14,9					+						
11.06	V	21			M	0,10	7	27,5					+						
11.07	H	20	49	160	M	0,80	42	3,1					-						
11.08	H	46				0,78	46	2,9	9,5	11,3	10,1	6,0		48	58	27	43		
11.09	H	20	49	160	10	0,22	12	16,8	26,0	30,2	20,4	20,0							
11.10	H	73	63	148	J	0,76	30	5,9						10	21				
11.11	H	22	46	152	M	0,60	17	11,3						31	38				
11.12	H	58	49	158	M	0,80	49	1,7						28	54				

CUADRO 92

RESUMEN ESTADISTICO DE HIPOTIROIDEOS POST ATS

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD	VARIANZA
EDAD (en años)	12	42,00	18,41	43,84	338,93
PESO Kg.	10	54,50	8,46	15,53	71,57
TALLAcm.	10	158,50	7,35	4,64	54,02
CAPTACION 2 HORAS (%)	6	33,83	22,72	67,15	516,20
CAPTACION 24 HORAS (%)	6	46,17	24,15	52,32	583,22
T-3 (ng/ml)	12	0,69	0,62	90,32	0,38
T-4 (ng/ml)	12	26,67	14,93	56,00	222,90
TSH (ng/ml)	12	11,14	8,38	75,25	70,22
TRH BASAL (ng/ml)	3	9,37	7,0	74,74	49,00
TRH 15 MINUTOS (ng/ml)	3	19,20	8,62	44,92	74,30
TRH 30 MINUTOS (ng/ml)	3	19,50	9,69	49,72	93,90
TRH 60 MINUTOS (ng/ml)	3	13,23	6,22	47,02	38,69
TRH 120 MINUTOS (ng/ml)	3	11,57	7,43	64,21	55,20

12.- HIPOTIROIDISMO SUBSIGUIENTE A TRATAMIENTO CON CIRUGIA
Y RADIOYODO, POR CARCINOMA DE TIROIDES.

Comenzamos este grupo con el estudio de 100 pacientes portadores de bocio multi y mononodulares, a los que se ha realizado una intervencion quirurgica, por existir indicios de malignizacion. Se trata de 78 mujeres y 22 hombres, con edades comprendidas entre los 10 y 82 años (334), en los que se obtienen los siguientes resultados histopatologicos, que exponemos siguiendo la clasificacion de WOOLMER (figuras 93,94 y 95)

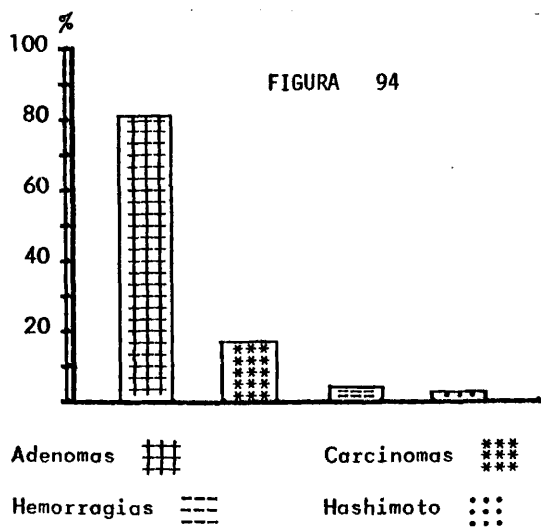
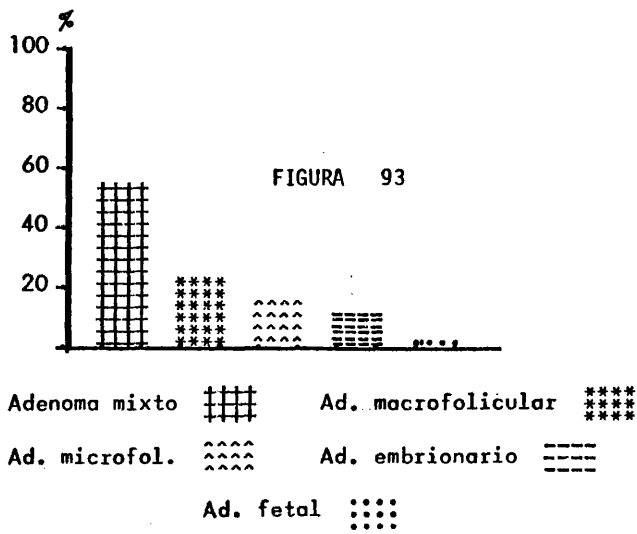
Adenomas		81
Embrionarios	9	
Fetal	1	
Microfolicular	14	
Macrofolicular	20	
Mixtos	35	

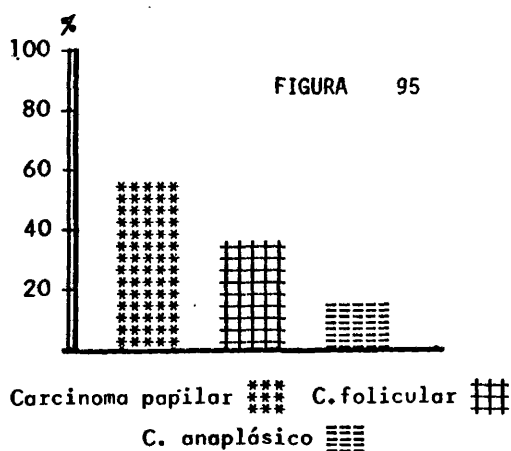
Cistoadenoma papilar		2
Carcinomas		15
Papilar	8	
Folicular	5	
Solidos	0	
Anaplasico	2	
Hashimoto		1
Hemorragias organizadas		3

Antes de llegar a la cirugía, en este grupo de pacientes se realizó la siguiente sistemática de exploración:

- Anamnesis y exploración clínica en la que destaca la palpación del cuello.
- Captación de I-131
- PBI y BEI-131
- Test de MURPHY y TBI
- T₃ y TSH por RIA
- Anticuerpos antitiroglobulina por RIA
- Gammagrafía, que nos informa sobre el carácter normo, hiper o hipocaptante (templado, frío o caliente) de los nodulos, así como la buena o mala delimitación de los margenes, dejando translucir infiltración intra o periglandular. Puede demostrar también, la existencia de captación extratiroidea en cadenas laterocervicales, sistema osteoarticular, pulmon, etc.
- A continuación y con vistas, fundamentalmente, terapéuticas, pero con un objetivo diagnóstico también, se realiza exéresis quirúrgica y posterior estudio histopatológico.

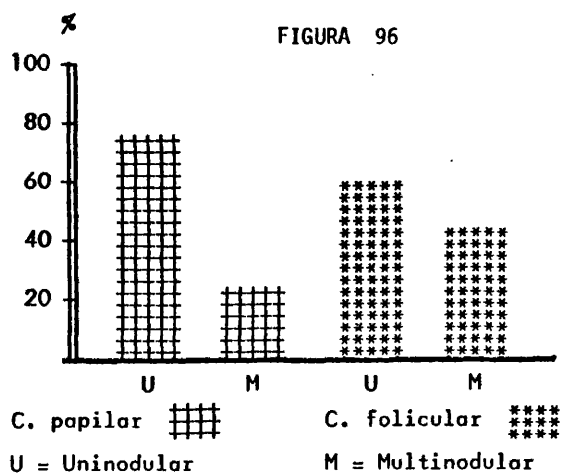
Obtuvimos los siguientes resultados:





A.- Carcinoma papilar. Se presentó en 8 pacientes. Representa el 53,31% de todos los carcinomas, con una edad media de presentación de 37 años.(Figura 95 y 98)

Seis se presentaron en nódulo único y dos en bocio multinodular.(fig. 96)



Cinco eran mujeres y tres hombres.

Se palparon adenopatias cervicales en 5 casos, lo que representa el 62,5%.

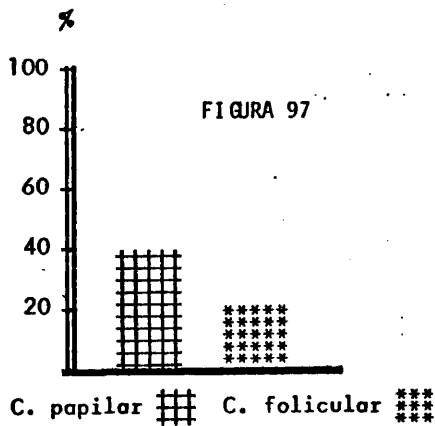
Refieren antecedentes de irradiacion en cuello, por diversas causas, tres casos, lo que representa el 37,5%.

Las manifestaciones clinicas y las molestias locales eran muy escasas. En uno de ellos, la imagen gammagrafica estaba muy poco alterada, con una discreta hipofijacion en el polo superior del hemitiroides derecho. Fue intervenido por presentar adenopatias cervicales con biopsia positiva.

B.- Carcinoma folicular. Se presentó en cinco casos, lo que representa una 33,33% de todos los carcinomas, con una edad media de 49,1 años (fig.98). Tres eran mujeres y dos hombres. Aparece en bocio multinodular cronico en dos ocasiones y como nodule unico en tres (fig.96). No se palparon adenopatias cervicales, pero si se detectaron metastasis a distancia en dos ocasiones, en un paciente a nivel sacroiliaco derecho y en columna lumbar y en otro en mango esternal y costillas. En ningun caso se vieron metastasis pulmonares.

C.- Carcinoma anaplásico. Tenemos recogidos dos casos. Ambos asentaron sobre bocio multinodular cronico, con crecimiento rapido en los ultimos meses, e invasion de estructuras vecinas, con paralisis de cuerdas vocales, dificultad respiratoria intensa y presencia de adenopatias cervicales.

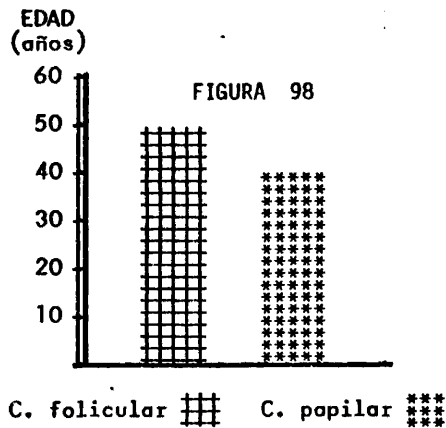
Llegamos a las siguientes conclusiones:



a.- en el 15% de los seleccionados se confirmó la sospecha de carcinoma de tiroides.

b.- como criterios clinicos de interés para intentar hacer un diagnostico "a priori", encontramos lo siguiente:

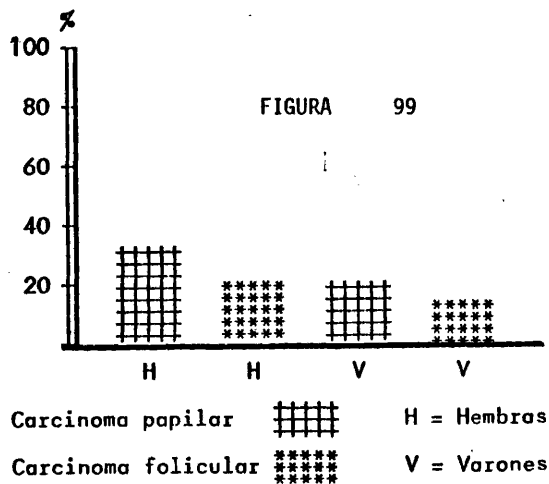
- antecedentes de irradiacion en region cervical.
- nodule o nodulos de crecimiento rápido.
- consistencia muy dura a la palpacion
- manifestaciones clinicas, como adherencias, paralisis de cuerdas vocales, se presentan siempre en casos avanzados



c.- la mayor frecuencia de carcinomas, se encuentran en individuos jovenes, una vez que la mayor incidencia de patologia nodular, se presenta en personas mayores de 40 años y la edad media de carcinoma papilar, que representa el 53% de los carcinomas, es de 37 años. (fig 98).

d.- Setenta y ocho de los casos eran mujeres y veintidos hombres, con una proporcion aproximada de 5 : 1. La incidencia de carcinomas es igualmente mayor en mujeres, pero con una proporcion, evidentemente, menor 2,5 : 1.

d.- Hay por tanto una mayor incidencia de carcinomas en hombres portadores de bocio que en mujeres con idéntica afección. (Figura 99)



e.- El carcinoma más frecuente es el papilar que representa el 53,1% frente al folicular que es el 33,33% y en proporción mucho menores el sólido y anaplásico.

f.- El grado de malignidad crece con la edad. Los anaplásicos se encuentran en edades muy avanzadas.

g.- Es más frecuente en nódulos solitarios, que en bocios multinodulares, 60% frente a 40% respectivamente. (fig.96)

En resumen, puede decirse que en individuos jóvenes portadores de bocio mononodular con imagen gammagrafica fria y mala definición de bordes, y con antecedentes de irradiación cervical, crecimiento rápido del nódulo y consistencia dura a la palpación, son en principio sospechosos de sustrato histológico carcinomato-

so más si son hombres.

Una vez sentado el diagnóstico de carcinoma de tiroides, la pauta que seguimos en el Servicio del Hospital, es la siguiente: la cirugía siempre ha de ser lo más radical posible, con resección de ganglios de cadenas yugulares para estudio histológico y por supuesto con fines terapéuticos, con objeto de prevenir la invasión, crecimiento y diseminación posterior.

Por otro lado con la tiroidectomía eliminamos el competidor principal para que capten yodo las posibles metástasis facilitando por tanto el tratamiento con radioyodo.

El tratamiento con radioyodo (335) tiene como finalidad el erradicar restos foliculares que siempre quedan en el lecho quirúrgico, para evitar recidivas locales, que son frecuentes por el multicentrismo del carcinoma de tiroides, y para destruir las metástasis regionales o a distancia que capten radioyodo, que según FITZERALD son todos los foliculares y el 50% aproximadamente de los papilares.

En este trabajo (335), seleccionamos 46 pacientes de carcinoma de tiroides. Treinta y cuatro eran mujeres y doce hombres, lo que representa un porcentaje de 74% y 26% respectivamente. Las edades están comprendidas entre 9 y 78 años.

Histológicamente 24 de ellos son papilares o mixtos (52,1%) y todos tienen restos foliculares "in situ" que captan radioyodo. Cuatro de ellos, presentan metástasis captadoras en cadenas laterales del cuello y dos metástasis óseas. (Cuadro 103)

Otros 16 son foliculares lo que representa el 34,7%. Dos de ellos tienen metástasis en cadenas letarocervicales, seis presentan

metástasis óseas y dos en pulmón. (Cuadro 104)

Los 16 casos tienen restos "in situ" post-cirugía.

Tres de células de HÜRTHLE que representan el 6,5% de la totalidad. Todos tienen metástasis en cadenas laterocervicales, que eran silentes al principio y que se hacen captadoras en el segundo y tercer control. (Cuadro 105)

Un carcinoma sólido, con restos foliculares, en el lecho quirúrgico, y que posteriormente ha desarrollado metástasis pulmonares.

Otros dos son anaplásicos, con captación en región tiroidea, junto con amplias zonas frías y múltiples metástasis a distancia. Ambos casos, fueron inoperables por su adherencia a tejidos vecinos.

Tras la ablación quirúrgica y antes de administrar la dosis terapéutica de radioyodo seguimos la siguiente sistemática:

- rastreo óseo con difosfonato o pirofosfato de Tc-99m
- rastreo con dosis trazadora de 3 mCi de I-131
- dosificación por RIA de T₃, T₄ y TSH y AATgb.
- serie metastásica radiológica,
- bioanalítica

Con todo ello, despistamos la existencia de metástasis captadoras y no captadoras, la persistencia folicular en el lecho quirúrgico, que según nuestra experiencia se da en el 100% de los casos, y el grado de inducción a mixedema por la intervención quirúrgica.

A continuacion, administramos la dosis terapéutica para la que seguimos la siguiente sistemática:

a.- depleccion de yoduros con ácido etacrínico, que tiene como objeto, incrementar el porcentaje de fijacion del I-131 en el tiroides, disminuyendo así la dosis total administrada y por tanto la irradiacion extratiroidea sin alterar el numero de rads en las zonas a destruir.

b.- la dosis terapéutica que se administra en la primera ocasión oscila entre 30 y 150 mCi.

c.- a partir de las 48 horas de la dosis administramos 10 mg cada 8 horas de carbimazol, durante 8 ó 10 dias,

d.- el paciente permanece hospitalizado y aislado hasta que la dosis decrece a una actividad menor de 15 mCi.

e.- dosificacion por RIA de los niveles de T_3 , T_4 y TSH, para estudiar comparativamente, los valores con los obtenidos antes de la administracion de la dosis y posteriores a la intervencion quirurgica.

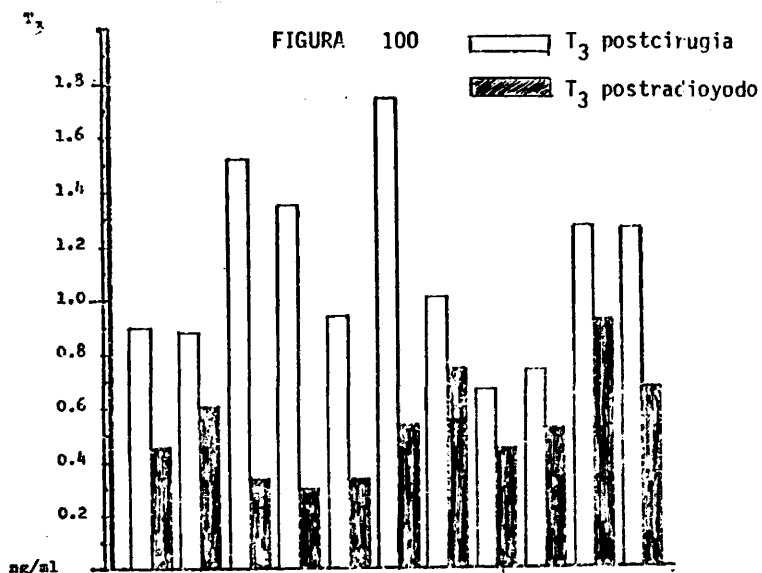
f.- se comienza hormonoterapia de suplencia a dosis subtoxicas

g.- revisiones trimestrales, previa supresion durante 15 dias de la opoterapia, comprobando en cada caso la induccion a mixedema, con dosificaciones hormonales, y realizando también rastreos de todo el cuerpo con I-131, difosfonato de Tc-99m, serie metastásica radiológica y bioanalítica.

h.- cuando se observa restos o metástasis no captadoras

e inextirpables quirurgicamente, se aconseja radiacion externa con cobaltoterapia.

La tiroidectomia quirurgica, como primer paso, como ya se ha indicado, libera la secrecion de TSH incrementandose como consecuencia la captacion del radioyodo en los restos tiroideos y en las metástasis foliculares, eliminandose por tanto el competidor principal y aumentando la avidez por el radioyodo de las metastasis.



La depleccion de yoduros con ácido etacrínico, consigue segun nuestra experiencia, y la de BARAKAT, INGBAR, HAMBURGER y GOSLING, incrementos de la captacion de hasta un 20%.

Los antitiroideos de síntesis, los administramos para prolongar la vida biológica intrafolicular del radioyodo, con lo que se aumenta, como ya ha quedado mencionado, la dosis tumor con menor irradiación del resto.

Preferimos la administración secuencial de dosis con objeto de eliminar primero las zonas más captadoras y conseguir con las siguientes destruir las que en principio se encontraban parcial o totalmente anuladas.

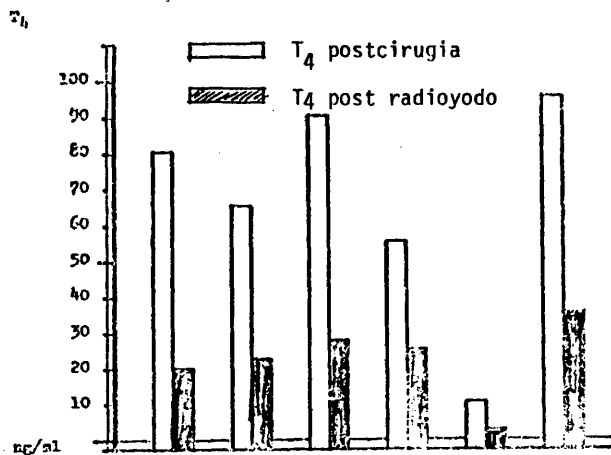


FIGURA 101

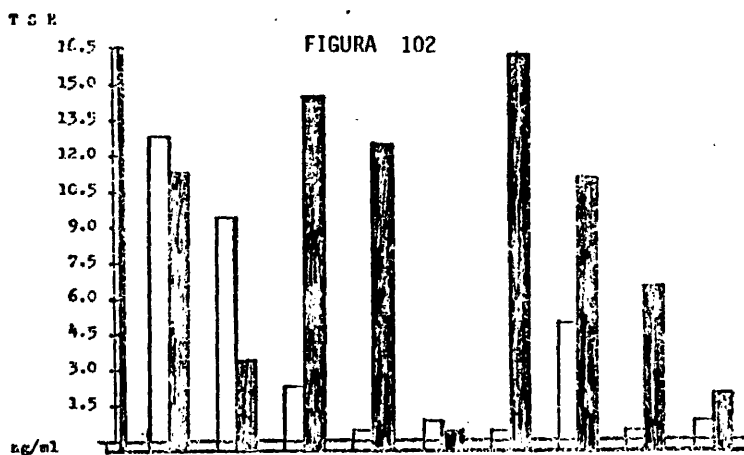
Hemos observado las siguientes complicaciones, que siempre fueron pasajeras y con una frecuencia francamente escasa:

- Depresión de la médula ósea, ya que la irradiación de la misma aumenta por la dosis elevada, la escasa captación de las metástasis y fundamentalmente cuando la eliminación renal está disminuida por una insuficiencia renal concomitante, lo que hay que prever a la hora de decidir la dosis a administrar.

Se produce desde las primeras horas una linfopenia que puede tardar en normalizarse de dos a tres meses. A continuacion aparece leucopenia y posteriormente anemia y plaquetopenia. Un dato caracteristico de esta depresion medular es su recuperacion rápida al administrar hormona tiroidea.

Una forma de evitar esta depresion medular es administrar dosis lo más reducidas posible y mejor fraccionadas, manteniendo un intervalo de tres meses entre dosis, con recuento de leucocitos e incluso esperar dos o tres semanas después de los estudios radiológicos.

- Inflamacion local, es rara, comenzando en las primeras horas, cursa con inflamacion dolorosa del cuello y dificultad respiratoria. Responde muy bien a la terapia con antiinflamatorios, corticosteroides y antihistaminicos, que nosotros administramos preventivamente en los casos sospechosos.



□ TSH postcirugia ▨ TSH postradioyodo
torios, corticosteroides y antihistaminicos, que nosotros administramos preventivamente en los casos sospechosos.

- Inflamacion de las glandulas salivares, que puede suceder en las primeras horas, notando el paciente un sabor metálico especial y sequedad de boca, siempre es reversible.

- En los pacientes con retencion urinaria por adenoma de prostata, cistocele, etc. puede producirse una cistitis con hematuria, que cede rapidamente y que se previene sondando a los pacientes sospechosos.

Reseñamos a continuacion los niveles hormonales de trece pacientes después de la intervencion quirurgica y tras la administracion de la dosis terapeutica de radioyodo.(Cuadros 107,108)

Para valorar correctamente los resultados, hay que tener en cuenta que la cirugia no ha sido radical en tres casos, por diferentes causas, y que todas las determinaciones se han realizado en el postoperatorio, sin dar tiempo a la instauracion definitiva del hipotiroidismo, ya que en todos ellos, era urgente completar el tratamiento, con la dosis terapeutica de I-131. Ambas cosas condicionan los valores obtenidos.

La T_3 y T_4 (ver figs.100,101) están ya descendidas tras la cirugia si se compara con el grupo control de normales (T_3 de 1,16 ng/ml frente a 1,49 ng/ml, y T_4 66,71 ng/ml frente a 90,43 ng/ml), pero están todavía por encima de los mínimos normales.

Tras la dosis terapéutica, se observa un claro descenso de los mismos, obteniendo una media aritmetica para la T_3 de 0,50 ng/ml y para la T_4 de 27,50 ng/ml.

El PBI-127 obtenido después de la cirugia y antes de la dosis de radioyodo es de 5,83 mcgr/100 ml. Y la media aritmética de la TSH (fig. 102) está ya discretamente elevada (2,9

ng/ml) tras la cirugía para incrementarse claramente hasta 8,15 ng/ml después de la dosis terapéutica de I-131.

El PBI-127 se ha determinado solamente tras la intervención, obteniendo unos valores totalmente normales.

El test de HAMOLSKY modificado (TBI) se ha realizado en dos casos, después de la intervención quirúrgica y en ambos se obtienen valores normales. Por el test de MURPHY se han determinado las tasas de hormonas circulantes en tres casos, también después de la intervención y antes de la dosis de radioyodo, obteniendo valores deprimidos en un caso.

La respuesta al test de TRH es, tras la intervención quirúrgica, patológica. En un caso, partiendo de valores altos llega a una tasa de 6,9 a los 30 minutos, expresado en ng/ml y en otro, partiendo de una TSH de 0,39 ng/ml. llega a 6,3 ng/ml. a los 15 minutos.

Llama la atención la obtención de una TSH deprimida en dos casos, coincidiendo en ambos con unas tasas de T_3 y T_4 deprimidas. Esta ausencia de incremento de la TSH persiste reiteradamente en nuevas determinaciones, por supuesto, realizadas siempre después de suprimir la hormonoterapia de suplencia.

Es presumible, una insuficiencia central asociada, por agotamiento después de una fase de hiperactividad.

Teóricamente, en estos casos, podría reducirse la dosis de hormona de suplencia a la exclusivamente necesaria para mantener el eutiroidismo, eliminando al paciente las molestias que una dosis tóxica pudiera acarrearle. No obstante, parece un poco arries-

gado ya que puede sobrevenir un nuevo incremento de la secrecion de TSH, con consecuencias quizás importantes en cuanto a una posible recidiva de su neoformacion.

Referente a los anticuerpos antitiroglobulina, se ha observado después de la cirugía dos casos positivos y un tercero negativo y después del radioyodo tres positivos y cuatro negativos.

En un caso y con objeto de valorar las modificaciones que sufren la T_3 , T_4 y TSH tras la administracion de la dosis terapeutica, se han dosificado antes de la administracion, a las 24 horas de la dosis y a los 4, 5, 7 dias de la misma, los niveles de T_3 , T_4 y TSH y la respuesta de esta ultima a la TRH. Hemos obtenido los siguientes resultados.

	ANTES	1 DIA	4 DIAS	5 DIAS	7 DIAS	8 DIAS
T_3	1,30	0,89	0,91	0,27	0,55	
T_4	76	35	36	52	38	
TSH	1,99	2,09	6,50	4,90	6,50	10,50
TRH 30'	3,40	6,20	9,09	4,23	5,00	14,30

La T_3 y la T_4 se deprimen a las 24 horas de la dosis, obteniendo algun valor algo discordante como la T_4 al quinto dia que coincide con una depresion más acusada que la T_3 .

La TSH ya es patologica antes de la dosis y a partir de las 24 horas la respuesta al TRH es tambien significativamente alta.

CUADRO 103

RESUMEN DE HIPOTIROIDEOS POR CARCINOMA PAPILAR
TRATADOS CON CIRUGIA Y RADIOYODO

CASO NUMERO	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	HISTOPATOLOGIA	DOSIS INICIAL mCi	RECIDI VAS			2ª DOSIS	RECIDI VAS			3ª DOSIS:	DOSIS TOTAL	ATS POS TERIOR			DEPLEC CION I+				
						Local	hipotiroid adenopatía	metast.oseo		Local	hipotiroid adenopatía	metast.oseo			todos	1 dosis	2 dosis	3 dosis	todos	1 dosis	2 dosis	3 dosis
1	H	27	PAP	39	X	X			28					67	X							
2	H	20	PAP	30	X	X			20					50		X						X
3	V	53	PAP	22	X	X			30					52	X							
4	H	31	PAP	54	X	X			91					145	X							X
5	H	62	PAP	30	X				21	X	X		40	91	X							
6	H	41	PAP	40		X								40								
7	H	57	PAP	60	X	X			20					80	X							X
8	H	64	PAP	30		X	X		30					60		X						
9	H	42	PAP	40	X	X								40	X							
10	H	57	PAP	50	X	X			30					80	X							X
11	H	9	PAP	25	X	X								25	X							
12	V	47	PAP	40	X	X	X		50					90	X							X
13	H	37	PAP	35		X								35								
14	V	22	PAP	30			X		80					120	X							X
15	H	46	PAP	30	X	X			40					70								X
16	V	36	PAP	30		X								30	X							X
17	H	30	PAP	40			X		90	X	X		100	230	X	X						X
18	V	37	PAP	29		X								29								
19	V	34	PAP	30		X								30								X
20	H	50	PAP	50	X		X	100		X	X		150	300	X	X						X
21	H	32	PAP	29		X								39								
22	H	42	PAP	35	X	X			40					75	X							X
23	H	40	PAP	33		X								33	X							X
24	H	46	PAP	60	X		X	120		X				180	X							X

CUADRO 104

RESUMEN DE HIPOTIROIDEOS POR CARCINOMA FOLICULAR TRATADOS
CON CIRUGIA Y RADIOYODO

CASO NUMERO	SEXO	HISTOPATOLOGIA	EDAD DIAGNOSTICO	DOSIS INICIAL mCi		Recidiva o persist				2a DOSIS mCi.	Recidiva o persist				3a DOSIS mCi	ATS posterior			Deplec. yoduros		DOSIS TOTAL mCi,		
				local	hipotiroidismo	adenopatía	metastasis osea	metast. pulmonar	local		hipotiroidismo	adenopatías	metastasis osea	metast. pulmonar		ATS posterior	todos	1a. dosis	2a. dosis	3a. dosis		todos	1a dosis
1	H	FOL	32	30	X	X				60	X				180	X							90
2	H	FOL	43	35	X	X				40	X				155		X			X	X	X	80
3	H	FOL	48	20	X					20	X				80	X							40
4	V	FOL	56	40	X	X				35					75	X			X				
5	V	FOL	60	50		X									50	X			X				
6	H	FOL	42	51		X									51								
7	H	FOL	40	19	X	X				30					49		X						
8	H	FOL	54	21	X	X				41					62		X		X				
9	V	FOL	50	120	X		X	X		50		X	X		270							X	100
10	H	FOL	15	30	X	X				45	X				113	X	X					X	38
11	V	FOL	14	60	X		X			84		X			144		X					X	
12	V	FOL	54	88	X		X	X	X	73			X	X	538			X				X	162
13	H	FOL	41	30	X		X			100		X			130	X						X	
14	H	FOL	45	40		X	X			70					110	X				X			
15	H	FOL	46	40		X	X			110					150	X				X			
16	V	FOL	60	65		X	X			150					215	X				X			

CUADRO 105

RESUMEN DE HIPOTIROIDEOS POR CARCINOMA DE HURTHLE,
SOLIDOS Y ANAPLASICOS

CASO NUMERO	SEXO	EDAD DIAGNOSTICO	HISTOPATOLOGIA	DOSIS INICIAL	RECIDI- VAS			2ª DOSIS mCi	RECIDI- VAS			3ª DOSIS mCi	DOSIS TOTAL mCi	DEPLECCION YODUROS			
					recid.local	hipotiroid	adenopatía		metast.osea	Local	hipotiroid			adenopatía	ATS POST.	1ªdosis	2ªdosis
1	H	72	HURT	30	X	X		21	X	X	160	211	X			X	X
2	H	50	HURT	50	X		X	100			120	270	X			X	
3	H	19	HURT	45	X	X		30	X	X	80	155	X	X	X		
4	H	57	SOL.	20	X			20	X		80	120					
5	H	78	ANAP	80	X		X	DEF				80		X	X		
6	H	75	ANAP	75	X		X	DEF				75	X	X	X		

CUADRO 106

TIEMPO DE EVOLUCION DE LOS CARCINOMAS TRATADOS CON CIRU-
GIA Y RADIOYODO

TIPO HISTOPATO- LOGICO	NUMERO DE CASOS	EDAD MEDIA DESDE EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO.	VARONES	HEMBRAS	TIEMPO MEDIO DE EVOLUCION	FALLECIDOS
PAPILAR	24	40,08	6	18	6,7 años	
FOLICULAR	16	43,75	6	10	4,0 años	2
HURTLE	3	47,00		3	3,0 años	
SOLIDO	1	57,00		1	7,0 años	1
ANAPLASICO	2	76,50		2	4,0 meses	2

CUADRO 108

RESUMEN DE HIPOTIROIDEOS POR CARCINOMA DE TIROIDES
TRATADOS CON CIRUGIA Y RADIOYODO

	NUMERO DE CASOS	EXPLORACIONES	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD (%)	VARIANZA
DESPUES DE CIRUGIA.	9	T-3	1,16	0,37	31,85	0,14
	7	T-4	66,71	28,51	42,73	812,82
	8	TSH	2,90	4,27	147,52	18,23
	6	PBI-127	5,83	0,98	16,75	0,96
DESPUES DE CIRUGIA Y RADIOYODO.	12	T-3	0,50	0,21	42,41	0,04
	10	T-4	27,50	8,20	29,15	64,32
	12	TSH	8,15	5,47	67,14	29,92
	3	PBI-127	4,90	1,65	33,72	2,72

13.- HIPOTIROIDISMOS EN ECTOPIAS TIROIDEAS

Este grupo está integrado por 12 mujeres y un varón. La edad, en el momento del estudio, oscila entre los 13 y 60 años, con una media de 30,92 años.

El peso y la talla están equilibrados. No hay obesos, pero en la serie se encuentran dos enanos, uno de ellos de 133 cm. de altura y otro, el único varón de la serie, de 143 cm. En general, la talla es motivo de preocupación, siendo la causa principal por la que deciden consultar la familia de los niños y adolescentes con ectopia tiroidea.

En el grupo hay 8 mujeres solteras y de las 4 casadas, 3 tienen hijos, una de ellas hasta tres. Refieren varios episodios de aborto. La piel es fina, fría, seca, que se descama que junto a la talla baja y aspecto infantil, son los síntomas clínicos dominantes.

No hay reducción de la capacidad vital ni intelectual.

El caso 13.5 ha sido tratado desde niña con extractos de tiroides y presenta, con cierta frecuencia, crisis epilépticas. Desconocemos una posible relación entre ambas afecciones.

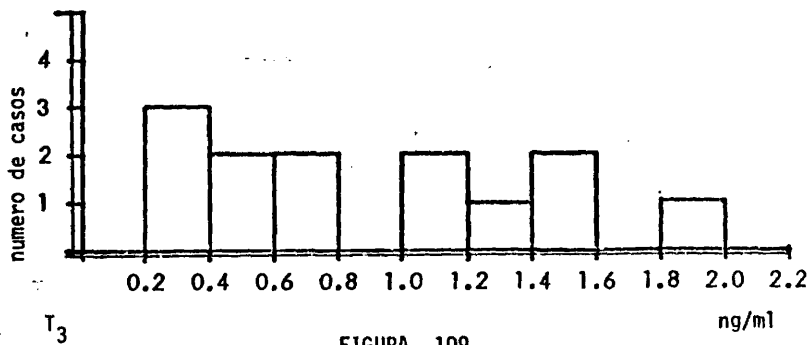


FIGURA 109

Los niveles medios de T_3 y T_4 son más elevados que la media aritmetica encontrada en el grupo general. El valor medio de T_3 es de 0,81, el de la T_4 de 36,82 ng/ml y los de la TSH son de 8,10 ng/ml, con un incremento sobre el valor medio del grupo de normales de 1:9,11, frente a 1 : 1,84 de la T_3 y a 1 : 2,46 de la T_4 . Es por tanto el parámetro más sensible para medir el grado de disfuncion tiroidea.(Figuras 109, 110)

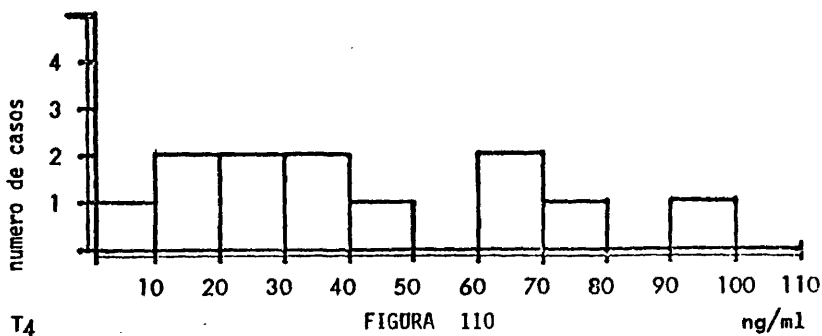


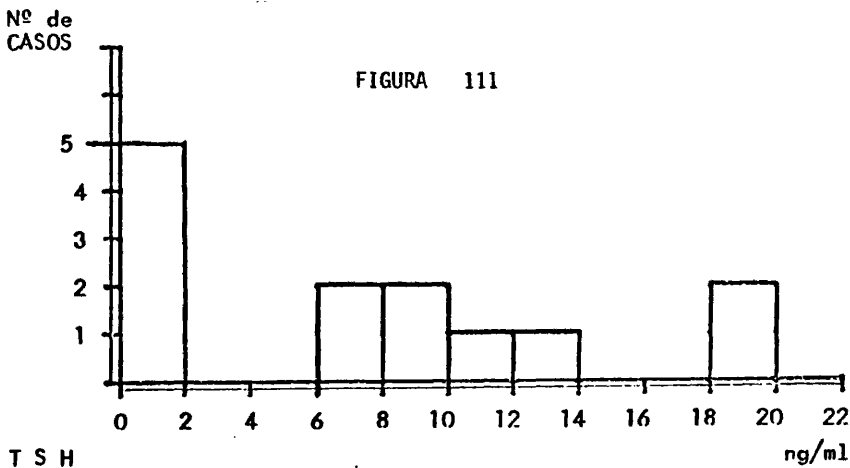
FIGURA 110

En todos los casos, las determinaciones se han realizado tras dos meses como mínimo sin medicacion de suplencia.

Encontramos tres casos de hormonemia periférica prácticamente normal, que coinciden con una captación de I-131 también normal, y un TSH bastante equilibrado, pero con una respuesta exagerada al TRH. (pacientes 13.6, 13.10, y 13.12). Un cuarto caso (13.8) con una T_3 de 1,04 ng/ml y una TSH basal de 6,2 ng/ml. está también entre las hipofunciones moderadas. (figuras 111,112)

Gammagraficamente, estos cuatro casos, se diferencian del resto en que tienen una zona aceptadora de radioyodo, relativamente grande, por encima de 2 x 2 cm. de diámetros transversal y longitudinal.

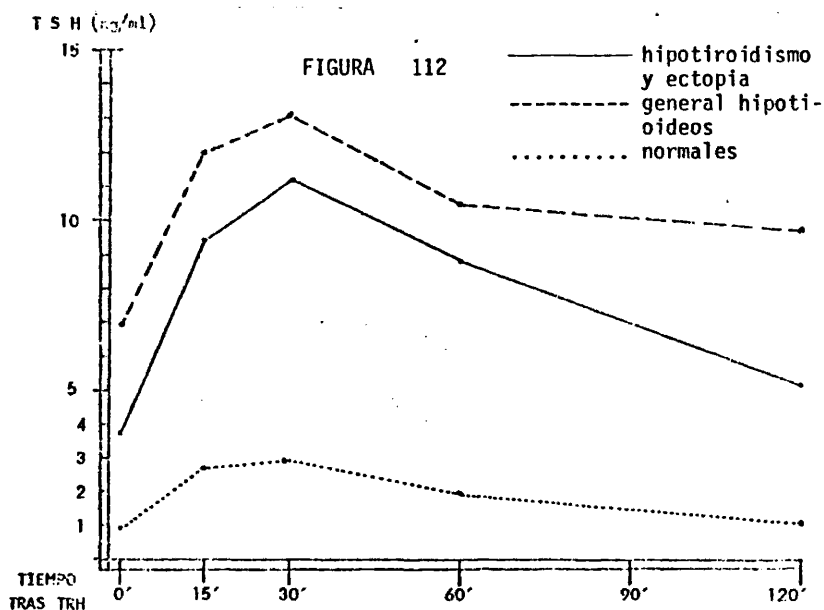
Uno de ellos tiene un tiroides ectópico a la altura del conducto tirogloso, los otros son sub o retrolinguales.



La respuesta al TRH, partiendo de unos niveles medios de 3,75 ng/ml llega hasta 11,17 ng/ml. a los 30 minutos, con un incremento de 1 : 2,98 frente a 1 : 3,22 del grupo control, que parte de un valor medio de 0,89, con un pico máximo de 2,87 a los 30 minutos. Hay pues, una elevación manifiesta de los valores absolutos.

En dos de los casos en los que se estudia la respuesta al TRH, esta es esencial para el diagnostico de disfuncion, ya que parte de valores basales de TSH practicamente normales, obteniendose incrementos relativos de 1 : 5,64 ng/ml y 1 : 8,16 ng/ml. a los 30 minutos, respuesta incluso superior a la media obtenida en los casos limites (Grupo 3).

Los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en dos de los 8 casos estudiados.



La captacion de I-131 está deprimida, aunque por encima de la media obtenida en el grupo general de hipotiroideos. La respuesta de la captacion al TSH se ha estudiado solamente en un caso, obteniendo un plus del orden del 73,33%.

Los niveles medios de PBI son de 2,76 mcgr/100 ml.

Gammagráficamente encontramos 10 tiroides sublinguales, un retro o intralingual y otro en conducto tirogloso.

El volumen medio de la zona captadora es de 1 x 1 cm, en los casos que cursan con hipotiroidismo analítico y de más de 2 x 2 cm. en los cuatro casos de analítica frontera.

Así pues, existe una estrecha relación entre el tamaño glandular y el grado de insuficiencia.

En un control posterior, en uno de los casos (13.1) una vez instaurada medicación de suplencia con T₃ a dosis de 5 comprimidos al día, mantiene las siguientes tasas plasmáticas:

	T ₃	T ₄	TSH	15'	30'	60'	120'
Paciente 3.1							
-antes del tratam ^o	0,6	38	9,2	16	18,5	17,8	12,0
- con medicación	3,16	6	0,5	0,8	0,8	0,6	0,5

Se demuestra sin duda una participación total de la T₃ en la retrorregulación, sin influir para nada en los niveles de TSH el claro descenso de los valores de T₄, al contrario de lo que sucede en otros casos expuestos en esta misma tesis.

Los niveles de GH y prolactina, así como su respuesta a la hipoglucemia inducida y al TRH, son normales, demostrando el origen tiroideo de la escasa talla.

CUADRO 113

RESUMEN DE HIPOTIROIDISMOS POR ECTOPIA TIROIDEA

PACIENTE NUMERO	SEXO	EDAD AÑOS	PESO kg	TALLA cm	NACIMIENTO	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	TSH BASAL (ng/ml)	TRH 15 MINUTOS	TRH 30 MINUTOS	TRH 60 MINUTOS	TRH 120 MINUTOS	ANTICUERPOS ANTITgB	CAPTACION 2 HORAS(X)	CAPTACION 24 HORAS(X)	GAMAGRAFIA	VOLUMEN GAMAGRAFICO	PBI-127 (mcg/100 ml)
13.01	H	27	55	144	CR	0,60	38	9,2	16,0	18,5	17,8	12,0	-	2	8	Sublingual		1,00
13.02	H	60			Z	0,22	15	8,8						2	6	Sublingual		
13.03	H	15	52	149		0,68	24	7,2						5	13	Retrointralingual		
13.04	H	33	74	160		0,26	17	1,2						0	2	Sublingual		
13.05	H	52	43	133	B	0,22	9	19,8						8	12	Sublingual		
13.06	H	26	50	156		1,32	72	1,1	5,1	6,2	4,8	2,1	-	9	35	Fij. Exclusiva	2,5 x 2,0	4,8
13.07	H	14	55	158		1,97	69	1,7						13	33	Retrointralingual	2,5 x 2,0	
13.08	H	32				1,04		6,2						10	24	Sublingual	3,5 x 3,0	3,2
13.09	H	32			CO	0,58	27	12,1						5	11	Sublingual	1,0 x 1,0	1,8
13.10	H	38	50	150		1,48	60	0,95	7,1	10,6	7,8	5,0	-	14	32	Sublingual	3,0 x 3,0	
13.11	H	20	49	157	M	1,00	43	18,5						6	14	Sublingual	1,0 x 1,0	3,0
13.12	H	13	40	155		1,46	92	0,7	10,5	12,6				0	1	Sublingual		
13.13	V	40	48	143		0,40	31	10,6						0	4	Sublingual	1,0 x 1,0	

CUADRO 114

RESUMEN ESTADISTICO DE HIPOTIROIDISMOS POR ECTOPIA TIROIDEA

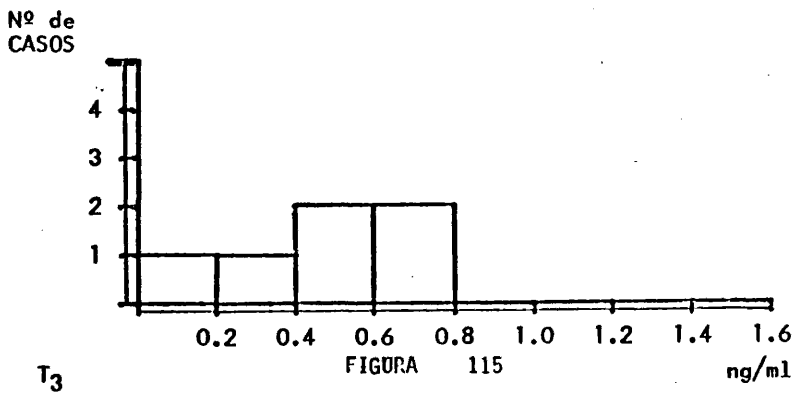
	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD	VARIANZA
EDAD en años	13	30,92	14,29	46,20	204,29
PESO kg	10	51,60	9,18	17,79	84,27
TALLA cm.	10	151,20	8,07	35,21	65,12
CAPTACION 2 HORAS (%)	12	6,17	4,75	76,95	22,55
CAPTACION 24 HORAS (%)	12	16,17	11,78	72,89	138,77
CAPTACION TSH-24 HORAS	1	73,33			
T-3 (ng/ml)	12	0,81	0,56	84,17	0,31
T-4 (ng/ml)	11	36,82	21,88	59,43	478,73
TSH (ng/ml)	12	8,11	6,49	79,99	42,12
TRH BASAL	4	3,75	5,72	125,88	22,28
TRH 15 MINUTOS	4	9,40	5,80	61,73	33,64
TRH 30 MINUTOS	4	11,17	6,23	52,97	38,81
TRH 60 MINUTOS	4	8,93	7,68	86,02	58,98
TRH 120 MINUTOS	4	5,23	5,87	112,08	35,64
PBI-127	5	2,76	1,45	52,60	2,10
ANTICUERPOS ANTITgb.	8	2+ 8-			

14.- AGENESIAS CONGENITAS

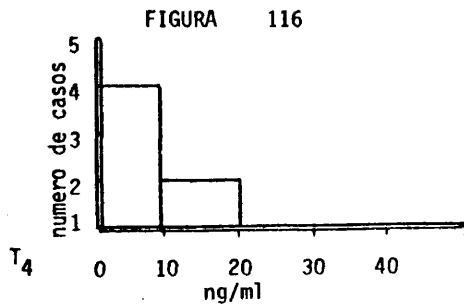
Esta integrado por siete casos, cuatro niñas y tres niños. Sus edades son de 13, 7, 3, 2, y 1 años, y de 7, 6, y 2 meses. La edad media es de 4,66 años.

Destacan en este grupo los signos y síntomas de retraso mental más o menos profundo, cretinismo, talla reducida, junto con troncos robustos, que coinciden con cortedad de segmentos proximales de ambas extremidades. Piel seca, ritmo intestinal lento, que a veces es el síntoma que lleva a la madre a consultar al médico. Destaca también la ausencia de llanto, lengua grande, cuello corto, retraso en el comienzo para mantener erguida la cabeza, así como en la edad de andar, etc. Encontramos un caso de estrabismo y otro de malformaciones congénitas múltiples.

La exploración se realiza en un caso quince días después de suprimida la medicación de suplencia. En otros dos, tras una latencia de dos meses, y en el resto sin tratamiento hasta el momento de la exploración.



Encontramos los niveles más deprimidos de T₄ de todos los grupos, con una relacion de 1:14,47 con el grupo control de normales. La casi totalidad de los casos están por debajo de 20 ng/ml, y el 80% incluso de los 10 ng/ml.



Los niveles de T₃ son tambien los más bajos encontrados, aunque proporcionalmente están mas equilibrados que los de T₄, con una proporcion, sobre el grupo control, de 1:3,55 ng/ml. Quizás pueda justificarse por desyodacion de T₄ a T₃, como mecanismo compensa-

dor.(Figuras 115 y 116)

Los niveles medios de TSH, encontrados son de 14,66 ng/ml. También son los más altos de todos los grupos estudiados, con una relación de 1:16,47 ng/ml sobre el control de normales. La relación es pues, superior, incluso, a la obtenida para la T₄.

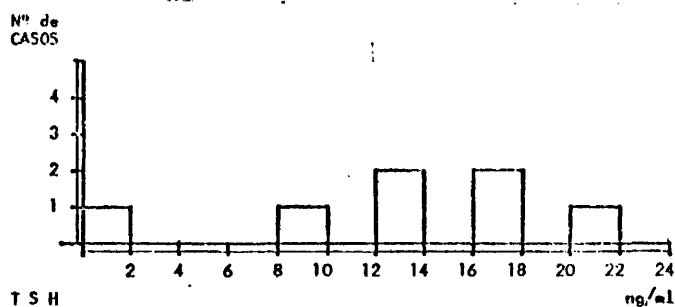


FIGURA 117

En la figura 117, se observa dispersión de los valores, con alguno de ellos, incluso, en límites normales, concretamente el caso 14.3 que suprimió la medicación de suplencia quince días antes del comienzo de la exploración.

La respuesta al TRH demuestra, la existencia aún de reserva hipofisaria, ya que partimos de unos valores claramente altos, de 10,95 ng/ml. llega hasta los 19,25 ng/ml a los 30 minutos, persistiendo a los 60 minutos valores elevados y a los 120 minutos por encima de los basales.(Figura 118)

La captación de radioyodo es inexistente. Los valores encontrados de 0,29 y 0,63% a las 2 y 24 horas respectivamente, son prácticamente la radiación de fondo.

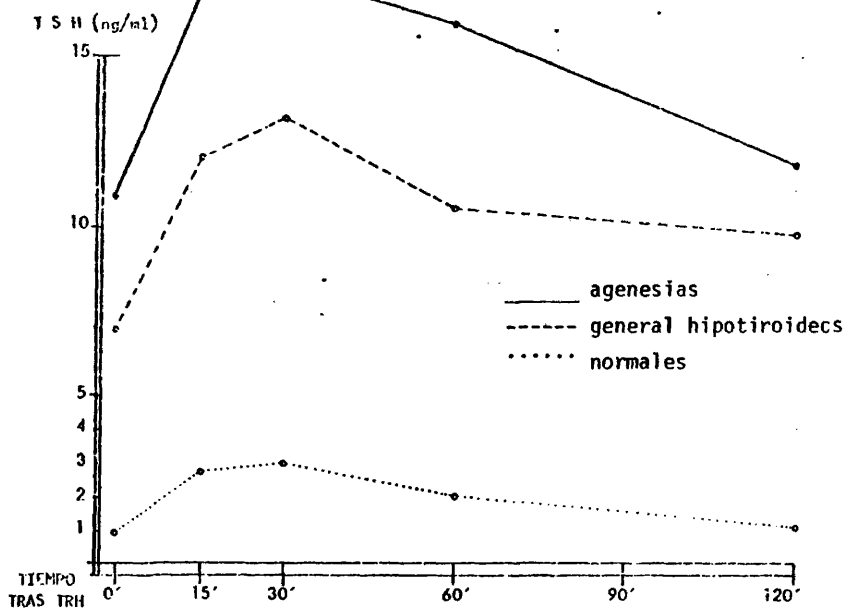
Tampoco se observa respuesta al estímulo con TSH. No hay en ningún caso tejido tiroideo captador en región tiroidea ni en el trayecto del conducto tireogloso.

Los niveles de PBI-127 están muy deprimidos. Los anticuerpos antiTgb son positivos en tres casos de los 5 estudiados.

Se ha estudiado la GH y su respuesta a la hipoglucemia inducida con insulina en un caso, obteniéndose valores totalmente normales.

	BASAL	15'	30'	60'	120'
HGH	1,7	6,5	7,1	4,0	2,25 ng/ml

FIGURA 118



Concluyendo, en este grupo obtenemos los parámetros funcionales mas deprimidos. Observamos una sensibilidad practicamente superponible entre la T_4 y TSH, para medir el grado de insuficiencia funcional, quedando invalidado, en parte, la T_3 , que aparece anor-

-288-

malmente elevada en relacion con las anteriores, muy problemante por desyodacion compensatoria.

RESUMEN DE HIPOTIROIDISMOS POR AGENESIAS CONGENITAS

PACIENTE NUMERO	SEXO	EDAD	PESO	TALLA	NACIMIENTO	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	TSH (ng/ml)	TRH 15'	TRH 30'	TRH 60'	TRH 120'	ANTIC. ATGB	CAPTACION 2 H	CAPTACION 24 H	DESPUEST TSH	GAMMAGRAFIA	PBI-127(mcg/100ml)
14.01	H	13 a	47	156	M	0,24		12,0	17,1	23,7	9,2	13,4	+ 0 0	+ 0 0	0	0	Agnesia	1,0
14.02	H	7 a	23	117	CU	0,44		17,4					+ 1 1	+ 1 1			Agnesia	1,6
14.03	V	7 a	23	117	M	0,45	7,5	0,8					- 1 1	- 1 1			Atireosis	0,0
14.04	V	2 m			M	0,10	0,0	17,6					- 0 0	- 0 0			No con Tc-99m	0,0
14.05	H	7 m	7,4	63		0,56	8,0	9,9	18,8	14,8	12,5	10,1	+ 0 0	+ 0 0			Agnesia	2,2
14.06	V	6 m				0,60	1,0	13,1					0 0	0 0			Agnesia	
14.07	H	7 a	16	94		0,75	16,0	21,4					0 1	0 1			Agnesia	

CUADRO 120

RESUMEN ESTADISTICO DEL GRUPO DE AGENESIAS CONGENITAS

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD	VARIANZA
EDAD años	8	4,66	4,58	98,37	20,98
PESO Kg	5	23,28	14,73	63,28	216,97
TALLA cm.	5	109,40	34,20	31,26	1169,64
CAPTACION 2 HORAS (%)	8	0,29	0,49	170,78	0,24
CAPTACION 24 HORAS (%)	8	0,63	0,74	119,04	0,55
CAPTACION POST TSH 24 H.		0,00			
T-3	8	0,42	0,21	50,44	0,04
T-4	4	6,25	7,41	118,57	54,91
TSH	7	14,66	4,20	28,64	17,64
TRH BASAL	2	10,95	1,48	13,56	2,19
TRH 15 MINUTOS	2	17,95	1,20	6,70	1,44
TRH 30 MINUTOS	2	19,25	6,29	32,69	39,56
TRH 60 MINUTOS	2	15,85	4,74	29,89	22,47
TRH 120 MINUTOS	2	11,75	2,33	19,86	5,43
PBI-127 mcgr/100 ml.	5	1,32	0,86	64,82	0,74
ANTICUERPOS ANTITgb	5	3+ 2-			

15.- HIPOTIROIDISMO HIPOFISARIO

Se diferencian claramente dos tipos de hipotiroidismos centrales: uno que proviene de lesiones destructivas de la misma hipófisis, el cual conduce a una hiposecreción de TSH, y otro producido por lesiones a nivel hipotalámico, con déficit consecutivo de TRH y posterior depresión, puramente funcional, de la TSH hipofisaria. Hasta hace pocos años, solamente el primero estaba bien estudiado.

Las causas más comunes de lesiones hipofisarias, son los adenomas cromóforos de la hipófisis y las lesiones post-parto (síndrome de SHEEHAN).

El hipotiroidismo se produce aproximadamente en el 23% de los pacientes con adenoma cromóforo antes de ser tratados y entre el 15 y 40% de las enfermas con hemorragias post-parto.(336,337).

Los demás tumores primarios y metastásicos, así como las lesiones vasculares, la tuberculosis y la sarcoidosis, conducen con mucha menor frecuencia a insuficiencia hipofisaria.

Después de un traumatismo craneal, en pacientes que sobreviven más de dos o tres días, se presentan áreas masivas de necrosis en hipófisis anterior entre el 5 y 20% de los casos (338,339).

Hay muchos casos descritos de déficit aislado de TSH (340, 341).

Desde la implantación, por radioinmunoanálisis de la valoración de TSH, se han descrito muchos más casos de insuficiencia hipofisaria aislada de TSH.

El grupo está integrado por 14 casos, nueve mujeres y cinco hombres, con una proporción aproximada de 2:1, lo que representa una proporción mayor de hombres si se compara con el grupo control (7:1) y que los hipotiroidismos primarios (7,5:1).

La edad promedio es de 43,14 años, muy similar a la de los primarios (46,02) y mayor que los controles, en seis años (34,7).

No se observa desproporción peso:talla.

La captación porcentual de radioyodo I-131 tiene una media aritmética a las 2 horas de 6,78% y a las 24 horas del 24,56%. Estos valores están por encima de la media obtenida en los primarios, que es de 3,98% y 9,75% a las 2 y 24 horas respectivamente, pero están deprimidos en relación con el grupo con-

trol (12,38 y 34,43% a las 2 y 24 horas respectivamente).

La respuesta al estímulo con 30 U.I. de TSH exógena, está siempre por encima del 100%; dato que lo diferencia claramente de los hipotiroidismos primarios.

Tres casos cursan con panhipopituitarismo, uno de ellos después de una histerectomía post-parto por hemorragia. En los tres casos el diagnóstico se complementa con la depresión global de los niveles de FSH, LH, HGH, ACTH, prolactina, cortisol y 17-beta-estradiol, y su ausencia o respuesta discreta a los estímulos con LH-RH, hipoglucemia, lisin-vasopresina, TRH, y ACTH sintéticos respectivamente.

Dos de ellos, hombres, tienen hipogonadismo de aspecto infantil, uno con talla de 152 cm. y el otro con 170 cm. cursa además con diabetes insípida.

Otros dos casos, son estudiados antes y después de la hipofisectomía y en un caso tras radioterapia posterior. Uno de estos por prolactinoma con una prolactinemia basal de más de 2500 $\mu\text{U}/\text{ml}$ con una respuesta muy débil al frenado con bromocriptina. Cursa con galactorrea, disminución de la campimetría ocular y cefaleas.

Después de la hipofisectomía transnasal, se observa evolución favorable de la campimetría, aparición de amenorrea, ya que persistía la menstruación a pesar del incremento de la prolactina, y cuadro analítico tiroideo de mixedema secundario moderado. En un primer control los niveles de prolactina (PRL), continuaban elevados (1500 $\mu\text{U}/\text{ml}$), con respuesta débil a la bromocriptina, lo que achacamos a la existencia de tumor intraselar y extrahipofisario,

con presencia de células secretoras de PRL por las membranas de revestimiento de la silla turca.

En un posterior control, seis meses después, se observa normalización de las cifras de PRL, pero conservando una respuesta totalmente normal al estímulo con TRH.

En el segundo caso, desconocemos la naturaleza del tumor, obteniendo unos niveles de T_3 y T_4 deprimidos con TSH baja y muy discreta respuesta al TRH.

Otros dos casos, cursan con talla reducida: uno ya descrito anteriormente y el otro se trata de una mujer de 135 cm. y 35 kg. de peso, con amenorrea primaria y HGH que responde bien a la hipoglucemia inducida y a la arginina intravenosa. Sus niveles plasmáticos de T_3 y T_4 están muy descendidos, con un valor de TSH prácticamente normal pero comparativamente descendido

T_3	0,30	ng/ml
T_4	22,00	ng/ml
TSH	1,53	ng/ml

al relacionarlo con los niveles de TSH medios que se obtienen en el grupo general de hipotiroideos (9,60 ng/ml).

La clínica del mixedema, como hinchazón, diastría, caída de pelo, somnolencia, ideación lenta, aumento de peso, obesidad, piel seca, sensación de frío, etc. se presenta claramente definida solamente en tres casos. La obesidad y el estreñimiento son síntomas dominantes en dos casos, y el hipogonadismo y aspecto infantil en un caso.

Otro paciente está diagnosticado de cirrosis hepática y

otro de poliquistosis renal. Desconocemos si existe relacion etiopatogénica o en una coincidencia casual.

Nº de CASOS

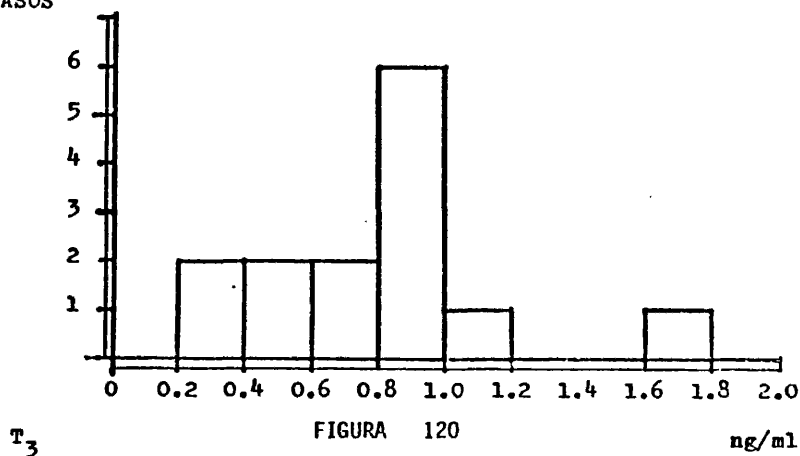


FIGURA 120

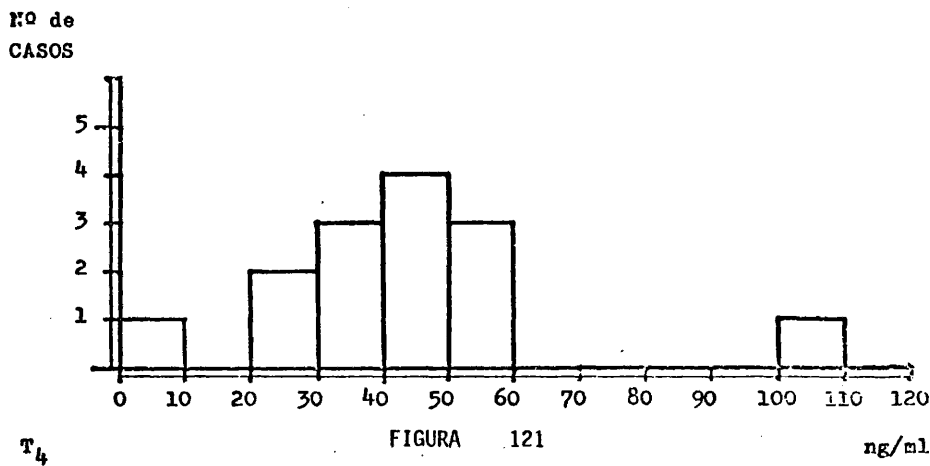
Gammagraficamente el signo dominante es la reduccion del volumen glandular, que lo encontramos en siete casos, y solo dos presentan un tamaño normal. Ninguno tiene bocio difuso y en un caso se acompaña de nódulo frio. La distribucion del radio isotopo es uniforme. En los cinco casos restantes no se realiza estudio gammagrafico por fijacion insuficiente de radiyodo.

Esta reduccion gammagrafica del volumen, lo consideramos, al menos, como sospechoso de hipotiroidismo central más o menos latente, sobre todo cuando cursa junto con obesidad y la respuesta al TRH es muy discreta.

Este dato lo consideramos de gran interés ya que puede explicar la tendencia a ganar peso de gran numero de enfermas en una consulta de endocrinologia general. Suele coincidir además con

niveles de T_3 y T_4 en límites bajos normales. De todas formas, queda pendiente por realizar un estudio profundo de este tipo de pacientes.

En tres casos, se da la circunstancia de tratamiento previo con hormona tiroidea. El tiempo de latencia sin medicación es de más de dos meses, que consideramos suficiente para la desaparición biológica de la hormona administrada.



En los tres casos, los niveles de T_3 y T_4 están muy descendidos, con una TSH proporcionalmente no elevada

	T_3	T_4	TSH	AAT
Caso 15.11	0,68	30,00	0,90	+
Caso 15.12	0,30	22,00	1,53	-
Caso 15.13	0,86	38,00	1,15	+

todos los valores expresados en ng/ml.

Es de notar que los dos únicos casos con anticuerpos an-

titiroglobulina positivos se dan en los tratados previamente con opoterapia, lo que quizás sugiera la existencia de anticuerpos anti-TSH, como causantes del hipotiroidismo hipofisario.

Esto podría explicar la existencia de TSH deprimida, como ya hemos visto en pacientes tiroidectomizados y posteriormente radiotiroidectomizados por carcinoma de tiroides, con establecimiento posterior de opoterapia de suplencia.

Habitualmente, los controles realizados a las tres semanas de suprimida la medicación de suplencia, demuestran un síndrome hormonal de mixedema primario con cifras de TSH muy altas. En un reducido número de pacientes, como ya hemos visto en otro apartado de esta tesis, encontramos junto a la T_3 y T_4 deprimida una TSH baja o al menos no elevada. Pensamos que esta instauración de un hipotiroidismo secundario sobre el primitivo, puede tener un origen autoinmune a nivel de las células secretoras de tiroestimulina o bien puede deberse a un fracaso por agotamiento después de una fase de función intensa.

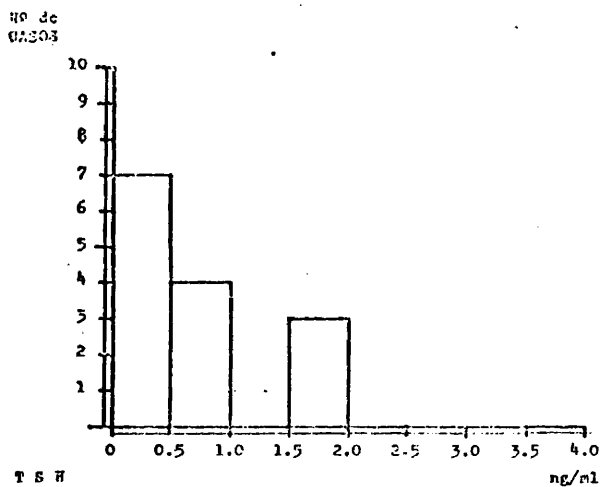


FIGURA 122

Los valores medios encontrados de T_3 y T_4 , 0,78 y 43,33 ng/ml. respectivamente, son mas elevados que los obtenidos en el grupo general de hipotiroideos primarios, que es de 0,66 y 24,80 ng/ml., sobre todo los de T_4 , que se acercan a los mínimos normales, que nosotros consideramos a partir de los 50 ng/ml. No obstante están lejos de los niveles medios del grupo de control que son de 1,49 ng/ml para la T_3 y de 90,43 ng/ml para la T_4 (figuras 120 y 121)

Las tasas medias de TSH son de 0,64 ng/ml. que contrastan claramente, y por sí sola es suficiente para hacer el diagnostico diferencial con los hipotiroidismos primarios que tienen una tasa media de 9,60 ng/ml. Es sin duda, junto con la respuesta de la captacion al estímulo con TSH, el dato analítico diferenciador entre ambos. Estas tasas de TSH son tambien inferiores a la media encontrada en el grupo control, que es de 0,89 ng/ml. (Figura 122)

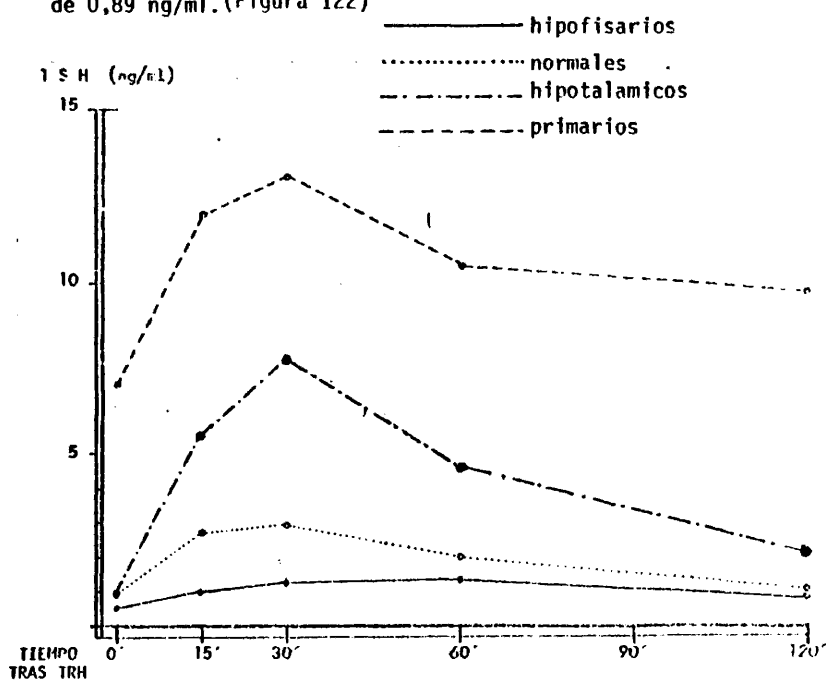


FIGURA 123

La respuesta al TRH es igualmente significativa, ya que partiendo de un nivel basal medio de 0,46 ng/ml, alcanza su pico máximo a los 60 minutos, llegando hasta 1,35 ng/ml. y permaneciendo aún, por encima de los niveles basales a los 120 minutos (0,95 ng/ml.). El perfil de esta curva, es por tanto, más plano que en el grupo normal de control, con el pico de máxima altura retrasado y partiendo además de unos valores más bajos. Como indica la figura 123 la curva es claramente diferenciable de la media de los hipotiroidismos primarios y terciarios.

El perfil de esta respuesta en cierto modo, es similar a la descrita por algunos autores para el hipotiroidismo terciario. Quiero hacer constar, que cinco de los ocho casos estudiados, está claramente constatado el origen pituitario de su afección, por sus antecedentes de hipofisectomía, clínica de panhipopituitarismo, ausencia de respuesta de la FSH, LH, PRL, ACTH, HGH a los respectivos estímulos con Gn-RH, clomifeno, TRH. hipoglucemia inducida con 0,1 U . por kilo de peso de insulina, arginina, etc. Datos suficientes para considerarlos de origen hipofisario.

La respuesta al TRH tiene un pico más bajo incluso que el obtenido en el grupo de control de hipertiroideos

VALORES DE TSH EN ng/ml TRAS TRH

	BASAL	15'	30'	60'	90'	120'
Hipotiroidismo primario	6,90	12,04	13,15	15,64		9,71
Hipotiroidismo secundario	0,46	0,89	1,26	1,35		0,95
Hipotiroidismo terciario	0,85	5,53	7,83	4,58		2,23
Controles normales	0,89	2,72	2,87	1,98	1,41	1,06
Controles hipertiroideos	0,31	0,51	0,52	0,41	0,33	0,29

La altura máxima en relación con la basal, es, en los hipo-

tiroidismos:

primarios	1 : 1,91
secundarios	1 : 2,10
terciarios	1 : 9,20
controles normales	1 : 3,22
control hipertiroideos	1 : 1,53

Se observa por tanto una acusada diferencia entre las curvas patron de los diferentes hipotiroidismos, siendo por tanto, un test fundamental para el diagnostico entre ambos, especialmente entre los secundarios y terciarios, resolviendo la grave dificultad que hasta la aparicion del TRH sintético y del RIA de la TSH existia para diferenciar ambas entidades. (Figura 123)

Hasta entonces, el diagnostico se apoyaba en algunos hallazgos clinicos: como historia de menopausia prematura, fundamentalmente despues de una hemorragia post-parto -SHEERHAN- especialmente cuando no acompañaban de cortejo vegetativo, o bien en ausencia de lactacion después de un parto, etc.

Esta prueba, ha solucionado tambien, en algunos casos de cefaleas y defectos visuales el diagnostico de selares o suprasedalares.

Los hipopituitarios, por regla general pierden algo de peso, y la cara puede cubrirse de finas arrugas. Hay caída de vello pubiano, axilar y facial, como en el primario. El cabello que queda es fino, al contrario de lo que sucede en el primitivamente tiroideo. La lengua no esta tan manifiestamente agrandada, ni la voz tan ronca.

En el varón pueden encontrarse signos de atrofia testicular

Como datos de laboratorio, diferenciales, se encuentra una discreta reduccion del sodio con elevacion del potasio en suero, asi como reduccion moderada de los niveles plasmaticos de cortisol y testosterona y sus catabolitos en orina. En el hipopituitarismo puede presentarse, tambien, hipoglucemia. La colessterina en suero es practicamente normal en los hipofisarios. Pero todos estos parámetros no los diferencian claramente de los primarios.

Como ya hemos visto, la captacion de radioyodo, su respuesta al estimulo con TSH, la imagen gammagrafica, los niveles basales de TSH y la respuesta al TRH, son las pruebas fundamentales para el diagnostico diferencial entre los tres tipos de hipotiroidismo.

RESUMEN DEL GRUPO DE HIPOTIROIDISMOS HIPOFISARIOS

PACIENTE NÚMERO	SEXO	EDAD AÑOS	PESO kg	TALLA	NACIMIENTO	CAPTAJÓN BASAL 2 HORAS	CAPTAJÓN TSH 2 HORAS	CAPTAJÓN TSH 24 HORAS	1-3 (ng/ml)	1-4 (ng/ml)	TSH BASAL (ng/ml)	TSH 15 MINUTOS	TSH 30 MINUTOS	TSH 60 MINUTOS	TSH 120 MINUTOS	ANTICUERPOS ANTITg	COMPARATIVA	CLÍNICA
15-01 V 61									0.08	34.0	0.52							Cirrosi. Insuficiencia hepática hinchazón Somnolencia. Obesidad.
15-02 H 54			67	183					0.29	12.0	0.19	0.35	0.50	0.48	0.42			Enano. Hipopituitarismo. FSH, LH, HGH, Cortisol. Estrógenos bajos
15-03 V 55			49	152		7	13	20	0.47	43.0	0.16							Poliquistosis renal. Cansancio, piel seca, aspecto hipofisario.
15-04 H 75									0.49	47.0	0.16	0.19	0.21	0.27	0.30			Sechea. Nervos. Constipación. Frio desde parto e histerectomía.
15-05 H 36			63	159	10	6	15	11	0.54	24.0	0.60	0.90	0.90	1.10	0.90			Obesidad discreta
15-06 H 25			65	159	10	11	23		0.86	48.0	0.10	1.15	2.00	2.90	1.30			Obesidad importante.
15-07 H 42						9	17		0.92	55.0	0.15							Prolactinoma. Hipofisectomía.
15-08 H 30			66	163		4	18	8	0.96	58.0	0.40	0.60	1.10	0.90	0.60			Hipopoadismo. Aspecto infantil. Obeso.
15-09 V 43			102	180		6	15		1.01	53.0	1.60	1.90	2.00	1.90	1.60			Hipofisectomía y radioterapia. ICSH, FSH, LH, PRL, ACTH, HGH, Cortisol) bajos
15-10 V 18									1.60	105.0	0.30	4.90	0.80	0.75	0.35			Mareos. Hormonoterapia suprimida dos meses.
15-11 H 66			52	159	02				0.68	30.0	0.90							Enane. HGH normal
15-12 H 22			36	135	14	6	12		0.30	22.0	1.53							Hinchazón de cara desde menopausia. Hormonoterapia suprimida 2 meses
15-13 H 55			54	156	08	10	25		0.86	38.0	1.50							Diabetes insípida. HGH, ICSP, FSH, bajos sin respuesta octimol. Hipopoadismo.
15-14 V 21			52	170		2	4		0.88	47.0	0.40	1.15	1.75	2.40	2.15			

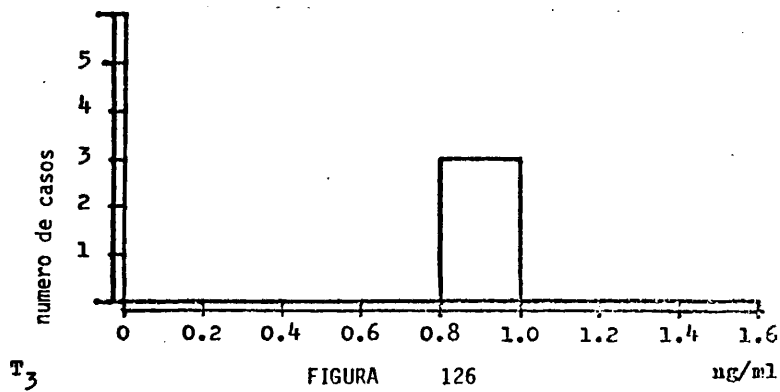
CUADRO 125

RESUMEN ESTADISTICO DEL GRUPO DE HIPOTIROIDEOS HIPOFISARIOS

	NUMERO DE CASOS	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD	VARIANZA
EDAD años	14	43,14	18,25	42,30	333,06
PESO Kg	10	60,70	17,48	28,80	305,55
TALLA cm.	10	61,60	13,86	8,56	191,27
CAPTACION 2 HORAS (%)	9	6,78	2,86	42,23	8,18
CAPTACION 24 HORAS (%)	9	23,56	14,28	60,64	203,92
T-3 (ng/ml)	15	0,78	0,32	41,45	0,10
T-4 (ng/ml)	15	43,33	21,58	49,79	465,70
TSH (ng/ml)	14	0,64	0,54	84,59	0,29
TRH BASAL (ng/ml)	8	0,46	0,50	108,85	0,25
TRH 15' (ng/ml)	8	0,89	0,54	60,21	0,25
TRH 30' (ng/ml)	8	1,26	0,86	68,58	0,74
TRH 60' (ng/ml)	8	1,35	0,95	70,36	0,90
TRH 120' (ng/ml)	8	0,95	0,67	70,69	0,45
ANTICUERPOS ANTI-Tgb	8	2+ 6-			

16.- HIPOTIROIDISMO HIPOTALAMICO

Varias publicaciones antiguas, sugerian, que lesiones del sistema nervioso central, podian ocasionar hipotiroidismos.



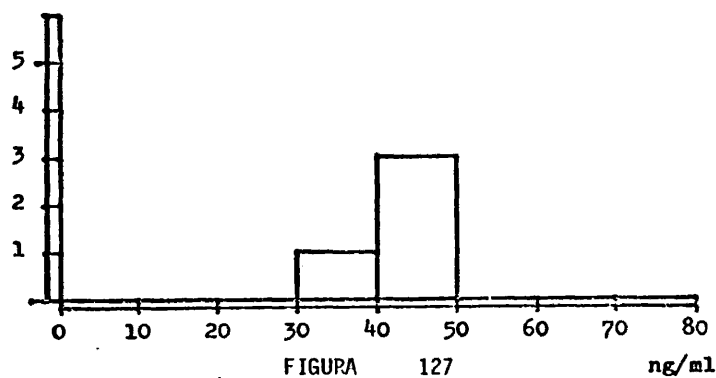
Asi, SELENKOW (342), describe un caso de un paciente con una hipofisis intacta y con una reduccion de PBI en el suero, con una captacion de radioyodo deprimida y todo ello secundario a un proceso de sarcoi-

dosis hipotalámica.

LEDERER (343), describe tres casos de pacientes jóvenes que desarrollaron hipotiroidismo secundario que atribuyó a una afección inflamatoria del sistema nervioso central y déficit secundario de secreción de TRH. BURDA (344), describe la existencia de hipotiroidismo secundario después de una meningoencefalitis aseptica achacada a la ingestión de tolbutamida. GILBERT- DREYFUS (345) intentó diferenciar los tres tipos de hipotiroidismo mediante la administración secuencial de TSH y posteriormente de vasopresina, a los pacientes hipotiroideos. Cuando había respuesta al TSH se demostraba la existencia de un tiroides intacto y una lesión central. La respuesta a la vasopresina la interpretaba como una prueba de la existencia de una hipófisis intacta y por tanto, una supuesta evidencia de lesión diencefálica.

La disponibilidad del TRH sintético, y la dosificación por RIA de la TSH, delimita claramente estas afecciones, como ya hemos mencionado.

Nº de
CASOS



T₄

FIGURA 127

ng/ml

Nuestro grupo está compuesto por cuatro casos, con 7, 19, 28 y 42 años, con una media de edad de 24 años. Edad inferior a la del grupo control y al de los hipotiroideos primarios y secundarios.

El peso y la talla no tienen valor estadístico aunque observamos tendencia al sobrepeso.

El grupo está constituido por tres mujeres y un varón.

Destacamos el caso del joven de 19 años (paciente 16,3) que cursa con una captación normal, de 14 y 46% a las 2 y 24 horas y un volumen gammagrafíco reducido, así como una hormonemia moderadamente deprimida, con TSH normal,

	BASAL	15'	30'	60'	120'
T ₃	0,90				
T ₄	41,0				
TSH y tras TRH	1,00	5,40	6,00	3,75	1,40

Esta respuesta al TRH demuestra la patogenia terciaria de su insuficiencia funcional, muy probablemente ligada a su meningitis tuberculosa antigua.

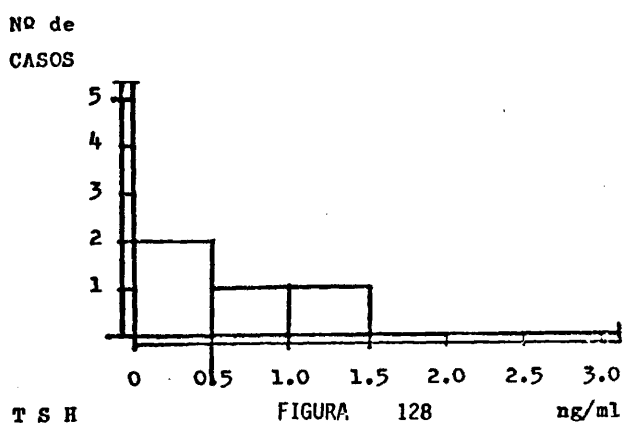
El caso 16.2, cursa con bulimia y ritmo intestinal lento. El paciente 16.4, lo hace con clínica florida de insuficiencia funcional y el paciente 16.1 con síndrome vegetativo que fué etiquetado de neurosis basedowide, cuadro que ya hemos observado en algunos casos de hipotiroidismo primario.

El estudio gammagrafíco se realiza en los tres casos en que la captación de I-131 es suficiente, encontrándose en todos ellos una glándula de volumen reducido.

La captacion de radioyodo es algo más elevada que en los hipotiroidismo hipofisarios: 8 y 27,67% a las 2 y 24 horas, respectivamente, frente a 6,78 y 23,53% respectivamente de estos. y es significativamente más elevada que en los primarios (3,38 y 9,75% a las 2 y 24 horas), y algo menor que en el grupo control de normales (12,38 y 37,43% a las 2 y 24 horas).

	Captac. 2H	Capt.24 H.	Est.TSH
Hipotiroidismos primarios	3,38%	9,75%	Negativo
Hipotiroidismos secundarios	6,78%	23,53%	134,55%
Hipotiroidismos terciarios	8,00%	27,67%	194,59%
Control de normales	12,38%	37,43%	48,33%

Se demuestra en este cuadro la importancia de la prueba de estimulo con TSH y de la captacion basal de radiyodo, para el diagnostico de los diferentes tipos de hipotiroidismo.



Los valores medios de T_3 son de 0,83 ng/ml. y los de T_4 de 42,75 ng/ml, que son practicamente superponibles a los encontrados en los hipofisarios. Son más elevados que los encontrados en los primarios, pero distanciados de los del grupo control de normales. La TSH esta deprimida hacia limites bajo-normales, pero proporcional-

mente baja si se compara con los valores habitualmente obtenidos en los hipotiroidismos primarios, y es practicamente superponible a la obtenida en normales, pero está algo por encima de la que se obtiene en los hipofisarios. (Figuras 126, 127 y 128)

	T ₃	T ₄	TSH
Hipotiroidismos primarios	0,66	24,88	9,60
Hipotiroidismos secundarios	0,78	43,33	0,64
Hipotiroidismos terciarios	0,83	42,75	0,85
Control de normales	1,49	90,43	0,89

La respuesta al TRH marca sustancialmente, como ya hemos apuntado, la diferencia con las insuficiencias de origen hipo-

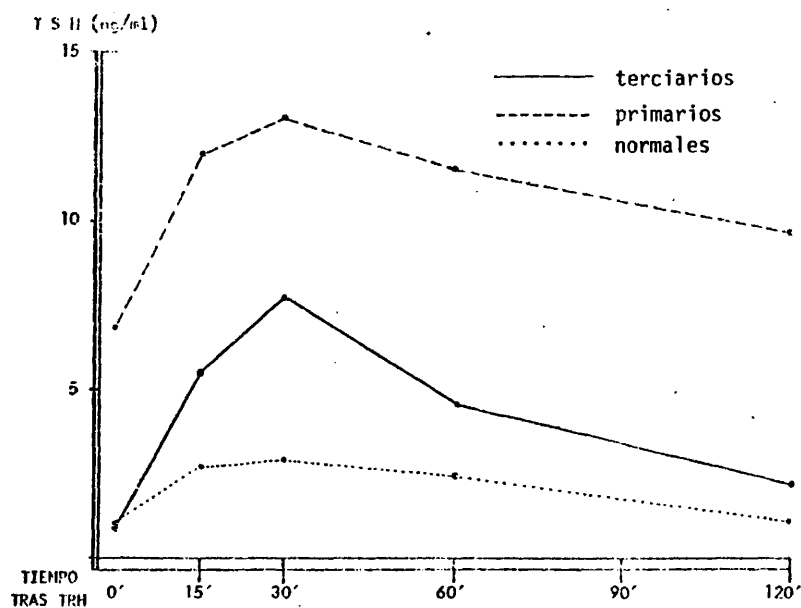


FIGURA 129

fisario, al obtenerse valores máximos a los 30 minutos de 1:9,2 con relación a los basales (vease pagina 299) siendo solo de 1:2,1 en los hipofisarios, con un pico máximo a los 60 minutos.

La respuesta de los controles en los hipotiroidismos primarios e hipertiroidismos es significativamente diferente.

CUADRO 130
RESUMEN DEL GRUPO DE HIPOTIROIDEOS HIPOTALAMICOS

PACIENTE NUMERO	SEXO	EDAD AÑOS	PESO Kg	TALLA Cm	CAPTACION 2 HORAS (%)	CAPTACION 24 HORAS (%)	CAPTACION 2 H TSH	CAPTACION 24 H TSH	T-3 (ng/ml)	T-4 (ng/ml)	TSH BASAL (ng/ml)	TRH 15 MINUTOS	TRH 30 MINUTOS	TRH 60 MINUTOS	TRH 120 MINUTOS	ANTI CUERPOS ANTI T4b	GAMMOGRAFIA	CLINICA
16.01	H	42	57	145	10	20	18	40	0,80	47,0	0,3	6,0	6,2	5,1	2,3	-	Normal y nódulo frío	Nerviosismo ... Obesidad
16.02	H	7	58	148	2	17	15	69		45,0	1,5	4,9	4,7	3,2	2,4		Hipoplasia	Meningitis tuberculosa a los 9 años(*)
16.03	V	19			12	46			0,30	41,0	1,0	5,4	6,0	3,7	1,4		Hipoplasia	Clinica hipofuncional
16.04	H	28							0,80	38,0	0,5	5,8	14,4	5,2	2,8			

(*) En tratamiento con TRH 6 mg/día: T-3 = 2,2; T-4 = 79; TSH = 1,8.

CUADRO 131

RESUMEN ESTADISTICO DE LOS HIPOTIROIDISMOS HIPOTALAMICOS

	NUMERO DE PACIENTES	MEDIA ARITMETICA	DESVIACION STANDARD	COEFICIENTE DE VARIABILIDAD EN %	VARIANZA
EDAD años	4	24,00	14,76	61,52	217,86
PESO Kg.	2	57,50	0,71	1,23	0,50
TALLA cm.	2	146,50	2,12	1,45	4,49
CAPTACION 2 HORAS (%)	3	8,00	5,29	66,14	27,98
CAPTACION 24 HORAS (%)	3	27,67	15,95	57,64	254,40
T-3 (ng/ml)	3	0,83	0,06	6,93	$3,6 \times 10^{11}$
T-4 (ng/ml)	4	42,75	4,03	9,43	16,24
TSH-TRH BASAL (ng/ml)	4	0,85	0,51	59,60	0,26
TRH 15 MINUTOS (ng/ml)	4	5,53	0,49	8,79	0,24
TRH 30 MINUTOS (ng/ml)	4	7,83	4,43	56,66	19,62
TRH 60 MINUTOS (ng/ml)	4	4,58	1,34	29,20	1,80
TRH 120 MINUTOS (ng/ml)	4	2,23	0,59	26,56	0,35
ANTICUERPOS ANTITgb.	1	1 -			

17.- HIPOTIROIDISMO CON BOCIO DISENZIMATICO

En este grupo hemos reunido tres casos:

Caso 1º Muchacha de 18 años, con 155 cm. de talla y 63 kg. de peso, que presenta bocio desde la infancia y tratamiento de suplencia desde los 7 años.

En el momento de la exploracion no presenta clinica disfuncional tiroidea.

La palpacion muestra una hiperplasia difusa en grado II sin presencia multinodular. La opoterapia fué suprimida seis meses antes de la exploracion.

La captacion de I-131 es a las 2 horas de 15 y a las 24 horas del 35%.

La gammagrafia muestra una hiperplasia difusa sin zonas de disfijacion selectiva.

La hormonemia detectada es la siguiente:

T ₃	0,70 ng/ml
T ₄	32,00 ng/ml
TSH	9,20 ng/ml
PBI-127	2,00 mcgr/100 ml.

El test de descarga con 1 gr. de perclorato potasico es el siguiente: (figura 132)

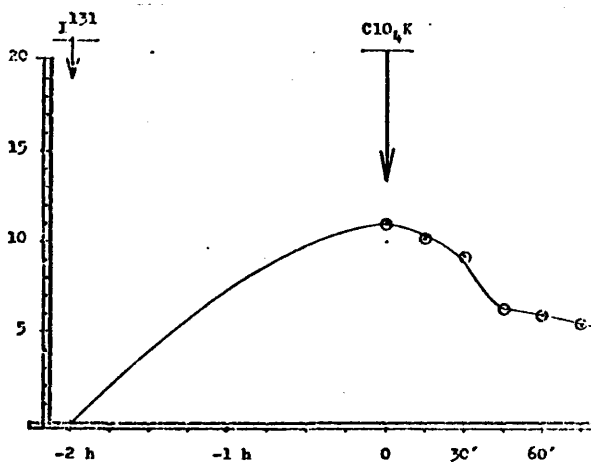


FIGURA 132

A las 2 horas de la administración de la dosis la captación llega al 12%, y tras la administración del perclorato potasico desciende a los 15 minutos al 10,2%, a los 30 minutos al 9,3%, a los 45 minutos al 6%, a los 60 minutos al 5,8% y a los 80 minutos el 5,5%.

La prueba saliva:plasma, realizada 2 horas despues de la administración de la dosis es de 22:1.

Caso 2º Mujer de 26 años, con una talla de 161 cm. y un peso de 65 kg. que consulta por presentar bocio desde la infancia

con clinica de discreta insuficiencia funcional.

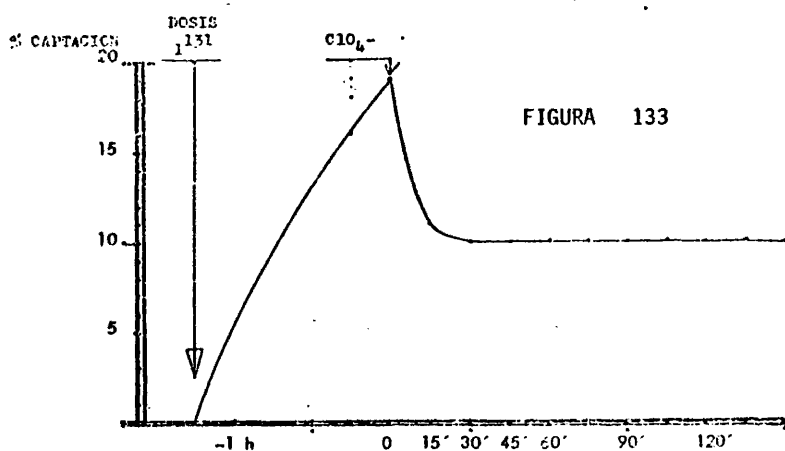
Se palpa un bocio difuso grado II, ligeramente blando, sin descartarse la posibilidad de la existencia de nodulos.

La captacion del radioyodo es a las 2 horas del 16% y a las 24 del 49%.

Las determinaciones hormonales por RIA, en ng/ml, son:

	BASAL	15'	30'	60'	90'	120'
T ₃	1,28					
T ₄	62,00					
TSH	1,00	11,6	16,2	14,4	9,2	4,6
PROLACTINA	147	733	895	693	540	325

La prolactina es normal y su respuesta al TRH correcta.



Gammagraficamente, se detecta la existencia de un bocio grado II de componente multinodular.

La prueba de descarga con perclorato, tras la administración de 800 mgr. es la siguiente (figura 133). La captacion a los 75

minutos de la administracion de la dosis es del 19%, y tras la administracion del perclorato se observa la siguiente curva:

<u>BASAL</u>	<u>PERCLORATO</u>	<u>15'</u>	<u>30'</u>	<u>45'</u>	<u>60'</u>
19%	800 mgr	11%	10%	10%	10%

Se observa un claro y rapido descenso de la captacion hasta del 50% a partir de la administracion del perclorato.

La prueba saliva:plasma, dá una relacion 17 : 1

Caso 3º Se trata de un hombre de 28 años, midiendo 170 cm de talla y 62 kg de peso. Refiere bocio desde la infancia, con clinica expresiva de insuficiencia funcional moderada, sin presentar deterioro de sus facultades mentales.

Se palpa un bocio difuso grado II, con la presencia de un nodule en la base del hemitiroides izquierdo.

La captacion de radioyodo es de 16 y 30% a las 2 y 24 horas respectivamente.

Los niveles hormonales plasmaticos obtenidos por RIA, son

T ₃	0,58 ng/ml
T ₄	28,00 ng/ml
TSH	11,60 ng/ml
AATgb	NEGATIVOS

La prueba de descarga con perclorato tras la administracion de 800 mgr. es la siguiente: (figura 134)

<u>2 HORAS</u>	<u>PERCLORATO</u>	<u>30'</u>	<u>45'</u>	<u>60'</u>	<u>90'</u>	<u>120'</u>
18%	800 mgr.	12%	10%	8%	8%	8%

Los defectos disenzimáticos más importantes descritos en la literatura, son los siguientes:

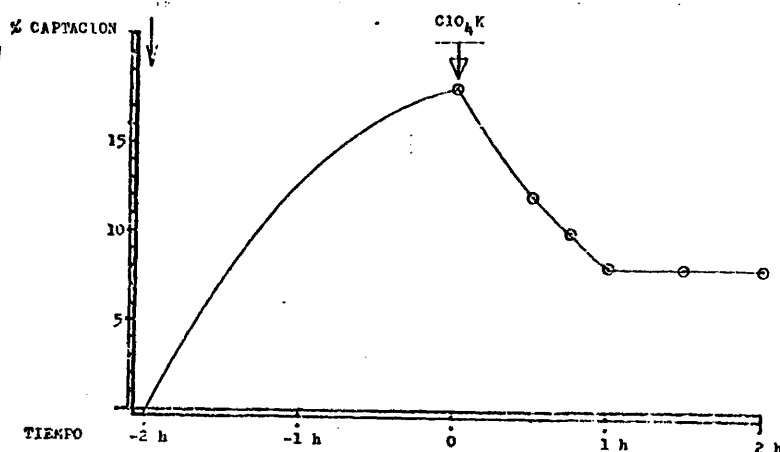


FIGURA 134

A.- Defectos de acumulo de yoduros: como ya sabemos el primer paso en la síntesis tiroidea consiste en la incorporación del yoduro plasmático al tiroides. Para su realización correcta se necesita una eficaz fosforilización oxidativa, que puede interferirse por acción de numerosas sustancias (317).

La introducción de la síntesis a este nivel, conduce a hipotiroidismo por falta de "materia prima".

En ciertas condiciones favorables de riqueza de yodo, puede alcanzarse suficiente concentración glandular, por un proceso de difusión simple, para normalizar en parte la secreción de T_3 y T_4 .

STAMBURY (318), describió el primer paciente con esta alteración enzimática. Posteriormente se han publicado numerosos casos de bocio disenzimático de este tipo (319,320).

Se trataba de un muchacho de 15 años, con bocio y diagnóstico de hipotiroidismo desde los 8 años. Con el comienzo de la opoterapia se desarrolla psicósomáticamente, progresando en sus tareas escolares.

La madre, suprimió la opoterapia, al atribuirle el crecimiento del bocio. Desde entonces, comienza el crecimiento rápido del tiroides, junto con síntomas de déficit hormonal (somnia, aumento de peso, etc.)

Analicamente se comprueba la existencia de hipofunción moderada con PBI de 0,5 mcgr/100 ml, metabolismo basal de menos 38 y captación de I-131 muy deprimida. Se consideró que el contenido de yodo glandular no era superior a 250 mcgr. (1% del normal). Tampoco se observó acumulo de yodo en glándulas salivares y mucosa gástrica.

Al administrar yodo a dosis elevadas (1 mgr/día), con objeto de elevar unas 20 veces la concentración de yodo en sangre, se alcanzó, por difusión, un nivel de yodo intraglandular suficiente para corregir la disfunción.

Se observó una rápida respuesta clínica y analítica, desapareciendo prácticamente el bocio.

Este paciente, provenía de un matrimonio entre consanguíneos, presentando el padre un bocio discreto.

Es un defecto hereditario que se transmite con carácter autosómico recesivo.

Los criterios de diagnóstico, según STAMNBURY son los siguientes;

- bocio
- captacion de radioyodo muy baja
- hipotiroidismo desde la infancia
- falta de concentracion de yodo en saliva y jugo gastrico
- respuesta muy favorable al tratamiento con yodo.

Una prueba muy importante para hacer el diagnostico de esta hipofuncion es el test de saliva : plasma, que se realiza de la siguiente forma: se recoge sangre y saliva una o dos horas despues de la administracion del I-131, se centrifuga y se mide la actividad en un contador de pozo de centelleo.

En personas normales, la relacion saliva : plasma, es siempre superior a 20. En los casos de defecto de transporte del yoduro la relacion esta alrededor de 1:1

La prueba jugo gastrico : plasma, es muy similar, pero mas engorrosa de tecnica ya que requiere la extraccion de jugo gastrico.

B.- Defecto de la organificacion del yoduro: el yodo capturado por el tiroides, debe oxidarse antes de que pueda desplazarse al H de la posicion 3 de los residuos tirosilicos existentes en forma de enlace peptidico en la Tgb. Este proceso, como ya se conoce, implica la presencia de peroxidasa y de su sustrato especifico H_2O_2 .

Actualmente hay descritos un grupo numeroso de pacientes con este tipo de hipotiroidismo congenito.

Clinicamente, se caracteriza por:

- bocio

- hipotiroidismo más o menos manifiesto
- rápida descarga del I-131 al administrar ClO_4K ó SCNK (tiocianato)

Fué también STANBURY (321) el primero en describir en 1950 este trastorno disenzimático.

Se trata de una mujer de 16 años, de baja estatura, y retraso mental acentuado, con múltiples casos de consanguinidad en la familia. Otros tres parientes fueron estudiados por STANBURY por el mismo defecto.

El tiroides, tenía un tamaño cinco o seis veces superior al normal, de consistencia dura y multinodular. El PBI es de 1,02 mcgr/100 ml. La captación de I-131 es máxima a las 2 horas. Veintisiete horas después se administra por vía oral un gramo de tiocianato potásico, produciéndose una caída inmediata de la captación, llegando a las dos horas al 25% de la que existía antes de la administración del tiocianato.

Practicada la tiroidectomía se encontró una intensa hiperplasia, junto con degeneración fibroquística.

La concentración total de yodo en tiroides solo era de 29 mcgr/100 ml, observándose además que el yoduro, marcado con I-131, que existía en la glándula, era inorgánico.

Posteriormente, se han descrito multitud de casos similares (322, 323, 324, 325), en los que se demuestra la ausencia de actividad peroxidasa.

En 1971 y 1972 (326, 327), se describe otro caso de defecto de peroxidasa, pero al añadir hematina (grupo prostético de la peroxidasa) se normaliza la actividad de esta. Se atribuye el defecto a una alteración en la estructura de la molécula de per-

oxidasa.

Posteriormente, (328, 329), se han descrito casos en los que la actividad peroxidasa no se recupera al añadir hematina.

Existe otro grupo de enfermos, con "pool" de yoduro intratiroideo aumentado, con test de descarga positivo y actividad de peroxidasa normal (330, 331, 332). En algun caso, se ha encontrado clara disminucion o ausencia de la Tgb, y en otros alteraciones en la molecula de la misma, lo que explica el defecto de organificacion por ausencia de un sustrato proteico normal.

El sindrome de PENDRED (333), conocido desde finales del siglo pasado, y que cursa con bocio familiar y sordomudez, puede incluirse entre los defectos de organificacion.

Se conoce la existencia de otros defectos enzimaticos, fundamentalmente a nivel de alteraciones en la biosintesis de la Tgb.

En dos, de los casos que se presentan, se comprueba claramente la insuficiencia funcional, y en un tercero es larvada, pero se detecta por la respuesta exagerada al test de TRH.

En los tres casos existe bocio difuso, con captacion aumentada, pruebas saliva: plasma, practicamente normal, y descarga positiva al test de perclorato.

No hay tratamiento con antitiroideos previo, ni se demuestra la existencia de tiroiditis granulomatosa a pesar de encontrarse anticuerpos antiTgb. en uno de los casos.

Se demuestra, por tanto, la existencia de bocio hiper-
captador, de varios años de evolución, ligado a insuficiencia
funcional, por defecto de organificación de yoduros por ausen-
cia de peroxidasa efectiva, o alteraciones en la molécula de
Tgb que explicaría la alteración por falta de sustrato proteico.

CONCLUSIONES

Al finalizar este trabajo de tesis, extraemos las siguientes conclusiones:

1º- Queda demostrada la gran sensibilidad de la determinación por radioinmunoanálisis de la hormona tireotropa de la hipófisis, para investigar los hipotiroidismos latentes o moderados, que cursan con clínica inespecífica y niveles normales de triyodotironina y tiroxina.

2º- La respuesta al estímulo con Thyroid Releasing Hormone (TRH) es todavía más sensible para valorar las pequeñas insuficiencias.

3º- La talla media en los hipotiroideos está reducida discretamente con un pequeño sobrepeso.

4º- La proporción mujeres:hombres es de 7,31:1

5º- Es evidente el incremento de la liberación de la hormona tireotropa de la hipófisis cuando disminuyen los niveles plasmáticos de triyodotironina y tiroxina o cuando aumentan las necesidades periféricas de los mismos.

6º- El test de respuesta al TRH permite diferenciar claramente los hipotiroidismos primarios, secundarios y terciarios.

En los primarios la TSH está elevada y la respuesta al estímulo es positiva, demostrando que todavía existe reserva.

En los secundarios, la TSH está normal o baja y no responde, o responde muy discretamente al estímulo con TRH.

En los terciarios la TSH basal es baja, pero la respuesta al estímulo con TRH es positiva.

7º- La captación de radioyodo tiene un interés especial en el estudio de los hipotiroidismos, tanto en condiciones basales como tras estímulo con 30 U.I. de TSH exógena.

En los primarios la captación basal es baja y la respuesta al estímulo con TSH es nula o muy discreta.

En los casos en que la captación es baja, por saturación del "pool" de yoduros o interferencia medicamentosa, la respuesta a la TSH es positiva.

En los hipotiroidismos centrales la captación basal es baja y la respuesta al estímulo con TSH es positiva.

8º- El cuadro clínico está relacionado con el grado de déficit hormonal y es independiente de la causa del mismo.

9º- Los anticuerpos antitiroglobulina son positivos, en diferentes diluciones, en el 33% de todos los hipotiroidismos estudiados.

10º- En los hipotiroidismos primarios, el cuadro analítico encontrado es el siguiente:

- Captación basal de radioyodo, deprimida
- Respuesta al test de estímulo con TSH negativa
- PBI-131, PBI-127, TBI, Test de Murphy, triyodotironina y tiroxina por radioinmunoanálisis deprimidos, con TSH elevada y respuesta positiva al test de TRH.

11º- Los hipotiroidismos idiopáticos tienen como característica común, la ausencia de bocio, incluso la existencia de un volumen glandular reducido. Los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en un reducido número de casos si se compara con otros grupos. Los títulos siempre están por debajo de 1/2500.

12º- En los hipotiroidismos post-tiroiditis se observa, con frecuencia, la existencia previa de infecciones banales de vías respiratorias superiores y de catarros virales, que apuntan la posibilidad de un origen vírico del proceso.

13º- En los hipotiroidismos post-tiroiditis los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en el 78% de los casos, aunque generalmente, a títulos bajos. El síntoma clínico más característico de las tiroiditis es el dolor localizado en región tiroidea acompañado de fiebre que en ocasiones puede ser elevada.

14º- En una primera fase, la tiroiditis subaguda, y por una proteólisis intraglandular, presenta el siguiente cuadro analítico:

- captación de I-131 deprimida
- niveles elevados de triyodotironina y tiroxina
- niveles de TSH bajos

Posteriormente, y junto a la persistencia de una captación deprimida se observa una disminución de los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas con elevación de la TSH.

De este "bache" hipofuncional se recuperan el 66% de los pacientes.

15º- La tiroiditis subaguda en fase de recuperación, se caracteriza por:

- captación de I-131 normal o elevada
- existencia de bocio
- clínica poco expresiva
- analítica hipotiroidea

16º- La respuesta de la captación al frenado con triyodotironina, en este grupo de pacientes, es superior incluso a lo normal.

17º- La descarga con perclorato es positiva en la tiroiditis en fase de recuperación, lo que a nuestro juicio, demuestra un bloqueo, más o menos transitorio, de la acción oxidativa de la peroxidasa, lo que trae como consecuencia, por un lado el acúmulo intratiroideo de yoduro no oxidado, al no estar afectada la fase de transporte obteniéndose por tanto una captación de I-131 normal y

por otro, a consecuencia del bloqueo, la depresión hormonal plasmática importante, explicada por el agotamiento de los depositos intraglandulares y la ausencia, más o menos transitoria, de biosíntesis.

18°- Tendencia espontánea a la curación de dos tercios de los casos de "bache" hipofuncional tras tiroiditis subaguda.

19°- Los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en un 34% de los casos de tiroiditis subaguda en fase de recuperación funcional, valor significativamente igual al encontrado en la media general de todos los hipotiroidismos estudiados.

20°- Reseñamos la posibilidad de existencia de nódulo autónomo, confirmado, con respuesta positiva gammagrafica al estímulo con TSH, junto a un cuadro analítico de hipotiroidismo.

21°- Se observan varios casos de falta de correlación entre los niveles plasmáticos de triyodotironina, tiroxina y TSH, la mayoría de las veces se encuentra una relación más estrecha entre la tiroxina y la TSH, con unos niveles de triyodotironina prácticamente normales. La explicación, posiblemente se encuentra en unos niveles de triyodotironina consecutivos a una desyodación periférica compensadora, sin actuación a nivel central.

22°- En el hipotiroidismo por enfermedad de Hashimoto, los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en todos los casos, a títulos por encima de 1/2.500.000.

La presencia de anticuerpos a esos títulos, se encuentran también en algunos casos de enfermedad de Basedow, pero ambas entidades son fácilmente diferenciables por la clínica y el resto de la analítica.

23?- En un 60% de los hipotiroidismos por enfermedad de Hashimoto, se encuentra la existencia de bocio multinodular, de volumen moderado. En el 13% el volumen glandular está reducido y en el resto de los pacientes no se modifica.

24?- La técnica más fiable para la determinación de anticuerpos antitiroglobulina es por radioinmunoanálisis, con la técnica del doble anticuerpo. Por aglutinación de hematies tratados con tanino (AHT) se obtiene una gran sensibilidad aunque no llega al grado de la anterior.

Por gél difusion (precipitinas), inmunofluorescencia, látex y pruebas cutáneas, se obtiene un gran porcentaje de falsos negativos, al ser técnicas mucho menos sensibles que las anteriores.

25?- El 17% de los pacientes con hipotiroidismo por enfermedad de Hashimoto tienen antecedentes familiares de tiroidopatías.

26?- La determinación por radioinmunoanálisis de tiroxina y TSH así como la respuesta al TRH, son más significativas para valorar el grado de insuficiencia que la valoración de triyodotiroina, en los hipotiroidismos por enfermedad de Hashimoto.

27?- En los hipotiroidismos post-tratamiento con radioyodo se observa reducción gammagrafica de volumen en el 66% de los casos, con fijación irregular y muy escasa del I-131.

28?- El tiempo de latencia entre la administración de la dosis y la aparición de la analítica hipotiroidea es largo, observándose un aumento de la incidencia durante los primeros años.

29°- La mayor incidencia a la hipofunción, tras el tratamiento con radioyodo por hiperfuncion, se observa en los casos de historia corta de tirotoxicosis, bocios pequeños y analítica no muy acentuada.

30°- En el adenoma tóxico, la incidencia de hipotiroidismo es mucho menor que en la enfermedad de Basedow.

31°- La evolución hacia insuficiencia depende más que de la vida media biológica efectiva, intratiroidea de I-131, de la diferente sensibilidad de los individuos al radioyodo, siendo en cierto modo, también, independiente de la dosis total absorbida.

32°- El tiempo de permanencia intraglandular del radioyodo (suma de la vida media física y biológica), es variable de unos individuos a otros, incluso es diferente entre la dosis trazadora previa y la dosis terapéutica.

33°- Carece de interés la estimación del peso del tiroides para decidir la dosis, en cuanto a la prevención de hipotiroidismo residual.

34°- El número de hipotiroidismos residuales, tras el tratamiento con radioyodo en las hiperfunciones disminuye considerablemente, utilizando dosis pequeñas y fraccionadas, administrando conjuntamente antitiroideos de síntesis y betabloqueantes.

35°- Los anticuerpos antitiroglobulina son positivos en el 70% de los pacientes hipotiroideos tratados con radioyodo y en el 85% de los tratados con cirugía, frente al 25% de los enfermos de Basedow previos al tratamiento, lo que demuestra, indudablemente, la existencia de un componente autoinmune, añadido a la destrucción celular más o menos excesiva, dando por tanto un papel a la autoinmunidad

en el desarrollo de hipotiroidismo, que explica también la incidencia progresiva a lo largo de los años tras cirugía y radioyodo.

36°- La incidencia de hipotiroidismo post-quirúrgico está estrechamente relacionada con el volumen glandular conservado. Con algunas excepciones, cuando la zona de captación es menor de 1,5 x 1,5 cm. en cada lóbulo, la insuficiencia está claramente definida. Con mayor persistencia de tejido folicular no encontramos generalmente hipotiroidismo.

37°- Es frecuente la regeneración folicular a nivel del conducto tirogloso en los hipotiroidismos postquirúrgicos, posiblemente como intento compensatorio.

38°- Observamos con frecuencia la existencia de hipotiroidismo claramente establecido en pacientes hemitiroidectomizados con comprobación gammagráfica de conservación de todo un lóbulo, lo cual puede deberse a alteraciones en la Tgb o interrupción de la capacidad oxidativa de la peroxidasa más o menos transitoria. Coinciden con la existencia de anticuerpos antitiroglobulina, lo que demuestra un componente de autoinmunidad en estos casos.

39°- Hemos observado hipotiroidismos tras traqueotomía e incluso después de una amigdalectomía, muy probablemente por destrucción glandular y exéresis de tiroides ectópico respectivamente.

40°- Observamos un 7% de tetánias paratireoprivas y un 11% de parálisis recurrencial, tras tiroidectomías.

41°- Generalmente, el hipotiroidismo postquirúrgico se desarrolla en el primer año, con progresión lenta de la incidencia durante los diez siguientes.

42:- Observamos multiples hipotiroidismos transitorios en pacientes tratados con antitiroideos de sintesis por enfermedad de Basedow. En un reducido porcentaje se encuentra persistencia de hipotiroidismo primario después de suprimir durante varios meses los antitiroideos y que parece definitivo ya que se acompaña, al contrario de lo que sucede habitualmente, de involución glandular.

Quizás se explique por una reaccion autoinmune o bien por la existencia simultanea al final del tratamiento de una tiroi-ditis subaguda que ha podido pasar desapercibida y que fuera la respon-sable del cuadro hipofuncional.

43:- En un caso de tratamiento, con dosis elevadas de yodo, por bocio endémico y después de un efecto de Wolf-Chaickoff, con recuperacion funcional posterior se instaura un cuadro de insu-ficiencia funcional, que quizás, se explique, por la estimulación del yoduro de la acción inhibidora de la biosintesis de alguna sustancia como el acido paraaminosalicílico, sulfiazol, fenazonas, etc. o bien como se ha supuesto en el caso anterior por la concomitancia de una infección subaguda.

44:- En estudio histologico de cien bocios mono o mul-tinodulares, encontramos las siguientes proporciones:

- 81% de adenomas
- 15% de carcinomas
- 2% de cistoadenomas papilares
- 1% de enfermedad de Hashimoto
- 3% de hemorragias organificadas

Entre los carcinomas, el 52% son papilares, el 33% foliculares, no presentandose en ningun caso el carcinoma solido, y el 3% de anaplásicos.

De los carcinomas papilares tienen adenopatias en cadenas laterales yugulares el 62,5% y entre los foliculares, las metástasis a distancia se encuentran en un 40%.

45%- Hombres jóvenes, portadores de bocio mononodular, con imagen gammagrafica "fria" y mala definicion de bordes, con antecedentes de irradiacion cervical, crecimiento rápido y consistencia dura a la palpación, son, en principio, sospechosos de sustrato carcinomatoso.

46%- La deplección de yoduros, con acido etacrínico, como preparación para administracion de dosis terapéutica de I-131 en los carcinomas de tiroides, consigue incrementos de la captacion de hasta un 20%.

47%- La administracion de antitiroideos de síntesis, después de la dosis terapeutica de I-131, aumenta la dosis tumor con menor irradiacion del resto, consiguiendose mayor eficacia en el tratamiento.

48%- La administración secuencial de la dosis terapéutica de I-131 en los carcinomas de tiroides, al eliminar primero las zonas más captadoras, consigue destruir las que en principio se encuentran, total o parcialmente, anuladas en su funcion.

49%- La induccion al mixedema es considerablemente más pronunciada en los carcinomas de tiroides tratados con cirugía y radioyodo, que exclusivamente con cirugía.

50%- En los pacientes con carcinoma de tiroides tratados con cirugía, radioyodo y hormonoterapia, se observa, generalmente el cuadro hormonal característico de mixedema primarios, salvo en un reducido numero de casos, en los que junto al deficiencia de triyodo-

tironina y tiroxina encontramos una TSH baja, lo que demuestra una insuficiencia central asociada, quizás por agotamiento, mas o menos definitivo después de una fase de hiperactividad.

51?- Los anticuerpos antitiroglobulina en los hipotiroidismos por carcinoma de tiroides, aumentan después de la cirugía y más después del tratamiento con radioyodo.

52?- En los hipotiroidismos con tiroides ectópicos observamos un porcentaje reducido de enanos sin alteraciones en la hormona de crecimiento . No encontramos reducción de la capacidad intelectual.

53?- El 75% de mujeres casadas con hipotiroidismos y ectopia tiroidea tienen hijos, aunque refieren varios episodios de aborto. La gestación llega a término bajo suplencia hormonal siempre.

54?- En las ectopias tiroideas se observan los índices menos deprimidos de hormonemia de todos los grupos estudiados.

55?- En los hipotiroidismos con ectopia tiroidea encontramos que la TSH está proporcionalmente más elevada que descendidas la triyodotironina y tiroxina, por lo que la consideramos el parámetro más sensible para medir el grado de insuficiencia tiroidea en estos pacientes. La respuesta al test de TRH es, incluso, más sensible que la determinación basal exclusiva.

56?- En los hipotiroidismos por ectopia tiroidea, la captación basal de I-131 está deprimida, pero la respuesta al TSH exógeno es siempre positiva.

57?- Observamos una estrecha relación entre el volumen

glandular y el grado de insuficiencia, en los tiroides ectópicos. Cuando la zona folicular funcionante está por encima de 2 x 2 cm. se halla una analítica "frontera". Cuando la zona captadora es menor de 1 x 1 cm., el grado de insuficiencia analítica está claramente definido.

58?- En las agenesias tiroideas se encuentra, con gran frecuencia, retraso mental y enanismo con HGH normal.

59?- En la atireosis se encuentran los parámetros funcionales más deprimidos. La mayor sensibilidad la tienen la triyodotironina y tiroxina por radioinmunoanálisis, quedando invalidada en parte la triyodotironina para medir la insuficiencia hormonal al aparecer anormalmente elevada en comparación con las anteriores, muy posiblemente por monodesyodación compensatoria.

60?- El hipotiroidismo hipofisario se da proporcionalmente más en el hombre que en la mujer.

61?- El hipotiroidismo secundario se caracteriza por una captación basal de I-131 baja, pero más elevada que en los primarios y con una respuesta al estímulo con TSH claramente positiva, generalmente por encima del 100%.

62?- En los hipotiroidismos centrales la clínica es mucho menos manifiesta que en los periféricos.

63?- Hemos encontrado la coincidencia de hipotiroidismo hipofisario y diabetes insípida.

64?- En los hipotiroidismos secundarios la triyodotironina y tiroxina están deprimidas, aunque algo más elevadas que en los primarios y con una TSH baja o al menos no elevada, lo que los

diferencia claramente de los anteriores.

65°- La respuesta al test de TRH diferencia los hipotiroidismos hipofisarios de los hipotalámicos.

66°- En los hipotiroidismos hipofisarios el volumen glandular está reducido. Esto se encuentra también en muchos obesos coincidiendo con valores de triyodotironina, tiroxina y TSH en límites bajos normales, con respuesta pobre al estímulo con TRH, lo que nos induce a pensar que muchos obesos resistentes a la dieta hipocalórica tienen un cuadro de insuficiencia tiroidea de origen hipofisario, más o menos manifiesto.

67°- Observamos relación entre lesiones del sistema nervioso central y meningitis, con hipotiroidismos terciarios.

68°- No es infrecuente encontrar clínica basedowide en los hipertiroidismos de origen hipotalámico.

69°- En los hipotiroidismos terciarios el volumen glandular siempre está reducido.

70°- En las insuficiencias tiroideas de origen hipotalámico la captación del radioyodo está más elevada que en las de origen hipofisario o periférico.

71°- Los niveles de triyodotironina y tiroxina en los hipotiroidismos terciarios son similares a los encontrados en los hipofisarios, con TSH baja, pero que responde bien al estímulo con TRH.

72°- En los hipotiroidismos que cursan con bocio disenzimático por defecto de la organificación de los yoduros, obser-

vamos, siempre, la presencia de bocio desde la infancia.

73º- En los defectos de organificación de yoduros, se encuentra una analítica de hipotiroidismo primario junto a una captación normal, de radiyodo, con descarga clara al administrar perclorato.

74º- En los hipotiroidismos con alteración disenzimática a nivel de la acción oxidativa de la peroxidasa, la prueba saliva:plasma es totalmente normal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- SCHACHNER H., FRANKLIN A.L., CHAIKOFF I.L.
"In vitro accumulation of inorganic iodine by surviving thyroid tissue with radioactive iodine as indicator."
Endocrinology, 34:159, 1944
- 2.- NADLER N.J., YOUNG B.A., LEBLOND C.P., MITMAKER B.
"Elaboration of thyroglobulin in the thyroid follicle."
Endocrinology 74:333, 1964
- 3.- NADLER N.J.
"The elaboration of thyroglobulin by the thyroid follicular cells. in the "Use of radioautography in investigating protein" Synthesis. Edited by Leblond C.P. y WARREN K.B.
Academic Press, New York, 1965
- 4.- NADLER N.J., LEBLOND, C.P., BOGOROCH R.
"The rate of iodine metabolism by the thyroid follicle as a function of its size"
Endocrinology, 45:154, 1954
- 5.- WHUR P, HERSCOVIKS A.
"Radioautographic study of the uptake of labelled leucine, mannose and galactose by the follicular cells of rat thyroid in vitro".
Anat. Rec. 160:450, 1968
- 6.- NADLER N.J., LEBLOND C.P..
"The site and rate of the formation of thyroid hormone in the thyroid"
Brookhaven Sympos. Biol. 7:40, 1955

- 7.- KOPRIWA B, LEBLOND C.P.
"Improvements in the coating technique of autorradiography"
J. Histochem. Cytochem. 10:269, 1962
- 8.- WOLLMAN S.H., SPICER S.S., BURSTONE M.S.
"Localization of esterase and acid phosphatase in granules
and colloid droplets in rat thyroid epithelium"
J. Cell. Biol. 21:191, 1964
- 9.- OLIN P, EKHOLM R., ALMQUIST S..
"Biosynthesis of thyroglobulin relat to the ultrastructure of
the human fetal thyroid gland."
Endocrinology, 87:1000, 1970
- 10.- KONDO Y., DE NAYER P., LABAW L.W., ROBBINS J., RALL J.E.
"Propierties bovine thyroid ribosomes and poliribosomes".
Endocrinology 83: 1117, 1969
- 11.- KONDO Y., DE NAYER P., SALABE G., ROBBINS J., RALLA J.E.
"Function of isolated bovine thyroid poliribosomes"
Endocrinology 83: 1123, 1968
- 12.- KONDO Y.
"Synthesis of thyroglobulin peptides by pig thyroid poliri-
bosomes".
Endocrinology 89 : 116, 1971
- 13.- SEED R.W., GOLDBERG I.H.
"Biosynthesis of thyroglobulin: relationship to RNA-template
and precursor protein".
Procc.Nat.Acad.Sci. 50:27, 1963
- 14.- SEED R.W., GOLDBERG I.H.
"Biosynthesis of thyroglobulin. The role of subunits, iodina-
tion and ribonucleic acid synthesis".
J.Biol. Chem. 240:7, 1965
- 15.- ALEXANDER N.M.
"Studies on aminoacid activating enzymes in thyroid glands".
Endocrinology, 74:273, 1964
- 16.- CARTOUZOU G., AQUARON R., LISSITZKY S.
"Purification of soluble RNA from sheep thyroid gland. Absence
of acceptor activity for the iodothyrosines".
Biochem. Biophys. Res. Commun., 15 :82, 1964
- 17.- SPIRO R.G., SPIRO M.J.
"Glycoprotein biosynthesis studies on thyroglobulin. Characte-
rization of a particle precursor and radioisotope incorporation
by thyroid slices and particles systems."
J. Biol. Chem. 241 : 1271, 1966

- 18.- HERCOVICS A.
"Biosynthesis of thyroglobulin. Incorporation of l-C-14-galactose, l-C-14-mannose and 4,5-H-3-leucine into soluble proteins by rats thyroid in vitro.
Biochem. J. 112: 709, 1969
- 19.- BOUCHILLOUX S., CHEFTEL C.
"Biosynthesis of thyroglobulin: absence of C-14glucosamine incorporation on thyroid polysomes".
Biochem. Biophys. Res. Commun.
23:305, 1966
- 20.- CHEFTEL C. BOUCHILLOUX S., LISSITZKY S.
"Glycopeptides issues of the thyroglobulin."
Compt. Rend. Soc. Biol. 259:1458, 1964
- 21.- WHUR P., HERCOVICS A., LEBLOND C.P.
"Radioautographic visualization of the incorporation of galactose H-3 and mannose H-3 by rats thyroids in vitro in relation to the stages of thyroglobulin synthesis."
J. Cell. Biol. 43:289, 1969
- 22.- EKHOLM R., STRANDBERG V.
"Studies on the protein synthesis in the thyroid:in vitro incorporation of leucine H-3 into thyroglobulin of microsomal subfractions of the rat thyroid".
J.ltrastruc. Res. 22:252, 1968
- 23.- EDELHOCH H.
"The structure of thyroglobulin and its role in iodination".
Recent Progr. Hormone Res. 21:1, 1965
- 24.- VECCHIO G., SALVATORE M., SALVATORE G.
"Biosynthesis of thyroglobulin in vivo: formation and polymerization of subunits in the rat and guinea pig."
Biophys. Res. Commun. 25:402, 1966
- 25.- SELLIN H.G., GOLDBERG I.H.
"Biosynthesis of thyroglobulin. III Intracellular localization and proprieties of labelled thyroid proteins".
J. Biol. Chem. 240:774, 1965
- 26.- SCHNEIDER A.B. EDELHOCH H.
"The properties of thyroglobulin. XIX The equilibrium between ginea pig thyroglobulin and its subunits".
J.Biol. Chem. 245:885, 1970
- 27.- SCHNEIDER A.B., BORNET H, EDELHOCH H.
"The properties of thyroglobulin. XX The biosynthesis of thyroglobulin. Effect of temperature on subunit species."
J.Biol. Chem. 245:2878, 1970
- 28.- HAEBERLY A., BILSTAD J., EDELHOCH H., RALL J.E.
"Elementary chain composition of guinea pig thyroglobulin"
J. Biol. Chem. 250:7294, 1975

- 29.- VASSART G., REFETTOFF S., BROCCAS H., DINSART C, DUMONT J.E.
"Translate of thyroglobulin 33S messenger RNA as a means of determining thyroglobulin quaternary structure".
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 72:3839, 1975
- 30.- VAN DER WALT B, KOTZE B., VAN JAARVELD P., EDELHOCH H.
"Evidence the thyroglobulin contains non identical half molecule subunits".
J. Biol. Chem. 253:1853, 1978
- 31.- PITT RIVERS R.
"The subunit structure of thyroglobulin"
Biochem.J. 157:767, 1976
- 32.- SPIRO M.J.
"Guinea pig thyroglobulin: molecular weight of subunits and aminoacid and sugar composition."
Biochem. Biophys. Res. Commun. 77 : 8, 1977
- 33.- INQUE K., TAUROG A.
"Sedimentation pattern of soluble protein from thyroid of iodine deficient rats: acute effects of iodide".
Endocrinology. 83:816, 1968
- 34.- HUGHES W.L.
"The chemistry of iodination"
Annals N.Y. Acad. Sci. 70:1, 1957
- 35.- LAMAS L., TAUROG A.
Abstract 289
XI Acta Endocrinologica
Congress. Laussane 19-23 Junio 1977
- 36.- LAMAS L., SANTISTEBAN P.
"Reevaluation of some factors affecting thyroglobulin stability".
Enviado a Biochem. Biophys. Acta.
- 37.- CRAMAROSSA L., ANDREOLI M., SCHNEIDER A.B. EDELHOCH H.
"Effect of freezing in methylmercaptoimidazole on the structure of thyroglobulin".
Endocrinology 89:741, 1971
- 38.- VALENTA L.
"Differential stability of iodine poor and iodine rich rat thyroglobulin"
Acta Endocrinologica 75:33, 1974
- 39.- VECCHIO G., CLAAR G.M. SALVATORE G.
"Biosynthesis of thyroid iodoproteins in vivo and tissue slices".
J. Biol. Chem. 247 : 4908, 1972

- 40.- ROBBINS J., SALVATORE G., VECCHIO G., UI N.
"Thyroglobulin and 27S iodoprotein. Iodination and ultracentrifugal heterogeneity".
Biochem. Biophys. Acta 127:101, 1966
- 41.- DE COMBRUGGHE B., EDELHOCH H., BECKERS C., DE VISSCHER M.
"Thyroglobulin from human goiters, effects of iodination on sedimentation and iodoamino acid synthesis".
J. Biol. Chem. 242:5681, 1967
- 42.- MOURIZ J., RIESCO G., USOBIAGA P.
"Thyroid proteins in a goitrous cretin with iodide organification defects".
J.Clin. Endocr. & Metab. 29:942
- 43.- SALVATORE G. EDELHOCH H.
"Chemistry and biosynthesis of thyroid iodoproteins"
Hormonal proteins and peptides.
Li C.H. Ed.
Acad. Press., New York, 1973
- 44.- CAVALIERI R.R., SEARLE G.L.
"Early effects of thyrotropin on biosynthesis of thyroglobulin in the rat"
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 126:459
- 45.- PAVLOVIC-HOURNAC M., RAPPAPORT L., NUÑEZ J.
"Action de la TSH sur la synthese de la thyroglobuline."
Bull. Soc. Chim. Biol. 49:1309, 1967
- 46.- EKHOLM R., STRANDBERG U.
"Studies on the protein in the guinea pig thyroid".
J. Ultrastruct. Res. 16:181, 1966
- 47.- EDELHOCH H., RALL J.E.
"The proteins and enzymes of the thyroid"
The thyroid gland.
Ed. by Pitt Rivers R., Trotter W.R.
Vol. I, pp-113-130
Butterworth, London 1964
- 48.- RALL J.E., ROBBINS J., LEWALLEN C.G.
"The thyroid"
The Hormones
Ed. by Pincus G., Thimann, Astwood E.B.
Vol V., pp 159-439
Academic Press, New York 1964
- 49.- EDELHOCH H.
"The properties of thyroglobulin: 1. The effects of alkali".
J. Biol. Chem. 235:1326, 1960

- 50.- HEIDELBERGER M. PETERSON K.O.
"The molecular weight and isoelectric point of thyroglobulin"
J. Gen. Physiol 19:95, 1935
- 51.- EDELHOCH H, RALL J.E.
"The proteins and enzymes of the thyroid"
The Thyroid Gland
Ed. by Pitt-Rivers R and Trotter W.R.
Vol 1, pp. 113-130
Butterworth, London, 1964
- 52.- EDELHOCH H., CARLOMAGNO M.S., SALVATORE G.
"Iodine and the structure thyroglobulin"
Arch. Biochem. Biophys. 134:264, 1969
- 53.- DUNN, J.T.
"The amino acid neighbors of thyroxine in thyroglobulin"
J. Biol. Chem. 245:5954, 1970
- 54.- SPIRO M.J.
"Studies on the protein portion of thyroglobulin. Amino acid
compositions and terminal aminoacids of several thyroglobulins".
J. Biol. Chem. 245:5820, 1970
- 55.- AGAWARA H., BILSTAD J.M., CAHMANN H.J.
Biochim. Biophys. Acta 257:33, 1972
- 56.- TAUROG A., RIESCO G., LARSEN P.R.
"Formation of 3,3'-diiodothyronine and 3',5',3-triiodothyro-
nine (reverse T3) in thyroid glands of rats and in enzymatically
iodinated thyroglobulin.
Endocrinology 99:281, 1976
- 57.- LAMAS L, MONREALE DE ESCOBAR G.
"Iodo amino acid distribution in the thyroid of rats on diffe-
rent iodine intakes and with normal plasma protein bound iodine"
Acta Endocrinologica 69:473, 1972
- 58.- UI N.
"Synthesis and chemistry of iodoproteins"
Handbook of physiology
Ed. by Greep R.O., Astwood E.B.
American Physiol. Soc. Sect VII, Vol III, pp 55
WASHINGTON D.C. 1974
- 59.- SPIRO R.G.
"The carbohydrate units of thyroglobulin"
J. Biol. Chem. 240:1603, 1965

- 60.- SPIRO, R.G.
"Glycoproteins: their biochemistry, biology and role in human disease"
New England J. Med. 281:991, 1969
- 61.- ARIMA R.M., SPIRO, J. SPORO R.G.
"Studies on the carbohydrate units of thyroglobulin. Evaluation of their microheterogeneity in the human and calf proteins"
J. Biol. Chem. 247:1825, 1972
- 62.- SPIRO, M.J.
"Presence of glucuronic acid containing carbohydrate unit human thyroglobulin"
J. Biol. Chem. 252:5424, 1977
- 63.- SPIRO M.J.
"Guinea pig thyroglobulin: molecular weight of subunits and amino acid and sugar compositions"
Biochem. Biophys. Res. Commun. 77:8, 1977
- 64.- WOLFF, J.
"Iodide concentrating mechanism on the thyroid and biogenic amines"
North Holland Publishing Co., Amsterdam, 1972
- 65.- HALMI, N.S.
"The accumulation and recirculation of iodide by the thyroid"
The Thyroid Gland
Ed. Pitt Rivers y W.R. Trotter
Butterworths, Washington D.C., 1964
- 66.- FREINCKEL N. INGBAR S.H.
"Effects of metabolic inhibitors upon iodine transport in sheep thyroid slices"
J. Clin. Endoc. 15:598, 1955
- 67.- SLINGERLAND, D.W.
"The influence of various factors on the uptake of iodine by thyroid".
J. Clin. Endoc. 15:131, 1955
- 68.- WYNGAARDEN, J.B., STANBURY, J.B., RAPP, B.
"The effects of iodide, perchlorate, thiocyanate and nitrate administration upon the iodide concentrating mechanism of the rat thyroid"
Endocrinology, 52:568, 1953

- 69.- STANBURY, J.B., CHAPMAN E.M.,
"Congenital hypothyroidism with goiter. Absence of an
iodide concentrating mechanism"
Lancet 1:1162, 1960
- 70.- WOLFF, J.
"Transport of iodine and other anions in the thyroid gland"
Physiol. Rev. 44:45, 1964
- 71.- WOLLMAN, S.H.
"A thyroid model describing kinetics of exchange, concentrating
and organic binding of iodide"
Endocrinology, 54 : 35, 1954
- 72.- SCRANTON J.R., TONG W.
"Effects of THS of iodide transport in isolated thyroid
cells".
Fed.Proc 26:643, 1967
- 73.- WILSON B., RAGHUPATHY E., TONOUE T, TONG W.
"THS-like actions of dibutyl-c-AMP on isolated bovine
thyroid cells"
Endocrinology 83:877, 1968
- 74.- HALMI, N.S., GRANNER D.K., DOUGHMAN P.J., PETERS B.H., MULLER G.
"Biphasic effect of the THS on thyroidal iodide collection in
rats"
Endocrinology, 67 :70, 1960
- 75.- PITT-RIVERS, R. TROTTER W.
"The site of accumulation of iodide in the thyroid of rats treat-
ed with thiouracil"
Lancet, 265 : 918, 1953
- 76.- ANDROS G, WOLLMANN S.H.
"Autoradiography of diffusible ions with application to thyroi-
dal radioiodide"
J. Histochem. Cytochem. 13 : 390, 1965
- 77.- FAWCETT D.W.
"Physiologically significant specializations of the cell
surface"
Circulation, 26 : 1105, 1962
- 78.- WISSIG, S.L.
"Morphology and cytology"
The Thyroid Gland
Ed. Pitt Rivers R., Trotter W.R.,
Butterworths, Washington D.C., 1964

- 79.- PAPADOPOULOS S.N., VAGENAKIS A.G., MOSCHOS A., BECHET M.M.,
LISSITZKY S.
"A case of spatial defect of the iodide trapping mechanism"
J.Clin. End. Metab. 30:302, 1970
- 80.- WOODBURY D.M., WOODBURY, J.W.
"Correlation of microelectrode potential recording with histo-
logy of rat and guinea pig thyroid glands"
J.Physiol. 169 :553, 1963
- 81.- HALMI N.S.
"Thyroidal iodide transport"
Vitamines and Hormones, 19 :133, 1961
- 82.- WOLFF J.
"Some problems related to iodide transport in the thyroid"
Progress in Endocrinology
Ed. GUAL C., EBLING F., pag. 665
Excerpta Medica Foundation
Amsterdam, 1969
- 83.- KESTON A.
"The Schardinger enzyme in biological iodinations"
J. Biol. Chem. 153 " 335. 1944
- 84.- ALEXANDER N.M.
"Iodine peroxidase in rat thyroid and salivary glands and
its inhibition by antithyroid compounds"
J. Biol. Chem. 234 : 1530, 1959
- 85.- SHAW P.D., HAGER L.J.
"Biological chlorination. VI Chloroperoxidase: a component of
beta-keto-adipate chlorinase system"
Biol. Chem. 236 : 1626, 1961
- 86.- WOLLMAN S.H., WODINSKY I.
"Localization of protein bound iodine I-131 in the thyroid
gland of the mouse"
Endocrinology, 56 : 9, 1955
- 87.- MORRISON M., DAUNER D.J., BAYSE G.S.
"Subcellular distribution and catalytic activity of thyroid
peroxidase."
Further Advances in Thyroid Research, pag. 741
Ed. Fellingner K, Hofer R, Verlag der Wiener Medizinischen Aka-
demie.
Wien, 1971

- 88.- ALEXANDER N.M.
"Studies on the purification and characterization of thyroid peroxidase"
Current Topics in Thyroid Research, pag. 43
Ed. Cassano C, Andreoli M
New York, Academic Press, 1965
- 89.- DE GROOT L.J., DAVIS A.M.
"Studies on the biosynthesis of iodotyrosines: A soluble thyroidal iodineperoxidase thyrosineiodinase system"
Endocrinology 70 : 492, 1962
- 90.- MAHONEY C.P., IGO R.P.
"Studies of the biosynthesis of thyroxine: II. Solubilization and characterization of a iodide peroxidase from thyroid tissue"
Biochim. Biophys. Acta 113:507, 1965
- 91.- HOSOYA T., MORRISON M.
"The isolation and purification of thyroid peroxidase"
J. Biol. Chem. 242 : 2828, 1967
- 92.- YIP C.C.
"Properties of a peroxidase purified from beef thyroid tissues"
Biochim. Biophys. Acta, 128 : 262, 1966
- 93.- FISCHER A.G., SCHULTZ A.R., OLIVER L.
"The possible role of thyroid monoamineoxidase in iodothyronine synthesis"
Life Sci., 5 : 995, 1966
- 94.- HOTAKI S., ROSENBERG I.N.
"Some effects of monoamineoxidase inhibitors upon the thyroid"
Further Advances in Thyroid Research, pag. 749
Ed. Fellinger K, Hofer R.
Verlag Wiener Medizinischen Akademie
Wien, 1971
- 95.- SCHUSSLER G.C., INGBAR S.H.
"The role of intermediary carbohydrate metabolism in regulating organic iodinations in the thyroid gland"
J.Clin.Invest. 40 : 1394, 1961
- 96.- TONG W, TAUROG A, CHAIKOFF I.L.
"Activation of the iodinating system in sheep thyroid particulate fractions by flavin cofactors"
J. Biol. Chem. 227 : 773, 1957

- 97.- SUZUKI M.
"Pyridine nucleotide and iodination reaction in the thyroid"
Gunma Symposia of Endocrinol., 3 : 81, 1966
- 98.- NAGASAKA A, DE GROOT L.J., HATI R, LIN C.
"Studies on the biosynthesis of thyroid hormone: reconstruction of a defined in vitro iodinating system"
Endocrinology 96: 1022, 1975
- 99.- YAMAMOTO K, DE GROOT L.J.
"Participation of NADH-cyt-c-reductase in thyroid hormone biosynthesis"
Endocrinol., 96, 1022 , 1975
- 100.- OHTAKI S., MASHIMO K., YAMAZAKI I.
"Hydrogen peroxide generating system in dog thyroid cromosomes"
Biochim. Biophys. Acta 292:825, 1973
- 101.- FIELD J.B.
"Studies on the mechanism of action of thyroid stimulating hormone"
Metabolism 17 : 226, 1968
- 102.- NADLER N.J., LEBLOND C.P.
"The site and rate of formation of thyroid hormone"
The Thyroid Brookhaven Symposia, pag. 40
Biol n°7, Upton N.Y,
Brookhaven National Library 2955.
- 103.- NADLER N.J.
"Anatomical features"
Handbook of Physiology Endocrinology., pag. 39
Ed. Greep R.O., Astwood E.B.
American Physiological Soc. Sect. VII, Chapt.4, 1974
- 104.- NUÑEZ, J, JACQUEMIN D., BRUN D., ROCHE J.
"Proteinas iodees particulares thyroidiennes. Biosynthese proteique et iodation"
Biochim. Biophys. Acta 107 : 454, 1965
- 105.- CROFT C.J., PITT RIVERS R.
"Radioautographic studies of the initial site of formation of protein bound iodine in the rat thyroid gland"
Biochem. J. 118 : 311, 1970
- 106.- STRUN J.M., KARNOVSKY M.J.
"Cytochemical localization of endogenous peroxidase in thyroid follicular cells"
J. Cell. Biol 44 : 655, 1970

- 107.- MORRISON M., DAUNER D.J., BAYSE G.S.
"Subcellular distribution and catalytic activity of thyroid peroxidase"
Further Advances in Thyroid Research, pag. 741
Ed. Fellingner K, Hofer R.
Verlag der Wiener Medizinische Akademie,
Wien 1971
- 108.- DE GROOT L.J., NIEPOMNISZCZE H
"Biosynthesis of the thyroid hormones: Basic and clinical aspects"
Metabolism, 26 : 665-718, 1977
- 109.- EKHOLM Rm ERICSON L.E., ENGSTRONM C
"Thyroglobulin exocytosis and iodination"
Thyroid Research, pag. 130
Ed. Robbins J., Breverman L.
Excerpta Medica
Amsterdam, 1976
- 110.- TICE, L.W., WOLMAN S.H.
"Ultrastructural localization of peroxidase activity on some membranes of the typical thyroid epithelial cells"
Lab. Invest. 26 : 63, 1972
- 111.- TAUROG A.
"Thyroid peroxidase-catalyzed iodination of thyroglobulin. Inhibition by excess iodide"
Arch. Biochem. Biophys. 138 :212, 1970
- 112.- MORRIS D.R., HAGER, L.P.
"Mechanism of the inhibition of enzymatic halogenation by antithyroid agents"
J. Biol. Chem. 241 : 3852, 1966
- 113.- MALOOF F., SOODAK M.
"The oxidation of thiourea, a new parameter of the thyroid function"
Current Topics in Thyroid Research, pag. 277
Ed. Cassano C., Andreoli M.
New York, Academic Press, 1965
- 114.- JIROUSECK L., CUNNINGHAM L.W.
"Stimulation of thiouracil binding and the iodination system in beef thyroid microsomes"
Biochem. Biophys. Acta, 170 : 160, 1968

- 115.- DAVIDSON B., NEARY J.T., SOODAK M., MALOOF F.,
" Evidence for an enzyme-bound intermediate in thyroid peroxidase catalyzed iodinations.
Thyroid Research, pag. 143
Ed. Robbins J., Bravermann L.E..
Excerpta Medica
Amsterdam, 1976
- 116.- ALEXANDER N.M.
"Evidence for the oxidation of iodide to I⁺ by H₂O₂ and peroxidase"
Thyroid Research
Ed. Robbins J., Braverman L.E.
Excerpta Medica
Amsterdam 1976
- 117.- KLEBANOFF S.J., YIP, C., KENLER D.
"The iodination of tyrosine by beef thyroid preparations"
Biochem. Biophys. Acta 58 : 563, 1962
- 118.- YIP C.C., HADLEY L.D.
"The iodination of tyroxine by mieloperoxidase and beef thyroids. The possible involvement of free radicals"
Biochim. Biophys. Acta. 122:406, 1966
- 119.- NUÑEZ J., POMMIER J.
"Iodination des proteines par voie enzymatique. Complexe intermediaire enzyme-proteine et mecanism de la reaction"
Europ. J. Biochem 7 : 286, 1968
- 120.- HARRINGTON C.R.
"Twenty five years of research on the biochemistry of the thyroid gland"
Endocrinology, 49 : 401, 1951
- 121.- ROSENBERG, L.L., LA ROCHE G., DIMICK M.K.
"Thyroid function in chickens and rats: Equilibration of injected iodide with existing thyroidal iodine in white Leghorn cockereles"
Endocrinology 72 : 759, 1963
- 122.- LAMAS L., MONREALE DE ESCOBAR G.
"Iodoamino acid distribution in the thyroid of rats on different iodine intakes and with normal plasma protein bound iodine".
Acta Endocrinologica, 69 : 473, 1972
- 123.- PITT RIVERS, R.
"Iodine metabolism in the thyroid gland of the rat"
Biochem. J. 82 : 1081, 1962

- 124.- HARRINGTON C.R., BERGER G.
"Chemistry of thyroxine. III: Constitution and synthesis of thyroxine"
Biochem. J. 21 :169, 1927
- 125.- VON MUTZENBECHER P.
"Über die Bildung von Thyroxin aus Dijodtyrosin"
Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem. 261 : 253m 1939
- 126.- HARRINGTON C.R., PITT RIVERS R.V.
"The chemical conversion of diiodotyrosine into thyroxine"
Biochem. J., 39 : 157, 1945
- 127.- LUDWIG W, VON MUTZENBECHER P.
"Die Darstellung von Thyroxin, Monojodtyrosin und Dijodtyroxin aus jodierten Eiweiss"
Hoppe Seyler Z, Physiol, Chem. 258 : 195, 1939
- 128.- REINECKE E.P.
"Thyroactive iodinated proteins"
Vitamines and Hormones, 4 : 207, 1946
- 129.- JOHNSON T.B. and TEWKESBURY, L.B.
"Oxidation of 3,5-dijodotyrosine to thyroxine"
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 28 : 73, 1942
- 130.- HILLMANN G.
"Zum Mechanismus der Biosynthese des Thyroxins"
Z. Naturforsch 11-B"424, 1956
- 131.- TOI K, SALVATORE G, CAHNMANN J,
"Non enzymic synthesis of thyroxine residues in thyroglobulin"
Biochem, Biophys. Acta 78 : 805, 1963
- 132.- SURKS M.I., WEINBACH S., VOLPERT E.M.
"On the identification of 4-hydroxy-3-5-di-iodo-phenyl-pyruvic acid in rat thyroid glands"
Endocrinology, 82 : 1156, 1968
- 133.- TAUROG A.
"Enzymatic Iodination of normal and goitrous human thyroglobulin with purified thyroid peroxidase"
Meeting Amer. Thyroid Assoc.,
Washington D.C., 1968
- 134.- TAUROG A., PORTER J.C, THIO D.T.
"Nature of the I-131 compounds released into the thyroid veins of rabbits, dogs and cats, before and after TSH administration"
Endocrinology, 74:902, 1964

- 135.- ROSSENBERG I.N., ATHANS J.C., BEHAR A.
"Effect of thyrotropin on the release of iodide from the thyroid"
Endocrinology, 66 : 185, 1960
- 136.- LAVER W.G., TRIKOJUS V.M.
"Complex nature of the proteolytic system of the thyroid gland"
Biochem, Biophys. Acta 20:444, 1956
- 137.- MC QUILLAN M.T., RALL, J.E.
"Purification of thyroid proteases by cellulose column chromatography"
Endocrinology 67 : 413, 1960
- 138.- HADDAD H.M., RALL J.E.
"Purification of thyroid proteases by cellulose column chromatography"
Aust. J. Biol. Sci. 6 : 617, 1953
- 139.- EKHOLM R. SMEDS S., STRANDBERG U.
"Hydrolysis of thyroglobulin and beta-glycerophosphate catalyzed by guinea pig thyroid particles"
Exp. Cell. Res. 43 : 506, 1966
- 140.- JABLONSKI P., MAC QUILLAN M.T.
"The distribution of proteolytic enzymes in the thyroid gland"
Biochim. Biophys. Acta 132 : 454, 1967
- 141.- BALASUBRAMANIAM K., DEISS W.P., TAN W.C., POWELL R.C.
"Effects of TSH on iodoprotein of thyroid cell fractions"
Endocrinology 77 : 54, 1965
- 142.- PEAKE R.L., BALASUBRAMANIAM K., DEISS, W.P.
"Effect of reduced glutathione on the proteolysis of intraparticulate and native thyroglobulin"
Biochim. Biophys. Acta 1948 : 689, 1967
- 143.- STAMBURY J.B.
"Deiodination of iodinated aminoacids"
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86 : 417, 1960
- 144.- MAAYAN M.L., ROSENBERG I.N.
"Effect of injection of thyroglobulin upon deiodination of diiodothyrosine by rat thyroid and liver"
Endocrinology, 73 : 38, 1963
- 145.- NAGATAKI S., INGBAR S.H.
"Demonstration of a second thyroidal iodide pool in rat thyroid glands by double isotope labeling"
Endocrinology, 73 : 479, 1963

- 146.- SIMON C.
"The iodide pool of the thyroid studies by means of the isotopic equilibrium method and double labelling with I-125 and I-131"
Biochim. Biophys. Acta 74: 565, 1963
- 147.- HALMI N.S., STUELKE R.G.
"Problems of thyroidal self-regulation"
Metabolismo 5 : 646, 1956
- 148.- INGBAR S.H.
Mayo Clinic Proc. 47-814, 1972
- 149.- HALMI N.S.
"Thyroidal iodide trapping as influenced by serum iodide levels and thyrotropin"
Endocrinology 54 : 97, 1954
- 150.- HALMI N.S., SPIRTOS B.N.
"Analysis of the action of propylthiouracil on the pituitary-thyroid axis of rats"
Endocrinology, 55:613, 1954
- 151.- RANDALL R.V., ALBERT A.
Endocrinology 48:327, 1951
- 152.- RANDALL R.V., LORENZ N., ALBERT A.
Endocrinology 48 :339, 1951
- 153.- KENNEDY T.H.
Proc. Univ. Chicago Med. School, 68 : 914 (1958)
- 154.- LI, M.C., RALL J.E., MAC LEAN J.P., LISSETT M.B., RAY B.S., PEARSON O.H.
J.Clin. Endocrinolog. Metab. 15:1228, 1955
- 155.- SOCOLOW E.L., DUNLAP D., SOBEL R.A., INGBAR S.H.
Endocrinology 83 : 737 1968
- 156.- WOLFF J., CHAIKOFF I.L.
J. Biol. Chem. 174 : 555 (1948)
- 157.- WOLFF J., CHAIKOFF, I.L., GOLDBERG R.C.
Endocrinology 45 : 504, 1949
- 158.- BRAVERMANN L.E., INGBAR S.H.
J.Clin. Invest. 42 : 1216, 1963
- 159.- FURTH J., MESSIER B.
"Secretory capacity and biological aspects of thyrotropic mouse tumors"
Thyrotropin, pags. 316-328
Ed. Werner S.C.
Springfield, Ill. Thomas, 1963

- 160.- SMITH P.E., SMITH P.I.
J.Med. Res. 43:267, 1922
- 161.- SMITH P.E.
Anat. Rec. 32 :221, 1926
- 162.- ALLEN M.B.
Science 52 : 274, 1920
- 163.- OPPENHEIMER J.H., SURKS M.I., KOERNER D., SCHWARTZ H.L
Isr.J.Med.Sci., 8 : 37 (Abstr)1972
- 164.- BATES, R.W., CONDLIFFE P.G.
"The physiology and the Chemistry of TSH
Pituitary Gland, vol I., pag 374-410
Ed. Harris G.W., Donovan B.T.
Berkeley, Calif., University of California Press, 1966
- 165.- DEDMAN M.L., FAWCETT J.S., MORRIS C.J.Jr.
"The exophthalmogenic activity of bovine thyroid preparations"
J.Clin. End., 39:197, 1967.
- 166.- CONDLIFFE P.G., BATES R.W., FONTAINE Y.A., GARRISON M.
"Studies on TSH in the blood of mice with functional pituitary
tumors"
Endocrinology 77:745, 1965
- 167.- UTIGER R.D.
"Immunoassay of human plasma TSH"
Current Topics in Thyroid Research, pag. 513-526
Ed. Cassano C., Andreoli M.
New York Academic Press, 1965
- 168.- FREINCKEL N.
"Extrathyroidal actions of pituitary thyrotropin: Effects
on the carbohydrate, lipid and respiratory metabolism of rat
adipose tissue"
J.Clin. Invest. 40:476, 1961
- 169.- BURNS T.W., HALES C.N., HARTREE A.S.
"Observations on the lipolytic activity of human serum and
pituitary fractions in vitro."
J.Endocrinol. 39 : 213, 1967
- 170.- DOBINS B.M.
"The physiology and chemistry of exophthalmos producing substance
(EPS) of the pituitary"
Pituitary Gland, vol I, pags. 411-438
Ed. Harris G.W., Donovan B.T.,
Berkeley, California. University of California Press, 1966

- 171.- ZECKWER I.T., DAVIDSON L.W., KELLER T.B., LIVINGOOD.
Am. J. Med. Sci 190 : 145, 1935
- 172.- PURVES H.D., GRIESBACH W.E., KENNEDY T.H.
Brit. J. Cancer 5 : 301, 1951
- 173.- MURRAY S., EZRIN C.
"Effect of Grave's disease on the thyrotrophin of the adenohipo-
physis"
J.Clin. Endocr. 26 : 287, 1966
- 174.- STRATMANN I.E., EZRIN C., SELLERS E.A., SIMON G.T.
Endocrinology 90: 728 (1972)
- 175.- PURVES H.D.
Thr Thyroid Gland., vol I, pag. 2
Ed. Pitt-Rivers R., Trotter W.R.
Butterworths, London, 1964
- 176.- BAKKE J.L., KAMMER H., LAWRENCE N.
J.Clin. Endocr. Metab. 24: 281, 1964
- 177.- BATES R.W., CONDLIFFE P.G.,
The Pituitary Gland, vol I., pag. 374
Ed. Harris G.W., Donovan B.T.
Berkeley, California, University of California Press., 1966
- 178.- ODDELL W.D., WILBER J.F., UTIGER R.D.
Rec. Prog. Horm. Res., 23 :47, 1967
- 179.- BECKERS C., MASKENS A,m CORNETTE C.
Ann. Endocrinol. 32 : 214, 1971
- 180.- CUTTEDLOT S.T., LEMARCHAND - BERAUD T., PERRET C., MAGNENAT P.,
VANOTTI A.
4th Meeting of the European Thyroid Associating, Abstr.pag.3
Berna 1971
- 181.- BAKKE J.L., LAWRENCE N., ROY S.
J.Clin. Endocr. Metabolism., 22 :352, 1962
- 182.- ADAMS D.D.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 18 : 699, 1958
- 183.- LEMARCHAND-BERAUD T., VANOTTI A
Experientia 21:353, 1965
- 184.- LEVY, P.R., MC QUIRE W.L., HEIDEMAN M.L.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 110:598, 1962

- 185.- WERNER, S.C., SEEAL B.C., OSSERMAN E.F.
J.Clin. Invest. 40:92, 1961
- 186.- ADAMS D.D.
J.Clin. Endocrinol. Metab., 18:699, 1958
- 187.- UTIGER R.D.
Current Topics in Thyroid Research, pag. 513
Ed. Cassano C. Andreoli M.,
Academic Press., New York and London, 1965
- 188.- LEMARCHAND-BERAUD T. VANOTTI A.;
Experientia, 21:353m 1965
- 189.- EMERSON CH.H., UTIGER R.D.
New Engl. J. Med. 287 :329, 1972
- 190.- ODELL W.D.
Endocrinology 72 :39, 1963
- 191.- STIEGBIGEL N.H., OPPENHEIM J.J., FISHMAN L.M., CARBONE P.P.
New Engl. J. Med. 271: 345, 1964
- 192.- LARSEN P.R.
Metabolism 21:1073, 1972
- 193.- MACKENZIE J.M.,
Physiol. Rev' 40:398, 1960
- 194 ARON, CAVLAERT C. VAN., STHAL J.
C.R.Soc.Biol.Paris 107 : 64, 1931
- 195.- HOSKIMS, R.G.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 9 :1492, 1949
- 196.- VON EULER C., HOLMGREN B.
J.Physiol. 131:125 y 137, 1956
- 197.- YAMADA T., GEER M.A.,
Endocrinology, 64 : 559
- 198.- HARRISON G.W.
Endocrinology 68:466 1961
- 199.- SCOW R.O., GREER M.A.
Endocrinology 56 : 590, 1955
- 200.- KHAZIN A,m REICHLIN
Endocrinology 68:914

- 201.- BOGDAHOVE E.M., CRABILL E.V.
Endocrinology, 69:581, 1961
- 202.- TOCCAFONDI R.S., SUFI S.B.
J.Metab. Res. 5:62, 1973
- 203.- KENDALL J.W., SHIMODA S.I., GREER M.A.
"Brain dependent TSH secretion from heterotopic pituitaries"
Neuroendocrinology, 2 : 76, 1967
- 204.- SINHA D.MEITES J.
"Effects of thyroidectomy and thyroxine on hypothalamic control
of thyrotropic releasing factor and pituitary content of thyro-
tropin in rats"
Neuro-endocrinology 1:4, 1965
- 205.- SELLERS E.A., SCHÖMBRAUM F.
Science 126:1342, 1957
- 206.- MAYBERRY W.E., GHARIB H., BILSTAD J.M., SIZEMORE G.W.
Ann. Int. Med. 74 : 471, 1971
- 207.- BALFOUR W.E.
J. Physiol. 200:48, 1968
- 208.- BAKKE J.L., KAMMER H., LAWRENCE N.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 24 : 281, 1964
- 209.- COTTON G.E. GORMAN C.A., MAYBERRY W.E.
New Engl. J. Med. 285 : 529, 1971
- 210.- WAGNER H., KRUBESCH M., BÖCKEL K., VOSBERG H., JUNGE-HÜLSING C.
HAUSS W.H.
Acta Endocrinol. 155 (Abstr.3) 1971
- 211.- ESCOBAR DEL REY F., MONREALE G.
Recc. Prog. Horm. Res. 23:87, 1967
- 212.- ESCOBAR DEL REY F., GARCIA N.D., MONREALE DE ESCOBAR G., BERNAL J
Isr. J. Med 8 : 37 1972
- 213.- ODELL W.D. WILBER J.F., PAUL W.E.
J.Clin. Endocr. Metab. 25 : 1179, 1965
- 214.- RIDWAYS E.CH., MAC CAMMON J.A., BENOTTI J., MALOOF F.
Ann. Int' Med. 77:549, 1972
- 215.- UTIGER R.D.
Proceedings of Sixth Midwest Conference on the Thyroid and En-
docrinology, pag. 64

- 216.- MARTIN J.B., REICHLIN S.
Endocrinology 90:1079, 1972
- 217.- MCKENZIE J.M., ADIGA, P.R., SOLOMON S.H.
The Hypothalamus, pag. 336
Ed. Martini L, Fraschini F
Academic Press, New York-London, 1970
- 218.- WORTHINGTON, W.C. Jr.
Endocrinology 66:19, 1960
- 219.- HARRIS G.W.
Neural Control of the Pituitary Gland
Arnold, London, 1955
- 220.- REICHLIN S.
Neuroendocrinology, vol I, pag. 445
Ed. Martini L, Ganong W.F.
Academic Press, New York, 1966
- 221.- GUILLERMIN, R.
Ann. Rev. Physiol. 29:313, 1967
- 222.- SCHALLY A.W., ARIMURA A., BOWERS C.Y., KASTIN A.J., SAWANO S.,
REDDING T.W.
Rec. Progr. Horm. Res. 24:497, 1968
- 223.- BOLER J., ENZMANN F., FOLKERS K., BOWERS C.Y., SCHALLY A.W.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 37:305, 1969
- 224.- REDDING T.W., BOWERS C.Y., SCHALLY A.V.
Endocrinology 79:229, 1966
- 225.- BOWERS C.Y., SCHALLY A.V., REYNOLDS G.A., HAWLEY W.D.
Endocrinology 81 : 741, 1967
- 226.- BOWERS C.Y., REDDING T.W., SCHALLY A.V.
Endocrinology, 77:609, 1965
- 227.- SCHALLY A.V., REDDING T.W.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 126:320, 1967
- 228.- GUILLEMIN R.
Proc. Int. Un. Phys, Sc. 8:257, 1971
- 229.- LEPALUOTTO J., VIRKKUNEN P., LYBECK H.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 35: 477, 1972
- 230- BASSITI R., UTIGER R.D.
Endocrinology 91:657, 1972

- 231.- GUILLEMIN R., YAMAZAKI E., GARC D., JUTISZ M., SAKIZ E.
Endocrinology 73:564
- 232.- SINHA D., MEITES J.
Neuroendocrinology, 1:4, 1965-1966
- 233.- SHENKMAN L., MITSUMA T., HOLLANDER C.S.
Isr. J. Med. Sci. 8:38, Abstr., 1972
- 234.- BOWERS C.Y., SCHALLY A.V., HAWLEY W.D., GUALAND C., PARLOW A.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 28:978, 1968
- 235.- KALBERG B., ALMQUIST S.
Acta Endocrinol., 70:196, 1972
- 236.- BOWERS C.Y., FRIESSEN H.G., HWANG P., GUYDAAND H.K., FOLKERS K.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 45:1033, 1971
- 237.- FLEISCHER N., BURGUS R., VALE W., DUNN T., GUILLEMIN R.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 31:109, 1970
- 238.- HAIGLER E.D.Jr., PITTMAN L.A., HERSMAN J.M., BAUGH CH.M.
J.Clin.Endocrinol, Metab. 33:573, 1971
- 239.- OTSUCKI M., DAKOTA M., BABA S.
J.Clin. Endocrinol. Metab. 36:95, 1973
- 240.- HERSMAN J.M., PITTMAN J.A.
J.Clin.Endocrinol. Metab. 31:457, 1970
- 241.- GUAL C., KASTIN A.J., SCHALLY A.V.
Rec. Progr. Horm. Res. 28:173, 1972
- 242.- GINZALEZ BARCENA D., KASTIN A.J., SCHALCH D.S., TORRES ZAMORA M., PEREZ PASTEN E., KATO A, SCHALLY A.V.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 36:117, 1973
- 243.- BOWERS C.Y., SCHALLY A.V., ENZMAN F., BOLER J., FOLKERS F,
Endocrinology, 86:1143, 1970
- 244.- SAITO S, ABE K, YOSHIDA H., TANEKO T., NAKAMURA E, SHIMUZU N., NAYAIHARA N.
Endocrinol Jap. 18:101, 1971
- 245.- BOWERS C.Y., SCHALLY A.V., KASTIN A., ARIMURA A., ALCHALCH D.S., GUAL C., CASTAÑEDA E., FOLKERS K.
J.Med.Chem. 14:477, 1971
- 246.- ORMSTON B.J., KILBORN J.R., GARRY R., AMOS J., HALL R.
Brit. Med. J., 2:199, 1971

- 247.- HALL R., BESSER G.M., ORMSTON B.J., CRYER R.J., MAC KENDRICK
Lancet 1: 759, 1972
- 248.- ORMSTON, B.J., GARRY R., CRYER R.J., BESSER G.M., HALL R.
Lancet 2:10, 1971
- 249.- FLEISCHER N., LORENTE M., KIRKLAND J., KIRKLAND R., CLAYTON G.,
CALDERON M.
J.Clin.Endocrinol. Metab., 34:617, 1972
- 250.- CHAUSSAIN J.L., JOB J.C.
Ann. Endocrinol. 33:557, 1972
- 251.- BECKERS C., MICHAELIS J., SOYEZ C, CORNETTE C.
Horm. Met. Res. 3:34, 1971
- 252.- LAWTON N.F., EKINS R.P., NAVARRO J.D.N.
Lancet 2:14, 1971
- 253.- JAQUET P., FRANCHIMONT P., RINALDI J.P., SAINTY J.M., CODA-
CCIONI J.L., VAGUE J.
Ann. Endocrinol. 32:947, 1971
- 254.- LEMARCHAND-BERAUDT., SCAZZIGA B.R., VANOTTI A.
Acta Endocrinol. 62:593, 1969
- 255.- BECKERS C., CORNETTE C.
Ann. Endocrinol. 30:291, 1969
- 256.- ANDERSON M.S., BOWERS C.Y., KASTIN A.J., ACHALCH D.S., SCHALLY
A.V., SNYDER P.J., UTIGER R., WILBER J.F., WISE A.J.,
New Engl. J. Med. 285:1279, 1971
- 257.- HALLA R., ORSTON B.J., BESSER G.M., CRYER R.J., MACKRENDRICH M
Lancet, 1:759, 1972
- 258.- COSTON B.H., GRUMBACH M.M., KAPLAN S.L.
J.Clin. Investigation. 50 : 2219
- 259.- SCHALCH D.S., GONZALEZ BARCENA D., KASTIN A.J., SCHALLY A.V.
LEE L.,
J.Clin. Endocrinol. Metab. 35:609, 1972
- 260.- SCHENKMAN L., MITSUMA T., SUPHAVAI A., HOLLANDER C.S.
Lancet 1:1111, 1972
- 261.- KAPLAN S.L., COSTOM B.H., GRUMBACH M.M., FRIESEN H.G.,
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35:825, 1972
- 262.- FAGLIA G., PECCOZ P.B., AMBROSI B., FERRARI C., NERI V.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33:9999, 1971

- 263.- MARTIN L.G., MARTUL P., CONNOR T.B., WISEBELL J.G.
Metabolism, 21:143, 1972
- 264.- HAMILTRON C.R., ADAMS, L.C., MALOFF F.
New Engl. J. Med. 283:1077, 1970
- 265.- ROSE N.R., WITEBSKY E.
"Studies on organs specificity. V.- Changes in the thyroid glands of rabbit following active immunization with rabbit thyroid extract"
J. Immunol. 76:417, 1956
- 266.- ROSE N.R., SKELTON, F.R., KITE J.H., WITEBSKY E.
"Experimental thyroiditis in the rhesus monkey. III. Course of the disease."
Clin. Exp. Immunol. 1:171, 1966
- 267.- WEIGLE, W.Q.
"Induction of autoimmunity in rabbits following injection of heterologous or altered homologous tyroglobulin"
J. Exp. Med. 121:289, 1965
- 268.- GLYN L.E., HOLBOROW E.J.
Autoimmunity and disease pag. 196-229
Oxford, England, Blackwell 1965
- 269.- DONIACH D.
"Symposium on the thyroid gland. Thyroid autoimmune disease"
J.Clin. Path.(Supl) 20:385, 1967
- 270.- FELIX DAVIES D., WASKMAN B.J.
"Passive transfer of experimental immune thyroiditis in the ginea pig"
Arthr. Rheum. 4:416, 1961
- 271.- BUCHANAN W. ANDERSON J.R., GOUDIE R.B., GRAY K.G.
"A skin test in thyroid disease"
Lancet 2:928, 1958
- 272.- FORBES I.M., ROITT I.M., DONIACH D., SOLOMON I.L.
"The thyroid hypertoxic cytotoxic autoantibody"
J.Clin. Invest. 41:996, 1962
- 273.- SHIMAZAKI M., KURIMOTO H., SHIOSAKI A, HIRAMINE C.
"A study of the cytotoxic factor in thyroid disease with special reference to the distribution of the antigen corresponding to this factor among the particular submicrosomal fraction"
Wakayama, Med. Rep., 9:92, 1964

- 274.- DONIACH D., ROITT I.M., TAYLOR K.B.
"Autoimmunity in pernicious anemia and thyroiditis: a family study"
Ann. N.Y. Acad. Sci. 124:605, 1965
- 275.- BLOCH K.T., WOHL M.J., SHIP, I.I., OGLESBY L.B., BUNIM J'M.
"Sjogren's syndrome I Serological reactions in patients with Sjogren's syndrome with and without rheumatoid arthritis".
Arthr. Rheum. 3:287, 1960
- 276.- HIJMANS W., DONIACH D., ROITT I.M., HOLBOROW E.J.
"Serological overlap between lupus erithematosus, rheumatoid arthritis and thyroid autoimmune disease".
Brit. Med. J., 2:909, 1961
- 277.- ROITT I.M., DONIACH D.,
"Human autoimmune thyroiditis: serological studies"
Lancet, 2:1027, 1958
- 278.- BLIZZART R.M., CHANDLER R.W., LANDING B., PETTIT M.D. WEST, C.D.
"Maternal autoimmunization to thyroid as probable cause of athyreotic cretinism"
N.Engl. J. Med. , 263:327, 1960
- 279.- PARKER, R.H., BEIRWALTES W.H.
"Thyroid antibodies during pregnancy and in the new born"
J.Clin. Endocr., 21:792, 1961
- 280.- DONIACH D., ROITT I.M.
"Clinical application of thyroid autoantibody test"
Clinical Aspects of Immunology. Pag.611-632
Ed. Cell P.G.H., Coombes R.R.A.
Oxford Blackwell, 1963
- 281.- VOLPE R., ROW V.V., EZRIN C.
Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis.
J.Clin.Endocr. 27:1275, 1967
- 282.- TAYLOR G.W., PAINTER N.S.
Size of thyroid remanent in partial thyroidectomy for toxic goitre"
Lancet, 1:287, 1962
- 283.- DAVIS R.H., FOURMAN P., SMITH J.W.G.
"Prevalence of parathyroid insufficiency after thyroidectomy"
Lancet, 2 : 1432, 1961

- 284.- BUCHANAN W.W., KOUTRAS D.A., CROOKS J., ALEXANDER W.D.,
BRASS W., ANDERSON J.R., GOUDIE R.B., GRAY K.G.
"The clinical significance of the complement-fixation
test in thyrotoxicosis"
Endocrinol. 24, 115 1962
- 285.- GREEN M., WILSON G.M.,
"Thyrotoxicosis treated by surgery of iodine-I-131 with
special reference to development of hypothyroidism"
Brit. Med J. 1:1005, 1964
- 286.- COLCOCK B., KING M.,
"Mortality and morbidity of thyroid surgery"
Surg. Gynec. Obstet., 114:131, 1962
- 287.- PLESTED W.G., POLLOCK W.F.
"Radioactive iodine, antithyroid drug and surgery in treat-
ment of hyperthyroidism"
Arch. Surg (Chicago), 94:517, 1967
- 288.- GOULD E.A., HIRSH E., BRECHER I.
"Complication arising in the course of thyroidectomy"
Arch. Surg (Chicago) 90:81, 1965
- 289.- GREENE R.
"The significance of lymphanoid changes in the thyroid gland"
J. Endocrin. 7:1, 1950
- 290.- WHITSELL F.B., BLACK, M.B.
"A statistical study of the clinical significance of lymphoid-
tic replacement in the hyperplastic thyroid gland"
J. Clin. Endocrin. 9:1202, 1949
- 291 BEAHRS O.H., SAKULSKY S.B.
"Surgical thyroidectomy in the management of exophthalmic
goitre".
Arch. Surg (Chicago), 96:512, 1968
- 292.- HERSHMAN J.M.
"The treatment of the hyperthyroidism"
Ann. Intern. Med., 64:1306, 1966
- 293.- HERTZ S., ROBERTS A.
"Application of radioactive iodine in therapy of Grave's
disease"
J.Clin. Invest., 21:624, 1942
- 294.- HAMILTON J.G., LAWRENCE J.H.
"Recent clinical developments in the therapeutic applica-
tion of radiophosphorous and radioiodine"
J.Clin. Invest. 21:624 1942

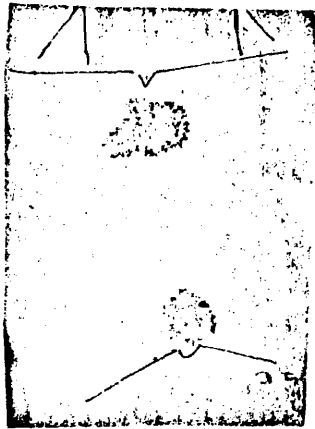
- 295.- KEATING F.R.Jr., PATTERSON H.A., VANDERLAAN W.P.
"Radioactive iodine, surgery or antithyroid drugs
in the treatment of Greve's disease".
Postgrad. Med. 23:78, 1958
- 296.- BEIRWALTES W.H.,
"X-Ray treatment for malignant exophthalmus: a report on
28 patients"
J.Clin. Endocr. 13:1090, 1953
- 297.- SOLEY M.H., MILLER E.R., FOREMAN N.
"Greve's disease treatment with radioiodine (I-131)"
J.Clin. Endocr. 9:29, 1949
- 298.- BEIRWALTES W.H. JOHNSON P.C.
"Hyperthyroidism treated with radioiodine. A seven years
experience"
Arch. Inter. Med. 97:393, 1956
- 299.- GOLDBERG R.C. CHAIKOFF I.L.
"Induction of thyroid cancer in the rat by radioactive iodine"
Arch. Path. (Chicago) 53:22, 1952
- 300.- MALOF F., DOBYNS B.M., VICKERY A.L.
"The effects of various doses of radioactive iodine on the
function and structure of the thyroid of the rat".
Endocrinol. 50:612, 1952
- 301.- MUSTACCHI P., CUTLER S.J.,
"Some observations on incidence of thyroid cancer in United
States"
New Engl. J. Med. 255:889, 1956
- 302.- POCHIN E.E.,
"Leukemia following radioiodine treatment of thyrotoxicosis"
Brit. Med. J., 2:1545, 1960
- 303.- BLOMFIELD G.W., ECKERT H., FISHER M., MILLER H., MUNRO D.S.
WILSON G.M.
"Treatment of thyrotoxicosis with I-131: a review of 500
cases"
Brit. Med. J. 1:63, 1959
- 304.- CHAPMAN E.M., MALOOF F., MOISTERRENA J., MARTIN J.M.
"Ten years experience with radioactive iodine".
J.Clin. Endocr. 14:45, 1954
- 305.- BELING U., EINHORN, J.
"Incidence of hypothyroidism and recurrence following I-131
treatment of hyperthyroidism"
Acta Radiol. 56:275, 1961

- 306.- GREEN M.
"Thyrotoxicosis created by surgery or iodine I-131 with special reference to development of hypothyroidism".
Brit.Med.J. 1:1005, 1964
- 307.- NOFAL, M.M., BEIRWALTES W.H., PATNO M.E.
"Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide I-131"
J.A.M.A., 197:605, 1966
- 308.- HURXTHAL, L.M.,
"Ten to twenty years results following subtotal thyroidectomy for primary hyperthyroidism operated on before 1927"
Surg. Clin. N. Amer. 25:651, 1945
- 309.- VOLPE R., JOHNSTON, M.W.
"Subacute thyroiditis a disease commonly mistaken for pharyngitis"
Canad. Med. Asso. J., 77:297, 1957
- 310.- EYLAN E., ZMUCKY R., SHEBA C.,
"Mumps virus and subacute thyroiditis: evidence of causal association"
Lancet, 1:1062, 1957
- 311.- FELIX-DAVIES D.
"Autoimmunization in subacute thyroiditis: associated with evidence of infection by mumps virus"
Lancet, 1:880, 1958
- 312.- MCARTHUR A.M.,
"Subacute giant cells thyroiditis associated with mumps"
Med.J.Aust. 1:116, 1964
- 313.- VOLPE R., ROW V.V., EZRIN C.
"Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis"
J.Clin.Endocr., 27:1275, 1967
- 314.- VOLPE R., JOHNSTON M.W., HUBER N.
"Thyroid function in subacute thyroiditis"
J.Clin.Endocr., 18:65, 1958
- 315.- INGBAR, S.H., FREINKEL N.
"Thyroid function and metabolism of iodine in patients with subacute thyroiditis"
Arch.Intern. Med. (Chicago), 101:339, 1958
- 316.- CZERNIACK P., HARRELL-STEINBERG A.
"Chronology of event in development of subacute thyroiditis studied by radioactive iodine"
J.Clin. Endocr., 17:1448, 1957

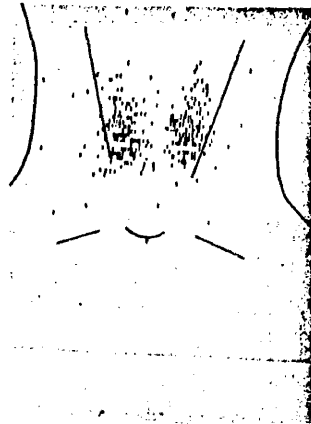
- 317.- FREINKEL N, INGBAR S.H.
"Effect of metabolic inhibitor upon iodide transport in sheep thyroid slices"
J.Clin.Endocrinol. Metab. 15:598, 1955
- 318.- STANBURY J.B., CHAPMAN E.M.
"Congenital hypothyroidism with goitre: Absence of an iodide concentrating mechanism"
Lancet, 1:1162, 1960
- 319.- WOLFF J., THOMPSON R.H., ROBBINS J.
"Congenital goitrous cretinism due to the absence of iodide concentrating mechanism"
J. Clin. Endocrin. 24:699, 1964
- 320.- TOYOSHINA K., MATSUMOTO Y., NISHIDA M., YABUCHI H.
"Five cases of absence of iodide concentrating mechanism"
Acta Endocrinologica, 84:527, 1977
- 321.- STANBURY J.B., HEDGE A.N.
"A study of a family of goitrous cretins"
J.Clin. Endocrinol. 10:1471, 1950
- 322.- SCHULTZ A., FINK E.B., KENNEDY B.J., ZIERE L.
"Exchangeable character of accumulated I-131 in the thyroid glands of a goitrous cretin".
J. Clin. Endocr. Metab., 17:441, 1957
- 323.- CLAYTON G.W., SMITH J.D., LEISER H.
"Familial goitre with defect in intrinsic metabolism of thyroxine without hypothyroidism"
J. Pediatr. 52:129, 1958
- 324.- FURTH E.C., CARVALHO M., VIANNA B.
"Familial goiter due to an organification defects in euthyroid siblings"
J. Clin. Endocrin. Metab. , 27 : 1137, 1967
- 325.- HADDAD, H.M., SIDBURY J.B. Jr.,
"Defect of the iodinating system in congenital goitrous cretinism. Report of a case with biochemical studies"
J.Clin. Endocr. Metab., 19:1446, 1959
- 326.- HAGEN G.A., NIEPOMNISZCZE H., HAIBACH H., BIGAZI M., HATI R., RAPOPORT B., JIMENEZ C., DEGROOT L.H., FRAWLEY T.F.
"Peroxidase deficiency in familial goitre with iodide organification defect".
New Engl.J. Med., 285:1394, 1971

- 327.- NIEPOMNISZCZE H., DEGROOT L.J., HAGEN G.A.,
"Abnormal thyroid peroxide causing iodide organification defect."
J. Clin. Endocr. Metab., 34:607, 1972
- 328.- VALENTAM L.H., BODE A.L., VICKERY, CAUFIELD J.B., MALLOF F.
"Lack of thyroid peroxidase as the cause of congenital goitrous hypothyroidism"
J. Clin. Endocr. Metab., 30:830,1973
- 329.- NIEPOMNISZCZE H., CASTELLS S., DEGROOT L.J. REFETOFF S.
SOON KIM O.K., RAPAPORT B., HATI R.
"Peroxidase defect in congenital goitre with complete organification block"
J. Clin. Endocr. Metab., 36:347, 1973
- 330.- DEGROOT L.J., STANBURY J.B.
The thyroid and its Disease. 4th Ed.pag. 546
Ed. John Willey and sons inc., 1975
- 331.- KUSAKABE T.
"A goitrous subject with structural anomaly of thyroglobulin"
J. Clin. Endocr. Metab., 35:785, 1972
- 332.- KUSAKABE T
"A goitrous subject with defective synthesis of diiodotyrosine due to thyroglobulin abnormalities"
J. Clin. Endocr. Metab., 37:317, 1973
- 333.- PENDRED V.
"Deafmutism and goitre"
Lancet, 2:532, 1896
- 334.- PEREZ-PIQUERAS J.L, GOMEZ LOPEZ J.
"Estudio de la frecuencia de sustrato carcinomatoso en nodulos tiroideos"
Ponencia
Sociedad Endocrinologia de Madrid. Region Centro.1976
- 335.- SANTA URSULA M., PEREZ-PIQUERAS J.L., LA BANDA P.J., SECADES I., CORDERO J., MARTINEZ AEDO J.L.
"Tratamiento con radioyodo del carcinoma de tiroides"
5° Congreso Nacional de Medicina Nuclear.
Libro de Resúmenes, pag. 106-110.1979
- 336.- FURST E.
"On chromophobe pituitary adenoma"
Acta Med. Scand. (Suppl) 452:56, 1966

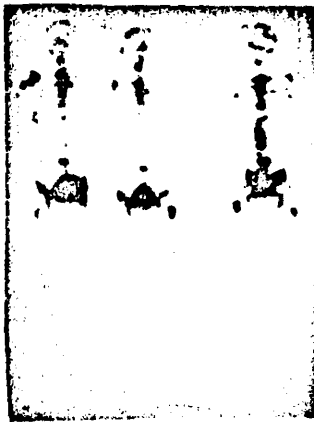
- 337.- SHEEHAN H.L.
"The incidence of postpartum hypopituitarisms"
Amer. J. Obstet.Gynec., 68:202, 1954
- 338.- CEBALLOS R.
"Pituitary changes in head trauma: analysis of 102 consecutive cases of head injury"
Alabama J. Med. Sci., 3:185, 1966
- 339.- DANIEL P.M., TREIP C.S.
"Lesions of the pituitary gland associated with head injuries"
The Pituitary Gland, Vol. 2 pgs 519-534
Ed. Harris G.W. y Donovan B.T.1966
- 340.- ODELL W.D.
"Isolated deficiency of anterior pituitary hormones"
J.A.M.A., 197:1006, 1966
- 341.- WINNACKER J.L., BECKER K.L., MOORE C.F.
"Pseudohypoparathyroidism and selective deficiency of thyrotropin; and interesting association"
Metabolism. 16:644, 1967
- 342.- SELENKOW H.A., TYLER H.R., MATSON DD., NELSON D.H.
"Hypopituitarisms due to hypothalamic sarcoidosis"
Amer. J. Med. Sci., 238:456, 1959
- 343.- LEDERER J.
"Insuffisance thiroïdienne d'origine hypophysaire dans les suite éloignés de la poliomyélite et de l'encéphalite".
Ann. Endocr (Paris) 25:745, 1964
- 344.- BURDA C.D.
"Sulfonylurea hypothyroidism in diabetes"
Lancet, 2:1016, 1965
- 345.- GILBERT-DREYFUSS, SEBAOUN J., DELZANT G., DRAY F.
"Le panhypopituitarisme d'origine hypothalamique a la lumière de les explorations dynamiques"
Presse Medicale 71:327, 1963.
- 346.- BLOOMER H.A., KYLE L.H.
Myxedema
A.M.A., Arch. Internal Med., 104:234, 1959
- 347.- IVY H.K.
Permanent myxedema: an unusual complication of granulomatous thyroiditis"
J. Clin. Endocrinol. Metab., 21:1384, 1961



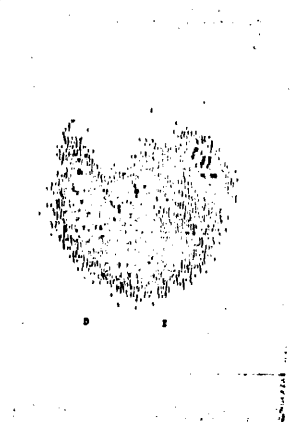
Metástasis en tórax
de Ca. folicular.



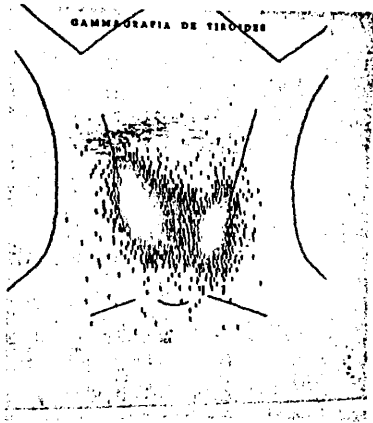
Involución glandular



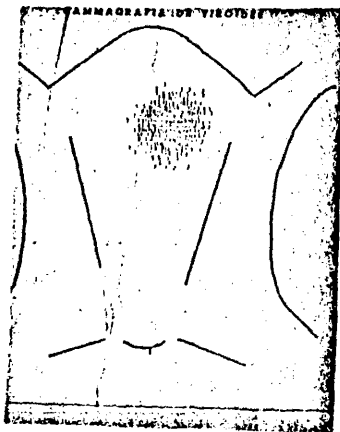
Metástasis óseas múltiples no captadoras
de Ca. folicular.
- Difosfonato de Tc.



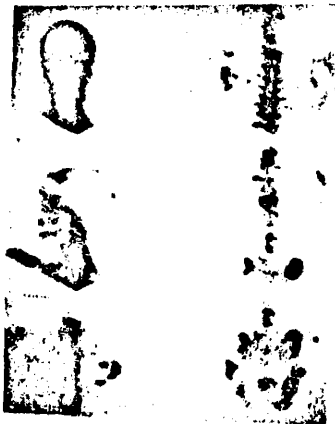
Hiperplasia polinodular izquierda.
Hashimoto.



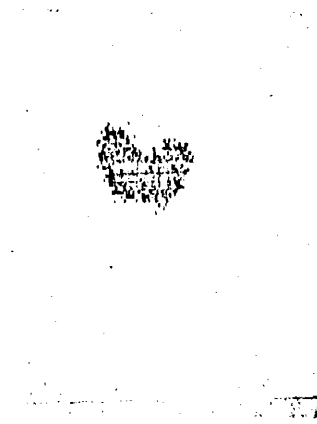
Bocio difuso I e hipofunción.



Ectopia tiroidea en conducto tireogloso.



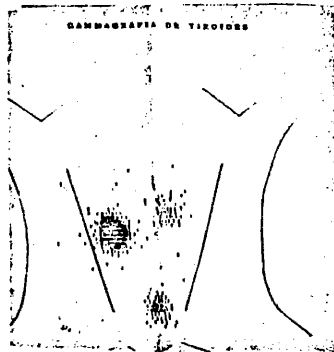
Metástasis no captadoras de I-131. De Ca. - sólido. Difosfonato de Tc.



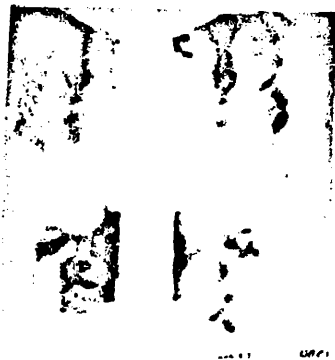
Involución glandular post tiroiditis.



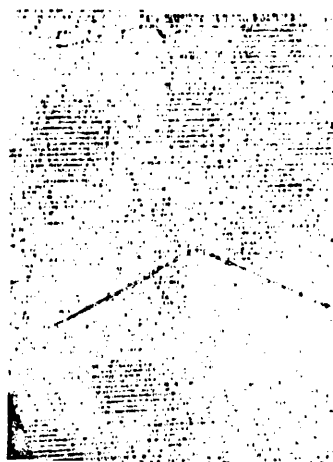
Bocio disenzimático.



Hipotiroidismo post cirugía.



Metástasis óseas no captadoras de I-131 de Neo. folicular de tiroides. Difosfonato de Tc.



Metástasis múltiples en tórax que captan I-131. Ca. papilar.

