

Monografía sobre la enfermedad de Graves-Basedow*

Ernesto García Rubí**
León Rosenthal Dorotinsky***
Javier Báez-Villaseñor Moreno****

Asesorados por:
Dr. Juan Rull°
Dr. Joaquín Carrillo Farga°°

Introducción

El bocio exoftálmico es reconocido por primera vez por Parry¹ en 1825, aunque no es sino hasta 1835 por Graves y 1840 por von Basedow¹ cuando independientemente hacen las primeras descripciones completas y detalladas de la enfermedad.

El bocio exoftálmico, también conocido ahora como enfermedad de Graves, Basedow y Parry, es una enfermedad de etiología desconocida, caracterizada por una tríada de manifestaciones mayores: hipertiroidismo, bocio difuso o oftalmopatía característica.² La tríada de manifestaciones mayores tradicionalmente consideradas una misma enfermedad, parecen ser manifestaciones independientes de un mismo defecto inmu-

nológico.^{3,4,5} Se trata de un síndrome de manifestaciones variables y cualquiera o todas ellas pueden faltar en un caso individual.^{2,5,6}

La enfermedad de Graves-Basedow se puede considerar una enfermedad relativamente común, que aparece en cualquier edad aunque existe predilección por la tercera y cuarta década de la vida, predomina en el sexo femenino y alcanza en zonas no bociógenas, una relación de 7:1 respecto al sexo masculino.² Se ha reconocido un agrupamiento familiar y una relación con otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto,^{1,2} anemia perniciosa, hipotiroidismo primario, púrpura trombocitopénica,⁷ diabetes mellitus, miastenia gravis, enfermedad de Addison y otras.

Etiología y fisiopatología

El hecho de reunir la enfermedad de Graves manifestaciones mayores tan disímboles, ha dificultado siempre la elaboración de una teoría que explique congruentemente el origen de estos fenómenos. A partir de 1956, con la descripción de Adams y Purvis de un estimulante tiroideo de acción prolongada (Long Acting Thyroid Etimulator-LATS) y la demostración por Kriss, Pleshakov y Chien de que se trata de una inmunoglobulina G⁸ se ha producido una revolución en las teorías sobre el origen de la enfermedad. Ahora la explicación más aceptable para la enfermedad es que se trata de un defecto autoinmune multifactorial.^{5,8}

Sustancias estimulantes del tiroides. La mayor parte de las investigaciones en la enfermedad de Graves han sido sobre el hipertiroidismo, realizándose menor cantidad sobre las otras manifestaciones, lo que resultó en un menor entendimiento de la

* Tema incluido en el temario de la Clínica de Endocrinología de la Carrera de Médico Cirujano, Facultad de Medicina, U.N.A.M.

** Alumno del VII Ciclo de la Carrera de Médico Cirujano, Facultad de Medicina. No. de Cta. 7750014-6.

*** Alumno del VIII Ciclo de la Carrera de Médico Cirujano, Facultad de Medicina. No. de Cta. 7682127-1.

**** Alumno del VIII Ciclo de la Carrera de Médico Cirujano, Facultad de Medicina. No. de Cta. 7749992-9.

° Profesor Ayudante de la Clínica de Endocrinología, Facultad de Medicina U.N.A.M., Prof. Titular del Curso de Especialización en Endocrinología, Fac. Med. U.N.A.M. Sub-Jefe de la Clínica de Diabetes. Instituto Nacional de la Nutrición.

°° Profesor Titular de Histología Médica, Profesor Adjunto de Patología, Facultad de Medicina U.N.A.M. Patólogo del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría, D.I.F.

oftalmopatía y de la dermatopatía.⁵ El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow es producto de la aparición de estimulantes anormales de la función tiroidea, que rompen la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides^{2,5,9} y son independientes de los mecanismos que ajustan las hormonas tiroideas a las necesidades tisulares. Ya hace más de veinte años se demostró la presencia de un estimulador tiroideo anormal que difería de la tirotrópina por su mayor tiempo de acción, por lo que se le puso el nombre de LATS, y se propuso como factor desencadenante de la enfermedad de Graves.⁶ Pero como sólo se encontró en el suero del 50% de los enfermos con Graves se puso en duda la validez de esta teoría.^{2,5,8,10} Sin embargo Smith y Hall¹¹ demostraron la existencia de una inmunoglobulina circulante en más del 90% de los enfermos con Graves utilizando técnicas diferentes más específicas y confiables. Esto demostró que los estimulantes tiroideos en el Graves son inmunoglobulinas que poseen reactividad cruzada variable y que sus fluctuaciones dependen de la técnica usada para cada tipo de ensayo.^{2,10}

Cuando se usan preparaciones de tiroides humana se indentifica la acción de las inmunoglobulinas del suero de los pacientes con Graves como la inmunoglobulina estimulante del tiroides (Thyroid Stimulating Inmunoglobulin-TSI);¹⁰ la actividad desplazadora de tirotrópina (TSH Displacing Activity); y el protector de LATS (LATSp).⁸

Mecanismo de acción de los estimulantes tiroideos. El efecto de la inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI) es única entre las inmunoglobulinas,^{5,10,11} puesto que la gran mayoría de ellas ejercen efectos inhibitorios ocupando por ejemplo el receptor e impidiendo la unión de la hormona activadora normal. En cambio la TSI ocupa el receptor y lo activa de manera similar a la tirotrópina, con la excepción de su mayor tiempo de acción.⁵ Los determinantes antigénicos contra los que sea dirigida la inmunoglobulina determinará el efecto final

de ésta.^{5,8} Si se dirige contra los determinantes antigénicos del sitio activo, el efecto final puede ser la activación, si en cambio va contra los determinantes antigénicos fuera del sitio receptor, produce el bloqueo del receptor impidiendo la acción hormonal; si se dirige contra determinantes antigénicos que sean similares a los de otras especies se obtendrá un efecto cruzado.

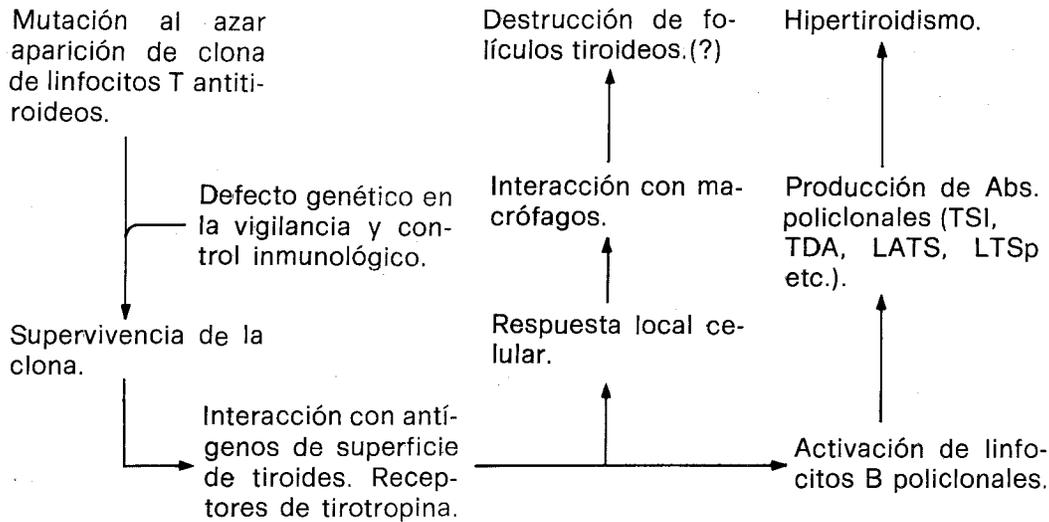
El defecto inmunológico que permite la aparición de estas inmunoglobulinas parece ser la deficiencia de origen genético de una adecuada vigilancia y control inmunológico,^{5,8} que se relaciona con los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8 y HLA-Bw35 (Grumet y col.)^{12,13,14} En los gemelos homocigotos la aparición de la enfermedad alcanza 30 a 70%. El defecto en el control y vigilancia inmunológica permite la sobrevivencia de una clona "prohibida" de linfocitos T auxiliares que aparece al azar por mutación normal y al escapar a la vigilancia interactúa con su antígeno en la célula del tiroides. En efecto los linfocitos pueden activarse o sufrir transformación blástica (despertando una reacción celular local) o activar a linfocitos B policlonales (ya presentes) que iniciarán la respuesta autoinmune humoral.^{5,8}

La asociación de otras enfermedades auto-inmunes dependerá de la magnitud del defecto en el control y vigilancia inmunológico y de la aparición de clonas "prohibidas" por mutación al azar que puedan escapar y sobrevivir.⁵

Otros factores etiológicos. Desde el reporte de Parry se han encontrado casos de enfermedad de Graves aparentemente iniciados por situaciones estresantes.

Se ha postulado una teoría bastante atractiva que sostiene que en los pacientes con una anomalía subclínica en la vigilancia y el control inmunológico, el estrés al estimular en el hipotálamo la secreción y liberación de factor liberador de la corticotrofina (CRH), aumenta las concentraciones de corticotrofina (ACTH) y consecuentemente de cortisol, disminuyendo así finalmente la capacidad de responder de los linfocitos T

Fig. 1. Esquema de flujo que muestra la probable patogénesis del hipertiroidismo en la Enfermedad de Graves-Basedow.



(es bien conocido ahora el efecto depresor del cortisol sobre la capacidad funcional de los linfocitos T.) Esta acción del stress aumentaría el defecto inmunológico y permitiría que las clonas mutantes sobrevivieran. Respecto a esta teoría es interesante la aparición de enfermedad de Graves en pacientes bajo tratamiento con corticosteroides o inmunopresión.⁵

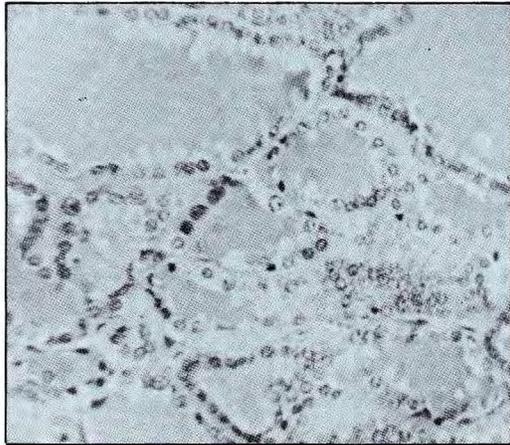
En la patogénesis de la oftalmopatía en la enfermedad de Graves, los componentes más importantes son la infiltración mononuclear, necrosis muscular con fibrosis y proliferación de tejido retroorbital. Se acepta actualmente que las lesiones de la oftalmopatía son de origen inmune, aunque no necesariamente por el mismo mecanismo que causa el hipertiroidismo.^{4,5} Se ha demostrado la existencia de un factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) independiente para los antígenos contra tiroides y contra tejido orbial. Ambos ocurren en pacientes con bocio y oftalmopatía, pero en los pacientes que sólo tienen una de las manifestaciones, sólo se encuentra el MIF correspondiente. Aunque la TSI no parece jugar un papel importante en la producción del exoftalmos, otras inmunoglobulinas G

presentes en los pacientes con oftalmopatía ha demostrado ser exoftalmogénicas experimentalmente. Konishi, Herman y Kriss proponen que existe una afinidad de los músculos retroorbitales por la tiroglobulina y complejos inmunes anticuerpo-tiroglobulina e interconexiones linfáticas entre tiroides y espacio retroorbital que podrían facilitar la comunicación y establecimiento de una reacción inmune.⁵ El verdadero origen de la oftalmopatía es aún tema de controversia y en opinión de autores como Volpé, las manifestaciones mayores del Graves están estrechamente relacionadas pero son resultado de mecanismos independientes de un mismo defecto inmunológico.⁵

Patología

El tiroides en la enfermedad de Graves, se encuentra crecido de manera difusa, es suave y está vascularizado; al corte, se encuentra de color rojo ladrillo (rojo café) con asistencia carnosa. Microscópicamente hay hiperplasia e hipertrofia, con aumento de las células foliculares, que pueden variar de cuboidales altas a columnares altas, forman redundancias papilares que se proyectan dentro de los folículos y presentan

Fig. 2. Imagen histológica de un corte de tiroides en la Enfermedad de Graves, mostrando aumento de tamaño de las células epiteliales e hipertrofia folicular. (Cortesía del Dr. Joaquín Carrillo F.).



imágenes de actividad celular aumentada. El estado hipermetabólico puede ser calculado razonablemente de acuerdo a la altura celular y a la depleción del coloide. Históquimicamente, el epitelio hiperplásico contiene un aumento del RNA, con disminución de los gránulos pirrinofílicos; las reacciones a la peroxidasa se encuentran aumentadas. En el coloide los grupos sulfhídrido se encuentran aumentados y la tinción marginal al PAS disminuída. La hiperplasia glandular se encuentra acompañada de una infiltración linfocitaria, con focos intersticiales y folículos linfoides con centros germinales. La enfermedad de Graves se asocia a hiperplasia linfoide generalizada, infiltración linfoide y ocasionalmente esplenomegalia y crecimiento tímico. La oftalmopatía en la enfermedad de Graves se caracteriza histológicamente por presentar infiltración linfocitaria del contenido orbitario excluyendo al globo ocular. Los componentes celulares predominantes son linfocitos, mastocitos y células plasmáticas. Los músculos son lo más afectados mostrando aumento de volumen que en gran parte contribuye al exoftalmos. Las fibras musculares muestran cambios degene-

rativos con pérdidas de las estriaciones, necrosis y, finalmente fibrosis.

La dermatopatía en la enfermedad de Graves se caracteriza por la acumulación de mucopolisacáridos en las papilas dérmicas y alrededor de los folículos pilosos y vasos sanguíneos. La acumulación de polisacáridos es a expensas principalmente de condroitín-sulfato y ácido hialurónico (que se identifican con tinciones metacromáticas) que separan a las fibras de colágena y provocan degeneración secundaria de esta. Hay infiltración linfocitaria y engrosamiento de la dermis. La piel no afectada de los enfermos con mixedema pretibial muestran una acumulación o niveles altos de mucopolisacáridos.¹⁵

Se encuentran además otros cambios secundarios a la tirotoxicosis en distintos órganos, como degeneración de fibras musculares esqueléticas, infiltración grasa o fibrosis difusa hepática, hipertrofia cardíaca (en 30 a 50% de los casos) descalcificación o sea, pérdida de tejido corporal (osteoides, músculo).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de pacientes con hipertiroidismo se diagnostican clínicamente con facilidad. Las molestias de nerviosismo, intolerancia al calor, pérdida de peso (a menudo a pesar de hiperorexia), diaforesis, palpitaciones y diarrea, establecen una anamnesis característica.^{2,16,17} Incluso sin oftalmopatía, los signos clínicos de mirada fija y retraso de los movimientos palpebrales, taquicardia, temblor fino de los dedos y la lengua, piel húmeda y caliente y bocio difuso constituyen una constelación inconfundible.

El término hipertiroidismo enmascarado se da a los casos en que predomina la apatía, bradipsiquia y desgaste muscular; por lo general se manifiesta en personas mayores de 40 años con síntomas cardíacos. Todos aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca inexplicable, arritmias, especialmente supraventriculares y angor pectoris deben de ser examinados para descartar un hipertiroidismo.¹⁸

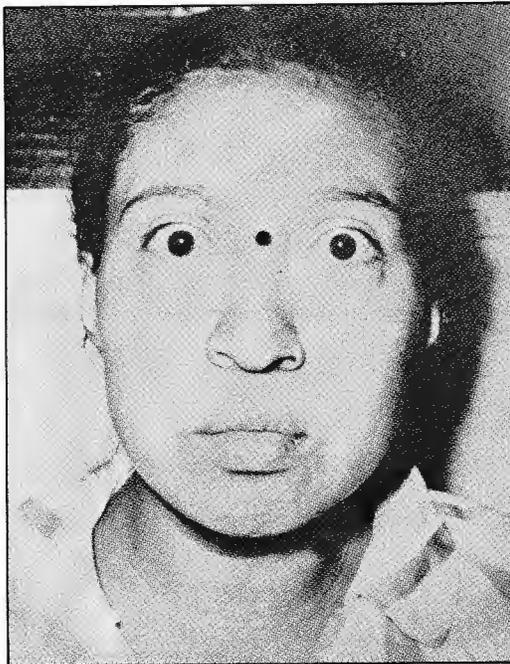
Tabla 1. Espectro clínico de la enfermedad de Graves-Basedow.

	<p>Manifestaciones generalizadas: Temblor fino de dedos y lengua. Ansiedad, insomnio e inestabilidad emocional. Intolerancia al calor y diaforesis. Hiperquinesis. Taquicardia (palpitaciones). Debilidad o disminución de la fuerza muscular. Diarrea anorexia, náusea o vómito. Sed y poliuria. Hiperreflexia. Oligomenorrea o amenorrea. Parálisis hipokalémica periódica. Otros síntomas cardiovasculares (ver tabla 3).</p>
Hipertiroidismo.	<p>Manifestaciones oculares: Aumento de la fisura palpebral. Falla en la mirada convergente. Diplopía vertical. Parpadeo poco frecuente.</p> <p>Manifestaciones dermatológicas: Uñas de Plummer. Pelo delgado y disminución en las zonas temporales. Piel delgada y húmeda. Eritema palmar. Prurito. Vitiligo y manchas hipercrómicas.</p>
Oftalmopatía.	<p>Proptosis. Congestión. Conjuntivitis. Quemosis. Neuritis y atrofia óptica. Oftalmoplegia exoftálmica (estrabismo y diplopía). Exoftalmos maligno.</p>
Dermatopatía.	<p>Mixedema pretibial. Acropaquia.</p>

Los signos oftalmológicos también suelen presentar una gran variedad clínica. Cuando la enfermedad es leve, se presenta conjuntivitis como única anomalía; cuando es severa, se encuentra un desequilibrio en la actividad de los músculos extraoculares, así como proptosis o exoftalmos, exposición corneal e incluso pérdida de la visión. La irritación ocular se presenta en la mayoría de los pacientes con oftalmopatía, manifestándose por enrojecimiento, ojos irritables y sensación de cuerpo extraño bilateral, sín-

tomas todos ellos indistinguibles de cualquier otra patología. La retracción palpebral y ausencia de parpadeo han sido reconocidos hace tiempo como signos tempranos de la enfermedad. Las anomalías de los músculos extraoculares causan diplopía intermitente. Los músculos rectos inferiores, superiores y oblicuos son los más frecuentemente afectados dando lugar a una diplopía vertical. Respecto a la proptosis o al exoftalmos, se ha dicho que por mucho la causa más frecuente de este problema es la enfer-

Fig. 3. Paciente del sexo femenino con enfermedad de Graves-Base-dow mostrando el exoftalmos característico. (Cortesía Dr. Arturo Zárate).



medad de Graves y debe considerarse como la primera opción diagnóstica. Ocasionalmente puede llegar a presentarse compresión del nervio óptico con papiledema, papilitis o neuritis retrobulbar que en la mayoría de los casos se presenta en hombres mayores de 60 años.²¹ Las dificultades diagnósticas surgen cuando los procesos oftalmopáticos ocurren en pacientes eutiroideos, hipotiroideos o con síntomas y signos mínimos no identificados como hipertiroidismo.^{22,23} Si la participación ocular es unilateral el diagnóstico debe encaminarse a la exclusión de otras causas potenciales, en particular lesiones retrobulbares que ocupan espacio.

El mixedema pretibial ocurre en un 4% de los enfermos de Graves y en él se encuentra engrosamiento de la piel con folículos pilosos acentuados, eritema, prurito, dolor y un borde preciso de la lesión. El problema suele ser bilateral pero no simétrico.¹⁵

La acropaquia incluye tumefacción de te-

jidos blandos y alteraciones en huesos subyacentes que pueden observarse a los rayos X y diferenciarse de los cambios observados en la artropatía hipertrófica pulmonar.^{15,16}

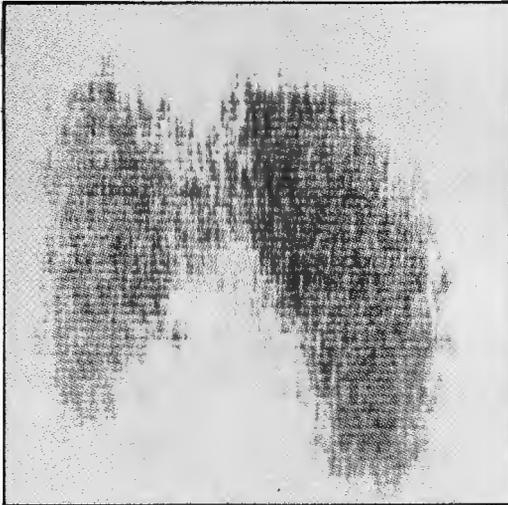
Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en una buena historia clínica y en un examen físico minucioso que es corroborado por los siguientes exámenes de laboratorio: concentraciones séricas de hormonas tiroideas triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4), índice de T_4 libre, captación de yodo radioactivo, captación de T_3 por resina de intercambio y por la prueba de supresión con T_3 . Los niveles séricos de T_3 y T_4 se encuentran elevados en este padecimiento (Ver Tabla 2). La cuantificación del índice de tiroxina libre es más confiable que la concentración de tiroxina total^{2,16} ya que la globulina transportadora de tiroxina (TBG) puede aumentar durante el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, enfermedad hepática crónica, hepatitis aguda o ser genéticamente determinada,² dando valores poco confiables. Puede haber niveles elevados de T_3 con una concentración normal de T_4 , hallazgo que ha sido descrito tanto en adultos como niños y denominado tirotoxicosis por T_3 . Esto suele apreciarse con mayor frecuencia en pacientes tratados anteriormente y que inician una recaída. La captación de yodo radioactivo en 24 horas se encuentra por arriba del 35% en estos pacientes pero puede variar de acuerdo al aporte alimenticio de yoduro.

En algunos casos, el pico de captación puede ser alcanzado en algunas horas, en estas ocasiones se acepta que una captación por arriba del 25 por ciento a las 3 horas es diagnóstica. La prueba de supresión con T_3 por 7 días y se considera una falta de supresión cuando la captación de yodo radioactivo no disminuye.^{2,16} En pacientes mayores la prueba de TRH puede usarse en lugar de la prueba de supresión con T_3 y evitar los problemas de toxicidad por T_3 .¹⁶

Otros datos de laboratorio que pueden

Fig. 4. Gammagrama de un paciente con Graves mostrando crecimiento glandular de 2 1/2 veces el tamaño normal y captación de más del 35% en 24 horas. (Cortesía del Dr. Juan Rull).



resultar útiles en el diagnóstico son el aumento del metabolismo basal, la presencia de anemia normocítica normocrómica, aumento de la fosfatasa alcalina, calcio sérico y urinario e hidroxiprolina urinaria.^{2,16}

El exoftalmos constituye un problema diagnóstico sólo cuando no hay hipertiroidismo.^{2,16,23} No hay que olvidar que, aunque la enfermedad de Graves es la causa más común de exoftalmos en adultos, no es la única y una variedad de neoplasias, procesos vasculares e inflamatorios pueden producir proptosis. Además de las pruebas específicas de funcionamiento tiroideo, debe realizarse una exoftalmometría con ultrasonografía orbitaria.^{10,20} Los resultados combinados suelen ser suficientes para hacer el diagnóstico. Las radiografías simples de la órbita pueden ser de utilidad. La orbitografía, arteriografía y la hospitalización costosa deben reservarse para aquellos pacientes con evaluación tiroidea negativa, cuyos signos y síntomas, pérdida de la visión y limitación de la movilidad ocular, justifiquen una búsqueda diagnóstica más sostenida.^{20,21}

Los datos electrocardiográficos más fre-

Tabla 2. Valores normales de las pruebas de función tiroidea.

Captación de yodo radioactivo en 24 horas: del 5 al 25%.

Captación de T_3 por resina de intercambio: 25 a 55% (variando según laboratorio).

Tiroxina (radioinmunoensayo): 5 a 12 microgramos por 100 ml. (64-154 Nmol/Lt).

Triiodotironina (radioinmunoensayo): 80 a 60 nanogramos por 100 ml. (1.2-2.5 Nmol/Lt).

Tirotropina (radioinmunoensayo): 0 a 6 microunidades por ml.

cuentes son taquicardia sinusal, fibrilación auricular, prolongación del intervalo P-Q, acortamiento del intervalo Q-T, alto voltaje de P y T, incremento de amplitud de la Onda U. Se han descrito algunos casos con anormalidades en la conducción atriventricular, bloqueo completo y aumento del voltaje del complejo QRS. El estado tirotóxico puede asociarse con el síndrome de Wolf-Parkinson White.¹⁸

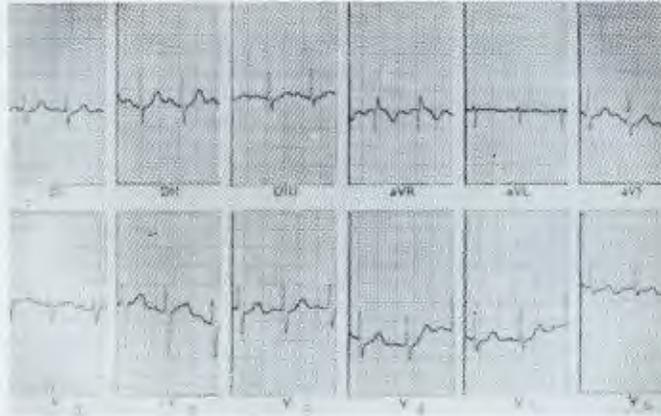
El mixedema pretibial y la acropaquia ocurren en forma muy ocasional en ausencia de otras características de la enfermedad.¹⁵

El diagnóstico diferencial debe de considerar estados de ansiedad de origen emocional, carcinoma metastásico, cirrosis hepática, hiperparatiroidismo, sprue, neuromiopatías (miastenia gravis o distrofia muscular), feocromocitoma, síndrome de malabsorción y otras enfermedades mitocondriales que cursen con hipermetabolismo.^{2,16,17,24}

En pacientes con estado tirotóxico en que no se presenta oftalmopatía debe descartarse la posibilidad de bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico, tejido tiroideo ectópico funcionante, como en el caso de *struma ovarii*, tumores de origen trofoblástico, y, por último, casos de tirotoxicosis ficticia por automedicación con hormona tiroidea.^{16,17,24}

Tabla 3. Síntomas cardiovasculares más comunes en la enfermedad de Graves.

Aumento del primer ruido en región apical.
Aumento de la presión sistólica.
Soplo sistólico rasposo (sonido de Lerman).
Thrill en la glándula.
Taquicardia.
Disnea.
Edema de miembros inferiores.
Insuficiencia cardíaca congestiva.
Pobre respuesta los digitálicos.



Electrocardiograma con taquicardia sinusal en la enfermedad de Graves. Cortesía del Dr. David E. García Rubí).

Tratamiento

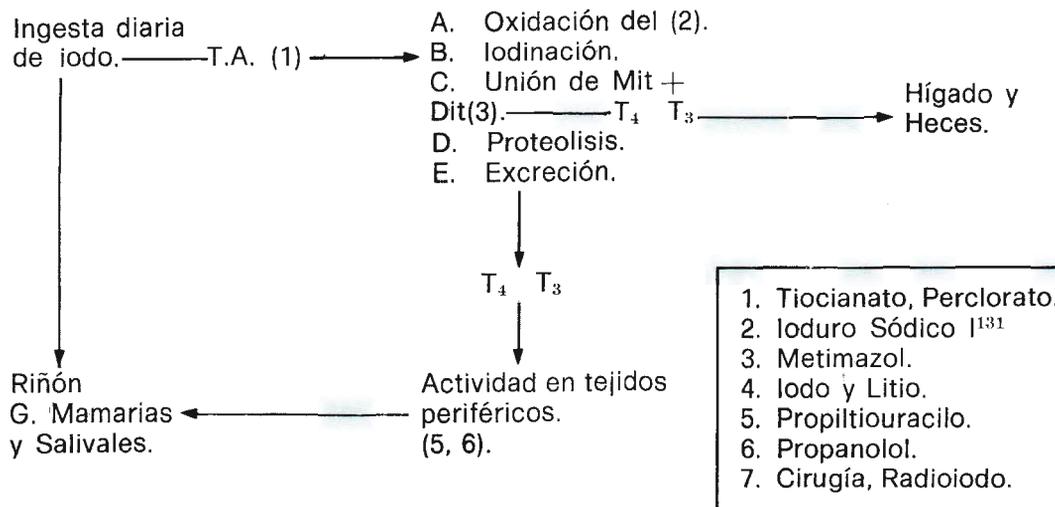
El tratamiento de la enfermedad ha sido discutido por décadas y la solución final aún no se vislumbra. En el momento actual se puede considerar tres posibilidades terapéuticas: drogas antitiroideas, iodo radioactivo resección quirúrgica parcial del tiroides. Los medicamentos antitiroideos se han dividido de acuerdo a su mecanismo de acción en drogas que interfieran directamente con la síntesis de hormona tiroidea (derivados de la tirourea), inhibidores iónicos que bloquean el mecanismo de transporte del yoduro (tiocinato, perclorato) y yoduros que, suprimen a la tiroides a grandes concentraciones.²⁵ Por lo general se acepta que la prueba terapéutica con estos medicamentos debe de intentarse en los niños, los adolescentes, y los adultos jóvenes así como las mujeres embarazadas e incluso en los pacientes de mayor edad.^{25,36} Los compuestos comunmente usados son el propitiouracilo y el metimazole. El primero se usa a dosis de 75-100 mg. cada 8 horas y el segundo 5-10 mg. cada 8 horas ambos por vía oral.²⁵ La dosis aumenta si la posología inicial no resulta efectiva en dos semanas.

Una vez llegado el paciente al estado eutiroides, la dosis se reduce a una tercera parte de la inicial para el mantenimiento. Los efectos indeseables pueden ir desde una erupción purpúrea, que desaparece espontáneamente sin necesidad de discontinuar el medicamento, hasta la agranulocitosis que requiere suspensión inmediata del medicamento. Esta reacción puede desarrollarse rápidamente o iniciarse con granulocitopenia discreta, por lo que se recomienda realizar cuentas leucocitarias periódicas o instruir al paciente respecto al peligro que representan los procesos infecciosos faríngeos o febriles.^{25,26} Hay que hacer hincapié en la necesidad de observar cuidadosamente el horario de toma de los medicamentos, ya que las fallas a este respecto son los responsables de numerosos fracasos terapéuticos.

Se prefiere el uso de propiltiouracilo, ya que se dice que además de su acción sobre la célula tiroidea interfiere también con el metabolismo periférico de la hormona tiroidea tiroxina.

El uso del yoduro a razón de dos gotas tres veces al día y en combinación de los

Fig. 5: Metabolismo del yodo y mecanismo de acción de las principales modalidades terapéuticas en el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow.



agentes antitiroideos anteriormente mencionados, se reserva para pacientes muy tirotoxicos o con cor hipertiroideo, ya que la respuesta al yoduro es más rápida, pero incompleta y transitoria. También se ha usado este esquema para preparar a los pacientes candidatos a Cirugía.^{25,26}

El yodo radioactivo destruye a la glándula por efecto de sus radiaciones ionizantes y se ha usado como tratamiento de elección en pacientes mayores de 40 años, ya que, aunque no existe evidencia concluyente de que tenga efecto carcinogénico o leucemogénico, ni tampoco provoque una mayor frecuencia de malformaciones congénitas, su uso no se recomienda en pacientes jóvenes y mucho menos en mujeres en edad fértil.²⁶ A pesar de los 30 años de experiencia en este campo no se ha llegado a un acuerdo en cuanto a la dosis y método de administración. Por lo general se acepta que una dosis de yoduro de sodio I¹³¹ de 60 a 170 microcuries por gramo de glándula es suficiente. Otras modalidades que se han estudiado en los últimos años son el uso de I¹²⁵,²⁷ mayores y menores²⁸ dosis de I¹³¹ que las propuestas en los protocolos habituales, e incluso la ablación total intencional de la glándula

mediante el uso de muy grandes dosis de yodo radioactivo,²⁹ aduciendo que hay pacientes que prefieren un tratamiento definitivo a la conducta terapéutica de ensayo y error de los pacientes que reciben dosis convencionales o pequeñas.

La tiroidectomía subtotal realizada por un cirujano experimentado es muy efectiva y es el tratamiento de elección en niños que no responden al tratamiento médico, o en adultos que no desean someterse a tratamientos demasiado largos.³⁰ Para ser operados los pacientes deben encontrarse en eutiroidismo, lo que puede ser logrado con el esquema mencionado anteriormente o recientemente con el uso de betabloqueadores beta como el propanolol,³¹ a dosis de 20 a 40 mg. cada 6 horas, iniciándose su administración dos semanas antes de la cirugía y continuándose por algunos días después de esta.

El tratamiento del Graves durante el embarazo es otro tema controvertido desde el punto de vista de conducta a seguir. Por lo general, se considera que si el estado de hipertiroidismo es muy moderado se justifica una conducta expectante. Si el problema se agrava, una tiroidectomía efectiva al final del primer trimestre del embarazo puede

ser el manejo más adecuado. Las drogas antitiroideas pueden usarse también durante el primer trimestre del embarazo aunque usándose a las dosis más bajas posibles ya que atraviesan la barrera placentaria con relativa facilidad y pueden provocar hipotiroidismo fetal.^{2,16,25,26}

La madre que está siendo manejada con drogas antitiroideas debe de abstenerse de amamantar a su neonato ya que estos medicamentos se secretan por la leche materna.²⁵

El tratamiento de la oftalmopatía se dirige a disminuir la tumefacción periorbitaria y proteger al ojo de una infección. Esto puede lograrse levantando la cabecera de la cama, vendando los ojos, usando lágrimas artificiales y anteojos de protección. Cuando la visión corre peligro por presión sobre el nervio óptico o por participación inflamatoria de la córnea, el tratamiento médico consiste en dosis altas de corticosteroides (prednisona, 120-140 mg./día). Cuando no hay respuesta a este tratamiento se recomienda intervenir quirúrgicamente para aliviar la presión del contenido orbitario.^{2,20}

El mixedema pretibial puede tratarse con crema de corticosteroides (triamcinolona al 0.1 por ciento),¹⁵ y en casos rebeldes puede intentarse el tratamiento con plasmáferesis,³¹ procedimiento reciente y aún en proceso de investigación. Lo habitual es la curación total de las lesiones.

En conclusión podemos decir que los puntos fundamentales del tratamiento son:

1. Considerar individualmente cada caso (edad, severidad del padecimiento, posibilidad de seguimiento, etc.)
2. Considerar los efectos a largo plazo de la terapéutica que se elija. Debe de considerarse que el tratamiento con iodo radioactivo causa hipotiroidismo en un 40 a 70% de los pacientes seguidos a 10 años.²⁶ Además estudios como el de wood³² y colaboradores hacen pensar que la evolución del padecimiento es hacia el hipoti-

roidismo, aún en pacientes únicamente con drogas antitiroideas.

3. Al evaluar pacientes jóvenes, se debe pensar un tratamiento efectivo, seguro y específico que tenga los menores efectos dañinos a largo plazo. En especial, en enfermedades como el Graves, donde se tienen posibilidades razonables de inducir una remisión prolongada. En sujetos menores de 25 años se debe intentar el tratamiento con drogas antitiroideas por periodos hasta de uno o dos años antes de adoptar medidas más agresivas.
4. Cuando las posibilidades terapéuticas son diversas, el médico debe estar consciente de sus limitaciones y capacidades y no dudar en canalizar al paciente a una institución especializada o con otros facultativos que estén más capacitados para darle un mejor tratamiento.

Complicaciones

Las complicaciones de la enfermedad de Graves pueden ser:

1. De todos los tratamientos en general: recurrencia del hipertiroidismo, y o evolución posterior hacia hipotiroidismo.^{32,33,35}
2. Del tratamiento con iodo radioactivo: hipotiroidismo más frecuente y precoz.
3. Tormenta tiroidea (crisis tirotóxica) por infección, trauma, cirugía y otras situaciones estresantes.
4. De la cirugía sobre el tiroides: además de lo ya dicho, daño al nervio recurrente, hipoparatiroidismo, hemorragias, hipocalcemia transitoria, hipocalcemia e infecciones.
5. De la oftalmopatía: pérdida o compromiso de la visión.
6. Con el aumento de los conocimientos sobre la etiología de la enfermedad de Graves y al considerar como importante un fondo autoinmune, se ha

mencionado la insuficiencia poliglandular, como es el síndrome de Schmidt, como una entidad asociada con relativa frecuencia.²

7. Se ha encontrado asociación de enfermedad de Graves-Basedow con tiroiditis de Hashimoto (*Hashitoxic*), que evoluciona clínicamente del hipertirodismo al eutirodismo y finalmente al hipotirodismo. Histológicamente presenta imágenes de tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves.^{2,34}
8. La asociación de Graves-Basedow con miastenia gravis, aunque se presenta en el 1% de los casos, es generalmente de muy mal pronóstico, por las complicaciones respiratorias que causa.^{2,16}

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad de Graves es reservado y muy variable, si el paciente no es tratado y presenta un estado hipertiroideo severo, puede morir de inanición, insuficiencia cardíaca congestiva entre otras causas.

Cuando el tratamiento no es suficiente las consecuencias son recaídas frecuentes.

Cuando el tratamiento ha sido excesivo el paciente evolucionará hacia el hipotirodismo.

La oftalmopatía y la dermatopatía pueden llegar a ser incapacitantes.

Finalmente debe recordarse que la enfermedad de Graves no se presenta aislada y que las entidades patológicas que se asocian son por lo general severas y de mal pronóstico. Debe recordarse, así mismo, que estos pacientes deben seguirse cuidadosamente y por un tiempo indefinido.

Resumen

La enfermedad de Graves-Basedow, o bocio exoftálmico, se caracteriza clínicamente por la triada de hipertirodismo asociado a bocio difuso, oftalmopatía y dermatopatía, aunque cualquiera de estas manifestaciones puede faltar en algunos casos. Es una en-

fermedad que se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, en la edad adulta, con tendencia familiar y asociada a enfermedades de tipo autoinmune.

Respecto a la etiología la más aceptada es a partir de un defecto autoinmune multifactorial. La aparición de estimulantes tiroideos anormales demostrados en diferentes ensayos, de los que los más importantes son las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI), es aparentemente responsable del hipertirodismo.³⁶

Anatomopatológicamente se encuentra crecimiento difuso del tiroides y microscópicamente la imagen corresponde a actividad celular aumentada. La oftalmopatía presenta infiltración linfocitaria y numerosos cambios asociados. Pueden encontrarse alteraciones en casi todo el organismo.

En lo que toca a la clínica se encuentran los signos y síntomas del hipertirodismo, a los que se añade la oftalmopatía y dermatopatía. Pueden encontrarse asociaciones a múltiples enfermedades de origen autoinmune. El diagnóstico se hace por clínica y por exámenes de laboratorio. Los más importantes son captación de iodo radioactivo, niveles séricos de T₃ y T₄, captación de T₃ por resina de intercambio e índice de tiroxina libre.²

El tratamiento puede ser a base de drogas antitiroideas (metimazole y propitouracilo), betabloqueadores (propranolol),²⁵ iodo radioactivo y cirugía³⁰ para los casos que lo requieran. El tratamiento de la oftalmopatía y dermatopatía es también paliativo.

El pronóstico es muy variable y depende de múltiples factores. Las complicaciones son graves y deben de prevenirse cuando sea posible. □

Bibliografía

1. Solomo, D. H. y col.: Concepts of pathogenesis of Grave's disease. *Adv. Intern. Med.* 22: 273-99, 1977.
2. Incbar, H. S.; Woeber, K. A.: Diseases of the Thyroid. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 9th Edition. Isselbacher, K. J., Adams. R. D., Braunwold E., Petersdorf R. G., Wilson J. D., Mc. Graw Hill, Nueva York, 1694-1711, 1980.

3. Teng, C. S. y col.: Ophthalmic Grave's disease: Natural history and detailed Thyroid function studies. *Br. Med. J.* 1 (6065): 273-5, 1977.
4. Kriss, J. P. y col.: Studies on the pathogenesis of Grave's ophthalmopathy (with some related observations regarding therapy) *Recent Prog. Horm. Res.* 31: 533-66, 1975.
5. Volpé, R.: The pathogenesis of Grave's disease. An overview. *Clin. Endocrinol. Metab.* 7(1): 3-29, 1978.
6. Solomon, D. H. y col.: Identification of subgroups of euthyroid Grave's ophthalmopathy. *N.E.J.M.* 4(296): 181-185, 1977.
7. Dunlap, D. B. y col.: Grave's disease and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Med. Sci.* 2(268): 107-110.
8. McKenzie, J. M. y col.: Humoral Immunity in Grave's disease. *Clin. Endocrin. Metab.* 1(7): 31-45, 1978.
9. Clague, R. y col.: Thyroid stimulating Immunoglobulins and the control of thyroid function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 550, 1976.
10. Mukhtar, E. D. y col.: Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery radioiodine, and antithyroid drugs. *Lancet* 1(7909): 713-715, 1975.
11. Smith, B. R. y col.: The thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid-stimulating antibodies. *J. Endocrin.* 63(2): 59 P-60 P, 1974.
12. Grumet, F. C. y col.: HL-A antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Grave's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39: 115, 1974.
13. Farid, N. R. y col.: A study of human leukocyte D locus related antigens in Graves disease. *J. Clin. Invest.* (63): 108-113, 1979.
14. Chopra, J. I. y col.: Abnormalities in thyroid function in relatives of patients with Grave's disease and Hashimoto thyroiditis: Lack of correlation with inheritance of HLA-B8. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45: 45, 1977.
15. Freinkel, R. K., Freinkel, N.: *Dermatologic Manifestations of Endocrine Disorders. Dermatology in General Medicine.* 1st edition. Fitzpatrick T. B. Ardnt K. A., Clár H. N., Eisen A. Z., Van Scott E. J., Vaucman J. H. Mc. Graw Hill, Nueva York, 1971, 1454-1458.
16. De Groot, L. J.: *The Thyroid. Cecil textbook of Medicine.* 15th Edition. Behon Mc. Dermott Wyngarden. Saunders Nueva York, 1979, 2114-2128.
17. McKenzie, J. M. y col.: Enfermedad de Grave's. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 59(5): 1181-1195, 1975.
18. Fowler, N. O.: High Cardiac output states. *The Heart, arteries and veins.* 3rd. Edition. Hurst J. N., Logue R. B., Schlant R. C., Wenger U. K. Mc. Graw Hill, Nueva York, 1974, 1508-1519.
19. Hodes, B. L.: Eye signs of Grave's disease. *Pstgrad. Med.* 4(57): 135-140, 1975.
20. German, C. A.: The presentation and management of endocrine ophthalmopathy. *Clin. Endocrin. Metab.* 1(7): 67-96, 1978.
21. Geltman, E. y col.: Grave's disease with unusual ophtalmologic manifestations. *Am. J. Med. Sci.* 3(268): 169-173, 1974.
22. Christy, J. M. y col. Hypothyroid Grave's disease. *Am. J. Med.* 62(2): 291-6, 1977.
23. Rosenberg, I. N.: Euthyroid Grave's disease. *N.E.J.M.* 4(296): 223-225, 1977.
24. Haibach, H. y col.: Hyperthyroidism in Grave's disease. *Arch. Intern. Med.* 136: 725-731, 1976.
25. Williams, H. E. *The Thyroid. Clinical Pharmacology.* 2th Edition. Melmon Morrelli. Mc. Millan, Nueva York, 1978, 567-578.
26. Reynolds, L. R. y col. Antithyroid drugs and radioactive iodine: Fifteen years experience with Grave's disease. *Arch Intern. Med.* 139: 651-653, 1979.
27. Mc Dougall, I. R. y col. ¹²⁵I therapy in Grave's disease: Long term results in 355 patients. *Ann. Int. Med.* 85: 720-723, 1976. plasmapheresis. *Br. Med. J.* 1: 374-376, 1979.
28. Roudebush, C. P. y col.: Compensated low-dose ¹³¹I therapy of Grave's disease. *Ann. Intern. Med.* 87: 441-443, 1977.
29. Wise, P. H.: Intentional radioiodine ablation in Grave's disease. *Lancet* 2(7947): 1231-3, 1975.
30. Lahey, F. H. *Tratamiento del bocio tóxico. Clínicas quirúrgicas de Norteamérica* 3(6): 605-610, 1926.
31. Dandona P. y col.: Successful treatment of exophthalmos and pretibial myxoedema with plasmapheresis. *Br. Med. J.* 1: 374-376, 1979.
- 31 bis. Verhoeven, R. P. y col.: Plasma thyroxine, 3, 3', 5 triiodothyronine and 3, 3', 5' triiodothyronine during beta adrenergic blockade in hyperthyroidis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44: 1002-5, 1977.
32. Wood, L. C. y col.: Hypothyroidism as a late sequela in patients with Grave's disease treated with Antithyroid agents. *J. Clin. Invest.* 64: 1429-1436, 1979.
33. Van Welsum, M. y col.: Hypothyroidism after thyroidectomy for Grave's disease: A search for an explanation. *Br. Med. J.* 4: 755-6, 1974.
34. Solomon, D. H. y col.: Autoimmune thyroid diseases: Grave's and Hashimoto's. *Ann. Intern. Med.* 88: 379-391, 1978.
35. Wilkin, T. J. y col.: Short-term triiodothyronine in prevention of temporary hipothyroidism after subtotal thyroidectomy for Grave's disease. *Lancet* 2(8133): 63-6, 1979.
36. Munro, D. S.: Four Controversies about the cause of hyperthyroidism *Lancet* 2(8136): 247-8, 1979.