

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Trastornos de la inmunidad humoral en el bocio tóxico difuso

Por los Dres.:

ANGEL URIARTE* y ERNESTO ALAVEZ**

Uriarte. A y E. Alavez. *Trastornos de la inmunidad humoral en el bocio tóxico difuso*. Rev Cub Med 22: 1, 1983.

Se estudió la presencia de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales, y su posible relación con los niveles de complemento hemolítico en diez pacientes con bocio tóxico difuso (BTD) antes de recibir tratamiento. Como controles se utilizaron diez muestras de sangre de sujetos aparentemente normales. Se detectaron anticuerpos antitiroglobulina en siete casos y antimicrosomales en cuatro casos. En tres de ellos detectaron ambos tipos de anticuerpos. Los valores de complemento hemolítico en los enfermos con BTD no difirieron de los valores hallados en los controles normales. No se halló relación entre los niveles de anticuerpos y los títulos de complemento hemolítico.

INTRODUCCION

Numerosas evidencias recogidas hasta el presente acerca del bocio tóxico difuso (BTD), indican que en esta enfermedad existen alteraciones del sistema inmune, y se han determinado trastornos tanto en la inmunidad humoral como en la celular.^{1,2}

Los anticuerpos y el sistema complemento constituyen los principales efectores humorales de la inmunidad. Utilizando las técnicas de hemoaglutinación pasiva con eritrocitos tañados y sensibilizados con tiroglobulina humana y la fijación del complemento, es posible detectar anticuerpos contra la tiroglobulina y contra antígenos presentes en la fracción microsomal de las células tiroideas, en el 65% aproximadamente de pacientes con BTD;³ y por las técnicas más modernas de radioinmunoensayo, en prácticamente todos estos enfermos¹, aunque los títulos generalmente no son muy altos.

* Inmunólogo. Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo.

** Endocrinólogo. Profesor de Medicina Interna. ISCM. Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo.

Asimismo, se han realizado estudios en donde se han localizado los componentes 1 y 3 del sistema complemento en el tejido conectivo tiroideo de pacientes con BTD.⁷ La activación del sistema complemento puede traer como resultado un aumento de la quimiotaxis con movilización de los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos hacia la glándula con posible daño de la membrana basal, de las células foliculares, o ambas.⁵

El objetivo de este trabajo fue estudiar algunos efectores de la inmunidad humoral, tales como los anticuerpos antitiroideo; y el sistema complemento en pacientes con BTD y la posible relación que pudiera existir entre ellos.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron diez muestras de suero obtenidas de sangre de pacientes con bocio tóxico difuso, diagnosticados de acuerdo con los criterios clínicos y de laboratorio del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM) antes de recibir tratamiento. Como controles se utilizaron diez muestras de sangre de individuos aparentemente normales, de ambos sexos, donantes del Banco Provincial de la Ciudad de La Habana.

Determinación de anticuerpos antitiroglobulina

Se empleó la técnica de hemoaglutinación pasiva con eritrocitos de carnero tañados y sensibilizados con tiroglobulina según *Fulthorpe y colaboradores.* Como fuente de tiroglobulina se utilizó un extracto crudo de tiroides, obtenido de la incubación en solución salina en frío por 16 horas de tejido tiroideo de cadáver. Se hicieron diluciones seriadas de los sueros de estudio, considerándose positiva aquella donde se obtuviera una aglutinación total y homogénea de los glóbulos sensibilizados.

Determinación de anticuerpos antimicrosomales tiroideos

Se empleó la técnica de fijación del complemento,⁷ y se utilizó como antígeno un homogeneizado de tiroides obtenido quirúrgicamente en una tiroidectomía parcial de un paciente hipertiroideo con bocio. El antígeno se separó en alícuotas, se liofilizó y se restituyó el mismo día de la prueba, desechándose el sobrenadante. Se hicieron diluciones seriadas de los sueros en estudio, considerándose como positiva aquella donde la inhibición de la hemólisis fuera total.

Determinación del complemento sérico hemolítico

Se realizó el estudio el mismo día de la extracción. Los eritrocitos de carnero se conservaron en solución estéril de Alsever, guardados a 4°C y utilizados por un período entre 4 y 15 días de extraídos. Se prepararon suspensiones estándares que contenían 1×10^9 eritrocitos en un ml.⁸

Los eritrocitos fueron sensibilizados ópticamente con hemolisina (Wellcome Reagent LT), en una dilución previamente determinada.

La titulación del complemento en unidades de 50% de hemólisis (CH.TM) se realizó siguiendo la técnica propuesta por *Kabat y Mayer*,⁸ y se incubó la mezcla reactante a 37°C durante una hora.

El diluyente utilizado para todos los reactivos fue una solución salina amortiguadora de Veronal-Medinal que contenía iones Ca y Mg en concentraciones de $1,5 \times 10^{-4}$ M y 5×10^{-4} M, respectivamente.

Análisis estadístico: Se utilizaron la prueba U de Mann Whitney para el caso de dos muestras independientes y el coeficiente de correlación de rango de Sperman, ambas no paramétricas.

RESULTADOS

En el cuadro se muestran los valores obtenidos de anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomales y del complemento hemolítico en pacientes con BTB y en controles normales.

CUADRO
TITULOS DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS Y DE COMPLEMENTO HEMOLITICO EN PACIENTES CON BTB Y EN CONTROLES NORMALES

| Muestra | Anticuerpos Antitiroglobulina (TRC) | Anticuerpos Antimicrosomales (FC) | Complemento hemolítico (CH ₅₀) |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--|
| A | 1:100 | 0 | 32,2 |
| B | 0 | 1:5 | 13,8 |
| C | 1:100 | 0 | 8,6 |
| D | 1:1000 | 1:20 | 32,0 |
| E | 0 | 0 | 30,0 |
| F | 1:1000 | 1:5 | 33,0 |
| G | 1:10 | 0 | 33,5 |
| H | 0 | 0 | 27,8 |
| I | 1:10 | 1:15 | 29,7 |
| Controles (n = 10) | 0 | 0 | 26,6-34,1 |

TRC = Hemoaglutinación pasiva con eritrocitos sensibilizados.
 FC = Fijación del complemento.
 CH₅₀ = Unidades de 50% de hemólisis.

En siete de diez pacientes, se pudieron detectar anticuerpos antitiroglobulina y en cuatro de diez pacientes, se determinó anticuerpos antimicrosomales tiroideos. En ambos casos los títulos no fueron muy altos.

Encontramos en tres casos ambos tipos de anticuerpos, y en dos, los resultados fueron negativos.

Todos los controles normales dieron valores negativos de anticuerpos antitiroideos. Los títulos de complemento hemolítico expresados en unidades CH₅₀ se encontraron en un rango de 26,6-34,1.

No encontramos diferencias significativas entre los títulos de complemento hemolítico del grupo control y del grupo de paciente con BTB.

No hallamos correlación entre los títulos de anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomales y del complemento hemolítico en estos enfermos.

COMENTARIOS

En la actualidad, parece estar bien establecida la importancia de las inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides (IET) en la patogenia del BTB,^{9,10} pero el papel de los anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales en esta enfermedad, todavía no está definido.

El primer paso en la activación del sistema complemento y, con ello, el desencadenamiento de una serie de reacciones que pueden ocasionar daño celular y otros tipos de reacciones inmunes, lo constituye la fijación del primer componente del sistema a ciertos tipos de anticuerpos. Se ha demostrado que tanto los anticuerpos antitiroglobulina¹¹ como los antimicrosomales⁷ son fijadores *in vitro* de complemento, por lo que era de esperar hallar valores disminuidos del mismo en los pacientes que presentaran estos anticuerpos en circulación, con una relación inversa entre los niveles de éstos y los títulos de complemento hemolítico. Sin embargo, los niveles encontrados por nosotros de complemento en los enfermos estudiados, no difieren de los valores hallados en sujetos normales. Una posible explicación sería que estos anticuerpos se comportan *in vivo* de manera distinta a como lo hacen *in vitro*, aunque no debemos desatender el hecho que los títulos de anticuerpos detectados han sido bajos con la consecuente poca captación de complemento.

Solamente encontramos valores disminuidos de complemento hemolítico en los casos B y C, en ambos con títulos muy bajos de anticuerpos, por lo que se los atribuimos a otras causas no controladas en el trabajo.

Los resultados obtenidos por nosotros coinciden con los de otros investigadores[^] con respecto a la frecuencia de anticuerpos detectados por las técnicas de hemoaglutinación pasiva y de fijación de complemento en pacientes con BTB.

CONCLUSIONES

1. En el 80% de los enfermos con BTG estudiados, hallamos anticuerpos antitiroideos.
2. Encontramos mayor frecuencia de anticuerpos antitiroglobulina (70%) que de anticuerpos antimicrosomales (40%).
3. No encontramos relación entre los títulos de anticuerpos antitiroideos y los de complemento hemolítico.
4. En los pacientes con BTG estudiados, los valores del complemento hemolítico no difieren de los hallados en controles normales.

SUMMARY

Uriarte, A.; E. Alavez. *Humoral immunity disorders in diffuse toxic goiter*. Rev Cub Med 22: 1, 1983.

Presence of antithyroglobulin and antimicrobial antibodies, and its possible relation to hemolytic complement levels was studied in 10 patients with diffuse toxic goiter (DTG) before treatment. Ten blood samples from apparently normal subjects were used as controls. Antithyroglobulin and antimicrobial antibodies were detected in seven and four cases, respectively. Values for hemolytic complement in patients with DTG did not differ from values found within normal controls. No relationship was found between antibodies levels and liters of hemolytic complement.

RÉSUMÉ

Uriarte, A.; E. Alavez. *Troubles de l'immunité humorale dans le goitre toxique diffus*. Rev Cub Med 22: 1, 1983.

Il est étudié la présence d'anticorps antithyroglobuline et antimicrosomiques, et leur possible rapport avec les taux de complément hémolytique chez dix patients porteurs de goitre toxique diffus (GTD) avant de recevoir un traitement. En tant que contrôles, nous avons utilisé dix échantillons de sang de sujets apparemment normaux. Il a été détecté la présence d'anticorps antithyroglobuline dans sept cas et d'anticorps antimicrosomiques dans quatre cas. Chez trois patients il a été constaté la présence des deux types d'anticorps. Les valeurs du complément hémolytique chez les malades porteurs de GTD ont été similaires aux valeurs trouvées chez les témoins normaux. On n'a pas trouvé de rapport entre les taux d'anticorps et les titres de complément hémolytique.

BIBLIOGRAFIA

1. *Calder, E. A.; W. J. Irvine*: Cell mediated immunity and immune complexes in thyroid disease. Clin Endocrinol Metabol 4: 287, 1975.
2. *Kidd, A. et al.*: Immunologic aspects of Graves and Hashimoto's disease. Metabolism 29: 80, 1980.
3. *Doniach, D.* Humoral and genetics aspects of thyroid autoimmunity. Clin Endocrinol Metabol 4: 267, 1975.
4. *Mori, T., J. P. Kriss*: Measurements by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metabol 33: 668, 1971.

5. *Werner, S. C. et al.: Immunoglobulins and complemente in the connective tissue of Graves' disease thyroid. New Engl J Med 287: 421, 1972.*
6. *Fulthorpe, A. J. et al.: A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin autoantibodies and its clinical applications. J Clin Pathol 14: 654, 1961.*
7. *Troter, W. Fl. et al.: Precipitating and complement fixing antibodies in Hashimoto disease. Proc R Soc Med 50: 961, 1957.*
8. *Kabat, E. A.; M. M. Mayer: Experimental immunochemistry. Springfield, Illinois, USA, Tomas Publisher. 1964. P. 186.*
9. *Smith, B. R.; R. Hall: Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease. Lancet 2: 427, 1974.*
10. *Hardisty, C. A. et al.: The prediction of relapse after drug treatment of Graves' disease by assay of LATS-P. Clin Endocrinol 14: 509, 1981.*
11. *Roitt, I. M. et al.: The nature of the thyroid autoantibodies present in patients with Hashimoto's thyroiditis. Biochem 69: 248, 1958.*

Recibido: 26 de agosto de 1982.
Aprobado: 1 de octubre de 1982.

Dr. *Angel Urlarte*
Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo
Ciudad de La Habana.

Alteraciones del metabolismo en la diabetes mellitus no insulino-dependiente

Por el Dr.:

ROBERTO GONZALEZ SUAREZ*

González Suárez, R.: *Alteraciones del metabolismo en la diabetes mellitus no insulino-dependiente.* Rev Cub Med 22: 1, 1983.

Se revisan los conceptos actuales sobre las alteraciones del metabolismo en la diabetes mellitus no insulino-dependiente (tipo II) y en los pacientes con tolerancia a la glucosa alterada, basados en los resultados de las investigaciones del grupo de trabajo sobre "Diabetes inicial" del Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Estos pacientes se caracterizan por un síndrome metabólico que incluye disminución de la sensibilidad a la insulina por los tejidos periféricos, hiperinsulinemia, tolerancia a la glucosa alterada

Especialista en Bioquímica Clínica. Jefe del Laboratorio de Diabetes Mellitus. Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo. Ciudad de La Habana.