

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

## Presencia de alteraciones de la inmunidad mediada por células en familiares de pacientes con bocio tóxico difuso

Por los Dres.:

DAYSI NAVARRO DESPAIGNE, ANGEL URIARTE RUBIO, PRISCILIANO SPECK

GARZON, ERNESTO ALAVEZ MARTÍN

Navarro Despaigne, D. y otros *Presencia de alteraciones de la inmunidad mediada por células en familiares de pacientes con bocio tóxico difuso*. Rev Cub Med 22: 3, 1983.

Se determinaron los niveles de linfocitos T activos y totales en 50 sujetos familiares de primer grado de pacientes con BTD. Se encontró disminución de los linfocitos T activos en el 38% de los mismos. En 16 de estos sujetos se realizó una prueba de TRH y encontramos dos respuestas exageradas y cuatro no respondedores. Se considera que existe una alteración de la inmunidad mediada por células en algunos familiares de pacientes con BTD y que ésta, junto con las alteraciones de la función tiroidea podrían ser consideradas como marcadores subclínicos de la enfermedad.

### INTRODUCCION

Actualmente no existen dudas de que en el curso de la enfermedad autoinmune tiroidea están presentes alteraciones de la inmunidad humoral y celular.<sup>1,2</sup> Las pruebas que permiten detectar esta última, están en relación con las funciones de los linfocitos T.<sup>3,4</sup>

Uriarte y colaboradores<sup>5-8</sup> encontraron disminución de los linfocitos T activos en pacientes con bocio tóxico difuso (BTD) y sugieren que estas células podrían tener actividad supresora; posteriormente, encuentran que a medida que el paciente deviene eutiroideo, aumentan los niveles de estos linfocitos.

En los familiares de primer grado de pacientes con BTD se ha señalado disfunción tiroidea de grado variable y presencia de anticuerpos antitiroideos,<sup>9,11</sup> sin embargo, hasta el presente no ha sido confirmado que exista, además, alteración de la inmunidad celular, es por eso, que en este trabajo pretendemos demostrar la presencia de la misma, al utilizar para ello la determinación de los linfocitos T activos.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 50 familiares (6 padres, 20 hermanos y 24 hijos) de primer grado de pacientes que presentan bocio tóxico difuso atendidos en el Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo. A cada familiar se le realizó examen clínico (incluido el índice de tirotoxicosis) y con posterioridad se les determinó linfocitos T activos y totales, según las técnicas de Wybran<sup>12</sup> y Urbaniach,<sup>13</sup> respectivamente.

A 34 de estos sujetos se les determinó TSH basal y a los 20, 30, 60 y 90 minutos después de la administración de 200 .g de TRH, la valoración de la prueba se hizo sobre la base de la TSH basal y del pico posestimulación. Se consideró respuesta normal, cuando la TSH basal fue menor de 5 MU/ml y el aumento pos-TRH entre 3 y 5 veces; exagerada a la TSH basal mayor de 6 MU/ml y aumento pos-estimulación mayor de 5 veces o ambos, y no respuesta, cuando la TSH basal fue igual o menor de 5 MU/ml y el incremento pos-TRH igual o menor de dos veces.<sup>14</sup>

Los valores normales de linfocitos T totales en nuestro laboratorio fueron de  $64,75 \pm 7,24$  y de  $28 \pm 3,8\%$ , respectivamente. Para este trabajo se consideró como linfocitos T activos disminuidos a los valores absolutos inferiores al 20%.

Los resultados se muestran en cuadros y el estadígrafo utilizado fue chi cuadrado con un nivel de significancia  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Todos los sujetos estuvieron química y clínicamente eutiroideos,<sup>15</sup> el 30% tenía bocio y eran mujeres 37 (73%).

Los niveles de linfocitos T totales fueron de  $70,24 \pm 4,24\%$  y los T activos fueron de  $24,24 \pm 6,04\%$ .

No hubo diferencias con nuestros valores normales ( $p > 0,05$ ).

Se encontró en 19 familiares (38%) linfocitos T activos bajos.

Si relacionamos los resultados de los linfocitos T activos con la prueba de TRH, podríamos agrupar a nuestros grupos de la siguiente manera:

- I. Con linfocitos T activos normales (%) y prueba de TRH normal hubo 15 personas, 5 (33%) de las cuales tenían bocio.
- II. Con linfocitos T activos normales (%) y respuesta anormal a la TRH encontramos tres sujetos, uno (33-3%) con bocio. En todos se obtuvo una respuesta exagerada a la TRH.
- III. Con linfocitos T activos bajos (%) y prueba de TRH normal hubo 10 sujetos, uno (10%) con bocio.
- IV. Con linfocitos T activos bajos (%) y respuesta anormal a la TRH, hubo 6 personas, de las cuales 2 tenían una respuesta exagerada de TSH a la TRH y 4 no respuesta (cuadro).

**CUADRO**  
**CLASIFICACION DE LOS FAMILIARES ESTUDIADOS SEGUN LINFOCITOS T ACTIVOS Y FUNCION TIROIDEA**

Grupo	Linfocitos T activos	Bocio	Normal	Respuesta Hiporrespuesta	TRH Hiperrespuesta
I	normales n = 15	5 (33%)	15	0	0
II	normales n = 3	1 (33%)	0	0	3
III	bajos n = 10	1 (10%)	10	0	0
IV	bajos n = 6	1 (16%)	0	4	2

**COMENTARIOS**

Nuestros resultados confirman una vez más la participación familiar en el BTB, pues encontramos bocio con una incidencia mayor que la esperada para una población donde no existe bocio endémico,<sup>10</sup> así como la presencia de hipotiroidismo subclínico en 5/34 sujetos (14,7%), incidencia también mayor que la esperada para la población general.<sup>1</sup>

Si como se señala en trabajos previos,<sup>6,8-17,18</sup> consideramos la disminución de los linfocitos T activos como expresión de una alteración de la inmunidad mediada por células, nuestros resultados al igual que *Volpé et al.*<sup>7</sup> demuestran que en los familiares supuestamente sanos de pacientes con BTB existen trastornos de la inmunidad celular.

Dentro de las tres grandes categorías de marcadores genéticos,<sup>19</sup> los marcadores subclínicos o predictores sirven para detectar aquellos individuos más susceptibles a padecer la enfermedad, así como resultan de gran utilidad en el estudio de la patogenia de la afectación de cuestión.

En el caso del BTB se han buscado esos marcadores con poco éxito, mediante la detección de anomalías de la función tiroidea<sup>20</sup> del metabolismo periférico de la tiroxina<sup>21</sup> o de alteraciones de la Inmunidad humoral,<sup>1</sup> de ahí que nuestros resultados permitan un nuevo campo de investigación, pues si bien no posibilitan definir la función de los linfocitos T activos en la patogénesis de la enfermedad, sí ofrecen un método que permitiría clasificar a los familiares supuestos sanos de los pacientes con BTB, ya que de ser estos linfocitos supresores, aquellos pacientes con disminución de los mismos serían más susceptibles a padecer la enfermedad, sobre todo si a esto se añaden alteraciones de la función tiroidea.

De ser cierto lo antes planteado, los pacientes del grupo IV, que son además no respondedores a la TRH, serían los más propensos a padecer

la enfermedad. Sólo un período de observación prolongada dirá la última palabra.

#### SUMMARY

Navarro Despaigne, D. et al. *Occurrence of alterations of cell mediated immunity in relatives of patients with diffuse toxic goitre*. Rev Cub Med 22: 3, 1983.

Total and active T lymphocyte levels were determined in 50 individuals who are first grade relative of patients with diffuse toxic goitre. Decrement of active T lymphocytes was found in 38% of them. A TRH test was performed to 16 of these individuals, two exaggerated responses and four no responders were found. It is considered that there is an alteration of cell mediated immunity in some relatives of patients with diffuse toxic goitre and this, together with thyroid function alterations, should be considered as subclinic markers of the disease.

#### RÉSUMÉ

Navarro Despaigne, D. et al. *Présence d'altérations de l'immunité à médiation cellulaire chez des parents de patients atteints de goitre toxique diffus*. Rev Cub Med 22: 3, 1983.

Il a été déterminé les niveaux de lymphocytes T actifs et totaux chez 50 sujets qui étaient des parents du premier degré de patients atteints de goitre toxique diffus. Il a été observé une diminution du taux de lymphocytes T actifs chez 38% des sujets. Seize de ces individus ont été soumis à une épreuve TRH, et il a été trouvé deux réponses exagérées et quatre sujets qui n'ont pas répondu. Les auteurs considèrent qu'il existe une altération de l'immunité à médiation cellulaire chez certains parents des patients avec GTD, et que cette altération à côté des altérations de la fonction thyroïdienne pourraient être considérées comme des indicateurs subcliniques de la maladie.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Doniach, D.*: Humoral and genetic aspects of thyroid autoimmunity. Clin Endocrinol Metabol 4: 267, 1975.
2. *Fard, N. R.; C. Von Westarp; V. V. Row; R. Volpé*: Studies of cell mediated immunity (CMI) in relatives of patients with graves, disease. J Clin Endocrinol Metab 39- 779, 1974.
3. *Friedman, J. M.; P. Fialkow*: The genetics of graves, disease. Clin Endocrinol Metabol (1): 47, 1978.
4. *Mckenzie J. M.; M. Zakarija; A. Sato*: Humoral immunity in graves, disease. Clin Endocrinol Metabol 7 (1): 31, 1978.
5. *Falb, P. I H. Sank*. Evidence for an active immune response in acute hyperthyroidism (graves, disease). Clin J Endocrinol. Metabol 51: 316, 1980
6. *Uriarte, A, E. Alvarez*. Valores de linfocitos T activos en pacientes con bocio tóxico difuso. Rev Soc Columb Endocrinol 12: 28, 1979.
7. *Uriarte,A., F. Ochoa, R. Ventura*. Linfocitos T activos en el bocio toxico difuso. Niveles de los mismos en relación con el estado funcional de la glandula tiroides (en prensa).
8. *Alvarez, M. A., A. Uriarte, R. Moreno*. Efecto del stress emocional sobre los linfocitos T activos (en prensa).
9. *Wilrey, R.S.,J. N. Heldorf*. Familial hyperthyroidism including two sibling with neonatal Graves disease. J Pediatr 78. 625, 1971.

10. *Howell-Evans, A. W. H.; J. G. Woodrew; C. D. M. Me Dougell*: Antibodies in the families of thyrotoxic patients, *lancet* I: 636, 1967.
11. *Bonnyns, M.; L. Vanhseslt; J. Golstein; C. Cauchie; A. M. Ermans; P. A. Bastenie*: Long-acting thyroid stimulator and thyroid function in relatives of patients with Graves' disease. *Clin Endocrin* 2: 277, 1973.
12. *Wybrant, J.; H. H. Fudenberg*: Thymes derived rosette forming cells in various human disease states. Cancer, lymphoma and other disease. *J Clin Invest* 52: 1026, 1973.
13. *Urbanick, S. J.; W. J. Penhale; W. J. Irvine*: Peripheral blood T and B lymphocytes in patients with thyroxicosis and Hashimoto's thyroiditis and in normal subjects. A comparison of lymphocytes separation methods. *Clin Exp Immunol* 18: 449, 1974.
14. *Mateo de Acosta, O. et al.*: Normas de diagnóstico y tratamiento en endocrinología y metabolismo. *Actualidad en Endocrinología* 5(2), 1981.
15. *Navarro, D.; P. Speck; E. Alavez*: Estudio del eje hipotálamo hipofíseo-tiroideo en familiares de pacientes con BTB (en prensa).
16. *Navarro, D.; E. Alavez*: Bocio endémico en un sector urbano de La Habana. Tesis de Grado, IEEM, 1976.
17. *Okita, N. A. Kidd; V. V. Row R. Volpé*: Sensibilization of lymphocytes in Graves' and Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 51: 316, 1980.
18. *Aoki, N.*: Studies on suppressor cell function in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 48: 802, 1979.
19. *Botter, J.; D. Rimoin*: Diabetes mellitus: the search for genetic markers. *Diabetes Care* 2: 215, 1979.
20. *Hajime, T.; S. Hiroyuki; Y. Ikemi*: Response to TRH and T3 suppression test in euthyroid subjects with a family history of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 47: 475, 1978.
21. *Inglia, S.; N. Preinkel; J. T. Dowling; L. Kumagai*: Abnormalities of iodine metabolism in euthyroid relatives of patients with Graves' disease. *J Clin Invest* 35: 714, 1956.

Recibido: 13 de mayo de 1982.

Aprobado: 17 de mayo de 1982.

Dra. *Day si Navarro Despaigne*

Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo,  
 hospital "Comandante Manuel Fajardo",  
 Zapata y C, Vedado. Ciudad de La Habana.