

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Bocio tóxico difuso posadministración de hormona tiroidea

Por los Dres.:

ERNESTO ALAVEZ MARTIN, FRANCISCO NAVARRO NAVARRO y FELIPE SANTANA PEREZ

Alavez Martín, E. y otros. *Bocio tóxico difuso posadministración de hormona tiroidea*. Rev Cub Med 22: 4, 1983.

Se presentan las historias clínicas de tres pacientes, dos con bocio y eutiroideo y el otro con hipotiroidismo y bocio que presentaron manifestaciones clínicas y químicas propias del bocio tóxico difuso en el curso de la ingestión de hormona tiroidea. Los síntomas de hiperfunción tiroidea se mantuvieron después de suspender el medicamento. El cuadro histológico de la glándula al inicio fue interpretado como propio de la enfermedad de Hashimoto. Los síntomas se controlaron con tratamiento antitiroideo. Se considera que, aunque esta asociación parece ser casual, es necesario que estos pacientes presenten la base inmunogenética que caracteriza al bocio tóxico difuso. Se menciona la posibilidad de "transición" de anticuerpos bloqueadores Inhibidores en anticuerpos bloqueadores estimuladores para explicar el cambio de enfermedad.

INTRODUCCION

La tirotoxicosis desencadenada por la administración de hormonas tiroideas ha sido descrita desde hace varios años¹ y en general, se ha considerado debida o producida por dosis excesivas de las mismas, aunque no siempre esto se ha comprobado. En estos casos, los síntomas característicos del hipertiroidismo se mantienen a pesar de suprimir la ingestión de hormona tiroidea, lo cual se interpreta como un cambio cualitativo entre la enfermedad que padecía el paciente y la que presenta después de la ingestión de la hormona tiroidea. La frecuencia de este fenómeno es baja, según lo publicado en la literatura médica, si se tiene en cuenta la amplia utilización de estas hormonas en el campo de la medicina. La recopilación más numerosa fue la realizada por *Dymling y Becker* de 128 pacientes, de los cuales 28 eran propios.¹

Este hecho, es decir su poca frecuencia, así como la gran variabilidad en la presentación y manifestaciones clínicas del bocio tóxico difuso (BTD), ha motivado que autores como *Cooper et al.*² y *Me Larty et al.*³ consideren esta asociación —ingestión de hormona tiroidea e hipertiroidismo, que está por probar si existe relación causal.

La presencia de anticuerpos bloqueadores de la acción trófica y de la funcional⁴ en pacientes con hipertiroidismo con o sin bocio así como la posibilidad de una transición de estos anticuerpos estimuladores tiroideos,⁵ ofrece amplias perspectivas para el estudio de estos pacientes.

El haber detectado en la clínica de tiroides del INEM tres pacientes con bocio tóxico difuso, que previamente habían recibido tratamiento con hormona tiroidea, nos ha motivado para la presentación de este trabajo con el objetivo básico de darlo a conocer, debido a las implicaciones clínicas que pudiera tener.

Caso No. 1

Paciente de 45 años de edad, de la raza blanca, del sexo femenino y con antecedentes de presentar bocio desde hacía 15 años sin otras manifestaciones, y por biopsia tiroidea se le diagnosticó una tiroiditis de Hashimoto. La paciente comenzó a recibir como tratamiento 180 mg/d de tiroides desecado; a los 7 días de estar tomando el medicamento, presentó protrusión de ambos globos oculares con retracción palpebral, sudación, piel caliente y húmeda, temblor fibrilar, pérdida de peso y taquicardia (128/min). La captación de I^{131} a las 24 horas fue de 82% y el PBI de 11,9 Mg/dl (878 nmol/l). Se le suspendió el tratamiento con tiroides y se le indicó 300 mg/d de propiltiouracilo. Con este tratamiento mejoraron los síntomas y progresivamente se redujo la dosis. El tratamiento con el antitiroideo duró un año, al final del cual se le realizó tiroidectomía subtotal y después se ha mantenido eutiroidea con 150 mg/d de tiroides desecado.

Caso No. 2

Paciente de 26 años de edad, de la raza blanca, del sexo femenino, que asiste a consulta por presentar desde hace un mes bocio sin otros síntomas. Al examen físico presentó un bocio de \pm 40 g, firme, difuso, desplazable y no doloroso, sin cambios en la piel ni adenopatías, pulso 80/min y TA 130/80. Por biopsia del tiroides se comprobó la presencia de una tiroiditis de Hashimoto. Se le impulsó tratamiento con tiroides desecado en dosis de 120 mg/d. A los 8 meses de tratamiento, la paciente comenzó a tener manifestaciones de toxicidad; piel caliente, sudación, nerviosismo y un pulso de 120/min. Se le suspendió el tratamiento, pero no desaparecieron los síntomas. Al año retomó a la consulta, y se comprobó un índice de tirotoxicosis de + 29. Los resultados de las pruebas realizadas fueron los siguientes: T, RU 89%; T* (RIA) 17,1 mg/dl (22 nmol/l) TSH 1,3 mx/ml y TRC normal. Por lo anterior, se le indicó metiltiouracilo en día de 300 mg-d y fenobarbital en dosis de 200 mg/d, con lo cual se logró el control de los síntomas.

Caso No. 3

Paciente de 55 años de edad, de la raza blanca, del sexo femenino y con hipotiroidismo clínico y químico. Los resultados de las pruebas realizadas fueron las siguientes: PBI 0,59 ag/dl (46 nmol/l), captación de I^{131} en 24 horas 4%. TRC \pm 1/10 colesterol 290 mg/dl y reflexoaquilograma 460 mseg. Se le indicó un tratamiento con tiroides desecado en dosis creciente hasta 240 mg/día. Se mantuvo eutiroidea durante cinco años, al cabo de los cuales comenzó a sentir nerviosismo, pérdida de peso y notó protrusión

ocular bilateral, pero con predominio del globo ocular izquierdo. El índice de tirotoxicosis realizado en consulta fue de + 31. Se le comprobó bocio de \pm 40 g, difuso y de superficie lisa. Las pruebas de laboratorio mostraron los siguientes resultados: PBI 8,5 μ g/dl (663 nmol/l), captación de I^{131} seriada: 2 h 46%, 6 h 62% y a las 24 h 57% T_3RU 95%; T_4 16,7 μ g/dl (217 nmol/l); TSH 1,3 μ U/ml y TRC + 1/10. Se le indicó un tratamiento con metiltiouracilo en dosis de 300 mg, con lo cual se logró el eutiroidismo.

COMENTARIOS

El hipertiroidismo que se presenta en pacientes bajo tratamiento con tiroides por hipotiroidismo.^{1,2} o por bocio eutiroidico, no constituye un fenómeno frecuente aunque sí interesante y ha motivado diversas hipótesis con el fin de darle una explicación satisfactoria a esta asociación sin que se haya logrado. Una de las series más numerosas es la de *Dymling* y *Becker*,¹ quienes presentaron 28 pacientes propios y analizaron además 100 casos señalados en la literatura hasta ese momento.

En nuestra serie, dos pacientes recibieron tratamiento con hormona tiroidea por presentar enfermedad de Hashimoto con bocio y eutiroidismo, mientras que la otra estaba hipotiroidea pero con bocio, y las manifestaciones clínicas de exceso de hormona tiroidea circulante no pueden atribuirse a la hormona administrada, pues las mismas se mantuvieron a pesar de suprimir el tratamiento y en dos de ellas, al realizar la captación de I^{131} por el tiroides ésta estaba elevada, lo cual no es lógico en un paciente que ingiere hormona tiroidea, a no ser que la glándula estuviese estimulada por otro factor diferente de la TSH y no sujeto a su mecanismo de regulación normal.

El tiempo durante el cual se administró el tiroides no parece ser un factor determinante en nuestros pacientes, tal como ha sido señalado por otros autores^{1,2} pues fluctuó entre siete días y cinco años. En la actualidad, se pueden plantear dos posibilidades para explicar la relación entre la administración de hormona tiroidea a pacientes con hipotiroidismo o bocio difuso eutiroidico y la aparición del hipertiroidismo en los mismos:

a) se trata sólo de una simple coincidencia, o b) existe una real asociación de causa-efecto.

A favor de que se trate de una simple coincidencia, está el hecho de la poca frecuencia con que se ha señalado este fenómeno, si tenemos en cuenta el número elevado de pacientes que están sometidos a tratamiento con hormonas tiroideas por diversas causas (hipotiroidismo, bocios eutiroidicos, etc.), así como el tiempo tan variable durante el cual el paciente ingiere el medicamento antes de la aparición del hipertiroidismo. Estos dos factores están en contra de que exista una relación de causa-efecto.

Como se señaló anteriormente, dos de nuestros pacientes presentaron tiroiditis autoinmune y en el otro no pudo descartarse esta posibilidad. *Lamberg*⁷ señala, en su serie, que la mayoría de los pacientes en quienes el estudio resultó adecuado, presentaban inicialmente tiroiditis autoinmune.

¿Qué relación pudiera existir entre la tiroiditis autoinmune, la administración de hormona tiroidea y el bocio tóxico difuso? Durante los últimos años se ha querido establecer una íntima relación entre la enferme-

dad de Hashimoto y el bocio tóxico difuso o enfermedad de Graves- Basedow, hasta el punto de que hay autores que señalan la existencia del Hashi-Basedow y se basan en el estudio hístico, el origen autoinmune y la presencia de anticuerpos, así como la asociación de oftalmopatía endocrina con tiroiditis de Hashimoto.⁸ Sin embargo, esta relación, o sea, el Hashi-Basedow no es aceptado por todos los autores.

Recientemente se ha demostrado la presencia de anticuerpos, no sólo estimuladores de la célula folicular sino también bloqueadores de la acción de la TSH, tanto en su actividad trópica, como de la funcional y por lo tanto, se interfiere la síntesis hormonal.

Es posible que en nuestros pacientes actuaran los anticuerpos bloqueadores de la actividad funcional tiroidea, pero no de la trófica, lo cual explicaría el hipotiroidismo del paciente No. 3, sin que pudiéramos excluir que los otros dos pacientes presentasen un discreto de hipofunción tiroidea. La presencia de anticuerpos estimuladores del tiroides, los cuales darían lugar al BTD, pudiera explicarse mediante una transición de anticuerpos bloqueadores en anticuerpos estimuladores, tal como señala *Irvine*.⁵

¿Qué motiva dicha transición? La hormona tiroidea pudiera intervenir de dos formas: a) al provocar un estrés en los pacientes y b) mediante su acción sobre los linfocitos, de acuerdo con la hipótesis elaborada por nuestro grupo de trabajo sobre la patogenia del bocio tóxico difuso.⁹ Ambas acciones pudieran ser factores determinantes en el primer paciente y quizás en el segundo, pero resulta muy difícil aceptarlos como causas de la transición en el tercero. En este último paciente, el hipertiroidismo pudiera haberse desencadenado por cualquier "factor estresante" en una persona con la base genética propia del BTD, la cual debe estar presente también en los dos primeros pacientes.

De todo lo expuesto, nos parece que si bien esta asociación pudiera considerarse casual, no es menos cierto que estos pacientes deben tener un rasgo común y éste debe estar dado por la base genética propia del BTD, y que la presencia de bocio previo e incluso de hipotiroidismo, pudieran ser expresión de las alteraciones autoinmunitarias que caracterizan a estos pacientes. Independientemente del mecanismo que pudiera explicar esta asociación, la misma es de gran importancia en la clínica, pues nos permite sospechar esta posibilidad y valorar correctamente a los pacientes que presenten signos o síntomas de hipertiroidismo cuando esté ingiriendo hormona tiroidea, así como en el campo de la investigación en el área del tiroides.

SUMMARY

Alavez Martín, E. et al. *Diffuse toxic goiter due to thyroid hormone administration*. Rev Cub Med 22: 4, 1983.

The clinical histories of three patients, two of them with euthyroid goiter and the other one with hypothyroidism and goiter, who show clinical and chemical manifestations

typical of diffuse toxic goitre in the course of thyroid hormone ingestion, are presented. Symptoms of thyroid hyperfunction continued after drug withdrawal. Early histological picture of the gland was interpreted as typical of Hashimoto's disease. Symptoms were controlled with antithyroid treatment. It is considered that, even though this association seems to be casual, occurrence in these patients of the immunogenetic base which characterizes diffuse toxic goiter is necessary. Possibility of "transition" of the blocking inhibitor antibodies to blocking stimulator antibodies is mentioned in order to explain changes in the disease.

RÉSUMÉ

Alavez Martín, E. et al. *Goitre toxique diffus après administration d'hormone thyroïdienne*. Rev Cub Med 22: 4, 1983.

Il est présenté les dossiers de trois patients, dont deux atteints de goitre euthyroïdien et l'autre atteint de goitre et d'hyperthyroïdie, qui ont présenté des manifestations cliniques et chimiques propres du goitre toxique diffus au cours de l'ingestion d'hormone thyroïdienne. Les symptômes d'hyperfonction thyroïdienne se sont maintenus après l'arrêt du médicament. Le tableau histologique de la glande, au début, a été interprété comme propre de la maladie de Hashimoto. Les symptômes ont été contrôlés par un traitement antithyroïdien. Les auteurs considèrent que, quoique cette association semble fortuite, il est nécessaire que ces patients présentent la base immunologique caractérisant le goitre toxique diffus. Ils mentionnent la possibilité de "transition" d'anticorps bloquants inhibiteurs en anticorps bloquants stimulateurs pour expliquer le changement de maladie.

BIBLIOGRAFIA

1. *Dyming, J. F.; D. V. Becker*: Occurrence of hyperthyroidism in patients receiving thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab 27: 1487, 1967.
2. *Cooper, D. S.; E. C. Ridway; F. Maloof*: Unusual types of hyperthyroidism. Clin Endocrinol Metabol 7 (1) 199-220, 1979.
3. *Me Larty, D. G. et al.*: Self-limiting episodes of recurrent thyrotoxicosis. Lancet 1: 6, 1971.
4. *Drexhage, A. H. et al.*: Thyroid growth-blocking antibodies in primary myxoedema. Nature 289: 554, 1981.
5. *Irvine, IV. J. et al.*: Primary hypothyroidism preceding hyperthyroidism. J Clin Immunol 2: 349, 1979.
6. *Goolden, IV. G. A.; M. Davidson; R. Hoffenberg*: Myxoedema preceding hyperthyroidism. Lancet II: 268, 1971.
7. *Lamberg, B. A.*: Hypothyroidism preceding hyperthyroidism: etiology of hyperthyroidism. Clin Endocrinol Metab 8 (1): 3-20, 1979.
8. *Alavez, M. E.; D. R. Padrón; P. R. Suárez*: Oftalmopatía de Graves en la tiroiditis de Hashimoto. Rev Cub Med 10: 637, 1971.
9. *Uriarte, A; M. E. Alavez*: Valores de linfocitos T activos en pacientes con bocio tóxico difuso (Graves-Basedow). Rev Soc Colomb Endocrinol 12: 28, 1979.

Recibido: 18 de febrero de 1982.

Aprobado: 26 de febrero de 1982.

Dr. *Ernesto Alavez Martín*

Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo
Zapata y C, Vedado. Ciudad de La Habana.