

Dr. Carmena.

enf. de graves–basedow.

1.– introducción:

Se trata de una afección multisistémica, de patología autoinmune caracterizada clínicamente por:

- Hiperplasia difusa de la glándula tiroides con hiperfunción (*tirotoxicosis*).
- Oftalmopatía infiltrativa
- En ocasiones, Mixedema pretibial.

Lo más común es que varias de las manifestaciones clínicas citadas aparezcan combinadas, si no todas ellas, por lo menos dos, entre las que no suele faltar la tirotoxicosis, que es, sin duda, el elemento más importante de la entidad nosológica. Sin embargo, de manera excepcional, puede aparecer aislada una sola de las manifestaciones citadas menos frecuentes, como el exoftalmos infiltrativo o incluso el mixedema pretibial, sin tirotoxicosis. Lo habitual es que, tarde o temprano, se instaure la sintomatología típica de la tirotoxicosis que aclara definitivamente el cuadro clínico.

Aparte de las manifestaciones citadas anteriormente pueden aparecer también: Acropaquias y otras manifestaciones autoinmunes (vitíligo, leucotriquia...).

La primera descripción de este cuadro fue en Inglaterra en 1820: unos chavales cogieron a una mujer mayor que iba en su sillita de ruedas, y la tiraron desde lo alto de una colina (sin frenos). Unos 3 meses después (seguía viva) la enferma desarrolló un bocio difuso con hipertiroidismo. De esto se desprende que estados emocionales muy potentes pueden desarrollar la enf. de Graves–Basedow (GB).

Otro ejemplo que relaciona la enf. GB con estados emocionales: En la segunda guerra mundial, los ingleses (que sufrían de continuos bombardeos) desarrollaron la enfermedad en el plazo de un año, y lo mismo les pasó más tarde a los alemanes cuando les tocó a ellos la china.

2.– etiopatogenia:

En 1956 se descubrió en el suero de los pacientes una inmunoglobulina (Ig) capaz de estimular el tiroides. En la actualidad está bien establecido que las inmunoglobulinas del tipo G, que se encuentran en el suero de estos pacientes, son autoanticuerpos dirigidos contra el componente de la membrana celular tiroidea, entre los que se incluye el propio receptor de la TSH. Esta unión de las Ig con el receptor activa el sistema adenilciclase dando lugar a una serie de reacciones que producen el crecimiento tiroideo y la hipersecreción hormonal. A estas hormonas se les ha denominado TSI (*thyroid stimulating immunoglobulin*).

En resumidas cuentas, los pacientes con GB tienen en su suero unas Ig (TSI) que se comportan como TSH. Por tanto, esta estimulación del tiroides es independiente, autónoma, se producen hormonas tiroideas que inhiben la secreción de TSH por la hipófisis. La producción de TSI es incontrolada y no se frena por el ! de niveles de T3 y T4

Sujeto normal Enfermo de GB

TSH T3,T4 TSH T3,T4

TSI

En los últimos años, diversos estudios han demostrado que el suero de estos pacientes contiene además otros anticuerpos: son unas Ig que estimulan el crecimiento del tiroides, y por eso se les ha llamado TGI (*thyroid growth immunoglobulin*).

En un 90% de GB hay existencia de ambas Ig (TSI y TGI), por eso los pacientes tienen bocio y tirotoxicosis. Hay un 10% donde sólo hay un ! de TSI, no tienen bocio pero si tirotoxicosis. Hay que decir que la TSH ejerce ella sola el efecto de TSI y TGI, por eso ante un ! considerable de TSH hay tanto bocio como hipertiroidismo.

Esta enfermedad parece ser que tiene una predisposición genética para padecerla, el gen se ha localizado en el cromosoma 6 y parece relacionado con el sistema de reconocimiento de membrana HLA, en concreto con el HLA-DR (sistema en relación con otras enfermedades autoinmunes como lupus, tiroiditis de Hashimoto).

El fallo principal de la enfermedad está en un mal funcionamiento del linfocito T supresor: debido al sistema HLA, las células foliculares tiroideas expresan unos autoantígenos a los linfocitos T colaboradores, que inician la respuesta inmunitaria (estimulan linfocitos B que producen TSI, TGI). Esta respuesta, en situación de déficit de los mecanismos supresores de la inmunidad (como se ha dicho) originaría la enfermedad autoinmune.

3.- clínica:

La enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres (6:1). La edad de presentación es en personas jóvenes (14-40 años), pero también puede haber a edades más avanzadas (60-70 años).

La tríada que caracteriza el proceso está constituida por *hipertiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y mixedema pretibial*.

3.1.- hipertiroidismo:

El incremento de las hormonas tiroideas circulantes puede producir diversos signos y síntomas por alteraciones funcionales de los aparatos y sistemas del organismo.

3.1.1.- alteraciones generales:

La clínica se caracteriza por mucha excitabilidad, inquietud, hipercinesia, inestabilidad emocional, insomnio (una de las primeras cosas que nota el enfermo), ! de sudoración, piel roja y caliente, se le pueden palpar los ganglios linfáticos cervicales y el bazo. Hay una ! de masa muscular proximal y una ! de peso sobretudo por hiperquinesia del aparato digestivo (hiperdefecación 5-6 veces al día, esteatorrea...). A pesar de que el paciente come mucho, sigue perdiendo peso (hay dos situaciones donde ocurre esto: hipertiroidismo o Diabetes)

3.1.2.- piel:

Piel caliente y húmeda como resultado de vasodilatación cutánea y excesiva sudación.

3.1.2.1.- Vitíligo:

Manifestación autoinmune que con frecuencia se asocia con la enf. de GB, puede cursar con hipertiroidismo.

3.1.2.2.- Uñas de Plummer:

Separación de la uña de su lecho ungueal por la parte distal. En ocasiones puede desprender la uña de su lecho.

Como complicación pueden meterse sustancias en lecho y dar una infección.

3.1.3.– Aparato circulatorio:

Palpitaciones, taquicardia, no hay respuesta al digital. Como son corazones jóvenes (14–40 años) no suele haber problemas excepto si practica el deporte, entonces se notan antes los síntomas por el esfuerzo cardiaco.

3.1.4.– aparato digestivo:

Alteraciones del ritmo intestinal. ! frecuencia y menor consistencia de las heces.

3.1.5.– sistema nervioso, muscular y óseo:

Como se ha dicho en las alteraciones generales: nerviosismo, agitación, inquietud, hipercinesia y labilidad emocional. A diferencia de los enfermos angustiados, el hipertiroidismo es hiperactivo y sólo está limitado por su fatigabilidad, en parte de origen muscular y agravada por el insomnio.

Temblores finos de las manos extendidas, también en lengua y párpados semicerrados.

La alteración de la musculatura esquelética es común en el hipertiroidismo. Con frecuencia se limita a un incremento de la fatigabilidad muscular de predominio proximal y disminución de masa muscular. En ocasiones puede alcanzar notable relevancia clínica constituyendo una auténtica *miopatía tirotóxica*.

Acropaquia tiroidea: Deformación ósea de la última falange, uña en vidrio de reloj. (En clase se nombró como afectación aparte, junto a Vitiligo y Uñas de Plummer).

3.2.– bocio difuso:

El bocio es habitualmente moderado o pequeño, aunque a veces alcanza un tamaño importante. El incremento del tiroides es uniforme y, a la palpación, la superficie es lisa y la consistencia blanda o firme.

La piel sobre el bocio está caliente. El aumento de la vascularización resulta muy evidente: se aprecian pulsaciones por el tacto y un soplo mediante la auscultación.

3.3.– oftalmopatía:

Desde el punto de vista tanto clínico como patogénico aparecen dos tipos muy distintos de oftalmopatía:

3.3.1.– oftalmopatía no infiltrativa:

También denominada oftalmopatía palpebrorretráctil, afecta por igual a ambos ojos y presenta una evolución benigna y paralela a la del hipertiroidismo. Consiste en una tendencia a la retracción del párpado superior. Si ésta es intensa, simula una auténtica protusión del globo ocular, que nunca existe en este tipo de oftalmopatía.

Si se trata el hipertiroidismo logrando un eutiroidismo, la oftalmopatía desaparece.

Cuando es menos intensa, la retracción puede ponerse en evidencia mediante la exploración del **Signo de Graefe**: Al dirigir la mirada hacia abajo falla el movimiento correlativo del párpado superior, y entre su borde inferior y el superior de la córnea queda visible una zona blanca de esclerótica.

3.3.2.– oftalmopatía infiltrativa:

Consiste en un trastorno específico de la enf. de GB, no vinculado al grado de hipertiroidismo acompañante, sino a complejas alteraciones de patogenia autoinmune típicas del proceso, que cursan con una infiltración del tejido retroorbital y, a veces miopatía extraocular. El dato más característico es el exoftalmos, que puede ser uni o bilateral. Hay también una retracción palpebral. La evolución es independiente del hipertiroidismo.

Una forma sencilla de valorar el exoftalmos es utilizar el exoftalmómetro de Hertel, considerándose exoftalmos si la protusión ocular es superior de 19 mm (si la distancia desde el canto al frente de la córnea excede los 19 mm).

Hay que comprobar con un TAC craneal que el exoftalmos no sea de origen intracraneal, ya que sería más grave. Descartar un tumor intracraneal, aneurisma...

3.3.2.1.- Exoftalmos:

Provoca quemosis, hemorragia, úlceras... Un exoftalmos grave se puede operar: Se abre el techo de la órbita para que el ojo tenga más espacio (es una operación muy complicada). La otra opción de tto de esta patología es la radioterapia retroorbital, se tiene que dar con una puntería muy fina para no dañar el nervio óptico o el motor ocular. Se pueden dar corticoides asociados a un inmunosupresor, pero no han funcionado muy bien.

3.3.2.2.- Patogenia:

Tanto la participación infiltrativa de la órbita como las manifestaciones dérmicas tienen el mismo origen. Se produce una reacción cruzada entre los fibroblastos y las Ig G dando una hiperplasia y proliferación de los fibroblastos (en la órbita) y un acúmulo de glicosaminoglicanos que engrosan la piel en determinadas regiones (mixedema pretibial).

En el ojo ocurre sobretodo que los complejos AG-AC (antígeno-anticuerpo) se forman detrás del globo ocular. En la órbita hay AG parecidos al receptor para la TSH, los AC interaccionan con esos AG y dan la proliferación de los fibroblastos.

3.4.- mixedema pretibial:

Ocorre sólo en el 4% de los pacientes, y se acompaña casi siempre de oftalmopatía infiltrativa (por el mismo origen citado en el punto anterior). La lesión se caracteriza por la acumulación de mucopolisacáridos ácidos entre los haces del colágeno dérmico.

Da intenso prurito, muchas molestias que se tratan con corticoides. También puede darse en otras localizaciones: codo, dedo, dorso de las manos.

A veces se asocia con la acropaquia tiroidea.

4.- diagnóstico:

El diagnóstico se basa en dos pilares:

4.1.- Clínica:

PUNTO 3. La descripción del paciente en una ojeada es un sujeto con mirada fija, brillante e intensa por la retracción palpebral. Presenta un bocio difuso.

4.2.- laboratorio:

- T4 libre alta.
- T3 alta.
- TSH suprimida.
- Si se pide una cuantificación de las TSI, estarán elevadas.

5.- tratamiento:

Tenemos 3 pautas terapéuticas:

5.1.- antitiroideos de síntesis:

El GB es una enfermedad autoinmune y por lo tanto puede haber una tendencia espontánea a entrar en remisión. Por eso la primera tendencia es dar antitiroideos de síntesis durante un año: **Neotomizol**, **Neocarbimazol** ambos en comprimidos de 5 mg. La dosis inicial es de 30–35 mg/día, impiden el acoplamiento intratiroideo de MIT (monoyodotirosilo) y DIT (diyodotirosilo) para formar hormonas. Los efectos tardan unos 15 días en aparecer ya que esa es la vida media de las hormonas tiroideas.

Se mantiene durante un año con la mínima dosis posible (10 mg/día), si la dosis es demasiado alta podemos ocasionar un hipotiroidismo, que es rápidamente reversible quitando la medicación.

El **Propiltiouracilo (PTU)** se da a dosis de 50 mg. Tiene la característica de atravesar la barrera placentaria en menor cantidad que los otros antitiroideos de síntesis. Por eso se da en embarazadas.

Los antitiroideos de síntesis tienen unas reacciones alérgicas cruzadas, la más importante es la agranulocitosis. De hecho, al paciente se le dice que si en los primeros seis meses del tto tiene un dolor de garganta de inicio brusco, acuda rápidamente a urgencias (la agranulocitosis puede presentarse en un plazo de tan solo 24 h.).

Tras un año de tto, se retira la medicación y el paciente pasa a observación. Los primeros seis meses tras la retirada son cruciales, ya que si el paciente recae, lo hace en su mayoría durante esos seis meses. Si no recaen, pueden seguir años en un estado normal.

5.2.- yodo radiactivo (I131):

Supongamos que tras un año en tto con antitiroideos de síntesis, el paciente recae y vuelve a estar hipertiroideo. Se puede tratar con I131 tanto a hombres como a mujeres jóvenes sin ningún problema. Con las mujeres el único aspecto a cuidar es el compromiso de no quedarse embarazada durante el 1º año después del tto.

A la larga, con el I, conforme van pasando los años, va aumentando el porcentaje de enfermos que se hacen hipotiroideos. Los pacientes tratados tienen que ser seguidos porque lo más probable es que se hagan hipotiroideos en un plazo de 5–10 años.

5.3.- tiroidectomía subtotal:

Requiere una preparación previa, da respuesta inmediata. La cirugía conlleva unos riesgos:

- 35% hipotiroidismos.
- 10% hipertiroidismos (se quita poco).
- 1% hipoparatiroidismos.

- 1% parálisis de cuerda vocal.
- <1% mortalidad.

Por eso se prefiere dar I131 a operar al paciente. Sólo se opera si el paciente se niega a tomar I131 o tiene problemas compresivos por el bocio.

5.4.– tto de embarazada:

Tenemos dos opciones:

- Dar antitiroideos de síntesis. Todos cruzan la placenta, dar PTU (propiltiouracilo) porque es que menos la pasa. Se da la mínima dosis para que el feto no nazca con bocio. No dar antitiroideos con tiroxina porque la ésta no pasa la barrera, así que no servirá para nada.
- En casos graves, se puede operar en el 1º ó 2º trimestre.

5.5.– protocolo a seguir:

Siempre se empieza con antitiroideos de síntesis durante un año confiando en la remisión espontánea. Cuando se produce esa remisión se sabe midiendo los niveles de TSH al inyectar TRH. Ej:

No efecto Efecto

Basal TSH 1'2 0'9

20' tras TRH 1'1 5

60' tras TRH 1'1 3

En caso de efecto, se retira el tto y el paciente pasa a observación (ojo a los seis primeros meses).

En caso de no efecto, dar tto con I131. Sólo pasar a cirugía si se niega a tomar I, si hay problemas compresivos por el bocio, o en embarazada grave.

bibliografía:

- Apuntes de clase.
 - Flórez
 - Netter (Necesito la cita bibliográfica Apa).
 - FARRERAS ROZMAN *Medicina Interna*, 13ª ed. MOSBY–DOYMA (pags 2074–2081). ©APA
- LUIS.

P.MÉDICA III

Endocrino: Enfermedad de Graves–Basedow 28/1/97 Pág.7

Pituitaria

Pituitaria

Tiroides

Tiroides