

## **ESTRUMA LINFOMATOSA (ENFERMEDAD DE HASHIMOTO)**

**Presentación de 14 casos**

**Por**

**GUILLERMO RESTREPO, M.D. \***

**y**

**ALFONSO BONILLA, M.D., F.A.C.S.  
F.I.C.S. \*\***

### **INTRODUCCION**

La así llamada "enfermedad de Hashimoto" no puede seguir siendo considerada como una entidad nosológica; ha pasado a formar parte del aspecto de desórdenes tiroideanos condicionados inmunológicamente y cuyo factor común es la presencia en el suero de anticuerpos Antitiroideanos. (Trotter, 1962). Este mismo autor considera que una definición inmunológica de este grupo de enfermedades sería más conveniente y práctica que la definición histológica de las mismas, usada previamente.

Witebsky y sus colaboradores (1957) establecieron que algunos animales pueden ser inmunizados contra su propio tejido tiroideo, probando que el proceso se acompaña de la aparición de anticuerpos circulantes y que se asocia con lesiones destructivas de la glándula tiroides, cuya intensidad es

proporcional a los niveles de anticuerpos circulantes.

Peine, Witebsky y otros (1957), establecieron la naturaleza autoinmune de algunos tipos de tiroiditis no específicas, haciendo hincapié en que su material no contenía suficiente evidencia como para asimilar la enfermedad de Hashimoto a los procesos iniciados por este mecanismo de autoinmunidad.

From, G. A., Lascano, E. F. Bur, G. E. y Escalante, D. (1953) describieron por primera vez una elevación sustancial de las gamma-globulinas en tres pacientes con enfermedad de Hashimoto.

Roitt (1956) y Doniach (1957), con sus colaboradores, interesados en la elevación de los niveles de gamma-

\* Profesor Asistente de Patología, Universidad Nacional.

\*\* Profesor Agregado de Cirugía, Universidad Nacional.

globulinas del suero en las anomalidades de las pruebas de floculación para examinar la función hepática, encontradas en pacientes con enfermedad de Hashimoto, y otras tiroiditis demostraron en los mismos, anticuerpos similares a los demostrados por Wittebsky en sus animales de experimentación.

Stuart y Allan (1958) observaron que la severa infiltración por linfocitos y plasmocitos que caracteriza a estos procesos se asocia siempre a daños en la membrana basal de los acinos tiroideos, que pueden aparecer inicial e independientemente de la infiltración celular. Según ellos, el daño de la membrana basal acinar sería proporcional a los niveles de anticuerpos circulantes, postulando que quizás la principal función de la membrana basal sea la de conservar la integridad inmunológica del acino, evitando la salida de tiroglobulina al tejido tiroideo intersticial y por ende el desencadenamiento de una reacción progresiva entre esta sustancia y anticuerpos tiroideos, como presumiblemente ocurre cuando la membrana se rompe; esta reacción sería capaz de destruir la glándula y de extenderse a los ganglios linfáticos vecinos.

Los mecanismos por los que se rompería esta membrana basal permanecen desconocidos y no ha sido posible reproducir la enfermedad experimentalmente en una forma satisfactoria (Thomson y Cotton, 1962).

Goudie y sus asociados (1957) sugirieron que la proteína tiroideana debe sufrir algunas modificaciones capaces de hacerla antigenica antes de que la reacción de autoinmunidad se produzca, después de que Stavisky (1958) demostró que el anticuerpo no tiene origen simplemente en la desnaturalización de una globulina normal.

Roitt, Campbell y Doniach (1958) establecieron la naturaleza de los anticuerpos tiroideos en pacientes con enfermedad de Hashimoto.

White (1957), usando anticuerpos marcados de Fluoresceina, demostró un antígeno en los folículos tiroideos, en las células epiteliales que los bordean y en ganglios linfáticos vecinos al tiroides en pacientes con enfermedad de Hashimoto.

La naturaleza de los antígenos tiroideos fue exactamente determinada por Roitt y Doniach (1959), siendo la tiroglobulina el principal de los mismos. Ellos mismos describieron y establecieron los métodos inmunológicos usados para la investigación y el diagnóstico de estas enfermedades.

Parece que los fenómenos de autoinmunidad tiroidea pueden tener conexión con enfermedades de etiología desconocida, como son la llamada atrofia suprarrenal primaria (Anderson, Goudie y colaboradores, 1957); ciertas cirrosis, la osteítis deformante de Paget, algunos estados de nefrosis (Roitt y Doniach, 1959). Así como con el Lupus eritematoso diseminado (Houston, Joiner and Trounce, 1962), y con la tirotoxicosis (Buchanan y otros, 1961).

## MATERIAL

Conseguimos reunir 14 casos de enfermedad de Hashimoto diagnosticados en diversos departamentos de Patología de Colombia, mediante el interés y la gentileza del doctor Alfredo Correa Henao, de la Universidad de Antioquia, quien nos envió 8 casos; del doctor Haroldo Calvo Núñez, de la Universidad de Cartagena, quien nos mandó un caso; del doctor Hernando Latorre, quien nos dejó usar un caso previamente publicado (Latorre, 1953); del doctor Luis Felipe Fajardo, quien nos suministró un caso; a los que sumamos dos casos diagnosticados en el Laboratorio del doctor Egon Lichtenberger, y un caso del Hospital de San Juan de Dios, de Bogotá.

El cuadro número 1 sintetiza los casos mencionados.

**CUADRO N° 1. 14 CASOS DE ESTRUMA LINFOMATOSA DE HASHIMOTO**

Caso N°	Número y procedencia	Edad	Sintomatología principal	Evolución en años	Tratamiento	Peso gms.	Descripción macroscópica	Descripción microscópica
1	M. 22359 Medellín	50	F	—	4	Cirugía	—	Renidente, homogéneo, rosado (fto. 4 × 2.5 × 1 cms.) Cápsula. Firme con pequeños quistes (nódulo 2 × 3 cms.) Cápsula.
2	M. 34361 Medellín	42	F	—	2	Cirugía	—	Tejido linfóide con folículos; acinosis pequeños. Células claras. Tejido linfóide con folículos. Atrofia acinar.
3	M. 27092 Medellín	65	F	—	1	Cirugía	45	Lobulados, duros, superficie páliada (2 lóbulos 5 × 6 y 4 × 6 cms. cada uno) Cápsula.
4	M. 31390 Medellín	53	F	—	pocos	Cirugía	70	Muy vascularizados, rosados. Cápsula (2 lóbulos 5 × 5 × 2 y 5 × 4.5 × 3 cms.)
5	M. 34757 Medellín	40	F	—	4	Cirugía	30	Renidente, rosado, 1 fto. con (nódulo de 2 cms. 2 fto.) Cápsula.
6	M. 19044 Medellín	58	F	—	10	Cirugía	60	Firme, nodular, con pequeños quistes (2 lóbulos) Cápsula.
7	M. 38644 Medellín	35	F	—	10	Cirugía	35	Semiduro, crema (lobulo 5 × 2.5 cms.) Cápsula.
8	M. 55169 Medellín	50	F	—	5	Cirugía	—	Duro, crema (nódulo bilobulado Cápsula).
9	M. 6361-57 Medellín	35	F	Por crecimiento progresivo	Varios	Cirugía	70	Multilobulado 7.5 × 4.5 × 4 cms. Sólido, gris rosado. Cápsula.
10	61-58 L.F.F. Bogotá Sín.H.I.	43	F	—	—	Cirugía	52	Nodular, firme amarillo claro con pequeños quistes. Cápsula.
11	Bogotá H.I.	47	F	Bocio doloroso	2 meses	Cirugía	?	Firme amarillo pálido (2 lóbulos 4.2 × 2.9 × 1.9 c/u.) Cápsula.
12	1001-58 E.L. Bogotá	40	F	Bocio 30 años 9 años crecimiento y endurecimiento	9	Cirugía	80	Firme, homogéneo gris, calcificación ganglion cervical grande (1 lóbulo 8 × 6 × 3.5 cms.) Cápsula.
13	282-53 E.L. Bogotá	57	F	Bocio doloroso	2 meses	Cirugía	70	Firme lobulado, homogéneo rosado amarillo pálido. Cápsula (7.6 y 6.5 cms. de diámetros). Quiste nódulos (3 × 5.5 cms.) Cápsula.
14	990-61 Hospital de San Juan de Dios Bogotá	30	F	—	—	Cirugía	98	Firme lobulado, homogéneo rosado. Quiste nódulos (3 × 5.5 cms.) Cápsula.

## CUADRO NUMERO 2

FRECUENCIA COMPARADA DE LA ENFERMEDAD  
DE HASHIMOTO

<i>Autor</i>	<i>País</i>	<i>Tiroidectomias</i>	<i>Enfermedad de Hashimoto</i>
Renton et Al. . . . .	Gran Bretaña	418	7 (1.7%)
Keynes . . . . .	Gran Bretaña	1.600	25 (1.6%)
Graham . . . . .	Gran Bretaña	670	6 (0.9%)
Joll . . . . .	Gran Bretaña	5.650	51 (0.9%)
Levitt . . . . .	Gran Bretaña	2.114	30 (1.4%)
Mc Sawin and Moore . . . . .	Estados Unidos	1.909	15 (0.8%)
Ficarra . . . . .	Estados Unidos	1.938	9 (0.5%)
Crile . . . . .	Estados Unidos	900	3 (0.3%)
Marshall et Al. . . . .	Estados Unidos	25.000	78 (0.3%)
Lee . . . . .	Estados Unidos	1.800	3 (0.2%)

Todos los casos se presentaron en mujeres. La edad media de las mismas fue de 46 años, teniendo la menor 30 años y la mayor 65. La enfermedad evolucionó entre dos meses y nueve años antes de ser tratada. En dos casos (Nos. sin, H.L. y 282-53 EL) la sintomatología más saliente fue dolor, y en ambos casos se practicó tiroidectomía por sospechar carcinoma, dos meses después de iniciados los síntomas.

Otros siete casos fueron sometidos a lobectomías, porque la enfermedad se inició en un solo glóbulo de la glándula. Uno de estos últimos (Nº 6361-61) fue diagnosticado como enfermedad de Hashimoto en 1954, cuando se extirpó el lóbulo izquierdo por crecimiento progresivo y lento del mismo. Como comenzara a crecer el lóbulo de recho, éste fue extirpado en 1957, encontrándose el mismo cuadro patológico de enfermedad de Hashimoto.

Dos de los casos presentaron signos de hipertiroidismo (Nº sin, H.L.), se quejó de dolor en un lado del cuello, más tarde bilateral, con disfagia y boceo, con temperatura de 37.5°C., seguidos pocos días después de fino temblor fibrilar de las manos con taqui-

cardia (116 pulsaciones por minuto), hipertensión arterial ( $17 \times 10$  cms. de Hg); sin exoftalmos y con ligera leucocitosis (9.300 células por mmc.). La fórmula blanca fue normal. Aproximadamente seis semanas más tarde el metabolismo basal fue de + 30 y descendió en diez días a + 23. La paciente fue operada dos meses después de iniciados los primeros síntomas, y una semana más tarde su metabolismo basal fue de + 18. (Caso Nº 1.001-58 EL). Esta paciente presentó desde 30 años antes una masa tiroideana izquierda, dura y móvil, que apareció poco tiempo después de un ataque de tos ferina. 21 años más tarde la misma masa se hizo más dura y menos móvil. Seis meses antes de su lobectomía la paciente experimentó angustia y temblores, con temperatura, pulso y tensión arterial normales, acompañados de un metabolismo basal de -12. A la operación se le extirparon además ganglios cervicales hiperplásicos.

## PATOLOGIA

Las glándulas obtenidas por tiroidectomía total pesaron entre 45 y 98

grs. cada una. De las obtenidas por lobectomía cada lóbulo pesó entre 30 y 80 grs. Siempre se observó cápsula. Ocho glándulas eran duras y cuatro eran además renitentes. Dos contenían un nódulo bien definido y en cuatro se vieron pequeños quistes múltiples.

En todos los casos el órgano era grande, con superficie de corte finamente lobulada por la presencia de delicadas bandas fibrosas, de color gris rosado, uniforme. En un caso se vio abundante calcio y se encontraron ganglios linfáticos grandes adheridos a la cápsula.

### MICROSCOPICAMENTE

Se ve siempre denso infiltrado linfocitario con formación de grandes centros germinales diseminados por toda la glándula; algunas veces se encuentran abundantes plasmocitos. Las glándulas están cruzadas por bandas fibrosas hialinizadas y a menudo la fibrosis es más difusa y severa. Los acinos son pequeños y no contienen coloide o contienen muy poco.

Las células epiteliales son cuboides, a veces degeneradas y descamadas. En un caso se ven células epiteliales grandes y claras; dos casos tienen eosinofilia del epitelio; en uno de éstos hay células gigantes y en el otro hay áreas de metaplasia escamosa.

### DISCUSION Y COMENTARIOS

La enfermedad de Hashimoto es rara en nuestro medio. Entre 1.970 boclos extirpados en el Hospital de San Juan de Dios de Bogotá durante los últimos diez años, solamente se presentó un caso de la enfermedad. Los 8 casos diagnosticados en el Hospital de San Vicente, de Medellín, constituyen el 0.5% de los boclos examinados allá hasta 1959.

Estos 14 casos se presentaron en mujeres mayores de 30 años de edad.

Todos los autores concuerdan en que la enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres, y expresan diversas relaciones, así: Thomson y Cotton (1962) relación M:F = 1:9; Trotter (1962) relación M:F = 1:20; Mc Clendon y Wright (1937) relación M:F = 1:4.

La incidencia de la enfermedad entre nosotros (probablemente menos de 0.5%) se encuentra dentro de las cifras de incidencia informadas en NorTEAMÉRICA, pero es definitivamente inferior a la citada por observadores ingleses, como se demuestra en el cuadro N° 2, modificado de la obra de Levitt (1954). Beare (1958) da una incidencia de 1.54% en la revisión de 2.141 tiroidectomías practicadas en el Hospital Middlesex de Londres. Analizando sus últimas 600 tiroidectomías por separado, encontró un aumento de la incidencia a 2.6%.

La baja incidencia de la enfermedad de Hashimoto entre nosotros no parece ser debida a que pase desapercibida por el médico, sino a auténtica rareza de la enfermedad. En los 10 últimos años de consulta endocrinológica en el Instituto Nacional de Cancerología, donde con frecuencia se practican biopsias de tiroiditis, no ha habido un solo caso diagnosticado clínicamente (Otero, 1963).

No contamos con suficiente información clínica como para establecer la forma de presentación de la enfermedad entre nosotros. Nos llama la atención la unilateralidad inicial de la masa en más de la mitad de los casos, así como la ocasional iniciación de la enfermedad con dolor y con signos de toxicidad. No tenemos casos de la enfermedad con mixedema.

Los 14 casos presentados fueron diagnosticados por el patólogo en glándulas extirpadas por bocio, ocasionalmente sospechosas de carcinoma. En ningún caso se practicaron las pruebas diagnósticas necesarias para la identificación de la enfermedad.

Las pruebas de elección para el diagnóstico son las demostraciones serológicas de anticuerpos circulantes. Estos son: a) Las precipitininas anti-tioglobulinas, y b) Los anticuerpos contra el antígeno microsomal intracelular, identificados mediante pruebas de fijación del complemento. (Thomson y Cotton, 1962, y Trotter, 1962). Este último publica las técnicas de laboratorio más actualizadas en los apéndices A (pág. 164), y D (pág. 179) de su libro. Algunas pruebas con yodo radioactivo también pueden ser útiles (Trotter, 1962); basada la interpretación de las mismas en los siguientes hechos: a) En la enfermedad de Hashimoto la toma inicial de yodo radioactivo por el tiroides puede ser alta, normal o baja, pero en ningún caso está condicionada al estímulo con T.S.H. b) La radioactividad del yodo plasmático ligado a proteínas (o radio-yodoproteinemia), es alta 48 horas después de la administración de I 131. Hamlin y Vickery (1956) informaron que el método histológico de la punción biopsia de la glándula, es útil para el diagnóstico.

Hoy se acepta ampliamente la premisa de Joll (1939) de que la enfermedad de Hashimoto no se debe operar cuando responde bien a la administración de hormona tiroidea. Según Houston, Joiner y Trounce (1962) grandes dosis de L-Tiroxina diariamente (60 - 120 mgrs.) son suficientes para reducir el tamaño de la glándula y para restituir las gamma-globulinas del suero a niveles normales. Cuando esto no sucede, la administración de Prednisolona (5-10 mgrs.) tres veces al día, generalmente da buenos resultados (Murray, 1958); Trotter (1962) opina, sin embargo, que este tratamiento no debe ser recomendado sino en aquellos casos excepcionales en los que se justifique correr el riesgo implícito en la terapia con esteroides. La radioterapia a dosis bajas "antiinflamatorias" puede dar buen

resultado cuando falle la administración de corticosteroides.

Beare (1958) dice que la cirugía como tratamiento de la enfermedad de Hashimoto está indicada en: a) Cuando no hay respuesta a ningún tratamiento médico; b) Cuando hay síntomas de presión severos y agudos, y c) Cuando hay duda sobre el diagnóstico y la linfadenopatía cervical es severa.

Todos los pacientes tratados desarrollan hipotiroidismo y necesitan de suplemento tiroideo.

#### AGRADECIMIENTOS

Consignamos nuestro agradecimiento para con los doctores Alfredo Correa Henao, Egon Lichtenberger, Hernando Latorre, Haroldo Calvo Núñez y Luis Felipe Fajardo, quienes hicieron posible esta comunicación permitiéndonos usar sus casos.

Los doctores Egon Lichtenberger y Efraín Otero hicieron valiosos comentarios al manuscrito; con ellos estamos particularmente agradecidos.

#### RESUMEN

Se informan 14 casos de enfermedad de Hashimoto diagnosticados en Medellín (8), Cartagena (1) y Bogotá (5). La enfermedad es muy rara entre nosotros y parece que su incidencia no alcanza a ser el 0.5% de los bocios extirpados. Se actualizan los conceptos sobre etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, mediante una revisión parcial de la literatura.

#### SUMMARY

The authors report 14 cases of Hashimoto's Disease. The incidence of the disease in Colombia is less than 0.5% of the goiters operated. The literature is reviewed to actualize concepts on the Pathogenesis diagnosis and treatment of the Disease.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) ANDERSON, J. R., GOUDIE, R. B., GRAY, K. and TIMBURY, G. C.—“Autoantibodies in Addison's Disease”. *Lancet*, I, 1123, 1957.
- 2) BEARE, R. L. B.—“Lymphadenoid Goiter” (Hashimoto's Disease). A Clinico-Pathological Study. *Brit. M. J.* 1, 480, 1958.
- 3) BUCHANAN, W. W., ALEXANDER, W. D., CROOKS, J., KOUTRAS, D. A., WAYNE, E. J., ANDERSON, J. R., GOUDIE, R. B.—“Association of Thyrotoxicosis and autoimmune Thyroiditis”. *Brit. M. J.* 1, 843, 1961.
- 4) DONIACH, DEBORAH, HUDSON, R. V.—“Lymphadenoid Goitre (Hashimoto's Disease) Diagnostic and Biochemical aspects”. *Brit. M. J.* 1, 672, 1957.
- 5) FROMM, G. A.; LASCANO, E. F.; BUR, G. E. y ESCALANTE, D.—“Rev. Asoc. Med. Argentina”. 67, 162, 1953.
- 6) GOUDIE, R. B., ANDERSON, J. R., GRAY, KATHLEEN G., CLARK, D. H., MURRAY, I. P. C., MC NICOL, G. P.—“Precipitin tests in Thyroid Diseases”. *Lancet* 2, 976, 1957.
- 7) HAMLIN, E., VICKERY, A. L.—“Needle biopsy of the Thyroid Gland”. *N.E.J. M.* 254, 742, 1956.
- 8) J. C. HOUSTON; C. L. JOINER and J. R. TROUNCE.—“A Short Textbook of Medicine”, 1st ed. 1962, “The English University Press Ltd.”, London, pg. 390.
- 9) JOILL, C. A.—“The Pathology, Diagnosis and Treatment of Hashimoto's Disease (Struma Lymphomatosa)”. *Brit. J. Surg.* 27, 351, 1939.
- 10) LATORME, H.—“Enfermedad de Hashimoto”. *An. Soc. Biol. Bogotá*, 6, 10, 1953.
- 11) LEVITT, T.—“The Thyroid”, 1st ed. 1954. Livingstone Ltd. Edinburgh-London, pg. 109.
- 12) MC CLINTON, J. C., WRIGHT, A. W.—“Riedel's Struma and Struma Lymphomatosa (Hashimoto's)”. *Ann. Surg.* 106, 11, 1937.
- 13) MURRAY, I. P. C.—“The effect of Prednisolone in Hashimoto's Thyroiditis”. *Scot. Med. J.* 3, 341, 1958.
- 14) OTERO-RUIZ, E.—“Comunicación Personal”, 1963.
- 15) PAINE, J. R., TERPLAN, K., ROSE, N. R., WITEBSKY, E., EGAN, R. W.—“A Clinical Study of Chronic non-infectious Thyroiditis and Autoimmunization, Surgery”, 42, 799, 1957.
- 16) ROITT, I. M., DONIACH, DEBORAH, CAMPBELL, P. N., HUDSON, R. V.—“Autoantibodies in Hashimoto's Disease (Lymphadenoid Goitre)”. *Lancet*, 2, 820, 1956.
- 17) ROITT, I. M., CAMPBELL, P. N., DONIACH, DEBORAH.—“The Nature of the Thyroid Autoantibodies Present in Patients with Hashimoto's Thyroiditis (Lymphadenoid Goitre)”. *Biochem. J.* 69, 248, 1958.
- 18) ROITT, I. M., DONIACH, DEBORAH (1959).—“The Incidence, Nature and Significance of Auto-Antibodies in Thyroid Diseases. In Mechanisms of Hypersensitivity, Henry Ford Hospital, International Symposium”. J. & A. Churchill Ltd. London, pg. 325.
- 19) STAVITSKY, A. B.—“Antibody Synthesis by Transplanted cells and Tissues, III Mechanisms of Antibody Synthesis During the Secondary Response in the Recipient Animal”. *Brit. J. Exp. Path.* 39, 46, 1958.
- 20) STUART A. E. ALLAN, W. S. A.—“The significance of basement membrane changes in Thyroid Disease”. *Lancet*, 2, 1204, 1959.
- 21) A. D. THOMSON and R. E. COTTON.—“Lecture notes on Pathology” 1st ed. 1962. “Blackwell Scientific Publications”, Oxford, pg. 390.
- 22) W. R. TROTTER.—“Diseases of the Thyroid”, 1st ed. 1962. “Blackwell Scientific Publications”, Oxford, pg. 146, 164, 179.
- 23) WHITE, R. G.—“An Immunological Investigation of Hashimoto's Disease”. *Proc. Roy. Soc. Med.* 50, 953, 1957.
- 24) WITEBSKY, E., ROSE, N. R., TERPLAN, K., PAINE, J. R., EGAN, R. W.—“Chronic Thyroiditis and Autoimmunization” *J. A. M. A.* 164, 1439, 1957.