



Enfermedad Tiroidea Autoimmune en pacientes con bocio y/o hipotiroidismo

Guido Lastra, MD. DSc, Profesor Asociado. Henry Caicedo, Residente IV. Departamento de Medicina Interna, Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

Objetivos: Determinar la presencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con hipofunción tiroidea subclínica o franca con o sin bocio. **Materiales:** Se estudiaron 59 pacientes que presentaban bocio, y/o hipofunción tiroidea dada por una TSH sérica basal mayor de 5.0 mU/L, con hormonas tiroideas normales: Hipotiroidismo Subclínico; o con niveles subnormales de hormonas tiroideas: Hipotiroidismo franco. **Resultados:** El grupo con mayor porcentaje de pacientes con 40.70% fue el de bocio hipofuncionante, seguido por el de bocio eutiroideo con 32.20%, 27.10% presentaban hipofunción sin bocio. De los 59 pacientes el 18.63% resultaron positivos para anti-TPO. Se demostraron anticuerpos anti-TPO positivos en 5.26% del total de los pacientes con bocio eufuncionante, y en 41.66% con bocio hipofuncionante. Al analizar los pacientes con anticuerpos antiperoxidasa positivos se observa un predominio significativo de bocio e hipotiroidismo (90.90%), frente a 9.10% de pacientes con bocio eufuncionante. No se encontraron concentraciones de anticuerpos positivos mayores de 100 UI/ml en los pacientes con Hipotiroidismo sin bocio. De los pacientes con bocio e hipofunción 41.70% fueron positivos para anticuerpos tiroideos y de éstos 25% presentaban franca hipofunción tiroidea y 16.67% de los pacientes de esta categoría presentaban Hipotiroidismo Subclínico. Una paciente presentaba bocio sin compromiso de la función. **Conclusiones:** De acuerdo con nuestros resultados la TCA es una entidad frecuente como casusa de hipofunción tiroidea en nuestros pacientes de la Unidad de Endocrinología. Por lo tanto consideramos que la investigación sobre la existencia de la TCA debe realizarse en estos pacientes presenten o no bocio, e igualmente en los que presentan hipotiroidismo subclínico, ya que una gran proporción de éstos con anticuerpos positivos evolucionan hacia franco hipotiroidismo, por lo cual el tratamiento de esta entidad debe ser considerado.

SUMMARY

We studied the presence of antithyroid antibodies in subjects with slight to overt thyroid dysfunction. Fifty nine subjects that showed goiter or TSH levels above 5.0 mU/L were included. The percentage of patients with positive anti Thyroid Peroxidase antibodies (anti TPO) was 18.63%. From them, 90.9% exhibited goiter along with thyroid dysfunction, whereas only 9.1% had goiter without thyroid dysfunction. There was no patient without goiter that showed anti TPO levels above 100 mUI/ mL. We conclude that thyroid autoimmune disease is very prevalent among our patients, so it must be suspected in subjects with or without goiter, as well as in those with slight thyroid dysfunction, because it could progress to overt hypothyroidism.

INTRODUCCION

En 1912, Haku Hashimoto describió cuatro mujeres con bocio en quienes el estudio anatómopatológico mostró infiltración linfocítica y fibrosis en grados variables; esta entidad la denominó "Estruma Linfomatosa" (1).

Cuarenta años más tarde se demostró la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes

en pacientes con la enfermedad de Hashimoto (2). Hoy en día la tiroiditis crónica de Hashimoto es la enfermedad autoinmune órgano específica más común y más extensamente estudiada, que en muy raras ocasiones se asocia con otras entidades autoinmunes.

Con posterioridad a la descripción inicial de Hashimoto se han reconocido variantes de esta enfermedad que tienen como común

denominador la presencia de anticuerpos antitiroideos séricos, grados variables de disfunción tiroidea, y que pueden ir acompañadas o no de bocio (3- 6).

La enfermedad de Hashimoto o tiroiditis crónica autoinmune (TCA) con presencia de bocio se caracteriza en la histopatología por infiltración linfocitaria difusa, centros germinales, folículos tiroideos pequeños que contienen escaso

rados variables de En la TCA de variedad "primario", debido a la presencia de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH o a un tiroides pequeño que reemplaza el tiroides.

La TCA silente, que con frecuencia se presenta en el contexto de destrucción celular con deficiencia de hormonas tiroideas ocasiona un cuadro clínico transitorio (7).

Existen varias teorías para explicar la etiología de la TCA. La hipótesis más aceptada implica lo que parece ocurrir en el sistema supresor inmunológico. Esto se relaciona con la presión inmune celular que se ejerce de forma silenciosa, acompañada de la presencia de autoanticuerpos, que comprometen la función

de los anticuerpos más producidos en esta enfermedad dirigidos contra la tiroglobulina y los anticuerpos antiperoxisomas, por estar implicados en la regulación de la función tiroidea como los marcadores de esta enfermedad. También se producen en esta enfermedad anticuerpos por grado, anticuerpos antitiroideos (16), que pueden modificar la actividad de la enfermedad.

La presencia de tales anticuerpos es importante en el diagnóstico de pacientes con hipofunción tiroidea. En la práctica es útil para decidir la

terapia, y detectar posibles recurrencias en el seguimiento. Sin embargo, su elevación puede ocurrir transitoria en la enfermedad de Graves, en la tiroiditis subaguda, o darse asociada con enfermedades autoinmunes no órgano específicas (3).

Las técnicas inicialmente utilizadas para la detección de anticuerpos antitiroideos, consistían en la aglutinación de eritrocitos tamizados, y tenían una sensibilidad de solo 56% en tiroiditis de Hashimoto y 29% en enfermedad de Graves (17). Actualmente, técnicas de inmunoensayo alcanzan una sensibilidad para estas entidades de 100% y 89% respectivamente (11,18).

Nosotros y otros investigadores hemos venido planteando que, en Colombia factores distintos de la deficiencia de yodo pueden jugar parte en la elevada prevalencia del bocio (19). De hecho, se ha observado un aumento progresivo de la incidencia de TCA, paralelo con la halogenización de la sal en algunos países o junto con la exposición a altas concentraciones de yodo en modelos experimentales (20-25).

Debido a que en nuestro medio no conocemos la prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune decidimos hacer un estudio transversal con pacientes habituales de la Unidad de Endocrinología, del Hospital San Juan de Dios, para verificar, por medio de una técnica inmunoenzimática sensible, la presencia de anticuerpos antitiroideos en casos de hipofunción tiroidea asociada o no con bocio.

MATERIAL Y METODOS

Criterios de inclusión. Realizamos un estudio descriptivo de tipo transversal seleccionando pacientes de la consulta externa de endocrinología del Hospital San Juan de Dios. El criterio de inclusión fue la presencia de bocio, documentada por al menos dos examinadores, según criterio de la Organización Panamericana de la Salud, y/o la presencia de hipofunción tiroidea dada por una TSH sérica basal mayor de 5.0 mU/L, con hormonas tiroideas normales: hipotiroidismo subclínico; o con niveles subnormales de hormonas tiroideas: hipotiroidismo franco.

Criterios de exclusión. Se excluyeron los sujetos con tratamiento inmunosupresor, historia de la tiroidectomía y/o irradiación del tiroides, hiperfunción tiroidea o tratamiento con medicamentos con efecto conocido sobre la función tiroidea. No se excluyeron aquellos que recibían terapia de suplencia hormonal tiroidea.

A cada paciente se le diligenció un formulario que incluía: edad, procedencia, presencia y grado de bocio o nódulo tiroideo, perfil tiroideo de la valoración inicial, reporte de citología aspirativa, historia de otras enfermedades autoinmunes, historia familiar de bocio e informe de gammagrafía tiroidea.

Se obtuvieron muestras de 10 ml de sangre en tubo seco, las cuales fueron centrifugadas inmediatamente almacenando el suero a menos 20°C hasta el momento del análisis.

Se determinó la presencia de anticuerpos antitiroideos por inmunoensayo de tipo elisa - indirecto. Los valores de referencia fueron < 100 U/ml. El coeficiente de variación del ensayo fue de 9.7% para los anticuerpos antitiroideos respectivamente. Los resultados se determinaron por duplicado y al final el promedio de las tres lecturas de los resultados de las lecturas de las hormonas tiroideas por RIA se utilizó.

Previamente a la aspiración se explicó a los pacientes el motivo de esta investigación y se obtuvo el consentimiento por escrito.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 100 pacientes con edad promedio de 45 años (rango 23-75). Se indicó bocio en 23 (23%) de los pacientes, mayor parte de ellos de grado mayor (40.70%) de bocio de grado moderado, presentando hipofunción tiroidea.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con bocio y hipofunción tiroidea.

Presentación	Presencia de bocio	Presencia de hipofunción tiroidea
Boc. difuso e hipofunción	10	10
Boc. difuso con hipofunción	13	13
Hipofunción sin bocio	77	77
Total	100	100

Se determinaron anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-TG) por un inmunoensayo enzimático (Micro-elisa - Metra Biosystems) con valores de referencia de menos de 100 U/ml para población normal. El coeficiente de variación intra-ensayo fue de 7.6% e interensayo de 9.7% para anti-TG y de 5.1% y 6.4% respectivamente para anti-TPO. Las determinaciones fueron practicadas por duplicado tomando como dato final el promedio de las concentraciones del paciente, aceptando como resultados positivos las concentraciones mayores de 100 U/ml. Las hormonas tiroideas fueron analizadas por RIA y la TSH por IRMA, utilizando kits comerciales (DPC).

Previamente a la citología por aspiración con aguja fina se explicaron los riesgos y beneficios de esta intervención a los pacientes y se obtuvieron sus consentimientos por escrito.

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo con 59 pacientes (57 mujeres y 2 hombres) con edad promedio de 43.6 años (rango 23 a 76) distribuidos según se indica en la tabla 1. El grupo con mayor porcentaje de pacientes (40.70%) fue el de bocio hipofuncionante, seguido por el de bocio eutiroideo (32.20%) y (27.10%) que presentaban hipofunción sin bocio.

Tabla 1. Distribución de pacientes con bocio y/o hipofunción tiroidea .

Presentación	n	Porcentaje
Boc. difuso eutiroideo	19	32.20
Boc. difuso con hipofunción	24	40.70
Hipofunción sin bocio	16	27.10
Total	59	100.00

De la muestra inicial, se pudo detectar anti-TG en 98% y anti-TPO en 44% de los pacientes; sin embargo la mayor parte de estos casos correspondieron a niveles menores de 100 UI/ ml que no consideramos positivos para efectos del análisis.

En la tabla 2 se observa la frecuencia de distribución de anticuerpos positivos de los pacientes, según su patología de base. Se demostraron anticuerpos anti-TPO positivos en uno de los 19 pacientes con bocio eufuncionante (5.26%) , y en 10 de los 24 (41.66%) con bocio hipofuncionante.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con anticuerpos positivos.

Presentación	TPO		TG	
	n	%	n	%
Bocio Eutiroideo	1	1.69	0	0
Bocio hipofunción	10	16.94	8.0	13.55
Hipofunción sin Bocio	0	0	0	0
Total	11	18.63	8.0	13.55

De los 59 pacientes iniciales 11 resultaron positivos para anti-TPO 18.63% y ocho positivos para anti-TG (13.5%), con niveles de anticuerpos de 300 a 1250 UI/ml para anti-TPO y de 107.6 a 1281 para anti TG. Todos los casos positivos para anti-TG, excepto uno, fueron también positivos para anti-TPO . La edad promedio de estos pacientes fue de 37.42 años (rango 22 a 58).

En los pacientes con anticuerpos antiperoxidasa positivos se registró asociación bocio e hipotiroidismo (90.90%), frente a 9.10% de pacientes con bocio eufuncionante. No se encontraron concentraciones de anticuerpos mayores de 100 UI/

ml en los pacientes con hipotiroidismo sin bocio.

De los 24 pacientes con bocio e hipofunción diez (41.70%) fueron positivos para anticuerpos tiroideos y de éstos, seis (25%) presentaban franca hipofunción tiroidea y cuatro, (16.67%) de los 24 pacientes de esta categoría presentaban hipotiroidismo subclínico. Una paciente presentaba bocio sin compromiso de la función. Todos los pacientes con algún grado de hipofunción venían recibiendo hormona tiroidea en el momento de la determinación de anticuerpos.

En tres de los casos con anticuerpos positivos, en los que se efectuó citología aspirativa con aguja fina, se confirmó infiltrado linfocitario, un caso con anticuerpos negativos mostró sin embargo infiltración linfocitaria. Una de las pacientes anti-TPO positivas tenía diagnóstico de esclerosis sistémica progresiva.

En dos pacientes positivos para anti-TPO existía historia de bocio en alguno de sus parientes.

DISCUSION

Nuestros datos corroboran la mayor prevalencia de mujeres entre los pacientes estudiados por enfermedades tiroideas, como ya ha sido mostrado en otras series.

Desde hace varios años se sabe que existe una correlación estrecha entre la presencia de infiltración linfocítica de la tiroides y la positividad para anticuerpos antitiroideos (2,6). También hay relación entre edad creciente y positividad para estos anticuerpos. En nuestro estudio 72.70% de los casos anti-TPO

positivos fueron ant-TG positivos, hallazgo similar a lo informado en la literatura. Aunque no se conoce la frecuencia de anticuerpos antitiroideos positivos en la población colombiana, creemos que 18.63% de prevalencia en la población estudiada es significativo si consideramos que estudios en poblaciones extranjeras no superan 10% en mujeres y 5% en hombres (26). Es posible, por lo tanto, postular que la etiología del bocio endémico en una proporción importante de nuestra población sea debida a TCA y no a deficiencia de yodo.

Algunos investigadores han encontrado que el hipotiroidismo subclínico puede estar relacionado con la presencia de anticuerpos antitiroideos tal como se registró en cuatro de nuestros pacientes, lo que corresponde a 36.4% de los casos positivos. El diseño de un estudio orientado hacia esta población específica de hipotiroideos subclínicos nos permitirá evaluar en forma exacta la prevalencia de autoinmunidad en este grupo, y precisar el posible papel predictor de la presencia de autoanticuerpos en la evolución hacia hipotiroidismo franco. Además, no se tuvo en cuenta en el presente estudio como criterio de inclusión la elevación de la TSH post administración de TRH, que algunos han considerado como criterio de hipofunción subclínica inicial.

Excluimos pacientes con historia de cirugía o irradiación del tiroides por ser factores que pueden dar lugar a falsos positivos, al igual que a pacientes con historia de hipertiroidismo, dada la dificultad para

discernir muchas veces si casos de bocio difuso con hipertiroidismo corresponden a TCA, a enfermedad de Graves o una entidad intermedia (Hashitoxicosis). Además, el tipo de anticuerpo cuya presencia determinamos, puede darse en cerca de 70% de casos de enfermedad de Graves (3).

Es de resaltar que la mayoría de los pacientes con anti-TPO positivos presentaban bocio difuso con grado variable de hipofunción: hipotiroidismo franco en 54.54%, como corresponde a las clásicas descripciones de la enfermedad de Hashimoto, y 36.40% con hipotiroidismo subclínico. Sólo 9.1% de estos pacientes presentaba bocio eutiroideo, sin embargo nosotros hemos demostrado que en pacientes con "bocio eutiroideo" la cinética de secreción de las hormonas tiroideas se encuentra alterada cuando se incrementa en forma aguda el TSH endógeno por la aplicación de TRH (27).

Si bien es llamativo que de los pacientes con hipotiroidismo sin bocio ninguno presentó anticuerpos antitiroideos en niveles significativos, no podemos asegurar que no se trate en estos casos de enfermedad tiroidea autoinmune, ya que los niveles de anticuerpos inferiores a 100UI/ml pueden corresponder a una tiroiditis linfocítica en fase inicial o final; o bien a la disminución de las concentraciones de los anticuerpos inducida por el tratamiento de supresión tiroidea (28).

Sólo uno de nuestros pacientes tenía otra enfermedad autoinmune documentada en la historia clínica;

sin embargo, esto debe interpretarse con reserva ya que este estudio no fue diseñado para realizar una búsqueda sistemática de autoinmunidad o de síndrome autoinmune poliglandular.

En una serie de niños con bocio en edad escolar, Lastra y Valderrama (19) mediante radioinmunoensayo encontraron anticuerpos antimicrosomales tiroideos en 15% y antitiroglobulina en 10%.

En una revisión no publicada de los informes de citologías aspirativas con aguja fina del tiroides, realizada en nuestra Unidad, desde octubre de 1995 a enero de 1997, encontramos que 37 citologías de un total de 410 (9%) fueron informadas con hallazgos patológicos compatibles con el diagnóstico de tiroiditis linfocítica. Estos datos al igual que nuestro estudio, y el reporte previo (19) llaman la atención sobre la prevalencia de enfermedades tiroideas autoinmunes en nuestro medio.

En conclusión, de acuerdo con estos hallazgos, la TCA es una entidad frecuente como causa de hipofunción tiroidea en nuestros pacientes de la Unidad de Endocrinología. Por lo tanto consideramos que la investigación sobre la existencia de la TCA debe realizarse en estos pacientes presenten o no bocio, e igualmente en los que presentan hipotiroidismo subclínico, ya que una gran proporción de éstos con anticuerpos positivos evolucionan hacia franco hipotiroidismo, por lo cual el tratamiento de esta entidad debe ser considerado (29,30).

REFERENCIAS

1. **Hashimoto H.** Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struman Lymphomatosa) Arch Klin Chir 1912;97: 219-248.
2. **Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Hudson RW.** Autoantibodies in Hashimoto's Disease (lymphadenoid goiter). Lancet 1956; 2: 820-821.
3. **McKenzie JM, Zakarija M.** Antibodies in Autoimmune Thyroid Disease, in Braverman L, Utiger R, eds. Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and Clinical Text. Seventh Edition .Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers, 1996 :416-432
4. **Rappaport LB.** Pathophysiology of Hashimoto's Thyroiditis in Hypothyroidism. Ann Rev Med 1991; 42: 91-96.
5. **Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ.** Anti-thyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with antimicrosomal antibody. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 1001-1003.
6. **Amino N, Tada H.** Autoimmune Thyroid Disease/Thyroiditis, in Endocrinology DeGroot LJ, ed. Endocrinology, 8th Edition, WB Saunders Co. Philadelphia 1995: 726-741.
7. **Roti E, Emerson C.** Postpartum Thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 3-5.
8. **Volpé R.** Autoimmunity Causing Thyroid Dysfunction. In Endocrinol Metabol Clin N Amer . Daughaday WH, ed. WB Saunders Co. Philadelphia 1991;20:565-587.
9. **Lastra G.** Enfermedades Tiroideas Autoinmunes: Tiroiditis Crónica Autoinmune. En Casasbuenas J, Perez G E, eds. Actas XII Curso Anual Departamento de Medicina Interna. UN .Santafé de Bogotá, Ediciones Ac Med Col 1993: 179-198.
10. **Czarnocka B, Ruf J, Ferrand M, et al.** Interaction of highly purified thyroid peroxidase with antimicrosomal antibodies in autoimmune thyroid diseases. J Endocrinol Invest. 1986; 9: 135-138.
11. **Portmann L, Fitch FW, Havran W, et al:** Characterization of the thyroid microsomal antigen, and its relationship to thyroid peroxidase, using monoclonal antibodies. J Clin Invest. 1988; 81: 1217-1224.
12. **Ruf J, Czarnocka B, Ferrand M, et al.** Relationship between immunological structure and biochemical properties of human thyroid peroxidase. Endocrinol 1988; 125(3) 1211-1218.
13. **Ruf J, Carayon P, Lissitzky S.** Various expressions of a unique antihuman thyroglobulin antibody repertoire in normal state and autoimmune disease. Eur J Immunol 1985; 15: 268-272.
14. **Henry M, Malthiery Y, Zanelli E, Charvert B:** Epitope mapping of human thyroglobulin. Heterogeneous recognition by thyroid pathology sera. J Immunol 1990; 145: 3692-3698.
15. **Weetman AP, MacGregor AM.** Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. Endocr Rev 1994;15:788-830.
16. **Bouanani M .** Significance of the recognition of the certain antigenic regions on the human thyroglobulin by natural autoantibodies from healthy subjects. J. Immunol. 1989; 143: 1129-1132.
17. **Amino N, Hagen SR, Yamada N, Refetoff HS.** Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. Clin Endocrinol.(Oxf) 1976; 5: 115-125.
18. **Mariotti S, Anelli S, Ruf J.** Comparison of Serum thyroid Microsomal and Thyroid Peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 987-993.
19. **Lastra G, Valderrama R.** Bocio Endémico e ingesta de Yodo. En Casasbuenas J, Pérez GE, eds. Actas XI Curso Anual Departamento de Medicina Interna. UN. Santafé de Bogotá: Ediciones Ac Méd Col 1992: 263-274.
20. **Tajiri J, Higashi K, Morita M, Huemeda T, Sato T.** Studies of Hypothyroidism in patients with high iodine intake. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 412-418.
21. **Champion B, Rayner DC, Byfield PGH, et al:** Critical role of the iodination for T cell recognition of thyroglobulin in experimental murine thyroid autoimmunity. J Immunol. 1987; 139: 3665-3670.
22. **Sundick RS, Herdegen DM, Brown TR, Bagchi N.** The incorporation of dietary iodine into thyroglobulin increases its immunogenicity. Endocrinology 1987; 120: 2078-2084.
23. **McGregor AM, Weetman AP, Ratanachaiyavong S, et al.** Iodine : An influence on the development of autoimmune thyroid disease ?. En Hall R, Köbberling J. eds. Thyroid Disorders Associated with iodine Deficiency and Excess. Raven Press, New York 1985: 209-216.
24. **Boukris NMA, Koutras DA, Souvatzoglou A, et al.** Thyroid hormones and immunological studies in Endemic Goiter. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 856-859.
25. **Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AC, et al.** Enhanced susceptibility to iodine Myxedema in patients with Hashimoto's disease. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:515
26. **Amino N.** Antithyroid Antibodies, in Ingbar S H, Braverman L E eds. Werner's The Thyroid A fundamental and Clinical Text. 5th Edition. JB Lippincott, Philadelphia 1980: 546-559.
27. **Lastra G.** Funcion Tiroidea en Bocio Endémico. Acta Med Col 1991;16: 198-205.
28. **Rieu M, Richard A, Rosilio M, et al.** Effects of Thyroid status on thyroid autoimmunity expression in Euthyroid and Hypothyroid patients with Hashimoto's Thyroiditis. Clin Endocrinol (Oxf) 1994;40:529-535.
29. **Lastra G, Castillo J.** Hipotiroidismo Subclínico: Función Cardíaca y Perfil Lipídico. En Chalem F, Casasbuenas J eds. Actas XIV Curso Anual Departamento de Medicina Interna U.N. Santafé de Bogotá: Ediciones Ac Med Col 1996: 47-56.
30. **Cushing G.** Subclinical Hypothyroidism. Understanding is the key to decision making. Postgraduate Medicine 1993; 94: 95-107.