

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**HIPERTIROIDISMO: ENFERMEDAD
AUTOINMUNE, CORRELACION DE
ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS
Y HALLAZGOS GAMMAGRAFICOS.**



Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

CARLOS EDUARDO CHAJON HERNANDEZ

En el acto de investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, noviembre de 1996

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, C. A.

Guatemala, 29 de octubre

de 1996

05
T(7518)
C.3

Doctor:
Carlos Humberto Escobar Juárez
COORDINADOR
Unidad de Tesis
Presente.

Se le informa que el BACHILLER

CARLOS EDUARDO CHAJON HERNANDEZ

Nombres y Apellidos completos

Carnet No. : 31920, ha presentado el Informe Final de su trabajo de

tesis titulado:

HIPERTIROIDISMO: ENFERMEDAD AUTOINMUNE, CORRELACION DE ANTICUERPOS

ANTITIROIDEOS Y HALLAZGOS GAMMAGRAFICOS

Del cual autor, asesor(es) y revisor nos hacemos responsables por el contenido, metodología, confiabilidad y validez de los datos y resultados obtenidos; así como de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones expuestas.

Firma del estudiante

Asesor
Nombre completo y Sello profesional
Dr. Carlos Roberto Coronado G.
MEDICO Y CIRUJANO
SOLECIAS 1478
CHEJ/jvv.

DR. EDGAR AXEL OLIVA GONZALEZ
MEDICO Y CIRUJANO
COL. No. 3420
Revisor
Nombre completo y sello profesional
Reg. de Personal: 7493

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

H A C E C O N S T A R Q U E :

El (La) BACHILLER : CARLOS EDUARDO CHAJON HERNANDEZ

Carnet Universitario No. 31920

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, el trabajo de Tesis titulado:

HIPERTIROIDISMO: ENFERMEDAD AUTOINMUNE, CORRELACION DE ANTICUERPOS

ANTITIROIDEOS Y HALLAZGOS GAMMAGRAFICOS

Trabajo asesorado por:

Doctor CARLOS ROBERTO CORONADO Y ARMANDO PADILLA MORALES

y revisado por:

Doctor EDGAR AXEL OLIVA GONZALEZ

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, firman y sellan la presente **ORDEN DE IMPRESION.**

Guatemala, 29 de octubre de 1996.

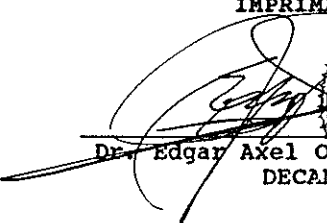

UNIDAD DE TESIS




DIRECTOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES
DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD



IMPRIMASE:


Dr. Edgar Axel Oliva Gonzalez
DECANO



apme

Indice

I	Introducción	1
II	Definición del problema	3
III	Justificación	7
IV	Objetivos	9
V	Revisión Bibliográfica	10
	Anatomía	10
	Fisiología	12
	Gammagrafia tiroidea	27
	Inmunología	16
	Procedimientos de laboratorio	25
	Prueba de anticuerpos antimicrosómicos	27
VI	Metodología	30
VII	Presentación de resultados	33
VIII	Análisis y discusión de resultados	39
IX	Conclusiones	43
X	Recomendaciones	45
XI	Resumen	46
XII	Bibliografía	48
XIII	Anexos	51

I Introducción

Las enfermedades de la glándula tiroides se manifiestan con alteraciones en la secreción hormonal, agrandamiento de glándula o ambos. El hipertiroidismo asociado a enfermedad de Graves se caracteriza por la presencia de bocio difuso, oftalmopatía y dermopatía, aunque no necesariamente se encuentran las tres y pueden cursar independientemente una de la otra. Es más frecuente en mujeres, en la tercera y cuarta décadas de vida y se cree que factores genéticos pueden jugar un papel importante.

La causa es desconocida y probablemente no se deba a la presencia de un factor único desencadenante como responsable de la alteración del mecanismo del equilibrio homeostático; que durante algún tiempo se pensó fuera la presencia en el suero de sustancias denominadas estimuladoras de la tiroides de acción prolongada, LATS por sus siglas en inglés, relacionadas con las inmunoglobulinas, principalmente de la clase G. Bioquímicamente encontramos disminución o ausencia de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), producción excesiva de hormonas tiroideas [L-tiroxina (T_4) y 3, 5, 3'-triyodotironina (T_3)] y en muchos casos la presencia de anticuerpos antitiroideos: antitiroglobulínicos y antimicrosomales.

El componente autoinmune de la enfermedad aún no ha sido esclarecido, desconociéndose la importancia del mismo en nuestra población, por lo que el interés primario de este estudio fue determinar la presencia de los componentes principales, los anticuerpos antitiroideos, en el suero de los pacientes referidos para pruebas de laboratorio o estudio gammagráfico por presencia de alteraciones de la glándula sugestivas de la existencia de hipertiroidismo. En los casos en que fueron referidos inicialmente sin exámenes de ninguna clase, se les efectuaron valoraciones hormonales, de anticuerpos y gammagrafía, y a los que tenían estudios iniciales se les completó las pruebas faltantes y en algunos

casos se repitieron, especialmente si se encontró contradicción en los resultados y las manifestaciones clínicas.

Puede parecer elevado el coste de efectuar todas las pruebas propuestas para la confirmación del diagnóstico al paciente bajo sospecha clínica de enfermedad hiperfuncionante, o más específicamente por enfermedad de Graves, los posibles beneficios que de ellas se derivan justifican la inversión inicial, considerando la detección de nódulos disimulados, diferenciación entre entidades simuladoras de hipertiroidismo y detección temprana del componente autoinmune.

Este trabajo de investigación se realizó en el Hospital General San Juan de Dios, de Octubre de 1,994 a Mayo de 1,996, en pacientes con diagnóstico inicial que por hallazgos clínicos o de laboratorio pudiesen ser considerados como hipertiroideos, a quienes se valoró la presencia de anticuerpos antitiroideos. Estudiándose una muestra de 35 pacientes, formada por 33 mujeres y 2 hombres que llenaron los criterios para ser incluidos en el estudio y encontrando los siguientes resultados: TSH de 0.0909 ± 0.196 μ UI/ml. (valores de referencia de 0 a 7.5 μ UI/ml.), T₃ de 4.45 ± 1.84 ng/ml (valores de referencia de 0.75 a 2.3 ng/ml.) y T₄ de 22.11 ± 5.64 μ UI/dl (valores de referencia de 4.5 a 12.0 μ UI/dl.); 30 individuos de la muestra presentaron uno o ambos anticuerpos positivos y 33 fueron clasificados como bocio hiperfuncionante por hallazgos gammagráficos.

Las principales limitaciones para completar el número de pacientes de este estudio dentro del tiempo inicialmente contemplado se debieron a fallos en el equipo de gammagrafía, que para resolverlos no se cuenta con los recursos económicos suficientes para compra de repuestos y mantenimiento preventivo, a suministro irregular de material radiactivo y escasez de reactivos para pruebas de laboratorio como detección de fracción libre de tiroxina y en ocasiones de las pruebas normales de hormonas y anticuerpos por razones de presupuesto también.

II Definición del problema

El sistema endócrino está compuesto de glándulas que secretan una o más hormonas directamente dentro del torrente sanguíneo. Hace más de unos 100 años Clude Bernard introdujo un concepto fundamental en biología: homeostásis del medio interno. Una de las principales funciones del sistema endócrino es la conservación de la homeostásis. Los neurotransmisores de los centros altos ingresan en el hipotálamo, modulando así la síntesis de sustancias neurohumorales que regulan la liberación de hormonas de la pituitaria. Una vez liberadas a la circulación estimulan la secreción de hormonas de glándulas blanco específicas. Muchas de estas hormonas incluyendo las secretadas por la tiroides son esenciales para el desarrollo adecuado y funcionamiento del sistema nervioso.

En condiciones normales, la tasa de secreción de hormonas tiroideas (T_3 y T_4) es regulada mediante la hormona estimulante de la tiroides (TSH), que es secretada por la pituitaria anterior. Conforme el nivel de hormonas tiroideas en el plasma alcanza un punto de ajuste, provoca el cese de secreción de TSH y por lo tanto de las mismas hormonas tiroideas. Cuando la concentración plasmática de hormonas tiroideas disminuye por debajo del punto de ajuste, se reinicia la secreción de TSH. La regulación de la secreción de hormonas tiroideas involucra una tercera hormona, la hormona liberadora de tiotropina (TRH), secretada por el hipotálamo⁽²⁰⁾.

La función normal de la glándula tiroides, está dirigida a la secreción de L-Tiroxina (T_4) y 3-5-3'-Triyodo-L-Tironina (T_3). Estos aminoácidos yodados son hormonas tiroideas activas que participan en una gran variedad de procesos metabólicos. Las enfermedades de la glándula tiroides se manifiestan por trastornos cualitativos o cuantitativos en la secreción de la hormona, agrandamiento de la glándula o ambos. Una secreción excesiva de la hormona activa se manifiesta con hipermetabolismo y otras características de un síndrome conocido como hipertiroidismo o tirotoxicosis⁽¹⁰⁾.

La tiroides es capaz de mantener un gradiente de concentración de yodo de una magnitud de 500 o más respecto a la relación tiroides/plasma, bajo ciertas condiciones. También puede concentrar otros aniones monovalentes como el pertecnectato, disponible como el radionuclido pertecnectato sódico de tecnecio 99 meta-estable ($^{99m}\text{TcO}_4$), que a diferencia del yodo, muy poco pertecnectato se une orgánicamente, y de aquí que su duración de permanencia dentro de la tiroides sea corta. Esta propiedad junto con su breve vida media hacen del pertecnectato de tecnecio un valioso radionuclido para imágenes de la tiroides en técnicas de exploración centellográfica⁽¹⁰⁾.

El $^{99m}\text{TcO}_4$ es atrapado por la tiroides de la misma manera que los yoduros pero no es organificado; por consiguiente, es liberado lentamente como el ión pertecnectato (TcO_4). Su corto periodo de semidesintegración de 6 horas y energía gamma principal de 140 keV (kilo electrones voltio) son ideales para imágenes con gammacámaras proporcionando más del 90% de eficiencia con un cristal de $\frac{1}{2}$ pulgada. Estas características físicas y su fácil disponibilidad en la mayoría de centros de imágenes nucleares proporcionan ventajas para la exploración tiroidea. Además la baja dosis absorbida por la tiroides permite la administración de dosis mayores para estudios, y de aquí que se obtengan imágenes más rápidas con artefactos mínimos de movimiento. Únicamente del 1 al 5% del $^{99m}\text{TcO}_4$ es normalmente atrapado por la tiroides⁽¹⁶⁾.

En la mayoría de enfermedades tiroideas, una historia cuidadosa y el examen minucioso conducen al diagnóstico y, los procedimientos de laboratorio sirven para confirmar la impresión clínica. En la evaluación inicial de la mayoría de pacientes es útil la medición de la tiroxina sérica y el índice de tiroxina libre; una gammagrafía debe realizarse al mismo tiempo si hay duda o falta de uniformidad de la función de la glándula, obtenida por historia o examen del cuello. Ocasionalmente será necesaria la prueba de retención de yodo radiactivo. La búsqueda de anticuerpos antitiroglobulínicos es útil en la evaluación inicial de muchos pacientes⁽²⁾.

III Justificación

Las enfermedades autoinmunes en general y la concerniente a la glándula tiroides en particular, fueron objeto de investigación inmunológica desde finales de los 50 y durante los 60. Luego de un periodo de calma durante los 70 se ha vuelto de nuevo un campo de interés activo⁽²⁴⁾. El hipertiroidismo no es una condición de reporte obligatorio, así que no se dispone de datos exactos sobre su incidencia; es probable que sea mayor de 3 por 10.000 adultos al año. Es principalmente una enfermedad de mujeres adultas, con una relación de sexo de aproximadamente 5:1 y una incidencia máxima de entre los 30 y 50 años de edad⁽²⁾.

La enfermedad de Graves es un trastorno relativamente común que se presenta a cualquier edad, pero, es particularmente común en la tercera y cuarta décadas. Es más frecuente en mujeres que en hombres, en áreas sin bocio la relación de predominio de las mujeres puede ser tan alta como 7:1; en áreas de bocio endémico la relación es menor⁽¹⁰⁾. El componente autoinmune de la enfermedad puede llegar a ser del 60 al 80%⁽²⁾.

El paciente suele presentarse débil, con tendencia a la fatiga, insomnio, pérdida de peso, nerviosismo, taquicardia, palpitaciones, disnea al esfuerzo y edema de los tobillos. Puede presentar bocio por hipertrofia inicial, que puede tornarse en hiperplasia irreversible. En las mujeres puede haber trastorno de los periodos menstruales, que se tornan escasos, irregulares y se asocian a disminución de la fertilidad⁽²⁾. Las complicaciones dermatológicas y oftálmicas pueden incapacitar al paciente, como la protrusión de los ojos, diplopía, visión borrosa, lagrimeo y ardor, disminución de la agudeza visual y neuritis del nervio óptico, que puede volverse permanente. El hipertiroidismo sin tratamiento puede provocar la muerte, por inanición, insuficiencia cardíaca, fibrilación ventricular y tormenta tiroidea en casos extremos^(2,10).

La elección del tratamiento para el hipertiroidismo provocado por la enfermedad de Graves aún continúa siendo tema de debate, y básicamente se resume a tres alternativas: el uso de medicamentos antitiroideos, la cirugía y el empleo de yodo radiactivo. Para lo cual debe considerarse las características individuales del paciente, intolerancia a medicamentos, respuesta al tratamiento y la edad^(2,10).

La propuesta de esta investigación es comparar la presentación del síndrome en nuestra población con los datos encontrados en la revisión del tema, disponemos de los recursos para estudiar la mayoría de los aspectos que lo componen: presentación clínica del cuadro, alteraciones bioquímicas manifestadas por alteraciones séricas y la posibilidad de estudiar a los pacientes mediante gammagrafía.

El método más confiable para la confirmación del diagnóstico es el empleo de radioinmunoensayos para las mediciones séricas de T_3 y T_4 en conjunto con la evaluación de la unión hormonal. La demostración de títulos elevados de anticuerpos antitiroideos en sangre proporciona evidencia de enfermedad de Graves como causa de la tirotoxicosis, en los que el suero contiene además anticuerpos contra los receptores de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la membrana⁽¹⁰⁾.

En enfermedad tiroidea autoinmune, la frecuencia de resultados positivos con la prueba de anticuerpos antimicrosómicos ha mostrado ser más alta que la prueba de anticuerpos antitiroglobulínicos. La elevación de ambos títulos es más probable que se asocie con enfermedad autoinmune, aunque pueden encontrarse en 2 al 17% de la población normal títulos bajos y sin síntomas de enfermedad. Estos deben ser examinados periódicamente, ya que su presencia puede ser un signo temprano de enfermedad autoinmune. En casos de enfermedad tiroidea autoinmune y en algunas tirotoxicosis pueden observarse títulos moderados (1:1600) a elevados (1:25600). Los valores normales o ligeramente elevados constituyen evidencia leve de tiroiditis inmune⁽⁶⁾.

Las dos técnicas instrumentales de elección para el estudio morfológico de la glándula tiroidea son la ecografía y la gammagrafía, que es una representación planar de las características morfológicas y funcionales de un volumen glandular. La obtención de la imagen depende poco de la experiencia del operador y, por el contrario, totalmente de la situación funcional del parénquima. En general, ante la sospecha clínica de un bocio difuso, las dos técnicas deberían ser utilizadas para documentarlo y además, para descartar la posible existencia de un nódulo.

La evaluación de pacientes clínicamente hipertiroideos para estar completa, requiere de la disponibilidad de los recursos necesarios para efectuar los procedimientos complementarios de laboratorio señalados, necesarios para la confirmación del diagnóstico inicial.

Una vez establecida la impresión clínica en el paciente hipertiroideo mediante el procedimiento convencional, ¿No sería conveniente si se tienen los medios al alcance, realizar los exámenes de laboratorio descritos para afinar el diagnóstico? Esto nos proporciona además de la precisión diagnóstica, acercamiento al pronóstico y asegurar la ausencia o presencia de nódulos que pudieran pasar desapercibidos al examen físico, ya sea por su localización, tamaño o consistencia. Nos brinda además una base firme para el seguimiento del paciente y la aplicación de maniobras terapéuticas posteriores.

Desde la perspectiva de la investigación, ¿Hay relación entre las manifestaciones bioquímicas y la presentación del cuadro clínico? Es decir, puede relacionarse la presencia de anticuerpos con el hallazgo de un patrón gammagráfico común o bien cursan independientemente.

En el Hospital General San Juan de Dios, se encuentra el Departamento de Medicina Nuclear, que funciona como centro nacional de referencia y cuenta con los recursos para efectuar los procedimientos señalados a pacientes con enfermedad tiroidea hiperfuncionante, y determinar las respuestas a los planteamientos propuestos.

IV Objetivos

Generales

- a) Determinar la importancia del componente autoinmune de la enfermedad de Graves en nuestra población.
- b) Establecer la utilidad de la gammagrafía como auxiliar diagnóstico dentro de los procedimientos iniciales.
- c) Proponer un modelo diagnóstico para los pacientes afectados de enfermedad tiroidea hiperfuncionante.

Específicos

- a) Investigar la presencia de anticuerpos antitiroideos como parte del diagnóstico inicial en pacientes que clínicamente se presenten como hipertiroideos.
- b) Investigar la existencia de un patrón gammagráfico común en pacientes con impresión clínica de hipertiroidismo.
- c) Determinar la importancia del componente autoinmune en pacientes hipertiroideos.
- d) Relacionar los hallazgos sanguíneos con los del estudio gammagráfico.

V Revisión Bibliográfica

Anatomía.

Durante el desarrollo embriológico la tiroides se deriva de la pared ventral de la faringe primitiva. Esta prominencia mediana migra hacia abajo, y en su borde final se bifurca para formar el istmo y los lóbulos laterales de la tiroides. En algunos casos la tiroides no progresa hacia abajo del cuello sino permanece en la base de la lengua. El tejido tiroideo también puede continuar hacia abajo dentro del mediastino y convertirse así en subesternal. Sin embargo la tiroides generalmente se encuentra entre el cartílago tiroideo y el mango supraesternal. El istmo está montado en la traquea con un lóbulo a cada lado, en muchos casos hay una ligera extensión de tejido tiroideo desde los lóbulos, el istmo o ambos. Líneas de tejido tiroideo normal recubren el trayecto que de la tiroides sigue hacia abajo en el cuello⁽⁵⁾. En ocasiones hay una prolongación ascendente del istmo cerca de la línea media anterior, pero no es raro observar una sola prolongación asimétrica llamada pirámide de Lalouette o lóbulo piramidal, que puede estar unida por tejido conectivo a la parte frontal del cartílago tiroideo e incluso extenderse hasta la inserción en el hueso hioides⁽¹¹⁾.

El suministro sanguíneo de la tiroides se origina de las arterias tiroideas superior e inferior, propiciando un flujo sanguíneo tiroideo, así como un lecho capilar profuso⁽¹¹⁾.

Desde el punto de vista anatómico, las glándulas endócrinas poseen una característica común: carecen de conductos, y en vez de ello excretan sus productos directamente a la corriente sanguínea. Las células de las glándulas son epiteliales y por su relación íntima con la corriente sanguínea, el tejido endócrino está particularmente vascularizado. La tiroides posee un riego sanguíneo mayor por unidad de tejido que cualquier otro órgano corporal⁽¹¹⁾.

La tiroides está situada en el cuello en forma transversal y a cada lado de la traquea. En vez de estar dispuesta en cordones irregulares a los que llegan vasos sanguíneos, como se observa con las células

epiteliales de muchas glándulas endócrinas, las células epiteliales de la tiroides forman vesículas cuya pared externa está junto a una abundante red capilar, y el interior hueco sirve como punto de almacenamiento para la hormona tiroidea, que no es liberada sino hasta que la necesita el cuerpo⁽¹¹⁾.

El tejido tiroideo está compuesto de células epiteliales cuboides dispuestas en capas simples rodeando espacios esféricos llamados folículos. En el feto humano la tiroides se vuelve funcional durante el tercer mes de gestación⁽⁵⁾.

Los nervios de la glándula tiroides tal vez sean solo vasomotores, y no guardan relación directa con su actividad secretoria: esta al parecer, es controlada fundamentalmente por la actividad del lóbulo anterior de la hipófisis⁽¹¹⁾.

De la carótida externa nace la arteria tiroidea superior, su primera rama; le acompaña la vena tiroidea superior que desemboca en la vena yugular interna. Las venas tiroideas inferiores son más visibles que las arterias tiroideas correspondientes porque nacen en la cara anterior de la glándula, aunque drenan también partes posteriores y descienden por delante de la tráquea. Se unen para formar una sola vena que en forma típica termina en el tronco venoso braquicefálico izquierdo, pueden formar el plexo tiroideo impar por delante de la tráquea. La traqueostomía suele hacerse por debajo del istmo de la tiroides, al seccionar el tercero y cuarto cartílagos traqueales. La arteria tiroidea inferior es una rama del tronco tirocervical, a su vez rama de la subclavia, que se origina en el cayado de la aorta⁽¹¹⁾.

Fisiología.

Una de las interrelaciones más manifiestas entre las glándulas endócrinas se observa en la tiroides. Es regida en gran parte de su actividad secretoria por la secreción de la hormona tirotrópica proveniente de la adenohipófisis, pero la secreción tiroidea altera la actividad metabólica de todos los tejidos del cuerpo, y en consecuencia, la actividad del lóbulo anterior de la hipófisis y demás glándulas endócrinas⁽¹¹⁾.

La hormona de la glándula tiroides contiene yodo, y por esta razón, se necesita contar con cantidades suficientes de este mineral para la síntesis hormonal. En ausencia de cantidades adecuadas de yodo ingerido, la tiroides intenta producir una cantidad mayor de hormona para así compensar la ausencia de yodo, y por ello, aumenta de tamaño, trastorno conocido como bocio simple⁽¹¹⁾.

La tiroides es un órgano endócrino y las hormonas tiroideas tienen un efecto directo en el metabolismo corporal⁽⁹⁾.

Un fenómeno totalmente distinto de la hiperplasia de la tiroides producida por la falta de hormona tiroidea es el agrandamiento que surge con la actividad mucho mayor de la glándula. En este caso, la glándula hipertrófica secreta una cantidad de hormona mayor de lo normal, y como resultado, aumenta el metabolismo, hay nerviosidad, pérdida de peso, pueden sobresalir los globos oculares, razón por la que se le conoce como bocio exoftálmico⁽¹¹⁾.

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) es una hormona glicoproteica con un peso molecular de 28.000 moles, compuesta de una subunidad α y una subunidad β , que le confiere especificidad. La TSH es producida por tirótrofos que representan cerca del 10% de las células de la pituitaria anterior. La TSH regula la biosíntesis, almacenamiento y liberación de las hormonas tiroideas y determina el tamaño de la glándula. Los niveles de TSH en sujetos normales tienen un término medio entre 0.5 a 3.5 μ U/ml. (micro unidades por mililitro), con un ligero incremento en las horas nocturnas. La TSH

aparece inicialmente en la pituitaria fetal alrededor de la décima semana de gestación⁽¹⁰⁾.

La hormona liberadora de tirotrópina (TRH), el principal mediador hipotalámico de la liberación de TSH, es un tripéptido (piroglutamil histidil prolina amida) encontrado en mayor concentración en la división media del núcleo hipotalámico paraventricular y en la eminencia media. TRH extrahipotalámica se encuentra en la pituitaria posterior, en otras partes del cerebro, la médula espinal y en el aparato gastrointestinal. La TRH estimula la secreción de TSH aumentando el calcio citoplasmático libre; el fosfatidilinositol y la membrana de fosfolípidos probablemente participan en la secreción de TSH estimulada por la TRH⁽¹⁰⁾.

El papel principal de la célula tiroidea es sintetizar, almacenar y secretar las hormonas tiroideas T_3 y T_4 (Dumont et al. 1,971; Robins et al. 1,980). Esto debe llevarse a cabo de forma regulada a pesar de una ingesta variable de yodo. Este papel debe ocurrir también a pesar del hecho que la síntesis y secreción de hormonas tiroideas involucra numerosos pasos. Estos incluyen:

- 1) La captación de yodo a través de la membrana basal de la célula en una forma de barrido y concentrativa.
- 2) Paso del yodo a través de la membrana apical hacia el lumen folicular tiroideo.
- 3) La síntesis de tiroglobulina y su transporte vectorial hacia el sitio del flujo del yodo.
- 4) Yodación de la tiroglobulina.
- 5) Almacenamiento regulado de la yodo-tiroglobulina.
- 6) Localización y biodegradación lisosomal de la tiroglobulina yodada.
- 7) Finalmente, secreción de T_3 y T_4 hacia el torrente sanguíneo, a través de la membrana basal celular⁽⁹⁾.

La TSH ha sido considerada en único regulador hormonal de la tiroides, particularmente respecto a la formación de hormonas

tiroideas y su secreción (Robins et al. 1,980; Dumont et al. 1,971).
Se ha supuesto además que:

- 1) el resultado principal de la interacción de TSH con su receptor es la estimulación del complejo adenil-ciclasa y;
- 2) que el AMP cíclico, usando acciones moduladoras AMPc-kinasa estándar, provoca una captación aumentada de yodo, biosíntesis de tiroglobulina, yodación de tiroglobulina y secreción de T_3 y T_4 (Dumont et al. 1,971).

Hoy, una situación mucho más compleja es evidente donde la TSH activa no solamente una señal transductora de AMPc sino también un sistema de señal del ácido fosfoinositido-IP3- Ca^{++} -araquidónico (Kohn et al. 1,986; Santiesteban et al. 1,987). El primero es responsable de una captación de yodo de una manera concentrativa (Weiss et al. 1,984^a), y el último es responsable del flujo de yodo hacia el lumen folicular y la yodación de la tiroglobulina (Weiss et al. 1,984^b; Kohn et al. 1,986; Santiesteban et al. 1,987). El transporte de yodo y la yodación pueden también ser estimulados en la célula tiroidea por aminas biogénicas y la mediación de un receptor adrenérgico α -1 (Weiss et al. 1,984^b; Kohn et al. 1,986; Philip and Grollman 1,986; Corda et al. 1,985^{a,b}; Burch et al. 1,986; Santiesteban et al. 1,987). En ambos casos la TSH y la norepinefrina, el proceso de la señal involucra los siguientes pasos: ruptura del fosfoinositido; formación de IP3; aumento del Ca^{++} citosólico de una reserva intracelular; activación de la fosfolipasa A2; formación del ácido araquidónico por vía de las rutas de la lipoxigenasa o epoxigenasa⁽⁹⁾.

La TSH y aminas biogénicas tienen un papel también en el crecimiento de las células tiroideas. Pueden en ausencia de una señal AMPc, inducir la ruta de transducción IP3/ Ca^{++} /araquidonato a ser dirigida hacia los metabolitos ciclooxigenasa, así como a los lipoxigenasa. Los primeros provocan incremento en la captación de timidina en vez de sobre el transporte de yodo y la yodación. No obstante, la ruta de la norepinefrina retiene la misma

retroalimentación reguladora, pero no la vía de la TSH (Burch et al. 1,986; Santiesteban et al. 1,987)⁽⁹⁾.

En suma, es evidente que en la célula tiroidea la respuesta α -adrenérgica amino biogénica modulada y la TSH poseen un complejo conjunto interactivo de sistemas transductores, que aunque pendientes de mayores clarificaciones en términos de su significado a la homeostásis del organismo, existen⁽⁹⁾.

Las hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina inhiben la producción de TSH directamente a nivel de la pituitaria. Ambas se unen a receptores en el núcleo de la pituitaria, pero la T_3 tiene una afinidad 40 veces mayor por estos receptores que la T_4 . Sin embargo la segunda es más potente para inhibir la liberación de TSH porque esta hormona circulante es un medio más eficiente para proporcionar T_3 a la pituitaria que la misma T_3 . La mitad de la T_3 intrahipofisiaria es producida por la conversión de T_4 dentro de la glándula. Los efectos de estas hormonas sobre la liberación de TRH hipotalámica se desconocen. En hipertiroidismo la TSH está suprimida, y la respuesta de TSH a TRH ausente⁽⁹⁾.

La concentración de TSH puede interpretarse solo cuando se conocen las concentraciones séricas de hormonas tiroideas. En hipertiroidismo, los niveles de hormonas tiroideas están elevados y la liberación de TSH se encuentra inhibida⁽¹⁰⁾.

Inmunología.

Tres tipos de células están involucradas en la respuesta humoral inmune. Dos de éstas, las células T y B, son variedades de linfocitos. El tercer tipo es un macrófago derivado de los monocitos. Los linfocitos se originan de precursores linfocíticos de la médula ósea por dos diferentes caminos: los precursores que desarrollan desde una vía conocida como el "equivalente bursal" y que son conocidos como células B. Son las precursoras de las células plasmáticas, que a su vez son las productoras de las inmunoglobulinas (anticuerpos humorales). Los precursores linfocíticos que se diferencian en el Timo son denominados células T. Las células T son mediadoras de la inmunidad celular y también son importantes en la regulación de la respuesta humoral inmune⁽⁸⁾.

Los macrófagos derivados de los monocitos participan también en la regulación de la respuesta inmune, son necesarios para la respuesta de las células T al antígeno. Los monocitos y macrófagos, son células fagocíticas que derivan ambas del tronco celular de la médula ósea. Los monocitos circulan en el torrente sanguíneo, mientras que los macrófagos son células más maduras, asentadas en los tejidos⁽⁸⁾.

El paso inicial de la respuesta inmune es la captación y procesamiento del antígeno por el macrófago, que lo metaboliza y presenta determinantes antigénicos al linfocito T. La célula que presenta el antígeno al linfocito T debe ser sinérgica con la respuesta antigénica dependiente de célula T, porque la interacción celular inicial depende del reconocimiento por el linfocito T del antígeno y el gen producido en la superficie de la célula presentadora del antígeno. La presentación antigénica por el macrófago puede involucrar también procesamiento del antígeno, para hacerlo inmunogénico. El macrófago produce un factor soluble, la interleuquina-1, que promueve el desarrollo de las células B. Seguida la interacción de los macrófagos con las células T, aparece un subgrupo de células T ayudantes, que ayudan a las células B en la producción de células plasmáticas secretoras de anticuerpos. El crecimiento de la población

de células T ayudantes, es favorecido por la secreción de un factor soluble de las células T que es estimulado inicialmente por los macrófagos. El mecanismo mediante el cual las células T ayudantes favorecen la respuesta de los linfocitos B no está claro, pero puede involucrar factores secretados por las células T ayudantes que están emparentados con productos genéticos de la respuesta inmune. Los linfocitos B poseen receptores de superficie que se unen al antígeno como paso inicial en el proceso de desarrollo hacia célula productora de anticuerpos. Este proceso es favorecido por la célula T ayudante⁽⁸⁾.

Algunos antígenos estructuralmente simples pueden provocar una respuesta de anticuerpo sin las células T ayudantes; se les conoce como antígenos células T independientes. La mayoría de antígenos son células T dependientes. Seguido de la activación, los linfocitos B son transformados en linfoblastos y células plasmáticas, que sufren varias divisiones y posteriormente secretan inmunoglobulinas, muchas células productoras de inmunoglobulinas parecen morfológicamente células plasmáticas, aunque otras semejan medianos a grandes linfocitos o linfoblastos⁽⁸⁾.

Todas las inmunoglobulinas producidas por una célula dada, son de la misma especificidad antigénica. Generalmente es producido anticuerpo de una clase única, aunque en algunos casos, más de un tipo puede producirse (por ejemplo IgM e IgG). Otro subgrupo regulador de células T, las células T supresoras, proliferan junto con las células B al inicio de la respuesta inmune, pero probablemente en una segunda fase. La activación de las células T supresoras es facilitada por la interleuquina-2. Estas células suprimen la respuesta inmune principalmente mediante factores solubles. Los factores supresores como los factores ayudantes, poseen determinantes antigénicos codificados por el gen de la respuesta inmune, y probablemente actúan principalmente sobre las células T ayudantes, aunque hay evidencia que sugiere acción directa sobre las células B en algunos casos. Es probable que existan subgrupos adicionales de ambos grupos celulares que vuelvan los detalles de la respuesta inmune más compleja que la descrita⁽⁸⁾.

La exposición inicial de un organismo a un antígeno, resulta en lo que se conoce como "respuesta primaria". Seguido a un periodo de inducción de 3 a 14 días, durante el cual el antígeno es procesado y ocurre la proliferación y diferenciación celular, pueden detectarse anticuerpos circulantes. Los niveles máximos de anticuerpos se alcanzan desde unos días a 3 meses después del inicio de la respuesta primaria, dependiendo del tipo de antígeno. Los anticuerpos formados tardíamente en la respuesta primaria son generalmente de clase IgG y de mucho más alta afinidad⁽⁸⁾.

Una segunda exposición al mismo antígeno provoca una aparición mucho más rápida de anticuerpos circulantes. Esta es conocida como "respuesta secundaria" o "respuesta anamnésica". Los niveles máximos de anticuerpos son mayores y persisten por más tiempo, los anticuerpos formados son de la clase IgG, de alta afinidad. Las diferencias entre las respuestas primaria y secundaria pueden atribuirse grandemente a la formación de células de memoria B y T al momento de la respuesta primaria. Cuando ocurre la estimulación antigénica secundaria las células de memoria antígeno sensitivas presentes, provocan un mayor depósito de células formadoras de anticuerpos, y por lo tanto una mayor cantidad de anticuerpos es producida. La cantidad de antígeno requerida para iniciar una respuesta secundaria, es mucho menor que la necesaria para una respuesta primaria. Otra función de los linfocitos T, es la expresión de la respuesta inmune mediada por células. Este proceso no involucra a las células B o la producción de inmunoglobulinas circulantes. La introducción del antígeno es seguida de su reconocimiento por un linfocito T concebido para tal función. El antígeno puede unirse directamente al linfocito T o ser presentado por macrófagos. Sigue una fase proliferativa, resultando células que morfológicamente recuerdan a los linfoblastos. El macrófago puede necesitarse para esta fase proliferativa⁽⁸⁾.

Células T activadas se generan como resultado de esta fase, que pueden fabricar moléculas efectoras, llamadas linfoquinas, que median un número de respuestas precursoras del reclutamiento y

activación de células que participan en la inmunidad celular. La mayoría de células participantes en la respuesta inmune mediada por células no son linfocitos específicamente dedicados a esta función, sino que son células no antígeno específicas reclutadas mediante linfoquinas. Se producen células T de memoria, así como células T supresoras que pueden tener un efecto modulador en la actividad de las células efectoras⁽⁸⁾.

Además de la regulación de la respuesta inmune por la interacción de las células T, B y los macrófagos, regulación adicional a otro nivel es proporcionada por los productos genéticos de un grupo de genes que determinan la estructura de los principales antígenos de trasplante. La denominación de estos productos genéticos como antígenos de trasplante se refiere a su identificación inicial como las mayores barreras antigénicas para el trasplante entre miembros de la misma especie. El grupo correspondiente íntimamente unido de genes que fabrican esos productos ha sido designado como el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Antígenos MHC en humanos fueron inicialmente identificados en los linfocitos, y por lo tanto denominados antígenos leucocitarios humanos (HLA); el sistema es llamado HLA. Los genes de éste están íntimamente unidos al cromosoma humano 6. Se les designa A, B, C y D. Los antígenos HLA son glucopéptidos, los A, B y C se encuentran en todas las células nucleadas y las plaquetas. Los antígenos linfocito-determinados (HLA-D) y los serológicamente determinados (HLA-DR) se encuentran en la superficie de los linfocitos B, algunos linfocitos T, macrófagos presentadores de antígeno y algunos otros macrófagos. En el ratón, genes que afectan la respuesta inmune a cierto número de antígenos se encuentran en una región análoga a la región HLA-D en los humanos. Estos genes en el ratón han sido denominados genes de respuesta inmune. Los productos genéticos humanos han sido llamados subsecuentemente antígenos asociados a la respuesta inmune y son identificados en una área de la región HLA-D. Cerca del área HLA-B hay genes para el segundo y cuarto

componentes del complemento y factores properdín de la vía alterna del complemento⁽⁸⁾.

Información de las regiones reguladoras de antígenos HLA se ha obtenido de estudios en humanos y por extrapolación de estudios en MHC en otras especies. Los antígenos A, B y C determinan el número y especificidad de las células citotóxicas asesinas-T producidas en respuesta a la inmunización con un antígeno dado. Los antígenos HLA-D regulan la eficiencia de la interacción entre las células T y los macrófagos, entre las células T y B y posiblemente entre las células B y los macrófagos. También juegan un papel importante en la hipersensibilidad de tipo tardío⁽⁸⁾.

El MHC, es decir, cierto haplotipo, solo juega un papel modulador determinando la frecuencia y severidad de la tiroiditis autoinmune espontánea, mientras que la presencia de ciertos genes no MHC asociados es un requisito absoluto para la aparición de la enfermedad. Lo último también es cierto para la susceptibilidad del órgano blanco genéticamente determinada, mientras que factores hormonales, notoriamente no esteroides y glucocorticoides, presentan de nuevo solo un efecto modulador facultativo. Solo si una combinación genética apropiada concerniente al no MHC codificada por una función inmunológica aberrante y una codificación genética para susceptibilizar a la glándula tiroidea para el proceso autoinmune está presente, se desarrolla una enfermedad tiroidea autoinmune severa⁽²³⁾.

Los linfocitos tiroideos sintetizan autoanticuerpos tiroideos en cercana proximidad a las células tiroideas y en consecuencia mediadores solubles como la TSH y las interleuquinas (IL) 1 y 2 pueden tener efectos imprevistos sobre los linfocitos y tirocitos, respectivamente. Investigaciones de la síntesis de autoanticuerpos tiroideos por los linfocitos tiroideos *in vitro* mostraron que la TSH no afectaba la producción de anticuerpos microsómicos (Mic), pero la síntesis de anticuerpos tiroglobulínicos disminuía, probablemente como resultado del complejo entre el anticuerpo Tg y la Tg secretada por un pequeño número de tirocitos en la suspensión celular. IL-1 e

IL-2 simulan parcialmente los efectos inhibitorios en la síntesis espontánea de anticuerpos, provocada en cultivos de linfocitos tiroideos. Esta inhibición puede necesitar ciertos mediadores solubles liberados por las células T en respuesta al mitógeno; sin embargo estudios de reducción indicaron que el tipo celular responsable podría ser una célula asesina natural. Asumiendo que estén en cantidad suficiente, la citotoxicidad anticuerpos-dependiente mediada por células, puede desempeñar un papel importante⁽¹⁵⁾.

Existe una asociación entre ciertos polimorfismos MHC y la enfermedad tiroidea autoinmune en animales y humanos. La observación de expresión de antígenos MHC clase II por la tiroides sugiere que tal asociación puede tener explicación mecánica a nivel de la célula tiroidea. Tal expresión antigénica de clase II, en lugar de ser una propiedad constitutiva del epitelio celular, parece ser mediada primariamente por la secreción de linfoquina de los linfocitos T intratiroideos y una variedad de agentes, por ejemplo TSH y los receptores de anticuerpos de TSH, pueden amplificar dichas acciones de la linfoquina. Los antígenos de células tiroideas de clase II participan en la activación y amplificación de las células T y se involucran en la presentación del antígeno tiroideo al sistema inmunológico⁽⁴⁾.

La existencia de expresión de HLA clase II por el epitelio tiroideo (y de otras glándulas endócrinas) en enfermedades autoinmunes sugiere que estas células pueden facilitar su propia destrucción por la presentación inmunogénica de autoantígenos. Esto es apoyado por el hallazgo de que los tirocitos clase II⁺ pueden expresamente estimular clones virus-específicos y células T autorreactivas, y que la expresión clase II de los tirocitos se correlaciona con la presencia de autoanticuerpos tiroideos⁽²¹⁾.

Una variedad de factores pueden contribuir en la regulación de la expresión de la clase II por los tirocitos: esta es inducida mediante interferón (IFN-gamma), y es aumentada por la TSH y por el factor de necrosis tumoral (NTF). A la inversa, el factor de crecimiento epidermal (EGF) suprime la inducción de la clase II en los tirocitos.

Esta compleja regulación se refleja en diferencias en la expresión de la subregión en HLA-D entre pacientes (DR>DP>DQ)⁽²⁰⁾.

Ya que la expresión aberrante de HLA-DR en las células foliculares de la tiroides (TFC) ha sido hallada en glándulas que ya presentan una respuesta inmune, existe la posibilidad de que esta manifestación ectópica no sea el acontecimiento primario precursor de la infiltración por linfocitos autorreactivos, sino una consecuencia de dicha infiltración. En estudios sobre el comportamiento del TFC de glándulas normales y autoinmunes respecto a su expresión de antígenos HLA-DR al ser cultivados con y sin células mononucleares autólogas de infiltrados intratiroides o sangre periférica proporcionan hallazgos que sugieren:

- 1) La expresión ectópica de antígenos HLA clase II por el TFC en condiciones autoinmunes no es causa de un defecto primario o intrínseco de estas células sino consecuencia de su respuesta a un estímulo ambiental que opera *in situ*.
- 2) Este estímulo parece ser la infiltración linfocítica por sí misma.
- 3) No hay diferencias significativas en las respuestas obtenidas de TFC de glándulas normales y autoinmunes⁽¹⁴⁾.

Las células dendríticas forman una clase morfológicamente diferente de células caracterizadas por el borde, núcleo reniforme, actividad fosfatasa-ácida débil a ausente y positividad fuerte determinante clase II MHC. Funcionalmente son las células más eficientes en la presentación de antígenos a los linfocitos T que indica su papel en la iniciación de una respuesta inmune. Usando técnicas inmunohistoquímicas, Kabel et al. estudiaron la presencia de células dendríticas en ratas Wistar normales y tiroides humanas, en tiroides de ratas BBW desarrollando autoinmunidad tiroidea y en bocios de Graves. Estas acumulaciones fueron principalmente organizadas y compuestas de zonas de células T, zonas de células B y numerosas células plasmáticas. Tales acumulaciones recuerdan órganos linfoides secundarios⁽¹²⁾.

La regulación de la expresión de HLA-D de las células epiteliales tiroideas (TEC) fué estudiada *in vitro* mediante inmunofluorescencia. Bajo condiciones de cultivo libres de suero, anticuerpos TSH y TSH receptores inducen HLA-D sobre TECs obtenidas de pacientes con enfermedad de Graves. El metimazol así como el perclorato no suprimen la expresión HLA-D de TECs. Clásicamente solo las células inmunocompetentes, llamadas macrófagos o células dendríticas son capaces de presentar antígenos junto con antígenos inmunoreguladores de clase II (en el hombre, locus HLA-D) pueden encontrarse también *in vivo* (Hanafusa et al. 1,983) y ser inducidas en células epiteliales tiroideas (TEC) por varios agentes *in vitro*⁽²³⁾.

Se ha acumulado evidencia de que el autoantígeno tiroideo microsomal microviliar (M) se manifiesta en el citoplasma y en la superficie de las células tiroideas foliculares. La disponibilidad de este autoantígeno al sistema inmunológico, posiblemente asociado a expresión anormal de antígenos HLA-DR puede ser importante en el inicio y el mantenimiento de las reacciones tiroideas autoinmunes. La caracterización bioquímica preliminar de M indicó que era una glucoproteína con un peso molecular de cerca de 100-110 kilo-Dalton. Estudios recientes aprovechando los anticuerpos monoclonales proporcionaron evidencia de que la estructura actualmente llamada M-Ag es representada por la peroxidasa tiroidea (TPO). La identidad entre TPO y M es además apoyada por análisis de inmunofluorescencia de cuatro capas, demostrando un traslape completo de los dos antígenos en la superficie y el citoplasma de las células tiroideas y por la observación que la aparición de M y TPO es igualmente modulada por TSH, posiblemente mediante un mecanismo AMPc dependiente.

Las respuestas inmune humoral y celular están involucradas en trastornos autoinmunes de la glándula tiroidea. Varios sistemas antígeno/anticuerpo han sido identificados, involucrando diferentes componentes de la glándula tiroidea: tiroglobulina, el antígeno cromosómico, antígeno del segundo coloide, antígenos de superficie celular y los antígenos relacionados con el receptor de tirotropina

(TSH) (Pinchera et al. 1,985). En el aspecto clásico, la tiroglobulina (Tg) es considerada el principal antígeno soluble del coloide, mientras que el antígeno microsómico (M) fué relegado como típicamente intracitoplásmico y asociado a la membrana lisa del retículo endoplásmico (Roitt et al. 1,964). Estudios posteriores proporcionaron evidencia de que M también se manifiesta en la superficie de las células tiroideas y no puede separarse fácilmente del complejo TSH receptor (Khoury et al. 1,981; Fenzi et al. 1,982; Chiovato et al. 1,985). En particular M ha sido detectado en la superficie de células tiroideas humanas y de rata en cultivo (Khoury et al. 1,981; Chiovato et al. 1,985) y parece localizarse en el borde microvilar apical de las células foliculares (Khoury et al. 1,984)⁽¹⁷⁾.

La solubilización de M de fracciones microsómicas tiroideas humanas (Mariotti et al. 1,979) proporcionaron la base para su posterior caracterización bioquímica preliminar como una glucoproteína de 100-110 kD. empleando técnicas de inmunoprecipitación e inmunoparche (Kajita et al. 1,985; Banga et al. 1,985; Hamada et al. 1,985). Más recientemente se ha proporcionado evidencia de que M está relacionada antigénicamente a la peroxidasa tiroidea humana (TPO). Reacciones de autoanticuerpos con TPO altamente purificados (Ac. Anti-TPO) fueron detectados en el suero de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, conteniendo autoanticuerpos anti-M (Ac. Anti-M), independientemente de la presencia o ausencia de anticuerpos anti-TG (Czarnocka et al. 1,985 a, b). Este hallazgo fué posteriormente confirmado por otros investigadores empleando técnicas diferentes (Portmann et al. 1,985; Kotani et al. 1,986)⁽¹⁷⁾.

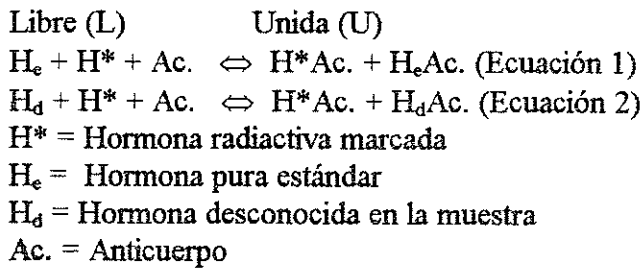
Los autoanticuerpos (aAb) en el suero de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) están dirigidos a un antígeno asociado a los microsomas tiroideos. Aunque ha sido investigado por casi más de tres décadas, la naturaleza de estos autoanticuerpos era desconocida. Aprovechando los anticuerpos monoclonales (mAb) se ha podido demostrar que la peroxidasa tiroidea (TPO) es el antígeno microsómico. Tomando en cuenta que TPO comparte casi todas las

características atribuidas al antígeno microsómico y que el aAb anti TPO y aAb antimicrosómico son indistinguibles, puede concluirse que el TPO es el autoantígeno tiroideo denominado hasta la fecha antígeno microsómico⁽¹⁸⁾.

Procedimientos de laboratorio.

Aunque la presencia de un problema endócrino casi siempre es sugerido por la presencia de síntomas, signos o un hallazgo anormal entre los exámenes de laboratorio, la confirmación del diagnóstico a veces requiere uno o más procedimientos complejos de laboratorio. Las capacidades en esa área han aumentado con el desarrollo de métodos de radioinmunoensayo. Estos tienen en común el empleo de un reactivo de unión (es decir un anticuerpo, proteína de unión o receptor celular) que es altamente específico para la sustancia a ser medida. En el radioinmunoensayo, el reactivo es un anticuerpo generado en un animal de laboratorio que reacciona a inyecciones de una sustancia extraña, la hormona humana a ser valorada. El término radioinmunoensayo fue utilizado por primera vez en la valoración de insulina en suero humano por los doctores Solomon Berson y Roslyn Yalow a principio de los años 50. Hasta la fecha, se han desarrollado métodos para la valoración de la mayoría de hormonas polipéptidas, y esteroides. La técnica requiere además de un antisuero de alta afinidad una pequeña cantidad de hormona pura que sirve como estándar. Además una pequeña cantidad de hormona pura es marcada con trazador radiactivo. Para efectuar un ensayo un título fijo de antisuero y una cantidad fija de trazador se agregan a una serie de tubos. La cantidad de trazador se selecciona para proporcionar un número de cuentas estadísticamente significativo; se elige una cantidad de antisuero que se una del 30 al 60% de la radiactividad total. Para la definición de la relación dosis/respuesta o curva estándar, cantidades conocidas de hormona altamente purificada, *sin marcar*, se agregan a cierta cantidad de tubos. Alícuotas de suero desconocido se añaden al resto de los tubos. Todos los tubos son incubados, durante un tiempo en el que ocurre una distribución del

trazador entre la fracción unida (al anticuerpo) y la porción libre. Los aspectos cuantitativos de esta distribución están determinados por la cantidad de hormona sin marcar (ya sea la fracción estándar o la contenida en la muestra desconocida) presente en los tubos. Puede ilustrarse de la siguiente manera:



Ya que ambos grupos, la hormona marcada y sin marcar compiten por un número fijo de sitios de unión al anticuerpo, un incremento en la cantidad de hormona sin marcar produce menos sitios disponibles para la unión del trazador, y en consecuencia mayor cantidad de trazador permanece sin unirse o libre. Para la cuantificación es necesaria la separación de las fracciones hormonales unida y libre, para lo que se han desarrollado métodos satisfactorios (físicos, químicos e inmunológicos). Luego de la separación la radiactividad de una o ambas fracciones de cada tubo es medida. La relación respuesta versus dosis para el estándar es graficada, a menudo como Unida/Libre versus dosis logarítmica, y la respuesta de la muestra desconocida es calculada a partir de esta curva estándar.

En resumen las ventajas de las pruebas de radioinmunoensayo son:

- 1) Sensibilidad. Pueden medir microgramos, nanogramos, y aún picogramos de hormonas normalmente presentes en el plasma.
- 2) Simplicidad. Una vez establecido el procedimiento, pueden procesarse cientos de muestras semanales.
- 3) Especificidad. Debido a la alta afinidad del reactivo (ya sea anticuerpo o proteína transportadora), hay una gran afinidad inherente al método⁽²⁰⁾.

Prueba de anticuerpos antimicrosómicos.

Esta prueba proporciona material para la determinación semicuantitativa de estos en el suero de pacientes. La prueba está diseñada para emplearse como ayuda en la detección y confirmación de enfermedad tiroidea autoinmune; debido a que el trastorno puede mostrar respuesta inmunológica hacia antígenos diferentes a los antígenos antimicrosómicos, esta prueba debe usarse conjuntamente con los hallazgos clínicos y otras pruebas inmunológicas tiroideas. La prueba se basa en la aglutinación de partículas de gelatina que han sido sensibilizadas con antígeno microsómico tiroideo extraído y purificado de tejido tiroideo humano. El suero que contenga anticuerpos específicos reaccionará con las partículas sensibilizadas de gelatina coloreada para formar una esfera lisa de partículas aglutinadas en el recipiente de microtitulación. Las reacciones negativas se presentan como un botón compacto formado por la sedimentación de partículas no aglutinadas⁽⁶⁾.

La sensibilidad, especificidad y titulación son parecidos a los que se obtienen empleando la técnica de hemaglutinación. Los resultados se obtienen al leer los patrones de sedimentación de las partículas mediante el uso de recipientes. Los parámetros para la observación y evaluación de las reacciones se definen por comparación con los patrones de reacción en las partículas insensibilizadas y suero reactivo de control. Un suero que presente una reacción de 1+ o más a cualquier dilución final 1:100 o mayor, será considerado reactivo en el adulto⁽⁶⁾.

Gammagrafía tiroidea.

Los yoduros o los análogos de estos son transportados activamente dentro de la glándula tiroides, mediante un proceso llamado de captación o atrapamiento. Posteriormente son oxidados por la peroxidasa tiroidea y unidos a las moléculas tirosil (organificación) para la formación de monoyodo y diyodotirosina,

que se unen luego para convertirse en triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4)⁽²⁶⁾.

Los yodos radiactivos (^{123}I , ^{131}I) y el tecnecio 99 metaestable (^{99m}Tc) constituyen los radionuclidos actualmente empleados en imágenes de la glándula tiroides. El $^{99m}TcO_4$ (pertenectato o perteneciato de tecnecio 99 metaestable) no obstante, no sufre organificación para formar hormona tiroidea y en lugar de esto, luego de la captación es lentamente lavado de la glándula como el ión pertenectato⁽²⁶⁾.

Su corto periodo de semidesintegración de 6 horas y energía gamma principal de 140 keV (kilo electrones voltio) son ideales para imágenes con gammacámaras, proporcionando más del 90% de eficiencia con un cristal de $\frac{1}{2}$ pulgada. Estas características físicas y disponibilidad en la mayoría de centros de imágenes nucleares proporciona ventajas para la exploración tiroidea. Únicamente del 1 al 5% de la dosis administrada es normalmente atrapado por la tiroides, de manera que los niveles de actividad de fondo son mayores que con yodo radiactivo. El tecnecio es preferible al yodo cuando el paciente ha estado recibiendo agentes bloqueadores de la tiroides como el propiltiouracil, es incapaz de ingerir medicamentos o el estudio debe completarse en menos de 2 horas^(2,5,10,16,26).

La tiroides es valorada 20 minutos después de la administración endovenosa de 2 a 5 mCi. (milicuries, equivalentes a 74 a 185 Mega Bequerels) de $^{99m}TcO_4$ mediante una gammacámara con un colimador de agujero puntual (pinhole). Se obtienen imágenes anterior y oblicuas anteriores derecha e izquierda hasta acumular 200.000 cuentas en cada una, con el paciente en decúbito dorsal, con el cuello extendido.

Los principios de los estudios de medicina nuclear se basan en la valoración de la distribución de los radionuclidos en las diferentes partes de un órgano dado luego de la administración *in vivo* de un radiofármaco para distinguir entre los tejidos normales y anormales. Esta valoración se efectúa por sistemas de imágenes que emplean principalmente detectores de yoduro de Sodio con trazas de Talio

[NaI(Tl)] y la electrónica asociada. Las cámaras de centelleo son los equipos de elección par uso rutinario en imágenes de medicina nuclear. Se conocen también como Cámaras de Anger en honor a su descubridor Hal O. Anger, quien la inventó a finales de 1,950. Consiste en un detector, un colimador, tubos fotomultiplicadores, un preamplificador, un amplificador, un analizador de altura de pulsos, un circuito de posición de X-Y y un aparato de registro y exhibición⁽²⁷⁾.

VI Metodología

La selección del tema de estudio se originó del interés por conocer la relación entre la enfermedad tiroidea hiperfuncionante y la existencia de un proceso autoinmune al inicio de la enfermedad, sabiendo que los recursos necesarios para efectuar la investigación se encontraban disponibles en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios, que cuenta con laboratorios de radioinmunoanálisis, radiofarmacia y gammacámara. Cada uno con técnicos capaces y los insumos necesarios para la ejecución de las diferentes pruebas necesarias.

La investigación fue de tipo descriptivo prospectivo, en la que se evaluó la correlación de la presencia de anticuerpos antitiroideos y hallazgos gammagráficos en individuos que por impresión clínica o pruebas de laboratorio fueron considerados hipertiroideos con enfermedad de Graves. Se incluyeron pacientes que acudieron al Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios, referidos de los diferentes servicios de encamamiento o de las clínicas de consulta externa, de centros hospitalarios departamentales y de médicos particulares.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Que fueran referidos con diagnóstico de hipertiroidismo
2. Que por pruebas de laboratorio presentaran: TSH no detectable, $T_3 > 2.3 \text{ ng/ml}$ y $T_4 > 12.0 \text{ } \mu\text{g/dl}$.
3. Por gammagrafía presentaran una imagen con avidez por la captación del radiofármaco, con o sin aumento del tamaño de la silueta y valores hormonales de hipertiroidismo.

No se incluyó a pacientes que estuviesen bajo tratamiento, que tuviesen más de 3 meses de diagnóstico, bajo tratamiento y pacientes sufriendo de cualquier otra enfermedad autoinmune asociada a producción de anticuerpos antitiroglobulínicos o antimicrosómicos como Tiroiditis crónica autoinmune, Anemia perniciosa, Artritis

reumatoidea, Síndrome de Sjogren, Lupus eritematoso sistémico, Anemia hemolítica, Enfermedad de Adisson y otras.

Siendo la enfermedad de naturaleza endocrinológica, se buscó la asesoría de un endocrinólogo y de un médico nuclear para cubrir los aspectos más importantes y tener los lineamientos óptimos durante el desarrollo de la investigación. Una vez determinados, se elaboró el protocolo, que fue sometido a la aprobación del comité de investigación del hospital, una vez autorizado por ellos, se presentó al Centro de Investigaciones de Ciencias de la Salud de la Facultad de Ciencias Médicas, que propuso cambios en la metodología del estudio. Después de las correcciones, al ser aprobado se procedió a la recolección de datos, el estudio fue de naturaleza prospectiva, en el que se investigó la relación entre diferentes pruebas de laboratorio basados en una población de 2,130 pacientes que acudieron a valoración de hormonas tiroideas al laboratorio de radioinmunoanálisis durante un periodo de un año, de Enero de 1,993 a Enero de 1,994.

A este dato se calcularon las medidas de tendencia central y medidas de dispersión, para estimar mediante muestreo aleatorio múltiple el tamaño de la muestra, que nos proporcionó un dato de 768, de la cual estudiamos uno de cada 22 para obtener una muestra de 35 individuos. El estudio propuesto inicialmente para realizarse en un periodo de 3 meses, se extendió a un año y medio, debido causas diversas, entre las que principalmente cuentan: carencia de suministro de material radiactivo, defectos que se presentaron en el equipo, disminución de afluencia de pacientes y escasez de pacientes que llenaran los criterios de inclusión.

Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, valores hormonales, presencia de anticuerpos y resultado del examen gammagráfico.

Se sometió al paciente a un interrogatorio de rutina para establecer la presencia de antecedentes, ingesta de medicamentos, síntomas y cualquier otro dato útil en la anamnesis. Se realizó examen visual y palpación de la región anterior del cuello para detección de

nódulos, masas, protuberancias y deformaciones. Que en caso de presentarse fueron marcados para poder delimitarlos con el equipo.

En la boleta de recolección de datos se registró: número de orden, nombre, sexo, edad, impresión clínica, fecha de última regla, procedencia, valores hormonales, resultado de la prueba de anticuerpos antitiroideos y valoración gammagráfica asignándole una escala de I a IV.

Como requisito fue necesaria una solicitud firmada por el médico tratante, seguridad de la ausencia de embarazo en caso de ser mujer en edad fértil; de preferencia en ayuno y sin ingerir medicamentos que pudieran interferir con el estudio. La imagen se inició a los 20 a 30 minutos después de la inyección de 185 MBq de $^{99m}\text{TcO}_4$ por vía endovenosa, colocando al paciente en decúbito dorsal, con la gammacámara a 5 cms. del cuello, marcando la horquilla esternal y articulaciones claviculoesternales. Se empleó un colimador puntual de 1/8 de diámetro, ajustando el equipo para acumular 200.000 cuentas a una densidad de 5.

VII Presentación de resultados

En el Hospital General San Juan de Dios, Departamento de Medicina nuclear se investigó la relación entre la presencia de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulínicos y antimicrosómicos), y el resultado del examen gammagráfico, a pacientes que acudieron a valoración de hormonas y realización de gammagrafía tiroidea, desde el 1 de Octubre de 1,994 al 31 de mayo de 1,996. La muestra final estuvo formada por 35 pacientes, en su mayoría de sexo femenino con solamente 2 hombres. La edad encontrada va desde los 6 años el más joven, hasta los 55 el de mayor edad, con una media de 31 años.

Los valores hormonales de nuestra investigación son: TSH de 0.0909 ± 0.196 ; T_3 de 4.45 ± 1.84 y T_4 de 22.11 ± 5.64 (Ver Tabla 1). Encontramos la mayor incidencia de la enfermedad en los grupos de 20 a 29 años y de 30 a 39 años. En la relación de anticuerpos y hallazgos gammagráficos (Ver Tabla 2) encontramos 5 pacientes con ambos anticuerpos negativos, 11 pacientes presentaron anticuerpos antimicrosómicos positivos con tendencia a valores bajos y antitiroglobulínicos negativos, y 19 pacientes, el 54.3 % con ambos anticuerpos positivos. Si incluimos a los pacientes que presentan los antimicrosómicos positivos dentro de este grupo, nos proporciona un porcentaje acumulado de 85.7% de positividad.

La comparación de las tablas experimental y teórica de la relación de la presencia de anticuerpos y resultado gammagráfico tratados como caracteres cualitativos nos indica que si se correlacionan ambos hallazgos.

Tabla No 1

Resultados de los valores hormonales en pacientes hipertiroideos. Hospital General San Juan de Dios (HGSJD), Departamento De Medicina Nuclear. Guatemala 1,996.¹

SEXO	EDAD		HORMONAS	
	AÑOS	TSH	T3	T4
F	6	0	2.79	22
F	7	0	7.59	32.22
F	15	0	4.39	18.39
F	16	0.17	2.77	23.58
F	16	0	6.3	21.8
F	18	0	3.39	18.53
F	19	0	3.28	17
F	20	0	3.16	21
F	20	0	8.65	20.69
F	20	0.12	3.19	16.75
F	22	0	3.82	26.87
F	22	0	4.92	28.9
F	25	0.06	5.23	22.52
F	27	0	7	24
F	29	0	2.53	14.09
F	29	0.33	1.64	18.36
F	33	0	3.23	24
F	34	0	3.23	24
F	34	0.2	3.5	18
F	34	0.21	4.13	40.72
F	35	0	7.55	22.8
F	36	0	6	24
F	37	0	6.94	16.11
F	38	0	5.49	28.43
F	38	0	6.08	27.16
M	39	0.64	4.55	19.36
F	40	0	2.35	12.4
F	40	0	3.77	24.4
F	45	0.64	2.4	21.9
F	46	0.76	3	15
M	47	0.04	5.24	19.1
F	48	0	2.52	21
F	48	0.01	3.77	21.19
F	50	0	5.2	31.6
F	55	0	4.2	16.06
Σ	1088	3.18	156.8	773.93
X	31.085	0.0909	4.451	22.112
σ		0.196357857	1.836733347	5.635247281

¹ Fuente: boleta de recolección de datos, HGSJD, Departamento de Medicina Nuclear/Dirección General de Energía Nuclear.

Tabla No 2

Valores de anticuerpos y hallazgos gammagráficos en pacientes hipertiroideos. Hospital General San Juan de Dios, Medicina Nuclear, Guatemala 1,996.²

DE ORDEN	ANTICUERPOS		RESULTADO GAMAAGRAFICO
	ANTIMICROSOMICOS	ANTI TIROGLOBULINICOS	
1	1:25600	0	III
2	0	0	III
3	1:102400	1:400	III
4	1:25600	0	III
5	1:25600	1:102400	III
6	0	0	III
7	1:2800	1:50	III
8	1:1638400	0	III
9	1:400	0	IV
10	1:25600	1:100	III
11	1:6553600	1:409600	III
12	1:102400	1:1600	III
13	1:400	0	III
14	1:6553600	1:6400	III
15	1:26214400	1:100	III
16	1:400	0	III
17	1:6400	1:25600	III
18	1:6400	1:25600	III
19	1:500	1:340	II
20	1:400	0	III
21	1:102400	1:1600	III
22	1:6400	0	III
23	0	0	III
24	1:102400	0	III
25	1:400	0	III
26	1:600	1:400	III
27	1:3300	1:5000	III
28	1:26214400	1:6400	III
29	1:409600	1:6400	III
30	1:1600	0	III
31	1:102400	1:100	III
32	1:2600	1:860	III
33	0	0	III
34	1:102400	1:400	III
35	0	0	III

En la tabla N° 2 podemos observar que nuestra muestra compuesta por 35 pacientes, a quienes se efectuó valoración gammagráfica, de anticuerpos antitiroglobulínicos y antimicrosómicos está compuesta por 5 pacientes con ambos anticuerpos negativos; 11 pacientes con anticuerpos antitiroglobulínicos negativos y 19 pacientes con ambos anticuerpos positivos. El resultado gammagráfico representado en una escala de I a IV significa: grado I: aspecto normal, grado II: bocio difuso, grado III: bocio hiperfuncionante y grado IV: otro, que en nuestro estudio corresponde a un bocio multinodular hiperfuncionante que en base a criterio hormonal y de anticuerpos fué considerado candidato de estudio. Los hallazgos concuerdan con los datos encontrados en la revisión bibliográfica respecto a mayor presencia de anticuerpos antimicrosómicos.

² Fuente: boleta de recolección de datos Hospital General San Juan de Dios, Medicina Nuclear/Dirección General de Energía Nuclear.

Tablas No 3 y No 4

Tablas experimental y Teórica de anticuerpos y resultado gammagráfico.

Comparación de las tablas experimental y teórica para el cálculo del X^2 en la correlación de anticuerpos y resultado gammagráfico.³

Tabla Experimental				
	ANTICUERPOS POSITIVOS	ANTIMICROSOMALES POSITIVOS	ANTICUERPOS NEGATIVOS	TOTALES
GRADO II	1			1
GRADO III	18	10	5	33
GRADO IV		1		1
TOTALES	19	11	5	35

Tabla Teórica				
	ANTICUERPOS POSITIVOS	ANTIMICROSOMALES POSITIVOS	ANTICUERPOS NEGATIVOS	TOTALES
GRADO II	0.54	0.31	0.14	1
GRADO III	17.91	10.37	4.71	33
GRADO IV	0.54	0.31	0.14	1
	0.019	0.011	0.005	35

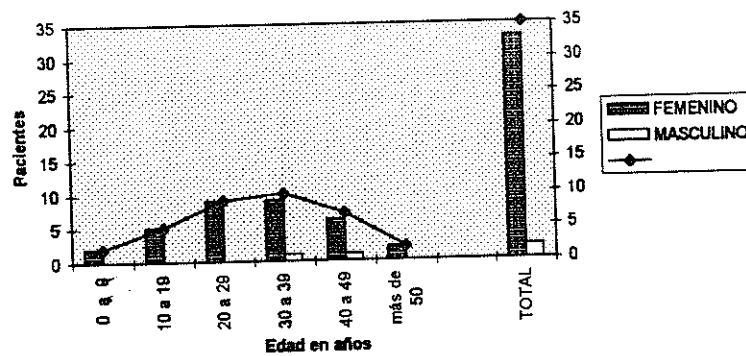
El resultado del cálculo del X^2 es 3.09, con valores en la tabla de 0.71 para $p < 0.05$; y 0.297 para $p < 0.01$, por lo tanto debe inferirse que si existe correlación entre los caracteres comparados. Los atributos comparados son los resultados gammagráficos encontrados en la muestra, que fueron del II al IV y para los anticuerpos se considera como anticuerpos positivos aquellos pacientes que presenten ambos anticuerpos en sangre, independientemente de los valores, antimicrosomales positivos cuando presenten solamente estos positivos y anticuerpos negativos cuando presenten valores de cero para ambos, como se aprecia en la tabla N° 2.

³ Fuente: datos de la tabla N° 2, basada en la boleta de recolección de datos.

Cuadro 1
Distribución por edad y sexo de pacientes hipertiroides
Hospital General San Juan de Dios
Medicina Nuclear, Guatemala
1,996⁴

EDAD	SEXO		
	FEMENINO	MASCULINO	
0 a 9	2		2
10 a 19	5		5
20 a 29	9		9
30 a 39	9	1	10
40 a 49	6	1	7
más de 50	2		2
TOTAL	33	2	35

GRAFICO No. 1: Del cuadro 1, distribución por edad y sexo



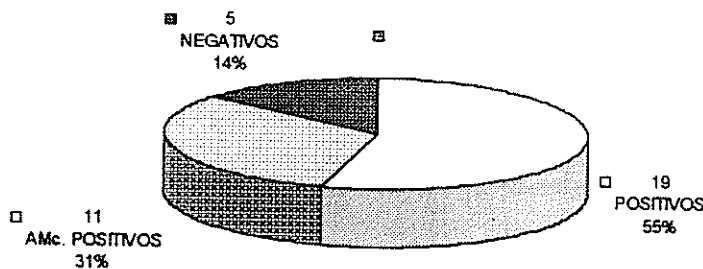
Podemos observar en la muestra estudiada que de los 35 pacientes encontramos 33 mujeres y solamente 2 hombres, que nos da una proporción de 16:1 con predominio del sexo femenino, un valor muy distante del reportado en los libros. La mayor incidencia se encuentra en las edades de 20 a 29 años con 9 pacientes y de 30 a 39 con 10, lo que nos sitúa en las décadas de los 20 y 30 años, este dato si concuerda con la revisión efectuada.

⁴ Fuente: datos de la tabla N° 1, basada en la boleta de recolección de datos.

Cuadro 2
Frecuencias absolutas, relativas y porcentajes de anticuerpos en pacientes hipertiroideos
Hospital General San Juan de Dios, Medicina Nuclear
Guatemala, 1,996⁵

ANTICUERPOS	Fr. ABSOLUTA	Fr. RELATIVA	PORCENTAJE	Fr. Abs. Acumul.	Fr. Rel. Acumulada	% ACUMULADO
POSITIVOS	19	0.543	54.3	19	0.543	54.3
AMc. POSITIVOS	11	0.314	31.4	30	0.857	85.7
NEGATIVOS	5	0.143	14.3	35	1	100

Grafico de Sectores de los porcentajes de Distribución de Anticuerpos



En el cuadro N° 2 podemos apreciar que de la muestra estudiada, 19 pacientes que corresponden al 54.3% del total presentan ambos anticuerpos positivos; 11 pacientes (el 31.4%) solamente los antimicrosomales positivos y los 5 (14.3%) restantes no presentan anticuerpos, del total de 35 pacientes. Podemos notar en el cuadro 2 que el 85.7% de la muestra presenta anticuerpos, siendo dominante la presencia de los antimicrosomales, que parecen ser específicos contra la glándula tiroides. Los datos obtenidos concuerdan con la revisión efectuada.

⁵ Fuente: datos de la tabla N° 2, basada en la boleta de recolección de datos.

VIII Análisis y discusión de resultados

En la mayoría de enfermedades tiroideas, una historia cuidadosa y el examen minucioso conducen al diagnóstico y, los procedimientos de laboratorio sirven para confirmar la impresión clínica. En la evaluación inicial de la mayoría de pacientes es útil la medición de la tiroxina sérica y el índice de tiroxina libre; una gammagrafía debe realizarse al mismo tiempo si hay duda o falta de uniformidad de la función de la glándula, obtenida por historia o examen del cuello. Ocasionalmente será necesaria la prueba de retención de yodo radiactivo. La búsqueda de anticuerpos antitiroglobulínicos es útil en la evaluación inicial de muchos pacientes⁽²⁾.

El diseño de nuestra investigación está basado en este procedimiento general descrito, ya que la selección de los pacientes se hizo en individuos referidos de las diferentes clínicas de consulta externa, médicos particulares y otras instituciones asistenciales que los referían con impresión clínica de hipertiroidismo, enfermedad de Graves o bocios de diferente grado para ser estudiados, y a quienes se efectuaron los procedimientos de laboratorio complementarios o completos en caso de ser necesario.

El método más confiable para la confirmación del diagnóstico es el empleo de radioinmunoensayos para las mediciones séricas de T_3 y T_4 en conjunto con la evaluación de la unión hormonal. La demostración de títulos elevados de anticuerpos antitiroideos en sangre proporciona evidencia de enfermedad de Graves como causa de la tirotoxicosis, en los que el suero contiene además anticuerpos contra los receptores de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en la membrana⁽¹⁰⁾.

La concentración de TSH puede interpretarse solo cuando se conocen las concentraciones séricas de hormonas tiroideas. En hipertiroidismo, los niveles de hormonas tiroideas están elevados y la liberación de TSH se encuentra inhibida⁽¹⁰⁾.

En la mayoría de los pacientes estudiados, la TSH no fue detectable, pero debido a su presencia en algunos de ellos, obtuvimos un valor promedio de 0.0909 ± 0.194 ng/ml., la T_3 nos dio un valor promedio de 4.45 ± 1.84 ng/ml y la T_4 de 22.11 ± 5.64 μ g/dl.

La enfermedad de Graves es un trastorno relativamente común que se presenta a cualquier edad, pero, es particularmente común en la tercera y cuarta décadas. Es más frecuente en mujeres que en hombres, en áreas sin bocio la relación de predominio de las mujeres puede ser tan alta como 7:1; en áreas de bocio endémico la relación es menor (10). El componente autoinmune de la enfermedad puede llegar a ser del 60 al 80% (2).

Los datos obtenidos en nuestra investigación indicaron una relación de sexo de 16 mujeres por cada hombre afectado del padecimiento, con una incidencia mayor en los grupos de 20 a 29 años donde encontramos 9 individuos afectados y el de 30 a 39 años con 10 pacientes. Respecto al aspecto inmune detectamos 19 pacientes con ambos anticuerpos positivos, que representan el 54.3% de la muestra estudiada y si incluimos en este grupo a los que presentaron solamente los antimicrosomales positivos el porcentaje de positividad se eleva al 85.7%.

En enfermedad tiroidea autoinmune, la frecuencia de resultados positivos con la prueba de anticuerpos antimicrosómicos ha mostrado ser más alta que la prueba de anticuerpos antitiroglobulínicos. La elevación de ambos títulos es más probable que se asocie con enfermedad autoinmune, aunque pueden encontrarse en 2 al 17% de la población normal títulos bajos y sin síntomas de enfermedad. Estos deben ser examinados periódicamente, ya que su presencia puede ser un signo temprano de enfermedad autoinmune. En casos de enfermedad tiroidea autoinmune y en algunas tirotoxicosis pueden observarse títulos moderados (1:1600) a elevados (1:25600). Los valores normales o ligeramente elevados constituyen evidencia leve de tiroiditis inmune⁽⁶⁾.

La exposición inicial de un organismo a un antígeno, resulta en lo que se conoce como "respuesta primaria". Seguido a un periodo de

inducción de 3 a 14 días, durante el cual el antígeno es procesado y ocurre la proliferación y diferenciación celular, pueden detectarse anticuerpos circulantes. Los niveles máximos de anticuerpos se alcanzan desde unos días a 3 meses después del inicio de la respuesta primaria, dependiendo del tipo de antígeno. Los anticuerpos formados tardíamente en la respuesta primaria son generalmente de clase IgG y de mucho más alta afinidad⁽⁶⁾.

Las dos técnicas instrumentales de elección para el estudio morfológico de la glándula tiroidea son la ecografía y la gammagrafía, que es una representación planar de las características morfológicas y funcionales de un volumen glandular. La obtención de la imagen depende poco de la experiencia del operador y, por el contrario, totalmente de la situación funcional del parénquima. En general, ante la sospecha clínica de un bocio difuso, las dos técnicas deberían ser utilizadas para documentarlo y además, para descartar la posible existencia de un nódulo.

Los principios de los estudios de medicina nuclear se basan en la valoración de la distribución de los radionuclidos en las diferentes partes de un órgano dado luego de la administración *in vivo* de un radiofármaco para distinguir entre los tejidos normales y anormales. Esta valoración se efectúa por sistemas de imágenes que emplean principalmente detectores de yoduro de Sodio con trazas de Talio [NaI(Tl)] y la electrónica asociada. Las cámaras de centelleo son los equipos de elección par uso rutinario en imágenes de medicina nuclear⁽²⁷⁾

El aporte de la gammagrafía a la confirmación de la impresión clínica debe se tomada en cuenta, ya que el estudio demuestra que hay una relación inequívoca entre el patrón gammagráfico de los pacientes con enfermedad de Graves y la presencia de anticuerpos antitiroideos. Debe considerarse que de los 35 pacientes, 33 mostraron un patrón semejante, con dos únicas excepciones, que correspondieron a un bocio difuso uno y a bocio multinodular el otro. En ambos casos puede establecerse que la glándula se encontró aumentada de tamaño aunque no hubo avidez por la captación del

radiotrazador en el primer caso, y el segundo presentó un patrón heterogéneo, debido a la presencia de nodulos dentro del parénquima. En términos generales puede esperarse encontrar una imagen de la glándula aumentada de tamaño, con marcada avidéz por la captación del trazador, signo gammagráfico indirecto de hiperfunción, con distribución homogénea del radiofármaco y contornos definidos, que en la boleta de recolección de datos corresponde a la clasificación III, descrita como bocio hiperfuncionante.

IX Conclusiones

- 1) Queda establecido que una anamnesis cuidadosa y el exámen físico son la base del diagnóstico de la enfermedad tiroidea hiperfuncionante o enfermedad de Graves. La búsqueda de la tríada clásica nos orientan hacia la impresión clínica. Debemos apoyarnos en los procedimientos de laboratorio para determinar la presencia del componente inmune, que podemos encontrar en más del 80 por ciento de los casos.
- 2) Es aconsejable hacer la valoración de los anticuerpos antitiroglobulínicos y antimicrosomales desde el inicio de la investigación de la enfermedad, pudiendo encontrar con más frecuencia positiva la prueba de los antimicrosomales. Es conveniente realizar una nueva valoración en busca de su presencia pasados por lo menos 3 meses del estudio inicial.
- 3) La gammagrafía tiroidea es un auxiliar diagnóstico de gran utilidad que además de proporcionar información para la confirmación, ayuda a encontrar patología asociada como la presencia de nódulos que pueden pasar desapercibidos al examen físico y otras patologías que cursen con hipertiroidismo.
- 4) Ante la presencia de un bocio hiperfuncionante determinado por gammagrafía, que se presenta como una glándula aumentada de tamaño, de bordes regulares, con avidéz por la captación del radiofármaco y casi siempre con distribución uniforme dentro del parénquima (exceptuando la existencia de nódulos únicos o múltiples), debemos esperar la presencia asociada de anticuerpos positivos en más del 80 por ciento de los casos.

5) La valoración inicial del paciente con enfermedad tiroidea hiperfuncionante debe hacerse mediante el empleo de los recursos disponibles en los dos hospitales más importantes del país, para mejorar la precisión del diagnóstico inicial.

X Recomendaciones

- 1) Efectuar como pruebas confirmatorias del diagnóstico inicial a pacientes con enfermedad de Graves, además de la valoración de hormonas tiroideas, determinación de la presencia de anticuerpos antitiroglobulínicos y antimicrosómicos y gammagrafía tiroidea.
- 2) Investigar la presencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves después de 3 meses del inicio de la enfermedad.
- 3) Recurrir al uso de la gammagrafía tiroidea como parte del diagnóstico inicial del paciente con enfermedad tiroidea hiperfuncionante y considerar su valor en el seguimiento.
- 4) Considerar la posibilidad de la aparición del componente autoinmune durante el curso natural de la enfermedad, aunque no se haya detectado inicialmente.
- 5) Realizar valoraciones periódicas de las pruebas de laboratorio para vigilar el componente autoinmune de la enfermedad.
- 6) Proponer el empleo rutinario de la metodología propuesta a los médicos generales y especialistas que se relacionan con el diagnóstico de pacientes hipertiroideos.

XI Resumen

*Hipertiroidismo:
Enfermedad autoinmune,
correlación de anticuerpos
antitiroideos y hallazgos
gammagráficos.*

Esta investigación se efectuó en el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios en el periodo de Octubre de 1,994 a Mayo de 1,996 en una muestra de 35 pacientes afectados de hipertiroidismo asociado a enfermedad de Graves. Las condiciones para la inclusión en el estudio fueron: la presencia de TSH con valores bajos, T_3 y T_4 con valores por encima de los máximos de referencia, estudio gammagráfico con $^{99m}\text{TcO}_4$ sugestivo de hipertiroidismo y que fueran pacientes a los que se estaba estableciendo la confirmación del diagnóstico inicial.

A los pacientes que llenaron los requisitos para ser incluidos en el estudio se les investigó la presencia de anticuerpos antitiroglobulínicos y antimicrosomales, para establecer la presencia del componente autoinmune en la presentación inicial de la enfermedad.

La muestra estuvo formada por 33 mujeres y 2 hombres con valores de TSH de $0.0909 \pm 0.196 \mu\text{UI/ml}$, T_3 de $4.45 \pm 1.84 \text{ ng/ml}$. Y T_4 de $22.11 \pm 5.64 \mu\text{UI/dl}$. En la valoración de anticuerpos 19 presentaron ambos anticuerpos positivos, 11 con solo los antimicrosomales positivos y 5 pacientes con ambos anticuerpos negativos. En el examen gammagráfico 33 fueron clasificados como bocio hiperfuncionante,

estableciendo que si hay relación entre los hallazgos del estudio y la presencia de anticuerpos en sangre.

El estudio proporcionó resultados que se encuentran dentro de la tendencia a los datos reportados por autores de la literatura revisada, la impresión clínica se funda en principios tradicionales y la confirmación del diagnóstico debe hacerse con el apoyo de los análisis de laboratorio recientemente desarrollados. Es importante que durante el seguimiento del curso clínico de la enfermedad se continúe la búsqueda de la aparición de los anticuerpos, que son el indicador de la aparición o desaparición del componente autoinmune de la enfermedad. La gammagrafía tiroidea no tiene aún la importancia que merece como herramienta diagnóstica tanto en la valoración inicial como en el seguimiento del paciente hipertiroideo, siendo un recurso poco utilizado por los profesionales de la medicina que manejan este grupo de pacientes.

XII Bibliografía

1. Bogner Ulrich, Wall Jack R. and Schleusener Horst, Cellular and antibody mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. Endocrine Department of the Medical Clinic Klinikum Steglitz. Free University Berlin, Berlin FRG and Department of Medicine, Montreal General Hospital McGill University, Montreal, Canada, 1,987.
2. Beeson Paul B., McDermott Walsh, Wyngaarden J.B., Cecil Textbook of Medicine, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1,979.
3. Chan John, et al., TSH receptor structure. Section on Cell Regulation, Laboratory of Biochemistry and Metabolism, NIDDK, NIH, Bethesda, MD, USA. 1,987.
4. Davies T.F., et al., Thyroid cell MHC class II antigens: A perspective on the aetiology of autoimmune thyroid disease. Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA. 1,987.
5. Domenech-Torné F.M. y Setoain Quinquer J., Imágenes en Medicina Nuclear. Diagnóstico Morfológico y Funcional, IDEPSA, Madrid. 1,990.
6. Early Paul J. And Sodee Bruce D. Principles and Practice of Nuclear Medicine, St. Lous, The C. V. Mosby Co., 1,985.
7. SERA-TEK™ Microsomal Antibody Test (Thyroid Test). Fujirebio, Inc., Shinjuku-ku, Tokio 161, Japan; 1,987.
8. Furmaniak J., et al., The TSH receptor: Structure and Interaction with Autoantibodies in Thyroid disease. Endocrine Immunology Unit, University of Wales College of Medicine, Cardiff and Department of Pathology, University of Newcastle upon Tyne, UK. 1,987.

9. Grieco, Michael H. and Meriney, David K., Immunodiagnosis for clinicians; Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, London, Copyright 1,983.
10. Grollman Evelyn F. et al., TSH and biogenic amine signals in the regulation of thyroid function: Independent regulation by protein kinase C and G proteins. Section on Cell Regulation, Laboratory of Biochemistry and Metabolism, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Disease, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. 1,987.
11. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald Eugene, et al., New York, MacGrow-Hill, Eleventh Edition, 1,987.
12. Holinshead W. Henry, Anatomía Humana, Tercera edición, HARLA S. A., México D. F., 1,983.
13. Kabel P.J., et al., Dendritic cells in autoimmune thyroid disease. Laboratory for Clinical Immunology, Department. 1,987.
14. Kendall-Taylor P., Jones D. and Atkinson S., The specificity of autoantibodies in Graves' ophthalmopathy. Department of Medicine, University of New Castle upon Tyne, 1,987.
15. Khoury Emilio L., Aberrant expression of class II HLA antigens by the target cell: Cause or consequence of the autoimmune aggression? Division of Oral Biology, University of California, San Francisco, CA, USA. 1,987.
16. McLachlan S.M., et al., The thyroid microenvironment in autoimmune thyroid disease: Effects of TSH and lymphokines on thyroid lymphocytes and thyroid cells. Departments of Pathology and Medicine, University of New Castle upon Tyne, Department of Surgery, University of Nottingham and Department of Medicine, University of Wales College of Medicine, Cardiff. 1,987.
17. Mettler, Fred A. and Guiberteau, Milton J., Essentials of Nuclear Medicine Imaging. Third edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1,991.
18. Pinchera A., et al., Cellular localization of the microsomal antigen and the thyroid peroxidase antigen. Cattedra de Endocrinologia,

University of Pisa, Pisa, Italy and Laboratoire de Biochemie
Medicale, Faculté de Médecine, Marseille, France. 1,987.

19. Ruf Jean, et al., Thyroid peroxidase is the organ-specific
'microsomal' autoantigen involved in thyroid autoimmunity.
Laboratoire de Biochemie Medicale, U38 INSERM, UA 178 CNRS
and Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Faculte de Medicine,
Marseille, France, 1,987.
20. Saha, Gopal B., Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Third edition,
Springer-Verlag, New York. 1,992.
21. Saha, Gopal B., Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine,
Sringer-Verlag New York. 1,993.
22. Scherbaum W.A., On the clinical importance of thyroid microsomal
and thyroglobulin antibody determination of pathology, Free
University Hospital, Amsterdam, The Netherlands.
23. Sodeman W.A. and Sodeman T.M., Sodeman's Pathologic
Physiology Mechanisms of Disease, sixth edition, W.B. Saunders
Company, Philadelphia, 1,979.
24. Todd Ian, et al., Thyrocyte HLA class II expression and regulation in
relation to thyroid autoimmunity. Department of immunology, The
Middlesex Hospital Medical. 1,987.
25. Wagner H.N. Jr., New perspectives in Nuclear Imaging. The Johns
Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA. 1,987.
26. Wenzel B.E. et al., Modulation of class II antigen expression in
human thyroid epithelial cell cultures. Department of Internal
Medicine, Institute of Pathology, Medical University, Lubeck, FRG.
1,987.
27. Wick G., Concept of a multigenic basis for the pathogenesis of
spontaneous autoimmune thyroiditis. Institute for General and
Experimental Pathology, University of Innsbruck, Medical School,
Innsbruck, Austria. Department of Internal Medicine, University
Hospital Ulm, FRG. 1,987.

XIII Anexos

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS-DEPTO. DE MEDICINA NUCLEAR/DGEN

NOMBRE:	N°:		
HISTORIA N°	SEXO: M F	EDAD:	
IMPRESION CLINICA:			
PROCEDENCIA:			
ANTECEDENTES QUIRURGICOS:			
FECHA DE ULTIMA REGLA:			
ANTECEDENTES MEDICOS: TIROIDITIS DE HASHIMOTO, ARTRITIS REUMATOIDEA, ANEMIA HEMOLITICA, LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, ALERGIAS CONOCIDAS, OTROS.			
HORMONAS TIROIDEAS: T3 _____ ng/ml T4 _____ µg/dl TSH _____ µUI/ml			
GAMMAGRAFIA TIROIDEA:			
I. NORMAL			
II. BOCIO DIFUSO			
III. BOCIO HIPERFUNCIONANTE			
IV. OTRO:			
ANTICUERPOS ANTIMICROSOMALES:			
ANTI TIROGLOBULINICOS:			