

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

Autor

Vásquez Corella Samuel David

Curso & Paralelo

4^{to} "B"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

05/ 03/ 2017

Manta- Manabí - Ecuador



ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

RESUMEN

La enfermedad de Graves-Basedow es una enfermedad autoinmune en la cual el receptor de TSH (TSHR) actúa como autoantígeno. Su estimulación por anticuerpos anti-TSHR causa una secreción excesiva de hormonas tiroideas y manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, estimulando el incremento de tamaño de la glándula tiroidea y su vascularización. La activación de los mecanismos de respuesta celular contra el mismo antígeno expresado por fibroblastos orbitales y cutáneos es responsable del desarrollo de los síntomas extra-tiroideos de la enfermedad.

Se caracteriza afectación multisistémica, autoinmune, caracterizada por hiperplasia glandular difusa (bocio), hiperfunción glandular (tirotoxicosis) y oftalmopatía infiltrativa asociada a dermatopatía.

- **Palabras claves:** Enfermedad de Graves-Basedow. Enfermedad autoinmune. Bocio. Hipertiroidismo.

ABSTRACT

Graves-Basedow disease is an autoimmune disease in which the TSH receptor (TSHR) acts as an autoantigen. Its stimulation by anti-TSHR antibodies causes excessive secretion of thyroid hormones and clinical manifestations of hyperthyroidism, stimulating the enlargement of the thyroid gland and its vascularization. Activation of the cellular response mechanisms against the same antigen expressed by orbital and cutaneous fibroblasts is responsible for the development of extra-thyroid symptoms of the disease.

It is characterized multisystemic, autoimmune affection, characterized by diffuse glandular hyperplasia (goiter), glandular hyperfunction (thyrotoxicosis) and infiltrative ophthalmopathy associated with dermatopathy.

- **Keywords:** Graves-Basedow disease. Autoimmune disease. Goiter. Hyperthyroidism.

ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es un tipo de hipertiroidismo, es debida a una actividad excesiva de toda la glándula tiroides. Se la nombró de esta forma en honor a Robert Graves, médico irlandés, quien fue el primero en describir esta forma de hipertiroidismo, hace aproximadamente 150 años (Rosomando, 2016).

Esta enfermedad está caracterizada por bocio (aumento de volumen de la glándula tiroides), síntomas de hipertiroidismo y, en algunos casos se presenta con oftalmopatía que es la protrusión (salida) de los globos oculares, lo cual le da la característica de “ojos saltones” (Rosomando, 2016).

2. EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que la EGB puede presentarse a cualquier edad, el pico de incidencia se encuentra entre la quinta y la séptima década de vida, la relación Mujer:Hombre es de 5-10:1. La mayoría de las series reportan una tasa de incidencia de 15 a 50 por 100.000 personas/ año de seguimiento; no obstante, estudios basados en población inglesa reportan una tasa de incidencia de 80 por 100.000 mujeres/año y de 10 por 100.000 hombres/año. La prevalencia de la enfermedad en la población general es de 0,5-1,0% (Vargas Uricochea, Sierra Torres y Meza Cabrera, 2013).

Se demostró, a través de la Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición (NHAN ES III), que la prevalencia en personas mayores de 12 años de hipertiroidismo fue de 1,3%, con una menor prevalencia en hispanos de 0,7% y una prevalencia mayor en personas de raza blanca de 1,4%. La incidencia general de hipertiroidismo por EGB a través del estudio de “The Nurses” Health Study”, fue de 4,6 por 1000 mujeres durante un periodo de seguimiento de 12 años. En el estudio "Rochester Epidemiology Project" la incidencia ajustada por edad de oftalmopatía por EGB fue cinco veces más alta en mujeres de raza blanca que en hombres 16 por 100.000 pacientes/año y 2,9 por 100.000 pacientes/año, respectivamente. En Estocolmo, en un estudio de cohorte realizado entre los años 2003 y 2005 se encontró que en la población con edad superior a 18 años la incidencia total de hipertiroidismo fue de 32,7/100.000 pacientes/año, de los cuales el 75% tenía EGB (Vargas Uricochea, Sierra Torres y Meza Cabrera, 2013).

Se ha planteado que un aumento en la ingesta de yodo es un factor que afecta en la incidencia de EGB en la población. En Japón donde la ingesta de yodo puede alcanzar niveles más altos que en el resto de países, la incidencia puede alcanzar cifras de 200 por 100 000; además, el yodo suplementario en la dieta de las poblaciones con deficiencia leve o moderada puede incrementar el número de casos de la enfermedad. Se ha demostrado que en ciertas áreas con cierto grado de deficiencia de yodo el suplemento del mismo está asociado una disminución de hasta un 33% en la incidencia de EGB (Vargas Uricoechea, Sierra Torres y Meza Cabrera, 2013).

3. SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA Y AUTOINMUNIDAD

La enfermedad de Graves-Basedow encaja a la condición de enfermedades genéticas multifactoriales, por interacción de un componente poligénico y otro ambiental, de tal manera que las personas predispuestas genéticamente (sobre todo mujeres), posterior a exponerse a factores precipitantes o desencadenantes (infecciones bacterianas, virales, stress, yoduros, hormonas esteroideas, rayos x), se rompe la tolerancia inmunológica y se inicia el proceso autoinmune (Ricciardi, 2001).

Es bien identificado el agrupamiento de individuos con EGB dentro de una misma familia y se han observado familias cuyos componentes se ven afectados por otras tiroideopatías autoinmunes, en especial la tiroiditis de Hashimoto; y existen casos que en la misma glándula se encuentren ambas afecciones (Ricciardi, 2001).

Los estudios de población demuestran varias asociaciones genéticas en las endocrinopatías autoinmunes, así como Diabetes mellitus, anemia perniciosa, miastenia gravis, atrofia adrenal, Síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y púrpura trombocitopénica; de estas la más sobresalientes se dan en relación con el complejo HLA, que posee genes que controlan la capacidad del individuo para producir una respuesta inmunológica cuando se exponen antígenos extraños (Ricciardi, 2001).

Se considera a la EGB como una enfermedad organoespecífica que se caracteriza por respuestas inmunes (autoanticuerpos) hacia tres distintos autoantígenos tiroideos: la tiroglobulina (Tg), la peroxidasa tiroidea (TPO) y el receptor de TSH (TSHR). La estimulación inadecuada de este receptor en la tiroides puede conducir a una hiperfunción (hipertiroidismo) con o sin hiperplasia (bocio), así como a una proliferación (adenoma). Los epítopes determinados por la estructura terciaria del

receptor, son los sitios de interacción de autoanticuerpos contra el receptor de TSH. En el 80-100% de los pacientes con enfermedad de Graves no tratados se detectan estos anticuerpos frente a TSHR, biológicamente activos. Posterior al reconocimiento del antígeno por el linfocito T se desencadena el proceso autoinmune a través de segundos mediadores como son las moléculas de adhesión y las citoquinas, tras lo cual tiene lugar la activación y proliferación de células B, quienes son las responsables de la síntesis de los autoanticuerpos. En el inicio de cualquier reacción inmune, las células T deben interactuar con un complejo formado por el antígeno y una molécula HLA. Las células T de tipo CD4 o colaboradoras (helper) reconocen a los antígenos que forman complejos con moléculas de HLA clase II (DR, DP, DQ), mientras que las de tipo CD8 o supresoras reconocen a los antígenos combinados con moléculas HLA tipo I (A, B,C) (Ricciardi, 2001).

El hecho de que los autoanticuerpos TSHR sean detectables exclusivamente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune indica que estos autoanticuerpos son específicos de la enfermedad tiroidea, en contraste con la elevada prevalencia de TgAb y TPOAb en la población normal. Los autoanticuerpos TSHR son únicos de la especie humana (TSHRAb o TRAb) (Ricciardi, 2001).

Los títulos de TRAb disminuyen a lo largo del tratamiento de la enfermedad; cuando persisten elevados son predictivos de fracaso al tratamiento con drogas antitiroideas. Finalmente, se puede plantear a modo de teoría global, que en la enfermedad de Graves, así como en las enfermedades tiroideas autoinmunes en general, el infiltrado linfocitario tiroideo es la anormalidad inicial. Se ha comprobado que el título sérico de anticuerpos antitiroideos que presentan estos pacientes pueden guardar relación con la intensidad de dicho infiltrado (Ricciardi, 2001).

La activación inmunológica de las células T específicas de tiroides induce, siempre en presencia de una adecuada segunda señal mediada por citoquinas, una estimulación y proliferación de células B, que a su vez origina la producción oligoclonal de anticuerpos dirigidos contra el receptor tiroideo de TSH. Estos anticuerpos pueden tener acción activadora o bloqueante de dicho receptor; cuando predominan funcionalmente los de acción estimulante se produce la consiguiente estimulación en la síntesis de hormona tiroidea, lo que da lugar a la presentación del cuadro clínico de hipertiroidismo (Ricciardi, 2001).

4. FISIOPATOLOGÍA

En la EGB, se encuentra mediada por la autoinmunidad, para que ello ocurra debe estar presente una célula presentadora de antígenos, en este caso es la célula dendrítica. Ella se encarga de presentar un antígeno a los linfocitos T que, en esta enfermedad, se sensibilizan a los antígenos en la glándula tiroidea. Ciertas personas presentan mecanismos a través de anticuerpos que agreden tejidos de su propio organismo. Cuando es la glándula tiroidea la que está involucrada en este proceso nos referimos a autoinmunidad tiroidea (Scarone, 2017).

En EGB, los mecanismos regulatorios se encuentran sobrerregulados por la acción estimuladora de los TRAb. La hiperfunción resultante de la tiroidea provoca la supresión de la secreción de TSH, la cual está reflejada por medio de niveles indetectables de TSH en suero (Ricciardi, 2001).

En la EGB, la tiroidea está controlada por un estimulador anormal; cuando dicho estimulador no actúa, como por ejemplo cuando la enfermedad entra en remisión, la hiperfunción declina y la naturaleza no autonómica de la función tiroidea se hace evidente con la resecretión de TSH y el control de la función tiroidea (Ricciardi, 2001).

Las manifestaciones clínicas en la EGB se deben a hipersecreción de hormonas tiroideas. La tasa de conversión de T3 a T4 en la tiroglobulina es aproximadamente el doble de lo normal, y este incremento en la producción de T3 no puede deberse a deficiencia de yodo intratiroideo porque el contenido de yodo dentro de la tiroglobulina y el número de residuos de T4 por molécula son normales. Esto puede simplemente reflejar la hiperestimulación crónica de la glándula. La tasa del turnover y secreción del pool intratiroideo de yodo está aumentado. El producto de mayor secreción glandular es T4, pero la tasa de conversión de T3 a T4 en la secreción tiroidea está incrementada en proporción a la sobreproducción de T3 (Ricciardi, 2001).

Los niveles séricos de T3 y T4 se encuentran elevados tanto en su fracción libre como en la unida a proteínas debido a un leve descenso en la concentración de la globulina ligadora de tiroidea (TBG) y por el incremento de la concentración de T4 (Ricciardi, 2001).

5. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Producto de la hipertrofia difusa e hiperplasia de las células epiteliales foliculares la glándula suele estar aumentada de tamaño de forma simétrica. No son infrecuentes tampoco los incrementos de peso (Eusalud, 2015).

La glándula usualmente es suave y blanda, y conserva intacta la cápsula (Eusalud, 2015).

Histológicamente domina el exceso de células. En aquellos casos no tratados, las células foliculares se observan altas y más agrupadas de lo habitual. Este amontonamiento puede conducir, en casos a la formación de papilas pequeñas que se proyectan hacia el interior de la luz folicular invadiendo el coloide y en algunos casos llenan los folículos (Eusalud, 2015).

Sin embargo, estas papilas carecen de núcleos fibrovasculares, lo que las diferencia de las observadas en el carcinoma papilar (Eusalud, 2015).

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la EGB puede dividirse en manifestaciones generales y en específicas tisulares, dentro de las manifestaciones generales las más frecuentes son la pérdida de peso paradójica (significa que, a pesar de la hiperfagia acompañante, el paciente pierde peso de una forma acelerada e importante), intolerancia al calor, diaforesis. hipercinesia, labilidad emocional con sensación de tristeza, angustia y ansiedad; la astenia y la adinamia pueden dominar el cuadro y pueden relacionarse con insomnio de conciliación y despertares nocturnos frecuentes, el rendimiento físico se ve reducido con el avance de ésta entidad, al igual que el desempeño intelectual; la libido al inicio de la enfermedad se conserva, pero con el transcurrir del tiempo los pacientes manifiestan cierta apatía sexual, lo que los obliga a consultar por éste síntoma (Vargas Uricocha, Sierra Torres y Meza Cabrera, 2013).

6.1. Alteraciones generales

El cuadro incluye bocio difuso, tirotoxicosis, oftalmopatía infiltrativa y ocasionalmente dermatopatía. Entre las manifestaciones más precoces y constantes, la aparición de un adelgazamiento rápido e intenso constituye la regla, y contrasta con un apetito aumentado o al menos conservado (Ricciardi, 2001).

Es característico y casi constante la intolerancia al calor, que se acompaña de piel roja, caliente y con sudoración profusa (Ricciardi, 2001).

6.2. Alteraciones cardiovasculares

Provocadas por el incremento de las demandas circulatorias que resultan del hipermetabolismo y la necesidad de disipar el exceso de calor producido. La mayor parte de los pacientes acusan palpitaciones, disnea y precordalgias leves asociadas a taquicardias de 90 latidos por minuto (Ricciardi, 2001).

6.3. Alteraciones del sistema nervioso y muscular

Destaca por su constancia y presentación precoz, la hiperexcitabilidad psíquica con desasosiego, nerviosismo, intranquilidad constante que impide al enfermo quedarse quieto. Muchas de las manifestaciones de la tirotoxicosis son similares a las de la activación del sistema nervioso simpático (Ricciardi, 2001).

6.4. Alteraciones digestivas

A nivel gastrointestinal, predomina la aceleración del ritmo intestinal, con hiperdefecación ó diarrea, la frecuencia y severidad de las deposiciones predispone a alteraciones hidroelectrolíticas que puede aumentar la mortalidad, en especial en pacientes añosos; la flatulencia y los borborigmos son manifestaciones frecuentes (Vargas Uricochea, Sierra Torres y Meza Cabrera 2013).

6.5. Alteraciones cutáneas

A nivel cutáneo, las manifestaciones son muy llamativas, la piel es húmeda y caliente como consecuencia de la vasodilatación cutánea y la diaforesis, los pacientes con frecuencia se presentan con intertrigo, eritema facial y palmar, el cabello es fino, quebradizo, y puede haber un recambio excesivo del mismo con una gran tendencia a la canicie temprana, en donde los cabellos son finos y escasos, especialmente en la frente, por lo que se ha acuñado la frase "ceniza en la frente sobre el fuego de la mirada"; además, se describe también la canicie en la región temporal de uno o ambos lados, la que se ha denominado -mechón hipertiroideo de Sainton" (Vargas Uricochea, Sierra Torres y Meza Cabrera, 2013).

6.6. Alteraciones oculares

La oftalmopatía es una manifestación frecuente de la enfermedad tiroidea autoinmune. El edema periorbitario, la retracción de los párpados, el exoftalmos y la diplopía son signos y síntomas frecuentes. Se estima que el 50% de las personas con EGB

expresarán manifestaciones oculares de la enfermedad, aunque es clínicamente relevante en el 20-30% de los casos, y entre el 3-5% de los pacientes la enfermedad ocular puede ser severa (Vargas Uricocha, Sierra Torres y Meza Cabrera, 2013).

7. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico se deben valorar conjuntamente las manifestaciones clínicas y los niveles séricos de tiroxina libre (T4L) y tirotrópina (TSH) (Fernández y Arnao, 2011).

En la EGB es típico encontrar niveles elevados de T4L con TSH suprimida, se encuentra presente en el 95% de los casos. Sin embargo, en etapas tempranas de la enfermedad no es raro encontrar la TSH suprimida con valores normales de T4L (Fernández y Arnao, 2011).

En la mayoría de los pacientes con EGB se detectan los anticuerpos antirreceptor de TSH, aunque en ciertos casos pueden ser negativos, los estimulantes (TSI) son los predominantes y estimulan el receptor de TSH, pero en otros casos suelen estar presentes los bloqueantes (TSHRb) en niveles menores. La determinación de TSI/TSHRb es de gran utilidad en la predicción de recidivas, evolución y diagnóstico de HT neonatal (Fernández y Arnao, 2011).

Aproximadamente el 75% de los pacientes con EGB presentan además anticuerpos antiperoxidasa (ATPO) y el 25-55% antitiroglobulina (ATG), estos anticuerpos también se detectan en los pacientes con enfermedad de Hashimoto (Fernández y Arnao, 2011).

8. TRATAMIENTO

El hipertiroidismo de la EGB no posee un único tratamiento ideal. Existen actualmente distintas opciones terapéuticas con ventajas y desventajas, y a su vez cada una de ellas puede llevarse a cabo con distintas modalidades. Las opciones terapéuticas son el tratamiento médico con drogas antitiroideas y el tratamiento radical quirúrgico o con radioyodo (I^{131}) (Fadel, y otros, 2013).

8.1. Tratamiento con drogas antitiroideas

Óptimamente, el tratamiento debe inducir una cura rápida, fácil, efectiva y permanente de la enfermedad, con baja tasa de complicaciones y, de ser posible a bajos costos. En la actualidad las drogas de elección son el carbimazol y su metabolito el metil-

mercapto-imidazol (MMI) en una equivalencia de dosis de 10 mg a 6 mg respectivamente. La droga a emplear dependerá de la preferencia personal y de la accesibilidad a la misma. En nuestro medio el MMI es el único antitiroideo disponible (Fadel, y otros, 2013).

8.2. Tratamiento con Yodo 131

El I^{131} es utilizado desde hace más de seis décadas, ha demostrado ser clínicamente exitoso, seguro y de bajo costo-beneficio. La dosis ideal es aquella dosis de I^{131} , que lleva rápidamente el eutiroidismo, evitando el hipotiroidismo. Las dosis fijas están en el rango de 5,10 o 15 mCi (185,370 o 555 MBq) basadas en el tamaño glandular (Fadel, y otros, 2013).

8.3. Tratamiento quirúrgico

La tiroidectomía ya no es la elección de preferencia en la terapia del hipertirodismo por EGB. Sin embargo, puede ser el procedimiento adecuado para pacientes con esta enfermedad que no responden o manifiestan reacciones adversas al tratamiento con drogas antitiroideas, portan grandes bocios, presentan nódulos sospechosos de malignidad, se niegan a recibir terapia con I^{131} o recidivan al tratamiento médico o con radioyodo, o en algunos casos de oftalmopatía moderada a severa (Fadel, y otros, 2013).

9. CONCLUSIÓN

La enfermedad de Graves-Basedow es una enfermedad de carácter autoinmune, pero no solo eso, sino que se la denomina también como una enfermedad autoinmune órgano-específica, ya que no solo la glándula tiroides se encuentra afectada, sino que existe también afecciones oftálmicas, mixedema pretibial, etc.

Los estudios de prevalencia e incidencia han demostrado que las mujeres son las más afectadas por esta enfermedad, con un pico de incidencia entre los 20 a 40 años. Hay una clara relación familiar en la EGB, por lo que se debe tomar como un factor de riesgo importante si algún familiar cercano padece la enfermedad.

Durante el tratamiento con drogas antitiroideas, los niveles de TRAb disminuyen a lo largo del tratamiento de la enfermedad; cuando persisten elevados son predictivos de fracaso al tratamiento con drogas antitiroideas.

Se debe tener especial importancia con las drogas antitiroideas, ya que estas poseen efectos adversos como agranulocitosis, hepatotoxicidad e incluso vasculitis en casos raros.

BIBLIOGRAFÍA

Eusalud. 15 de Abril de 2015. <http://eusalud.uninet.edu> (último acceso: 2 de Marzo de 2017).

Fadel, Ana, Silvia Gutiérrez, José L. Novelli, Ana M. Orlandi, Ricardo Parma, y María del Carmen Silva Croome. «Tratamiento del hipertiroidismo por Enfermedad de Graves en pacientes adultos no embarazadas.» *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 50, nº 2 (2013).

Fernández, C Iglesias, y Rodríguez Arnao. «HIPERTIROIDISMO.» *Asociación Española de Pediatría I* (2011): 129-140.

Ricciardi, María Paula. «Enfermedad de Graves.» *Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires* 2, nº 2 (2001).

Rosomando, Maria Teresa. «ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW .» *Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 2016.

Scarone, Susana. «Hipertiroidismo, enfermedad de Graves Basedow.» *Endocrinología, metabolismo y nutrición*, Enero 2017.

Vargas Uricocha, Hernando, Carlos Hernán Sierra Torres, y Ivonne Alejandra Meza Cabrera. «Enfermedad de Graves Basedow: Fisiopatología y Diagnóstico.» *MEDICINA* 35, nº 1 (Marzo 2013): 41-66.