

ENFERMEDAD DE GRAVES

La Enfermedad de Graves se debe este nombre a que el Dr. Robert J. Graves lo describió en 1830, es una enfermedad autoinmune caracterizada por Hipertiroidismo debido a la presencia de Autoanticuerpos anti Tiroideos circulantes

Estos anticuerpos son las Inmunoglobulinas estimulantes de Tiroides dirigidos en contra de los receptores de la Hormona TSH, causando crecimiento de glándula Tiroides e Hiperplasia de Folículos Tiroideos con aumento en la síntesis de hormona Tiroidea

La Enfermedad de Graves junto con la Tiroiditis de Hashimoto se clasifica como desordenes Tiroideos autoinmunes

En algunos pacientes la Enfermedad de Graves representa parte de un proceso más amplio llamado Síndrome Poliglandular Autoinmune el cual se asocia con Anemia Perniciosa, Vitiligo, Diabetes Mellitus tipo I, Insuficiencia Suprarrenal autoinmune y Lupus Eritematoso Sistémico

FISIOPATOLOGÍA

En la Enfermedad de Graves, los Linfocitos TyB son los mediadores de la Autoinmunidad y se sabe que van dirigidos en contra de Antígenos Tiroideos del tipo de la Tiroglobulina, la Peroxidasa Tiroidea y el Receptor de TSH (Tirotrofina)

Sin embargo, el receptor de la Tirofrofina por si mismo es el autoantígeno primario más importante de la Enfermedad de Graves y es el responsable de la manifestación de Hipertiroidismo del paciente

En esta enfermedad el anticuerpo y la respuesta inmunológica mediada por células están bien definidos

La transferencia del Hipertiroidismo de los Anticuerpos Receptores de TSH en sujetos sanos, por medio de transferencia de su suero, proveniente de un paciente con Graves fase 2 ha sido documentada, también, es posible advertir la transferencia pasiva de los Anticuerpos contra Receptores de TSH al feto de una mujer embarazada provocándole un desorden autoinmune mediado por autoanticuerpos que le provocan Hipertiroidismo neonatal

La Glándula Tiroides esta bajo una estimulación continua mediante los autoanticuerpos circulantes en contra de los Receptores de la TSH y la secreción de la Tirotropina Pituitaria se suprime debido a la Tirotoxicosis. La actividad estimuladora de los Anticuerpos anti Receptores de TSH se encuentra principalmente en la subclase de la Inmunoglobulina G1

Estos Anticuerpos Estimulantes de Tiroides causan liberación de Hormona Tiroidea y Tiroglobulina que son mediadas mediante la actividad de la Adenosín 3.5 Fosfato Cíclica (AMP cíclica) y ellas estimulan la captación de yodo de la Glándula Tiroides, la síntesis de proteínas y el crecimiento de la Glándula Tiroidea

Los Anticuerpos anti Peroxidasa al parecer tienen muy poca importancia en la etiología del Hipertiroidismo de la Enfermedad de Graves

Sin embargo, son marcadores de la enfermedad autoinmune en contra de la Glándula Tiroidea. La infiltración linfocítica intra-tiroidea es la anormalidad histológica inicial en la Enfermedad Tiroidea Autoinmune y puede interrelacionarse con los títulos de Anticuerpos anti Tiroideos encontrados

FRECUENCIA

En los Estados Unidos es la causa más común de Hipertiroidismo y en el mundo entre las causas de Tirotoxicosis espontánea, la Enfermedad de Graves es la más común

La frecuencia de la Enfermedad de Graves como causa de Tirotoxicosis varia de 60 a 90% en diferentes regiones del mundo, en el Reino Unido la incidencia es reportada como 100 a 200 casos por 100,000 habitantes por año

Un estudio de investigación reciente muestra que la incidencia en mujeres es de 80 casos por 100,000 mujeres por año

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

Si se deja sin tratamiento la Enfermedad de Graves puede causar severa Tirotoxicosis y una complicación que pone en peligro la vida que se llama Crisis Tiroidea (Tormenta Tiroidea)

La Tirotoxicosis de larga evolución puede conducir a pérdida importante de peso debido a un catabolismo exagerado de huesos y músculos, las complicaciones cardíacas, y las complicaciones mentales pueden causar gran morbilidad. La Enfermedad de Graves se asocia con Oftalmopatía y Acropaquía

En ambos sexos las Hormonas Tiroideas en exceso pueden conducir al desarrollo de Osteoporosis

La Enfermedad de Graves materna puede conducir al desarrollo de Hipertiroidismo neonatal por medio de la transferencia transplacentaria de anticuerpos estimulantes de tiroides; aproximadamente 1 a 5 % de los niños nacidos de mujeres con Enfermedad de Graves son afectados y muestran títulos elevados de Anticuerpos anti Receptores de Tirotrofina en su sangre

Generalmente los títulos caen durante el embarazo, por tal motivo, es importante detectarlos en el primer trimestre del embarazo

En ancianos, el Hipertiroidismo llamado Apatetico puede ocurrir, y las únicas manifestaciones presente puede ser pérdida de peso inexplicable y síntomas cardíacos tales como Fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca congestiva, además de Hipertrofia cardiaca

La progresión de la Oftalmopatía puede conducir a compromiso de la visión y ceguera

La pérdida visual se debe a lesiones corneales o opresión del nervio óptico que se observa en la oftalmopatía de Graves

La Acropaquía severa puede conducir a una pérdida total de la función de las manos

Si no es tratado apropiadamente el Hipertiroidismo puede conducir a la tormenta Tiroidea, la cual representa un estado exagerado de manifestaciones de Tirotoxicosis, esto podría ocurrir en pacientes que pasaron desapercibidos y puede ser precipitado por eventos como un cirugía tiroidea o no tiroidea, infección o traumatismo

Cuando se desarrolla la tormenta tiroidea la mortalidad puede llegar a ser del 100%, ahora con tratamiento agresivo y un reconocimiento temprano de esta condición la mortalidad alcanza el 20 %

RAZA

Existe una susceptibilidad hacia el desarrollo de la Enfermedad de Graves influenciada por los genes de la región HLA del cromosoma 6

SEXO

Como la mayoría de las Enfermedades autoinmunes la susceptibilidad esta aumentada en mujeres, en la Enfermedad de Graves e Hipotiroidismo tiene una relación de 7 a 8 mujeres por hombre

La relación de mujeres a hombres para del desarrollo de Mixedema Pretibial es de 3.5 a 1, solo el 7% de pacientes con Mixedema localizado tienen Acropaquia Tiroidea

A diferencia de otras manifestaciones de la Enfermedad de Graves la Acropaquia Tiroidea se manifiesta en una relación de una mujer por un hombre

EDAD

Típicamente es una enfermedad de mujeres jóvenes, pero puede ocurrir a cualquier edad, típicamente su rango de actividad es de 20 a 40 años

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general, los signos y síntomas de la Enfermedad de Graves se describen a continuación:

Aspectos metabólicos generales:

- Aumento del metabolismo basal.
- Intolerancia al calor.
- Aumento en sudoración.
- Ansiedad y Nerviosismo.
- Irritabilidad
- Insomnio
- Pérdida de peso a pesar de aumento del apetito
- Fagitabilidad fácil.

Aspectos Dermatológicos:

- Piel caliente, fina y sudorosa.
- Pelo fino, onicólisis, vitiligo, alopecia, mixedema pretibial.

Aspecto Neuromuscular:

- Temblores
- Debilidad muscular proximal
- Reflejos Osteotendinosos Positivos.
- Parálisis periódica hipocalémica en grupos endémicos susceptibles.

Sistema Musculoesqueléticos:

- Aumento del recambio óseo
- Osteoporosis
- Acropaquia
- Elevación de los niveles de Calcio sérico y Fosfatasa Alcalina.

Aspecto Cardiovascular:

- Taquicardia
- Palpitaciones
- Disminución de la Resistencia vascular sistémica.
- Aumento del flujo cardíaco
- Pulso aumentado
- Fibrilación auricular
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Cardiopatía
- Angina de pecho
- Período de Pre eyección sistólica acortada.

Aspecto Respiratorio:

- Disnea
- Debilidad muscular respiratoria.

Aspecto Gastrointestinal:

- Disminución de tiempo del Transito gastrointestinal
- Hiperdefecación con o sin diarrea
- Transaminasas elevadas

Aspecto Oftalmológico:

- Lagrimeo y lagos lacrimales
- Retracción de párpados
- Proptosis
- Diplopía
- Pérdida visual en ataque severo al nervio óptico.

Aspecto Renal:

- Aumento de la filtración glomerular
- Poliuria
- Polidipsia

Sistema Endocrino y Reproductivo:

- Menstruaciones irregulares
- Disminución de volumen menstrual
- Ginecomastia
- Impotencia
- Aumento de los niveles de Globulinas transportadoras de Hormonas sexuales
- Disminución de los niveles de Testosterona Libre
- Empeoramiento del control de la Diabetes
- Disminución de los niveles de Hormona Paratiroidea.

Hematológicas:

- Aumento de volumen sanguíneo
- Anemia Normocítica Normocrómica
- Ligera disminución de la cuenta de Leucocitos totales con una Linfocitosis relativa y Monocitosis
- Una depresión ligera de la cuenta de plaquetas.

Metabolismo de Lípidos:

- Disminución de Colesterol Total
- Disminución de Triglicéridos

EXAMEN FÍSICO

Los hallazgos físicos comunes asociados con Tirotoxicosis incluyen: Apertura de las fisuras palpebrales, protrusión de los ojos, taquicardia, temblor digital fino bilateral, debilidad proximal muscular, reflejos tendinosos activos, piel aterciopelada y húmeda

La Glándula Tiroides se encuentra difusamente aumentada de tamaño y blanda, (Bocio difuso tóxico) un lóbulo piramidal se observa bien delineado y puede ser apreciado en una palpación cuidadosa

Sobre la Glándula Tiroides puede escucharse un soplo o en ocasiones un roce

Otras manifestaciones del paciente podrían ser depresión, ansiedad o signos de Psicosis, en el examen físico

Otras manifestaciones de la Enfermedad de Graves incluirían Onicolisis, la cual puede ser vista sobre el 4to. y 5to. dedo de las manos, cambios mixedematosos de la piel son descritos y asemejan piel de naranja en color y textura, esto ocurre generalmente sobre el área Pretibial

Los hallazgos físicos que son únicos en la Enfermedad de Graves pero no asociados con otras causas de Hipertiroidismo incluyen Oftalmopatía, Acropaquía y Mixedema Pretibial

La Oftalmopatía es el signo distintivo de la Enfermedad de Graves, se presenta en el 25 a 30% de pacientes con Enfermedad de Graves; es importante comentar que algunas ocasiones se puede presentar Oftalmopatía en pacientes sin

manifestaciones de Hipertiroidismo, en este caso se le llama Oftalmopatía de Graves Eutiroides

Se deben investigar signos de irritación corneal o conjuntival debido a la protrusión de los ojos y esta se manifiesta por inyección conjuntival y quemosis

Un examen Oftalmológico completo incluye examen de retina y de lámpara de hendidura por un Oftalmólogo en todos los pacientes que manifiestan Oftalmopatía

Ginecomastia ha sido reportada en hombres jóvenes adultos quienes desarrollan Hipotiroidismo

CAUSAS DE ENFERMEDAD DE GRAVES

La Etiología es autoinmune y esta influenciada por una combinación de agentes ambientales y factores genéticos, entre los factores genéticos se observan los genes que aumentan la susceptibilidad y entre los factores ambientales asociados se observa la susceptibilidad de algunos pacientes a algunos agentes ambientales tales como infecciones, yodo, estrés, esteroides y toxinas

El tabaquismo ha sido implicado en el empeoramiento de la Oftalmopatía de Graves

La Enfermedad de Graves ha sido asociada con una variedad de agentes infecciosos, tales como Yersinia Enterocolítica, sin embargo, la unión entre la infección y la precipitación en la enfermedad no es fuerte y hay muchas dudas respecto a esta Etiología

La Inmunosupresión inducida por estrés agudo puede ser seguida por una hiperactividad sistema inmunológico, el cual podría precipitar la Enfermedad Tiroidea Autoinmune

Este evento puede ocurrir durante el período post-parto en el cual puede desarrollarse la Enfermedad de Graves hasta 3 o 9 meses después del nacimiento

Los Estrógenos pueden influir el sistema inmunológico particularmente de las Células B

Durante el embarazo tanto la función de Células B como Células T se observa disminuida y el rebote de este inmuno supresor se piensa que contribuye al síndrome de Tiroiditis postparto

Existe evidencia experimental de que los andrógenos protegen en contra de la enfermedad autoinmune y que los Estrógenos la estimulan después de que el paciente se ha sensibilizado con Tiroglobulina y partir de este momento este antígeno oculto se pone en contacto con el sistema inmunológico desarrollando los autoanticuerpos y las células que afectan la glándula tiroides

Como causas iatrogénicas se pueden incluir el uso terapéutico de Interferon o Interleucinas

Traumatismo en la Glándula Tiroides por inyección de alcohol percutáneo o manipulación quirúrgica que podría desarrollar la enfermedad

El diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Graves se hace con multitud de condiciones clínicas, entre las cuales se encuentran: **Desórdenes de ansiedad, Tiroiditis de Hashimoto, Hiperemesis Gravídica, Feocromocitoma, Macro y Micro adenomashipofisarios, Estruma Ovárico, Carcinoma Tiroideo Papilar, Tiroiditis aguda, abuso de Cocaína, Síndrome de Wolff Parkinson White.**

Otros problemas a ser considerados en el área diferencial son: **Tiroiditis Aguda, Tiroiditis silenciosa, Bocio tóxico multinodular, Adenoma tóxico, Tiroiditis Ficticia, Tiroiditis Iatrogénica, Tiroiditis inducida por Yodo, Adenomas, Hipofisarios secretores de Tirotrofina, elevación en sangre de Gonadotropina Coriónica** que induce Tirotoxicosis, esta elevación podría ser debido a Mola Hidatidiforme, Coriocarcinoma, Carcinoma Embrionario de Testículo y Estruma Ovárico, aunque en el embarazo normal también podrían presentarse manifestaciones ligeras de Hipertiroidismo

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La Tirotrofina o TSH es en la actualidad, una de las mejores pruebas de laboratorio para el estudio del paciente con Tirotoxicosis de Graves

Con excepción del Hipertiroidismo inducido por TSH, los niveles de Tirotrofina son suprimidos, en la mayoría de pacientes con enfermedad de Graves

Los niveles de T4 Libre y del Índice de Tiroxina Libre generalmente se observan elevados, al igual que el nivel de T3 y de T3 Libre, el Hipertiroidismo subclínico se define como un nivel normal de Tiroxina Libre (T4 Libre) y Triyodotironina Libre (T3 Libre) con una supresión de la Tirotrofina (TSH)

En ocasiones solo los niveles de T3 Libre se encuentran elevados, y a eso se le llama Síndrome de Toxicosis T3. Se podría asociar con Bocio Nodular Tóxico o la ingestión de T3

Las determinaciones de Anticuerpos contra Receptores de Tirotrofina casi siempre son Positivos

La detección de estos Anticuerpos es diagnóstico de la Enfermedad de Graves

También, la determinación de Anticuerpos contra Receptores de Tirotrofina es útil en el diagnóstico de mujeres embarazadas, sobre todo en el primer trimestre en quienes el uso de Radisótopos esta contraindicado

Los Marcadores de Autoinmunidad Tiroidea, tales como los Anticuerpos anti Tiroglobulina o Anticuerpos anti Peroxidasa generalmente se observan presentes

Otros Autoanticuerpos pueden estar presentes incluyendo los Anticuerpos Bloqueadores contra Receptores de Tirotrofina, los cuales podrían revelar que el paciente más que estimulación podría estar desarrollando un cuadro de Hipotiroidismo

La presencia de todos estos Anticuerpos apoya el diagnóstico de Enfermedad Tiroidea Autoinmune

Los pacientes con Enfermedad de Graves reciben drogas antitiroideas y dentro de las pruebas de laboratorio, las de funcionamiento hepático, deberán ser

obtenidas para la vigilancia de la toxicidad hepática causada por estos medicamentos

También es importante efectuar Biometrías Hemáticas con fórmulas diferenciales completas al iniciar los estudios del paciente y cuando el desarrollo de fiebre o síntomas de infección se presenta

EMBARAZO

El Eutirodismo materno es necesario para el desarrollo de un feto normal y la Enfermedad de Graves representa un problema especial en pacientes que están embarazadas

La Tirotoxicosis generalmente se abate durante el embarazo y vuelve aparecer en el post-parto. La Tirotoxicosis puede causar infertilidad en la mujer y muerte fetal

La transferencia de los Anticuerpos contra los Receptores de Tirotrofina en una mujer afectada puede causar que el niño tenga Síndrome de Graves Neonatal y el tratamiento podría causar al niño Hipotiroidismo y Cretinismo

Cuando se considera cualquier intervención terapéutica hay que considerar la relación riesgo beneficio

El radioyodo esta absolutamente contraindicado en pacientes embarazadas

El Propiltiouracilo es la droga de elección para pacientes embarazadas, cruza la barrera placentaria menos fácilmente ya que se une a las proteínas de una forma más fuerte que el Metilmazol, se recomiendan dosis bajas no más de 100 miligramos y deberán ser retiradas antes del nacimiento

Es recomendable verificar los anticuerpos estimulantes de Tirotrofina en pacientes embarazadas, el riesgo de la Enfermedad de Graves Neonatal es alto en aquellas mujeres que muestran títulos elevados

El tratamiento de la Enfermedad de Graves es médico y el quirúrgico se recomienda para pacientes que rehúsan tratamiento con radioyodo y por aquellos en quienes no es apropiados, esos pacientes se pueden realizar Tiroidectomías subtotal bajo anestesia general dejando 5 a 7 gramos de tejido para que supla las necesidades del paciente

La determinación de Anticuerpos contra Receptores de Tirotrofina ha sido propuesta como un medio de predecir el curso de la Enfermedad de Graves

Los niveles de Anticuerpos contra Receptores que declinan es posible observarlos en pacientes Hipertiroideos en remisión clínica después de recibir tratamiento con drogas Antitiroideas

Después de que el paciente ha estado sin tratamiento un asenso en los títulos de Anticuerpos contra Receptores de Tirotrofina indicarán una exacerbación de la enfermedad

REFERENCIAS

Yeung y colaboradores. Enero 30 2002, pág. 1-27, impreso en e Medicine