

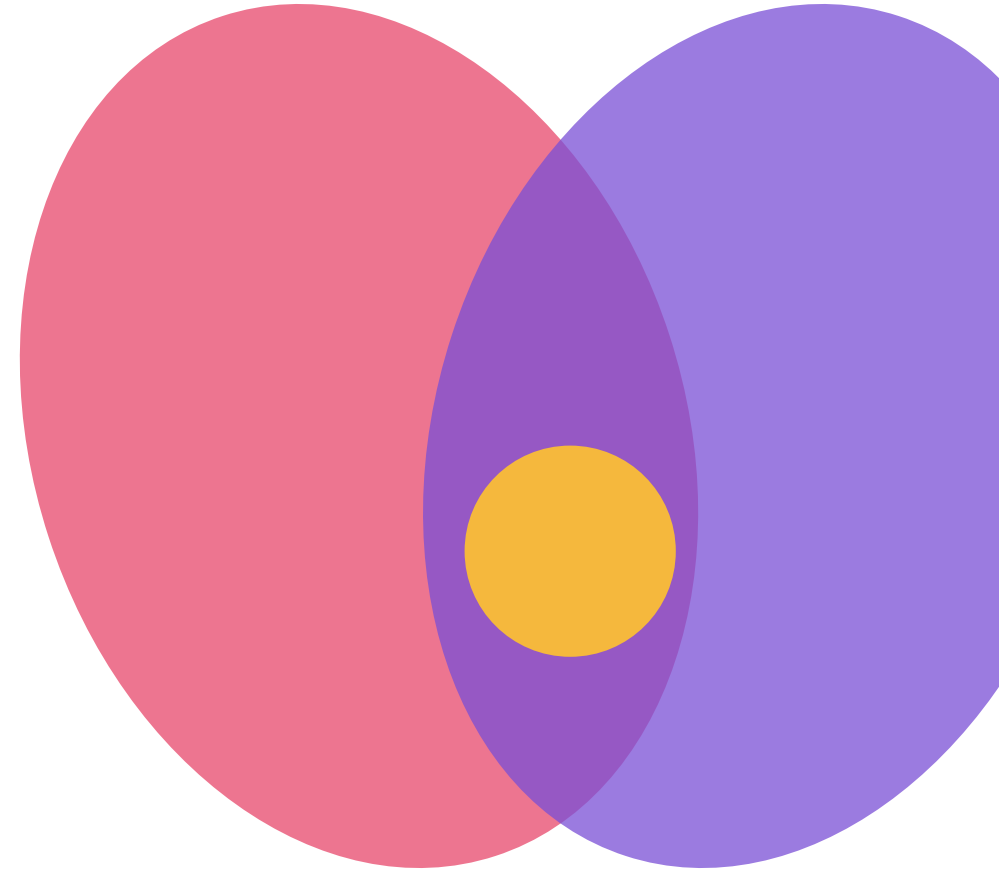


Hipertiroidismo

Erika Abelleira

División Endocrinología
Hospital de Clínicas José de San Martín
Universidad de Buenos Aires

erikaabelleira@hotmail.com · [@erika.abelleira](https://twitter.com/erika.abelleira)



Etiología

Endógeno	Exógeno	Combinación de ambos
Enfermedad de Graves Basedow	Terapia supresiva con hormona tiroidea en cáncer de tiroides (en nódulo/bocio??)	
Adenoma tóxico Bocio multinodular tóxico	Terapia de reemplazo con hormona tiroidea en dosis excesiva	
Tiroiditis		

En esta charla

Enfermedad de Graves

Adenoma tóxico

Enfermedad de Graves: componentes del síndrome



COMPONENTE HIPERTIROIDEO

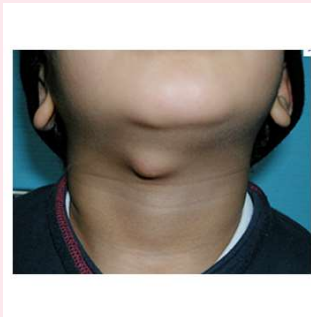
SINDROME por EXCESO de
HORMONAS TIROIDEAS



COMPONENTE AUTOINMUNE

TPOAb

TRAb



Bocio



Oftalmopatía



Mixedema pretibial
(dermatopatía tiroidea)



Acropaquia

Enfermedad de Graves: enfermedad tiroidea autoinmune

ENFERMEDAD AUTOINMUNE

ORGANOESPECIFICA

O

NO ORGANO ESPECIFICA ???

ALTERACION PRIMARIA ?

¿Enfermedad del sistema inmune, de la célula tiroidea, o de ambos?



Célula tiroidea

Expresión de distintas proteínas de superficie, ya sea en cantidad o calidad, en relación con la célula tiroidea normal



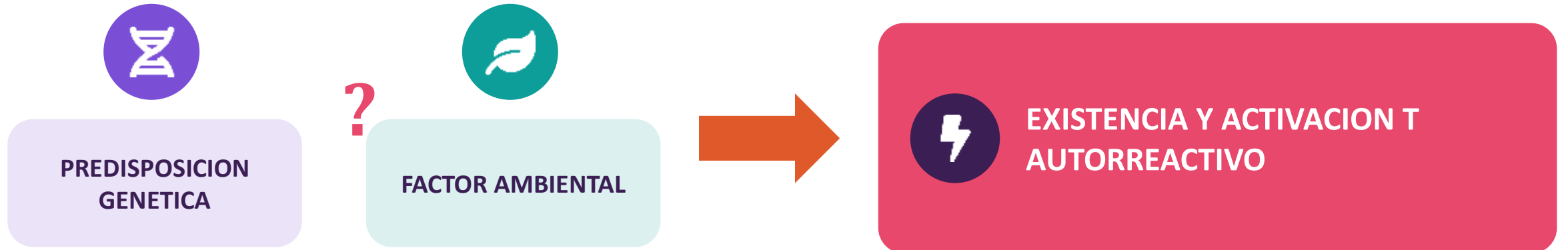
Sistema Inmune

Predominan los linfocitos T helper II que producen citocinas que estimulan a los linfocitos B productores de inmunoglobulinas

Linfocitos B: producción de anticuerpos

Enfermedad tiroidea autoinmune

- El hipertiroidismo es producido por anticuerpos agonistas al receptor de TSH: enfermedad por anticuerpos
- Es imprescindible la participación y activación de la célula T específica para la efectiva producción de anticuerpos, dado que se trata de antígenos proteicos



Predisposición genética y factor ambiental



Predisposición genética

HLA

Antagonista receptor IL1

CTLA4

Receptor célula T

CD40

Receptor VitD

PTPN22

Gen γ IFN

Cadena pesada IgG

Gen cromosoma 14, 20, X



Factor ambiental

Yersinia Enterocolítica

Virus

Injuria Tiroidea

Stress

Otros

CLÍNICA

¿Cuáles son los síntomas y signos de hipertiroidismo?



Piel y faneras · Aparato respiratorio



Piel y faneras

Piel caliente

Piel suave: disminución de la capa de queratina

Piel húmeda: aumento de la calorigénesis

- Hiperpigmentación debido a metabolismo acelerado del cortisol (ACTH)
- Vitíligo y alopecia areata
- Cabello débil y fino (caída)
- Prurito: 11,4%



Aparato respiratorio



- Menor capacidad para el ejercicio por miopatía respiratoria y menor volumen pulmonar
- Disnea 2° a aumento del consumo de oxígeno y de la producción de CO₂: hipoxemia e hipercapnia → hiperventilación
- Debilidad de los músculos respiratorios

Sistema cardiovascular

T3

Factores circulatorios

↑ Termogénesis tisular

Relajación del músculo liso
vascular

Vasodilatación

↓ TAD y TAM

↑ RAA

↓ RVP

↑ Volemia · Retorno Venoso

↓ Poscarga

↑ Precarga

Factores cardíacos

↑ VDMI

↓ VSVI

↑ VS

↑ FC

↑ Relajación Diastólica

↑ Contractilidad



Sistema cardiovascular

Aumento VM

- Pulso saltón por incremento de la presión sistólica y descenso de la diastólica
- Mayor consumo tisular de O₂ y aumento de FC: Rp disminuida y GC aumentado
- ICC en hipertiroidismo severo
- FA (más frecuente en ancianos)

Signo-sintomatología gastrointestinal · Sistema neuromuscular



Signo-sintomatología gastrointestinal

- Pérdida de peso:
 - my consumo calórico
 - my motilidad intestinal (hiperdefecación y malabsorción)
- Vómitos y dolor abdominal
- Disfagia en presencia de grandes bocios
- **En jóvenes:** hiperfagia con leve aumento de peso
- **En ancianos:** anorexia y constipación



Sistema neuromuscular

Debilidad y fatiga

Temblor (manos y lengua)

Hiperreflexia de los reflejos osteotendinosos

Debilidad de los músculos proximales y disminución de la masa muscular que puede evolucionar a la atrofia

Sistema nervioso · Síntomas urinarios y reproductivos



Sistema nervioso

- Excitación
- Irritabilidad
- Insomnio
- Labilidad emocional
- Tendencia a la depresión
- **En casos severos:** psicosis
- **En ancianos:** apatía y depresión



Síntomas urinarios y función reproductiva en varones

- Mayor frecuencia de diuresis y nocturia (2° a polidipsia e hipercalciuria)
- Ginecomastia (> conversión extragonadal To a E2)
- Disminución de líbido
- Disfunción eréctil

Hipertiroidismo



Paciente joven

- Pérdida de peso
- Hiperfagia
- Taquicardia
- Astenia
- Sudoración
- Intolerancia al calor
- Nerviosismo
- Irritabilidad
- Insomnio



Paciente adulto mayor

- Pérdida de peso
- **Disminución apetito**
- Taquicardia
- Astenia
- Debilidad
- Disnea
- **Constipación**
- **Apatía y depresión**

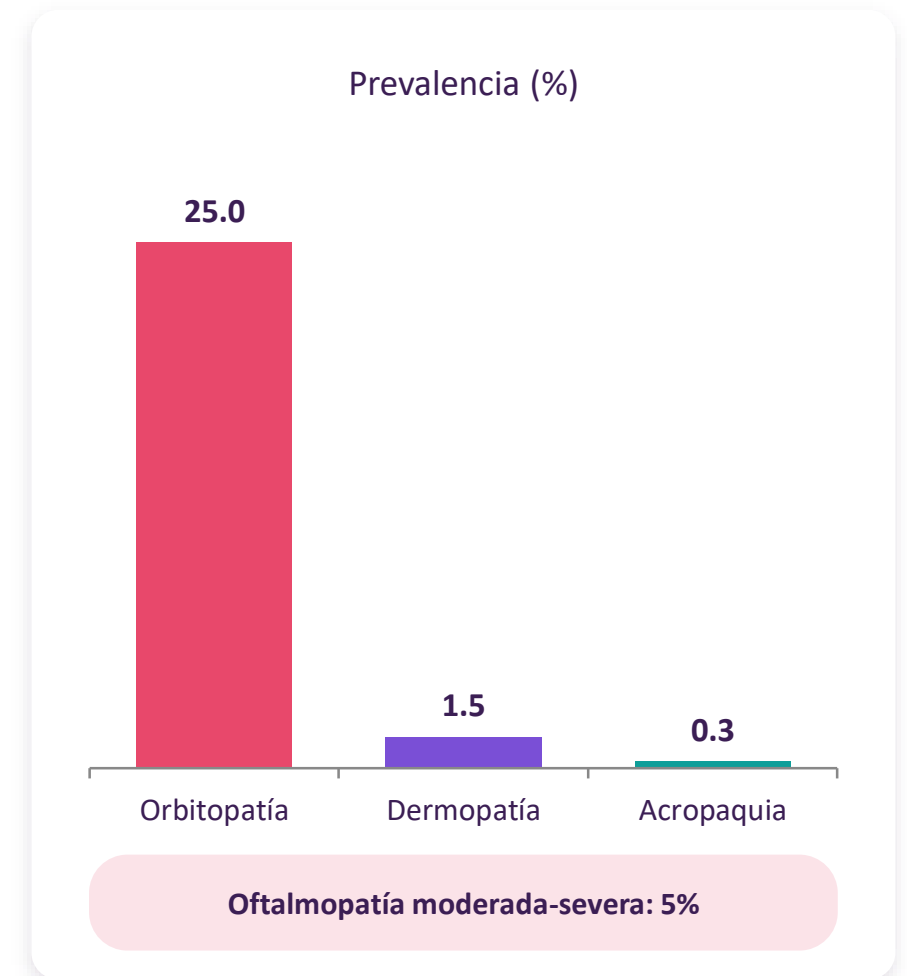
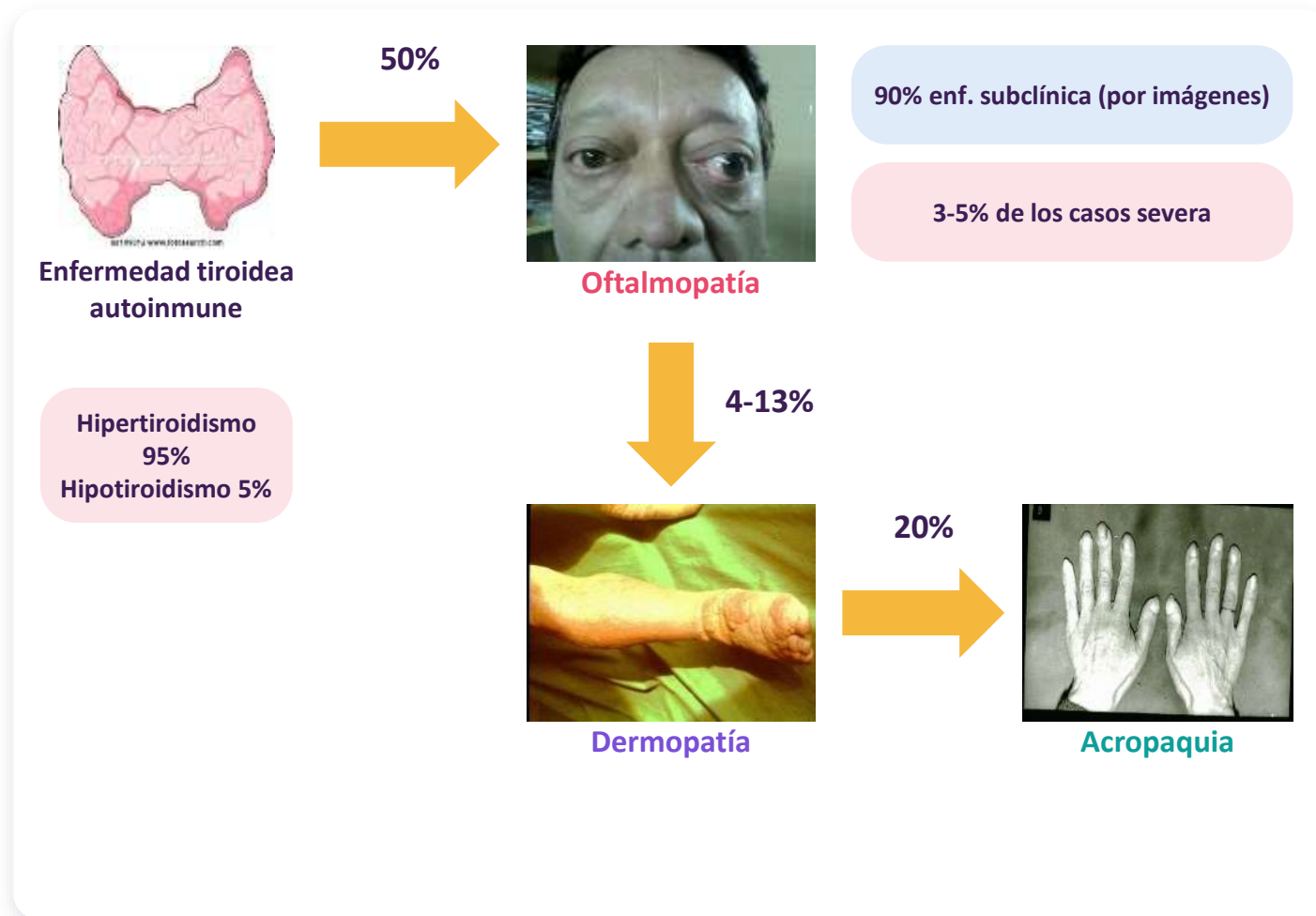


Paciente adulto mayor: RIESGO de COMPLICACIONES CARDIACAS

COMPONENTE AUTOINMUNE

¿Cuál es el componente autoinmune de la Enfermedad de Graves?

Componente autoinmune: prevalencia



Oftalmopatía tiroidea



Signos y síntomas

- Sensación de cuerpo extraño hasta protusión severa con lagofthalmos y úlcera de córnea y alteraciones visuales (diplopía)
- Mirada fija y retracción palpebral por hiperactividad simpática
- Ptosis palpebral por parálisis compresiva del III par
- Queratitis y úlcera de córnea por proptosis y retracción palpebral



Oftalmopatía tiroidea: evaluación

- **Preguntar en todas las consultas sobre síntomas oculares:**
 - Dolor, prurito, lagrimeo, enrojecimiento, disminución de la agudeza visual, alteración para la visión de colores
- **Preguntar y examinar sobre signos y síntomas relacionados con dermatopatía:**
 - Edema, enrojecimiento, prurito pretibial
- **Evaluar el grado de severidad y actividad de la oftalmopatía**

SCORE DE ACTIVIDAD CLINICA (CAS)

DOLOR ESPONTANEO RETROBULBAR

DOLOR CON LOS MOVIMIENTOS OCULARES

INYECCION CONJUNTIVAL

ERITEMA PALPEBRAL

EDEMA PALPEBRAL

EDEMA CONJUNTIVAL

INFLAMACION DE CARUNCULA

SCORE DE SEVERIDAD

CAMBIOS EN TEJIDOS BLANDOS

EXOFTALMOS

AFECTACION DE MUSCULOS EXTRA OCULARES

NEUROPATIA OPTICA

ULCERACION CORNEAL

Dermopatía tiroidea



Localización

- Zona pretibial
- MS, pies, espalda y nariz
- Trauma local (factor mecánico)



Lesiones

- Lesiones maculares, máculo-papulares, hiperpigmentadas e hiperqueratósicas
- Factores agravantes: obesidad, tabaquismo



Síntomas y evolución

- Asintomáticos/ Prurito, dolor o alteración funcional
- Retención de líquidos y expansión de tejidos conectivos
- Neuropatía (atrapamiento)
- Obstrucción de microcirculación linfática y fibrosis (elefantiasis)

Dermopatía tiroidea: patogenia



Presentación DMT sigue OG (promedio de 12-24m desde el diagnóstico de tirotoxicosis)



Similitudes características histológicas y patogénesis de OG y DMT: acumulación de glicosaminoglicanos y mucina (proliferación de fibroblastos, menos proliferación de linfocitos)



Autoinmunidad al receptor de TSH (evento primario)



Autoinmunidad al receptor de IGF-1 (secundario para mantener las reacciones en curso)

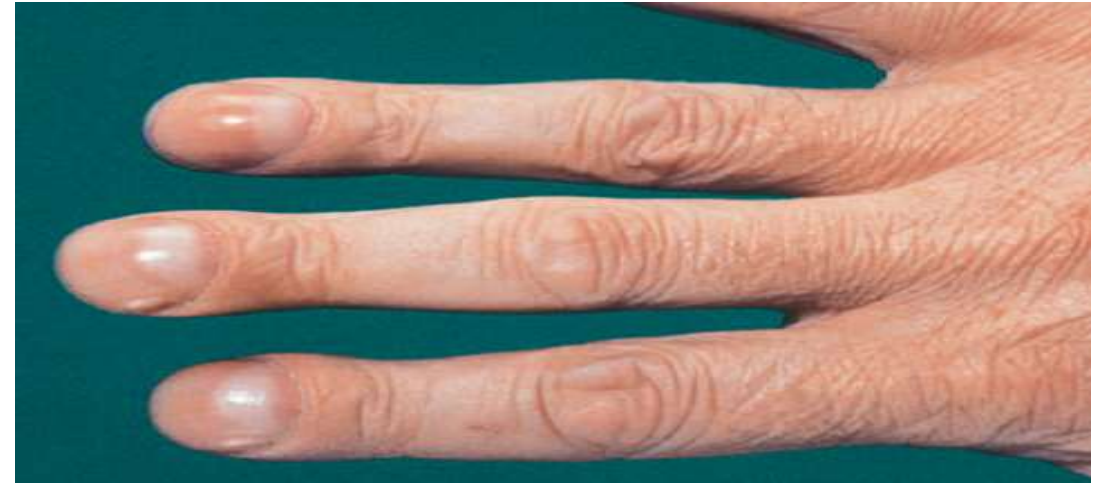


Acropaquia tiroidea



Clínica

- Agrandamiento de falange terminal de los dedos
- Edema de tejido blando y formación ósea subperióstica menos frecuente
- Más frecuente en mujeres
- Asociado a oftalmopatía severa y dermopatía
- Dolor, pérdida de la función por edema extremo



- Histología: similar a dermopatía
- Posiblemente: activación de fibroblastos del periostio y la deposición de mucina
- No tratamiento específico
- Pueden remitir en forma espontánea

Inspección cervical



Inspección

- Inspección del cuello de ambos lados y de frente, y luego hacer tragar saliva al paciente
- Presencia de cicatrices quirúrgicas, enrojecimiento de la piel o fijación a los planos profundos
- Presencia de ingurgitación venosa
- Comprobar la posición de la tráquea, central o lateralizada, colocando un dedo en el hueco supraesternal
- Observar la simetría o asimetría correspondiente a la proyección de los lóbulos tiroideos



Palpación tiroidea



Palpación de la glándula tiroidea (91% S y 63% E)

- tamaño (bocio)
- variaciones de la consistencia
- irregularidades en su superficie (nódulos palpables)

OJO!! Sobreestima el tamaño de los bocios pequeños y subestima el de los bocios grandes

Auscultación cervical



- Auscultación del cuello información sobre la vascularización
- Auscultación de un soplo sistólico o continuo alerta sobre un posible hipertiroidismo (diferenciar de otros soplos transmitidos). Correlación con frémito a la palpación

DIAGNÓSTICO

¿ Qué exámenes complementarios se solicitan ante la sospecha clínica de un hipertiroidismo autoinmune?

Laboratorio



TSH suprimida (TSH <0,1mU/l)



T4 y T3 totales / libres elevadas



Aumento de FAL y transaminasas



Hipercalcemia



Dosaje de TPOAb (90%) TGAb (60%)



Anticuerpo contra el receptor de TSH (TRAb) avala el diagnóstico

TRAb

- TRAb positivo en el 80% (metodología de 1° generación)
- Sensibilidad y especificidad aumenta a 99% (ensayos de segunda generación)
- Util en los casos de diagnóstico dificultoso
- Mujeres con EG para diagnóstico fetal
- Riesgo de hipertiroidismo fetal 2 a 10% (títulos altos de TRAb). Aún eutiroideas o hipotiroideas, puede ser positivo

TRATAMIENTO

¿ Cuáles son las modalidades terapéuticas para el hipertiroidismo por Enfermedad de Graves?

Modalidades terapéuticas



Tres terapéuticas diferentes, cada una de ellas puede llevarse a cabo con distintas modalidades



Un mismo paciente puede recibir distintos tratamientos



Ninguno es el ideal, dado que ninguno es etiológico

Elección de la terapia depende:

edad

adherencia del paciente

riesgo (CV)

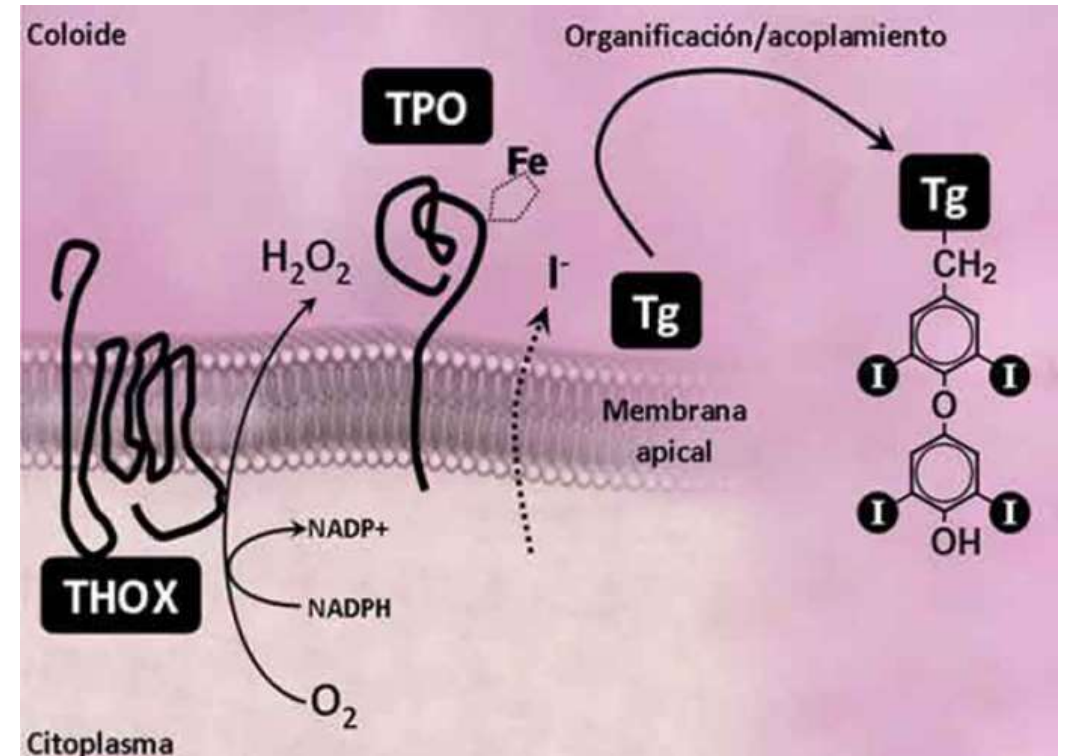
presencia de embarazo

patología asociada

y de la experiencia personal

Farmacológico (tionamidas)

- Remisión inmediata del 40% (recaídas tardías: remisión definitiva no supera el 10%)
- Terapia previa al tratamiento definitivo con cirugía, y disminuir el riesgo de crisis tirotóxica post radioyodo
- **Imidazoles:** Carbimazol (EEUU)
 - Metilmercaptoimidazol (Danantizol): disponible en Argentina
- **Tiouracilos:** Propiltiouracilo (PTU): América del Norte
- **Inhiben la peroxidasa tiroidea: bloqueando la síntesis de las hormonas tiroideas**



ORGANIFICACIÓN Y ACOPLAMIENTO. La TPO es una hemoproteína transmembrana ubicada en el polo apical de la célula tiroidea (microvellosidades) 90% localización EC

Farmacológico (tionamidas): uso



Efecto directo sobre el sistema inmune (disminución de la producción de citoquinas y de linfocitos intratiroides)



MMI potencia 10 veces superior al PTU, y vida media más prolongada (6 a 9hs)



Dosis (severidad, tamaño del bocio, niveles hormonales)



Respuesta terapéutica: 2 a 3 semanas (latencia)



Control clínico y bioquímico con dosaje de T4, T3 y T4L



Reducción progresiva de la dosis de acuerdo a la modificación de niveles de hormonas periféricas



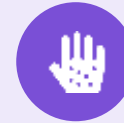
Tiempo de tratamiento es variable: 6 meses a 18/24m

Efectos colaterales



Complicación grave

- **Complicación grave y potencialmente letal agranulocitosis (neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$):** 0,2 a 0,5% dentro de los 3 meses. Pautas de alarma: fiebre, odinofagia y úlceras en orofaringe: **SUSPENSIÓN Y CONSULTA MEDICA DE URGENCIA**
- **Hepatotoxicidad:** 0,1 a 0,2%: cuadro clínico y humoral de colestasis



Efectos menores

- Rash, fiebre, urticaria, prurito y náuseas: 1 a 5% en primeras semanas: mejoría espontánea sin necesidad de suspensión
- Manifestaciones cutáneas: antihistamínicos
- Artritis: reacción cruzada (PTU/ MMI): suspensión

Farmacológico (B Bloqueantes)



Indicaciones

- Mejoran las manifestaciones hiperadrenérgicas (palpitaciones, taquicardia, temblor fino, ansiedad, intolerancia al calor)
- Período de latencia de tionamidas, o previo a tratamiento definitivo con radioyodo y/o cirugía



Uso

- **Propanolol:** 40 a 80mg/día o más (2 a 4 tomas diarias)
- Dosis altas (>160mg/d) bloquean la conversión periférica de T4 a T3 por inhibición de la deiodinasa (descienden los niveles de T3 30% del basal)
- **Síntomas predominantes CV:** Atenolol 50 a 200mg/d (o el doble según necesidad)
- **CI:** asma bronquial y shock cardiogénico
- En pacientes diabéticos pueden enmascarar síntomas hipoglucémicos

Tratamiento con yodo radiactivo

Enfoques ante la enfermedad de Graves:

Curación del hipertiroidismo (eutiroidismo)



Dosis convencionales

Dosis convencionales de radioyodo consideran alrededor de 100 a 150 μCi de ^{131}I retenidos a las 24 hs de la administración

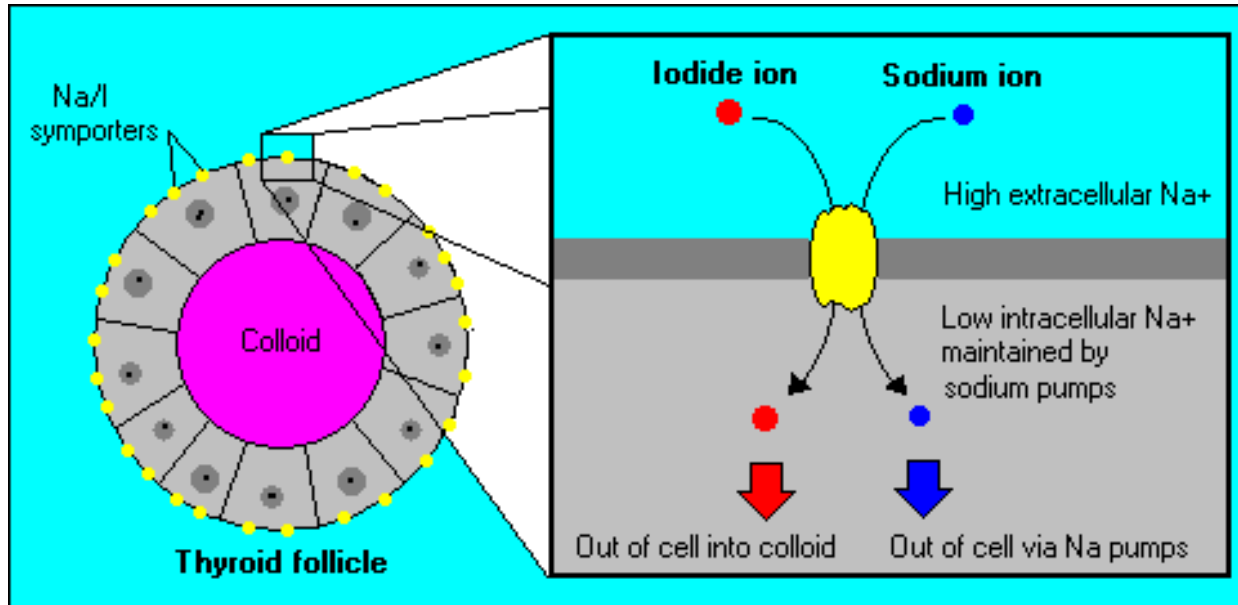
Ablación completa de la glándula tiroides (hipotiroidismo)



En nuestra División Endocrinología

Se utilizan “dosis ablativas de radioyodo”: calculadas de acuerdo con el peso glandular y CC 24 hs; intenta que la glándula retenga entre 250 y 300 μCi de ^{131}I por gr de tejido, a las 24 hs de administrada

Racional para realización de centellograma tiroideo



- PROCESO ACTIVO DEPENDIENTE DEL GRADIENTE DE SODIO // Na^+ - K^+ ATPasa
- UNION SECUENCIAL DE Na^+ e I^-
- CONDUCCION AL INTERIOR CELULAR
- LIBERACION INVERSA

TSH

AMPc

Transporte de I^- (NIS)

Ioduro

Centellograma tiroideo

Curva de Captación con ^{131}I y Centellograma Tiroideo



ELEVADA



BOCIO DIFUSO

Yodo radiactivo: evolución · Tratamiento quirúrgico



Tratamiento con yodo radiactivo



Evolución: los niveles de T4 caen progresivamente en 1 a 3 semanas de la administración del radioyodo



Progresión al estado hipotiroideo más allá de los 2 meses



Caída progresiva de la función tiroidea en 6 a 12 meses



Un 10 a 20% desarrollan hipotiroidismo transitorio, y regresan al eutiroidismo o hipertiroidismo (3 a 6 meses)



Tratamiento quirúrgico

- Adolescentes- adultos jóvenes con bocios de gran tamaño
- Fracaso o efectos indeseables de fármacos antitiroideos
- Fracaso reiterado (3) dosis terapéuticas de I^{131}
- Planificación de embarazo
- Oftalmopatía severa

ADENOMA TÓXICO

Adenoma tóxico (Enfermedad de Plummer)

Adenoma tóxico



Fisiopatología

- **Primera causa de hipertiroidismo en pacientes de mayor edad**
- Aparición insidiosa, con importante morbilidad
- Mutaciones del receptor de TSH y/o de la Gs-a que determinan activación constitutiva de la adenilato ciclasa y generación de AMPc en ausencia de TSH
- Mayor expresión de NIS, mayor ARNm de TPO, mayor producción de hormonas y más células en división, y menor apoptosis

Clínica



Consultan por la presencia del nódulo con síntomas compresivos, de aparición gradual



Predominan las manifestaciones cardiovasculares (taquiarritmias, insuficiencia cardíaca refractaria)



Ausencia de asociaciones autoinmunes



TPOAb y TRAb negativos o títulos bajos

Exámenes complementarios



Laboratorio

TSH inhibida, con niveles de T3 y T4 elevadas · T3 libre puede preceder el ascenso de T3 y T4 totales · TPOAb y TRAb negativos o títulos bajos



Ecografía tiroidea

nódulos sólidos y homogéneos



Punción tiroidea

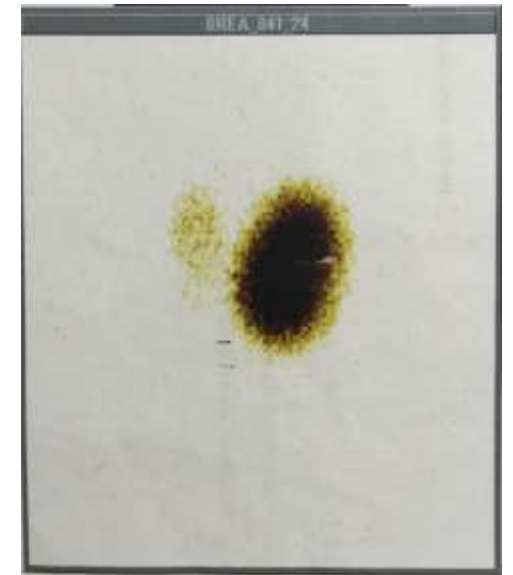
debe realizarse siempre



Centellograma con ^{131}I

fundamental para el diagnóstico · Hipercaptación (nódulo caliente) con inhibición del resto del parénquima

Adenoma tóxico: correlación ecografía y centellograma tiroideo



Evaluación de los riesgos asociados con el hipertiroidismo subclínico

Evaluación de factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular subyacente o ambos	Todos los pacientes, especialmente en > 65 años	Pacientes > 65a my riesgo de consecuencias CV del hipertiroidismo SC crónico, especialmente si tienen una enfermedad CV subyacente
Electrocardiograma	Pacientes con síntomas de enfermedad CV (por ejemplo, palpitaciones)	Evaluar FC y detección de arritmias
Holter 24 horas	Pacientes con síntomas de enf CV y con enfermedad cardíaca subyacente o FA de nueva aparición, IC o EC	Evaluar FC y detección de arritmias
Ecocardiograma Doppler	Pacientes con síntomas de enf CV y pacientes con enfermedad cardíaca subyacente o FA, IC o EC	Evaluar estructura cardíaca y función ventricular
Evaluación de factores de riesgo de accidente cerebrovascular	Pacientes con fibrilación auricular	HTA, DBT, antecedentes de ICC, edad ≥65 años, ACV ó AIT se asocian con un my riesgo de ACV
Densitometría ósea	Mujeres posmenopáusicas, hombres >65a y pacientes con otros FR para baja densidad mineral ósea	DMO baja: calcio y vitamina D. Considerar terapia antiresortiva ante osteoporosis

ADENOMA TÓXICO • TRATAMIENTO

¿Cuáles son las alternativas terapéuticas en estos pacientes?

Tratamiento del adenoma tóxico



Tratamiento con yodo radiactivo

- Tratamiento con yodo radiactivo: edad avanzada del paciente, comorbilidad significativa, cirugía de cuello previa, bocio pequeño, y/o falta de acceso a un cirujano experto
- Prevalencia de hipotiroidismo: 2-3% (presencia de autoinmunidad, TSH no suprimida al momento del tratamiento, tratamiento previo con antitiroideos)
- Hipertiroidismo persistente 6-18%, y recurrente 3-5,5%
- Tasa de respuesta: 75% a los 3 meses y 89% a 12 meses



Tratamiento quirúrgico

- Tratamiento quirúrgico (lobectomía, istmectomía)
- Indicaciones: síntomas o signos compresivos, sospecha de coexistencia de cáncer de tiroides, hiperparatiroidismo coexistente, bocio grande (> 80 g), extensión subesternal o retroesternal, necesidad de corrección rápida del estado tirotóxico
- Elevadas tasas de curación, con riesgo de fracaso menor 1%



Antitiroideos en adenoma tóxico ¿En qué casos?

- Tratamiento con antitiroideos a largo plazo: edad avanzada, comorbilidades con mayor riesgo quirúrgico o asociadas con una disminución de la esperanza de vida, y pobres candidatos para la terapia ablativa

¡Muchas gracias!

