
Hipertiroidismo: diagnóstico y tratamiento

Erika Abelleira
Sección Tiroides
División Endocrinología
Hospital de Clínicas
Universidad de Buenos Aires



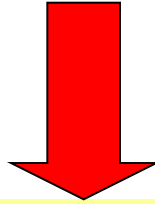
Enfermedad de Graves: componentes del síndrome

COMPONENTE HIPERTIROIDEO

COMPONENTE AUTOINMUNE

- ✓ Bocio
- ✓ Oftalmopatía
- ✓ Mixedema pretibial
- ✓ Acropaquía

Enfermedad de Graves



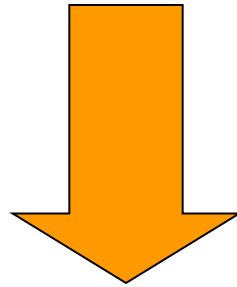
ENFERMEDAD AUTOINMUNE

ORGANOESPECIFICA

O

NO ORGANO ESPECIFICA ???

Enfermedad tiroidea autoinmune



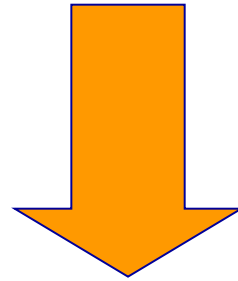
ALTERACION PRIMARIA

CELULA TIROIDEA



SISTEMA INMUNE

Enfermedad tiroidea autoinmune



EXISTENCIA Y ACTIVACION T AUTORREACTIVO

**PREDISPOSICION
GENETICA**



**FACTOR
AMBIENTAL**

Predisposición genética

Factor ambiental

HLA

Antagonista receptor IL1

CTLA4

Receptor célula T

CD40

Receptor VitD

PTPN22

Gen γ IFN

Cadena pesada IgG

Yersinia Entecolítica

Virus

Injuria Tiroidea

Stress

Otros

Signos y síntomas de hipertiroidismo

JOVEN

SUDORACION
NERVIOSISMO
INTOLERANCIA AL CALOR
PERDIDA DE PESO
PALPITACIONES
AUMENTO DE APETITO
ASTENIA

Prioridad

ANCIANO

PERDIDA DE PESO
DEBILIDAD
DISNEA
TAQUICARDIA
DEBILIDAD
FATIGA
DISMINUCION APETITO

**MAYOR RIESGO de
COMPLICACIONES CARDIACAS**

Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters.

Que exámenes
complementarios se
solicitan ante sospecha
clínica de
hipertiroidismo?



Laboratorio

- ✓ TSH suprimida (TSH $<0,1$ mU/l)
- ✓ T4 y T3 totales / libres elevadas
- ✓ Aumento de FAL y transaminasas
- ✓ Hipercalcemia
- ✓ Dosaje de TPOAb (90%) TGAb (60%)
- ✓ TRAb positivo avala el diagnóstico

Laboratorio

- ✓ 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
- ✓ Pacientes con Graves para diagnóstico fetal. Riesgo de hipertiroidismo fetal 2 a 10% (títulos altos de TRAb)
- ✓ Aún eutiroideas o hipotiroideas , puede ser positivo

Centellograma tiroideo

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

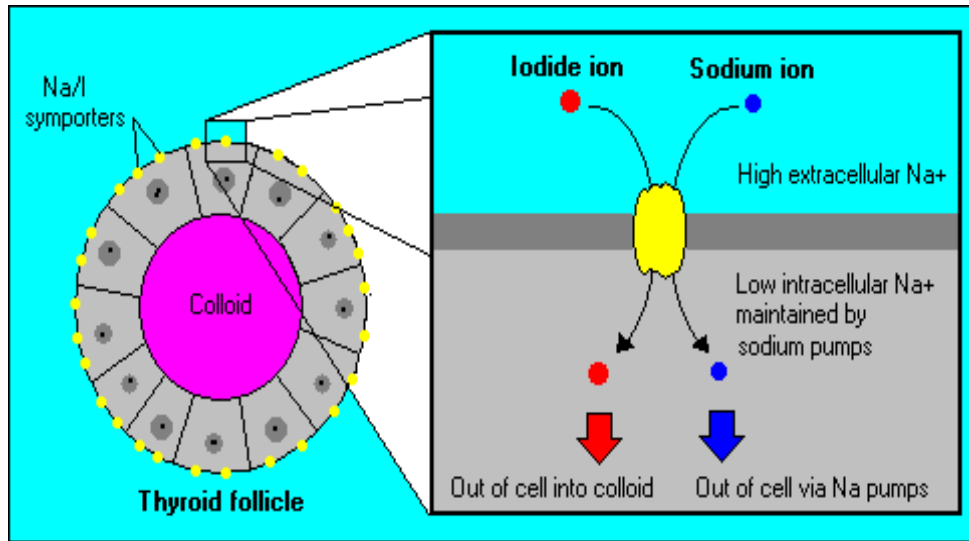
ELEVADA



BOCIO DIFUSO



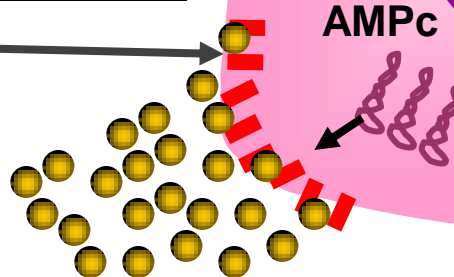
Racional para realización de centellograma tiroideo



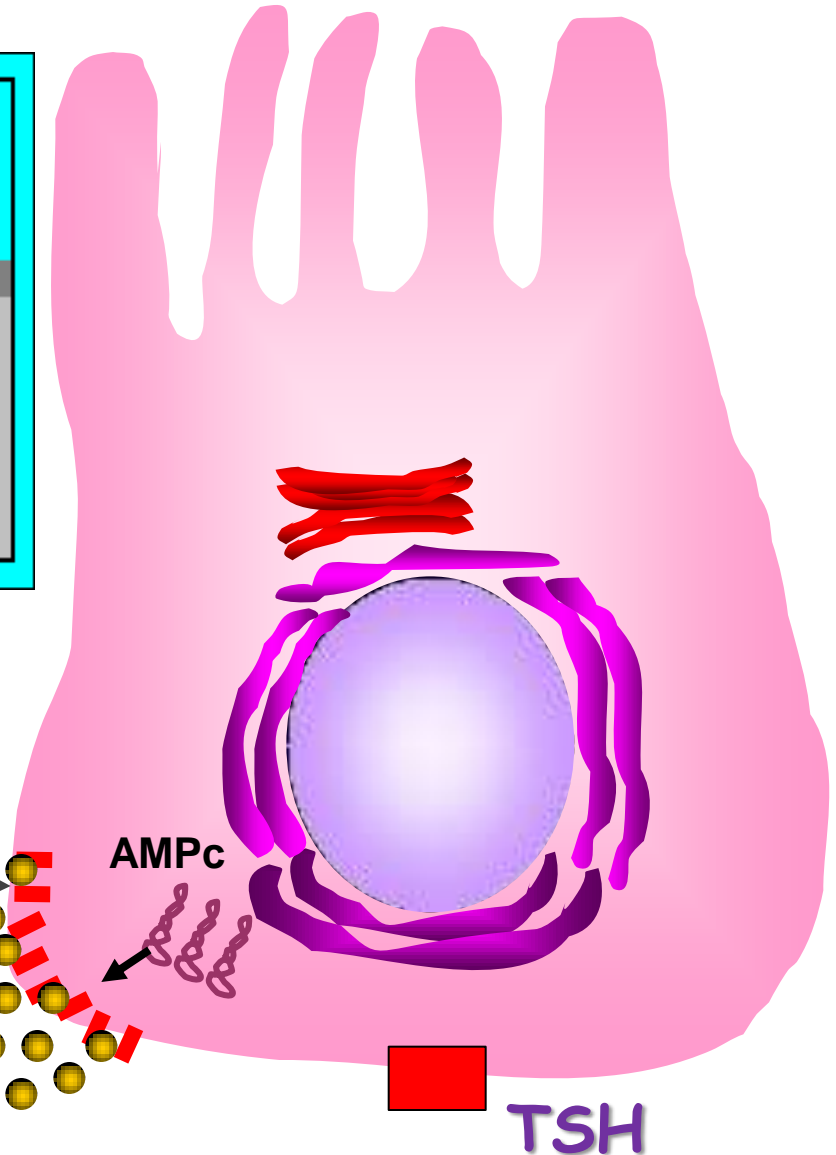
PROCESO ACTIVO DEPENDIENTE DEL GRADIENTE DE SODIO // $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa
UNION SECUENCIAL DE Na^+ e I^-
CONDUCCION AL INTERIOR CELULAR
LIBERACION INVERSA

Transporte de I^-
(NIS)

Ioduro



TSH



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



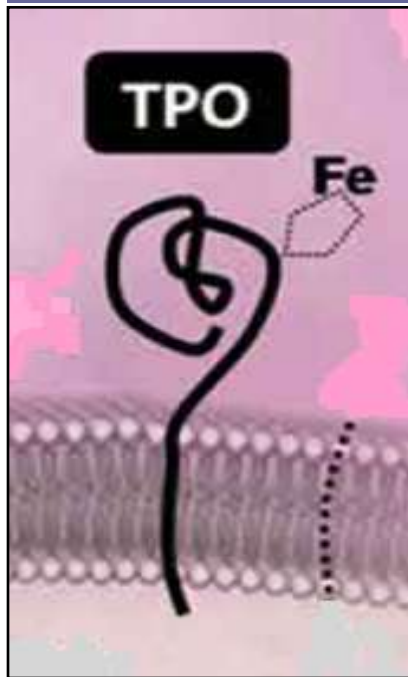
Tratamiento

- ✓ Tres terapéuticas diferentes, y a su vez 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,
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

Peroxidasa tiroidea (TPO)

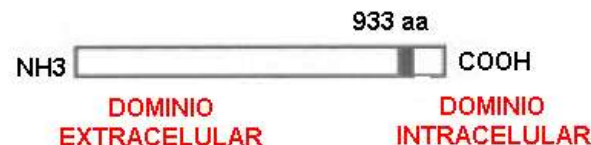


La TPO es una hemoproteína transmembrana ubicada en el polo apical de la célula tiroidea (microvellosidades) 90% localización EC

El gen TPO presente en el cromosoma 2
10% de su PM corresponde a carbohidratos
Glicosilación es esencial para su normal actividad catalítica

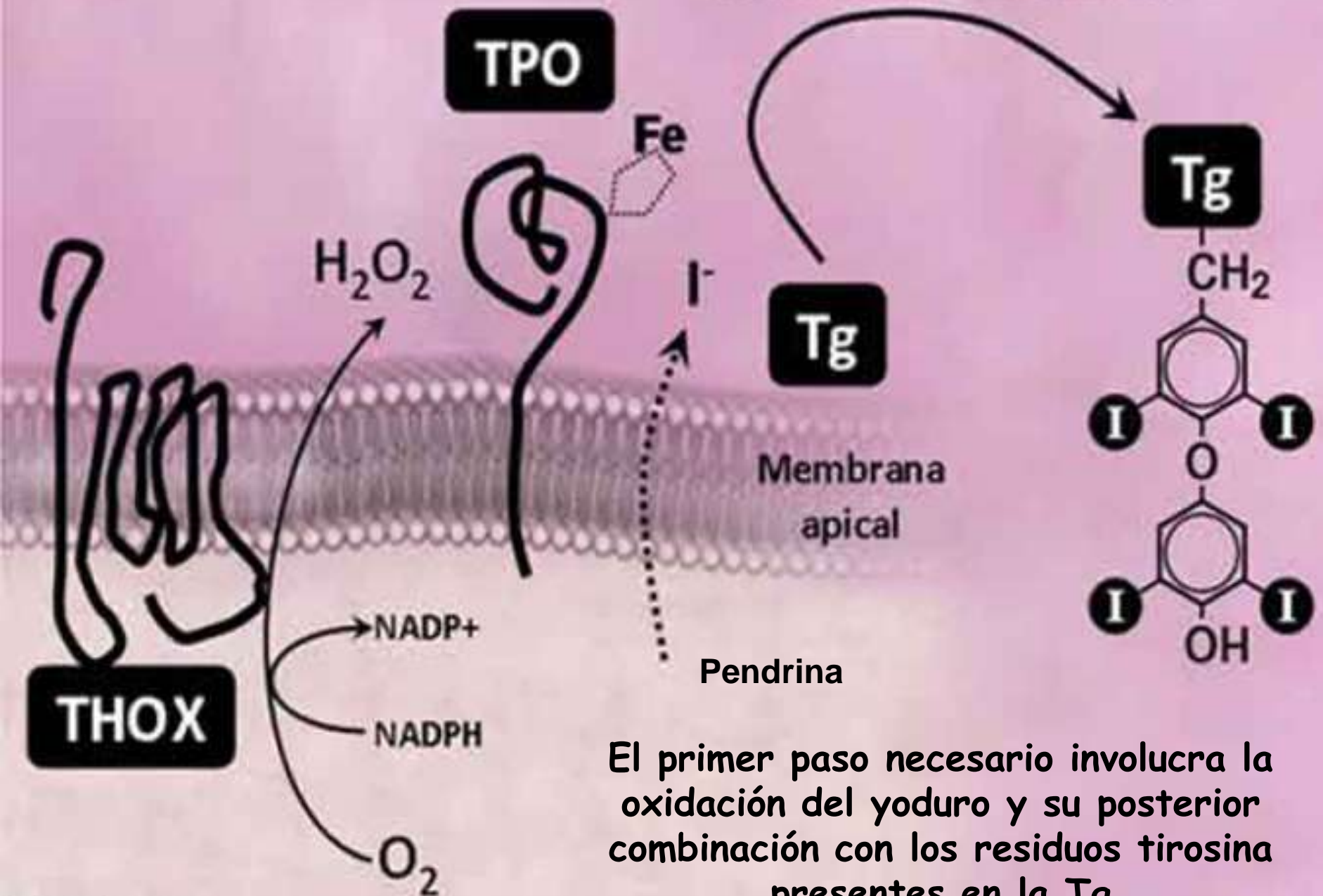
La actividad enzimática es estrictamente dependiente de la asociación con un grupo hemo

Los procesos de organificación y acoplamiento pueden ser inhibidos por drogas ATT (PTU, MMI) Especialmente la reacción de yodación realizada por TPO



Coloide

Organificación/acoplamiento



Citoplasma

El primer paso necesario involucra la oxidación del yoduro y su posterior combinación con los residuos tirosina presentes en la Tg

Farmacológico (tionamidas)

- ✓ 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)
- ✓ Estado metabólico normal: 6 semanas (reducir la dosis)
Reducción progresiva de la dosis hasta 5 a 10mg MMI
- ✓ Control clínico y bioquímico con dosaje de T4, T3 y T4L
- ✓ Tiempo de tratamiento es variable: 6 meses a 2 años

Efectos colaterales

- ✓ 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
- ✓ Complicación grave y potencialmente letal es la **agranulocitosis (neutrófilos < 500/mm³): 0.2 a 0.5%** dentro de los 3 primeros meses. **Pautas de alarma para el paciente: fiebre, odinofagia y úlceras en orofaringe: SUSPENDER LA MEDICACION Y CONSULTA MEDICA DE URGENCIA**
- ✓ **Hepatotoxicidad: 0.1 a 0.2%:** cuadro clínico y humoral de colestasis

GUÍA PRÁCTICA DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE SOCIEDADES DE ENDOCRINOLOGÍA

✓ Recomendación 5:

Si el metimazol es elegido como tratamiento primario de la enfermedad de Graves, el medicamento no debe ser administrado por menos de 6 meses y puede suspenderse en aproximadamente 12-18 meses. Un tratamiento más prolongado puede inducir mayor tasa de remisión

✓ Recomendación 6:

Antes de suspender MMI se sugiere la medición de los niveles de TRAb, ya que valores elevados sugieren mayor riesgo de persistencia de la enfermedad

✓ Recomendación 7:

Si un paciente con EG desarrolla hipertiroidismo después de completar un curso de metimazol, se debería considerar el tratamiento con yodo radiactivo o tiroidectomía. Un segundo curso de tratamiento con metimazol no debe ser descartado en pacientes que no remiten y que prefieren esta modalidad terapéutica o con contraindicaciones para el tratamiento radical

Farmacológico (B Bloqueantes)

- ✓ 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

Farmacológico (B Bloqueantes)

- ✓ 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

Metabolismo periférico de hormonas tiroideas

- ✓ T3 tiene mayor actividad biológica
- ✓ El 20% de la T3 circulante secretada por la tiroides
- ✓ El 80% de la T3 proviene de la conversión de T4 en T3 producida por **deshalogenasas** o **desyodinasas** en tejidos periféricos
- ✓ **DESYODINACION:** T4 se deshalogena en un 70% dando T3 y rT3



Tratamiento con yodo radiactivo

- ✓ Enfoques ante la enfermedad de Graves:

Curación del hipertiroidismo (eutiroidismo)

Ablación completa de la glándula tiroides (hipotiroidismo)

- ✓ Dosis convencionales de radioyodo consideran alrededor de 100 a 150 μCi de ^{131}I retenidos a las 24 hs de la administración
- ✓ Nuestra institución se utilizan "dosis ablativas de radioyodo": calculadas de acuerdo al 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

Las dosis ablativas de radioyodo muestran una alta eficacia y seguridad en el tratamiento del hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves

- ✓ 66 pacientes divididos en 2 grupos considerando la dosis de RI administrada:

Grupo 1: 300 μCi de $^{131}\text{I}/\text{g}$ retenido a las 24hs

Grupo 2: 100 μCi de $^{131}\text{I}/\text{g}$ retenido a las 24hs

- ✓ Frecuencia de curación: **87,5% Grupo 1 (96,5% hipo)**
45,1% Grupo 2 (89,4% hipo)

- ✓ Conclusión: dosis "ablativas" determinan un mejor y más rápido control de la tirotoxicosis. Frecuencia de hipotiroidismo similar en ambos grupo

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 requiere habitualmente 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 las drogas antitiroideas
- ✓ Fracaso reiterado (3) dosis terapéuticas de I^{131}
- ✓ Planificación de embarazo
- ✓ Oftalmopatía severa

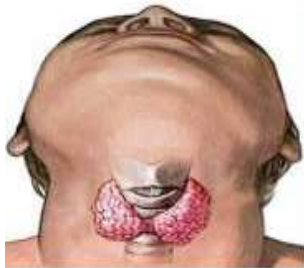
Cuál es el componente
autoinmune de la
Enfermedad de Graves?



Enfermedad de Graves

COMPONENTE HIPERTIROIDEO

SINDROME por EXCESO
de HORMONAS
TIROIDEAS



COMPONENTE AUTOINMUNE



BOCT

TPOAb
TRAb



FTIA



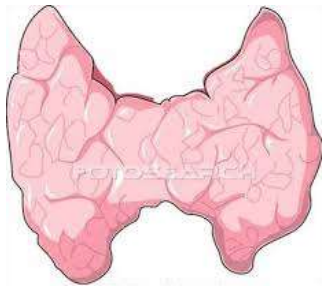
MIXEDE



ACROPAQUIA

Componente autoinmune

3-5%
de los
casos
severa



90% enf.
subclínica
(por imágenes)

50%



Enfermedad
tiroidea
autoinmune

Hipotiroidismo 5%
Hipertiroidismo
95%

4-13%



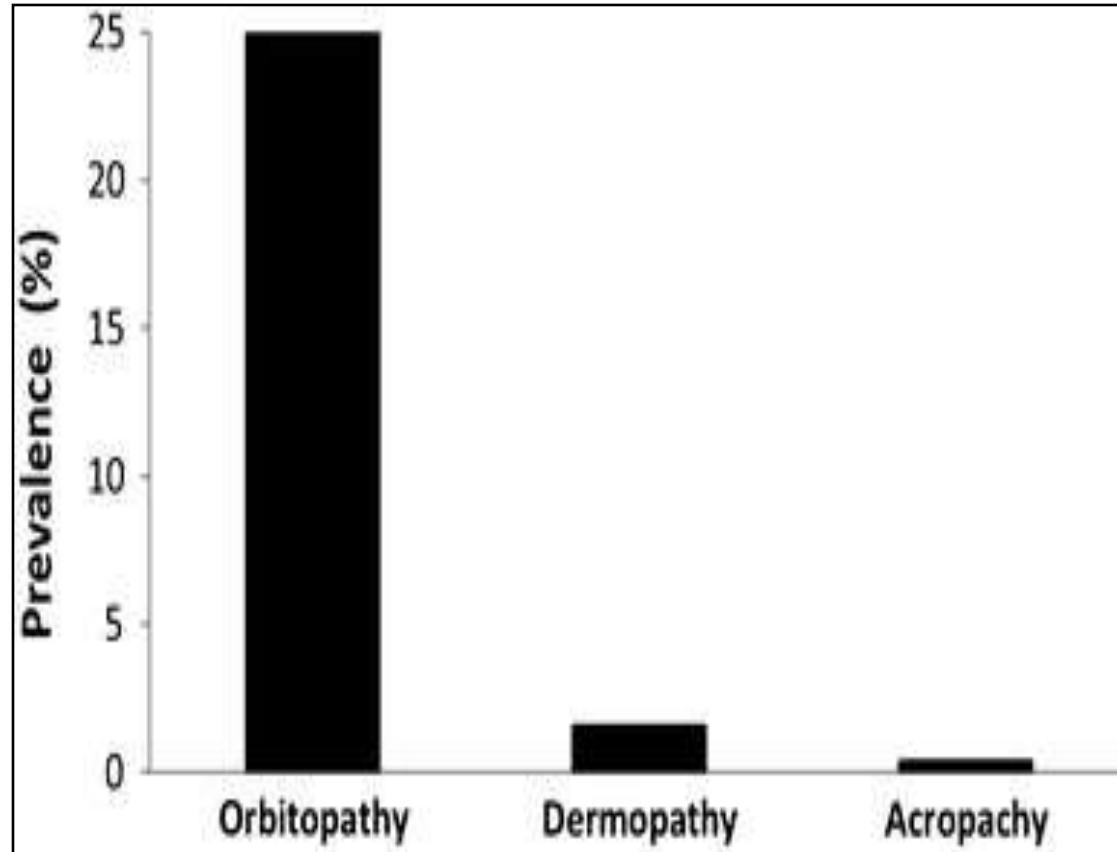
Dermopathy

20%



Acropachy

Componente autoimmune



Dermopatía tiroidea

- ✓ Poco frecuente
- ✓ Zona pretibial
- ✓ Raro en MS, pies, espalda y nariz
- ✓ Lesiones maculares o máculo -papulares, hiperpigmentadas e hiperqueratósicas
- ✓ Trauma local (factor mecánico)



Dermopatía tiroidea

- ✓ Presentación DMT sigue OG, promedio de 12-24 meses desde el diagnóstico de tirotoxicosis (varios años)
- ✓ Similitudes entre las características histológicas y patogénesis de OG y DMT: acumulación de glicosaminoglicanos y mucina
- ✓ Proliferación de fibroblastos, en DMT menos proliferación de linfocitos
- ✓ Autoinmunidad al receptor de TSH
- ✓ Autoinmunidad al receptor de IGF-1

Dermopatía tiroidea

- ✓ Retención de líquidos y expansión de tejidos conectivos
- ✓ Asintomáticos
- ✓ Prurito, dolor o ser funcionalmente importantes
- ✓ Neuropatía (atrapamiento)
- ✓ Obstrucción de microcirculación linfática y fibrosis (elefantiasis)
- ✓ Factores agravantes: obesidad, tabaquismo



Acropaquia tiroidea

- ✓ **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 dermatopatía**
- ✓ **Dolor, pérdida de la función por edema extremo**



Acropaquia tiroidea

- ✓ Rx: edema fusiforme de los tejidos blandos de los dedos y formación ósea subperióstica de los huesos de las manos y pies
- ✓ Centellograma óseo: acumulación focal en zonas afectadas
- ✓ Histología: similar a dermatopatía
- ✓ Posiblemente: activación de fibroblastos del periostio y la deposición de mucina
- ✓ No hay tratamiento específico (terapia del proceso inmune y la dermatopatía)
- ✓ Pueden remitir en forma espontánea

Oftalmopatía

- ✓ Sensación de cuerpo extraño hasta la 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

- ✓ 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:

SCORE DE ACTIVIDAD CLINICA (CAS)

- ✓ DOLOR ESPONTANEO RETROBULBAR
- DOLOR CON LOS MOVIMIENTOS OCULARES
- INYECCION CONJUNTIVAL
- ERITEMA PALPEBRAL
- EDEMA PALPEBRAL
- EDEMA CONJUNTIVAL
- INFLAMACION DE CARUNCULA

prurito
idad

SCORE DE SEVERIDAD

- CAMBIOS EN TEJIDOS BLANDOS
- EXOFTALMOS
- AFECTACION DE MUSCULOS EXTRA OCULARES
- NEUROPATIA OPTICA
- ULCERACION CORNEAL

Oftalmopatía

- ✓ Presente clínicamente en el 50% de los pacientes y en el 90% por ecografía o TAC
- ✓ En relación al hipertiroidismo : antes 20%; concurrente 40%; después 40%
- ✓ Tabaquismo: LR: 2,18 (activos)



Enfermedad de Plummer



Enfermedad de Plummer

- ✓ 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

Enfermedad de Plummer

- ✓ Consultan por la presencia del nódulo con síntomas compresivos, de aparición gradual
- ✓ Predominan las manifestaciones cardiovasculares (taquiarritmias, insuficiencia cardíaca refractaria)
- ✓ Ausencia de asociaciones autoinmunes

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

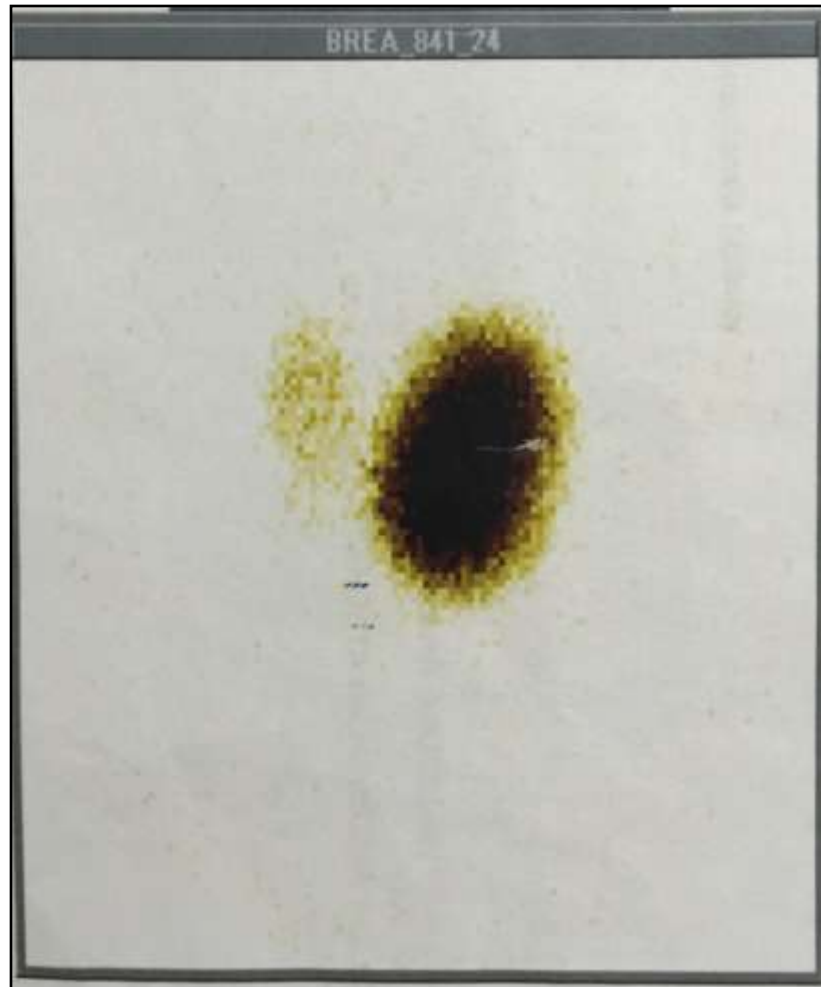
- ✓ Ecografía: nódulos sólidos y homogéneos

- ✓ PAAF: debe realizarse siempre

- ✓ Centellograma con ^{131}I : fundamental para el diagnóstico

Hipercaptación (nódulo caliente) con inhibición del resto del parénquima

Centellograma tiroideo



**Cuál es el tratamiento
de elección en estos
pacientes?**



Tratamiento con yodo radiactivo

- ✓ Es segura y eficaz
- ✓ Dosis fijas entre 20 y 30mCi
- ✓ Puntos a considerar:
 - 1) utilización previa de drogas antitiroideas (OJO aumenta el riesgo de hipotiroidismo postdosis, por mayor captación en parénquima sano previamente inhibido)
 - 2) persistencia del nódulo, en nódulos mayores de 4cm, en especial con componente quístico, que requieren control periódico

Tratamiento con yodo radiactivo

- ✓ Prevalencia de hipotiroidismo es nula o muy baja
- ✓ Ratcliffe y col (48 p); Ross y col (45 p) no observaron hipotiroidismo a los 6 meses
- ✓ Incidencia de 36% de hipotiroidismo en 23 p (años)
- ✓ Incidencia de 5% de hipotiroidismo en 126 pacientes
- ✓ Mayor frecuencia de autoinmunidad tiroidea (ATPO y ATG) en relación con la población general. Cuando se considera autoinmunidad: 18% hipotiroidismo vs 1.8% sin autoinmunidad

Tratamiento quirúrgico

- ✓ Indicación de elección ante nódulos de gran tamaño, con compresión local, cuando exista patología nodular en el lóbulo contralateral, en niños y adolescentes
- ✓ Ante la sospecha de malignidad
- ✓ Hipotiroidismo postquirúrgico en el 5 a 10% de los casos, probablemente por autoinmunidad asociada

Hipertiroidismo: diagnóstico y tratamiento

Erika Abelleira
Sección Tiroides
División Endocrinología
Hospital de Clínicas
Universidad de Buenos Aires

