

# Enfermedad tiroidea autoinmune. Estudio clínico-epidemiológico\*

Dr. Italo Marsiglia G.

## RESUMEN

*Este estudio prospectivo sobre los aspectos clínico-epidemiológicos de la enfermedad tiroidea autoinmune en una muestra venezolana de 1 000 pacientes, estableció en 9,9 % la prevalencia de enfermedad tiroidea; a su vez, la enfermedad tiroidea autoinmune fue la enfermedad tiroidea más común con una frecuencia relativa de 42 % de todos los casos de enfermedad tiroidea y una prevalencia de 4,2 %. Se observaron 42 casos de enfermedad tiroidea autoinmune: 27 de tiroiditis crónica autoinmune, 4 de tiroiditis silente y postpartum, uno de hipertiroidismo inducido por amiodarona y 11 de enfermedad de Graves. Una anciana con tiroiditis crónica autoinmune había presentado enfermedad de Graves 40 años antes, siendo esta una posibilidad evolutiva de la enfermedad tiroidea autoinmune.*

*La enfermedad tiroidea fue más frecuente en las mujeres, especialmente en las tiroiditis autoinmunes, cuya relación hembra: varón fue 9,7: 1. Las hembras que constituyeron el 55 % de los 1 000 casos, resultaron el 88 % de los casos de enfermedad tiroidea autoinmune, diferencia también encontrada entre las ancianas de ambas muestras. En los mil pacientes, una de cada 22 mujeres presentó tiroiditis crónica autoinmune, clínica o subclínica.*

*En los casos de enfermedad tiroidea autoinmune, 40 % refirió enfermedad tiroidea familiar, particularmente autoinmune, 3 casos tenían historia familiar de enfermedad autoinmune sistémica y 17 % se asoció con otra enfermedad autoinmune endocrina o sistémica. La positividad de los anticuerpos antitiroideos séricos, prueba suficiente para el diagnóstico de tiroiditis crónica autoinmune, se encontró en 89 % de nuestros casos.*

*El hipotiroidismo permanente es la secuela funcional más importante de tiroiditis crónica autoinmune,*

*especialmente en las ancianas, tal como ocurrió en 55,5 % de 27 casos, 22,2 % como hipotiroidismo clínico y 33,3 % como hipotiroidismo subclínico. En 12 casos con función tiroidea normal el promedio de la edad fue 46,75±17,06 años, en 9 con hipotiroidismo subclínico 49,00±18,97 años y en 6 con hipotiroidismo clínico 53,50±20,57 años. En la tiroiditis crónica autoinmune, la declinación progresiva de la función tiroidea relacionada con la edad, desde lo normal hasta grados crecientes de hipotiroidismo, resulta de la exposición prolongada de la tiroides a los efectos deletéreos del proceso inflamatorio.*

*Aunque los hallazgos ecosonográficos no son específicos en la enfermedad tiroidea autoinmune, pueden orientar el diagnóstico y guiar la biopsia por aspiración con aguja fina en presencia de nódulos sólidos sospechosos de malignidad. En nuestros casos de tiroiditis crónica autoinmune, las alteraciones ecosonográficas más frecuentes fueron: aumento difuso del volumen de la glándula y ecoestructura heterogénea; además, 37,5 % presentó micronódulos múltiples, no palpables, iso o hipoeoicos, que por su significativa frecuencia parecen guardar relación causal con la tiroiditis crónica autoinmune.*

## SUMMARY

*This prospective clinical-epidemiologic study about autoimmune thyroid disease, in a Venezuelan sample of 1 000 patients, established in 9.9 % the prevalence of thyroid diseases; autoimmune thyroid disease was the most common thyroid disease with a relative frequency of 42 % of all thyroid diseases cases and with prevalence of 4.2 %. Forty two cases of autoimmune thyroid disease were observed: 27 with chronic autoimmune thyroiditis, 4 with silent and postpartum thyroiditis, one with amiodarone-induced thyrotoxicosis and 11 with Graves' disease. One female initially with Graves' disease was*

\*Trabajo de Incorporación como Miembro Correspondiente Nacional Presentado en la Academia Nacional de Medicina en la sesión del 17 de mayo de 2007.

*observed after 40 years with chronic autoimmune thyroiditis, an alternative in autoimmune thyroid disease evolution.*

*In our study, all thyroid diseases were more frequent in women, especially in autoimmune thyroiditis, which female: male ratio was 9.7: 1. Females that represented 55 % of 1 000 cases were 88 % of autoimmune thyroid disease cases, and this difference was found also between elderly females of both samples. In the 1 000 patients, one of each 22 females presented clinical or subclinical chronic autoimmune thyroiditis.*

*Forty percent of autoimmune thyroid disease cases referred familiar thyroid disease, particularly autoimmune, 3 cases had family history of systemic autoimmune disease and 17 % was associated with other autoimmune endocrine or systemic disease. Antithyroid antibody confirmation is sufficient proof for diagnosis, as was observed in 89 % of our cases.*

*Permanent hypothyroidism is the most important functional consequence of chronic autoimmune thyroiditis, especially in older females, such as occurred in 55.5 % of 27 cases, 22.2 % as clinic hypothyroidism and 33.3 % as subclinical hypothyroidism. In 12 cases with normal thyroid function the mean age was  $46.75 \pm 17.06$  years, in 9 cases of subclinical hypothyroidism was  $49.00 \pm 18.97$  years and in 6 cases of clinical hypothyroidism  $53.50 \pm 20.57$  years. In chronic autoimmune thyroiditis, this progressive decline of thyroid function age-related, since normality toward increasing grades of hypothyroidism, is due to prolonged exposition of the thyroid to deleterious effects of inflammatory process.*

*Although echosonographic findings are not specific in chronic autoimmune thyroiditis, they can orient the diagnosis and the fine needle aspiration biopsy in presence of solid nodules suspicious of malignancy. In our chronic autoimmune thyroiditis casuistic, most common echosonographic alterations were diffuse increase of thyroidal volume and heterogeneous echostructure; but also, 37.5 % of cases presented multiple micronodules iso or hypoechogenic, non palpable, therefore this significant frequency suggests a causal relation with chronic autoimmune thyroiditis.*

## INTRODUCCIÓN

En las áreas geográficas no deficientes en yodo, los desórdenes autoinmunes son los más importantes protagonistas de la enfermedad tiroidea (1,2). La enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) caracteriza a un grupo de entidades clínicas bien definidas, como la tiroiditis crónica autoinmune (TCAI), la tiroiditis silente y postpartum y la enfermedad de Graves., que prevalecen en el sexo femenino. La

tiroiditis crónica autoinmune, forma más común de tiroiditis y de enfermedad autoinmune órgano-específica, es también la causa más frecuente de hipotiroidismo, particularmente en las ancianas. La tiroiditis silente y postpartum son procesos idénticos, vinculados desde el punto de vista etiopatogénico, inmunológico e histopatológico con la TCAI, considerándoseles como forma precoz e inusual de TCAI. Por su parte, la enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo (3-14).

La ETAI se origina en la compleja interacción de factores genéticos y ambientales. La importancia de los factores genéticos explica, tanto la agregación familiar, como la susceptibilidad para la enfermedad y su variabilidad étnica conferida por los antígenos de histocompatibilidad (9-11). Igualmente, la frecuencia familiar de la enfermedad autoinmune tiroidea o sistémica, puede deberse a la acción de genes comunes para estos procesos, como lo comprueba la reciente identificación del alelo responsable del riesgo para 4 fenotipos autoinmunes diferentes: diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y tiroiditis de Hashimoto (15).

Los mecanismos de la inmunidad humoral y mediada por células contribuyen a la injuria tisular en el hipotiroidismo autoinmune, mientras que los anticuerpos para el receptor de la hormona estimulante tiroidea (TSH) son responsables del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves. Después de tratados, algunos pacientes con enfermedad de Graves evolucionan hacia el hipotiroidismo debido a destrucción tisular autoinmune o a la acción de anticuerpos bloqueadores de la tiroides. También se ha descrito el desarrollo de enfermedad de Graves después de TCAI dolorosa (16). Una concepción patogénica amplia de la ETAI permite prever sus diferentes posibilidades evolutivas hacia la TCAI, la tiroiditis silente-postpartum o la enfermedad de Graves; el predominio de factores estimulantes dará origen a la enfermedad de Graves, mientras que, la prevalencia de factores bloqueadores o destructivos originará la tiroiditis crónica y el hipotiroidismo autoinmunes (9-11).

La elevada prevalencia de la ETAI en la población puede inferirse de los estudios que estiman en aproximadamente 10 % la positividad de los anticuerpos antitiroideos séricos y, de la comprobada relación entre infiltrado linfocítico tiroideo y positividad de los anticuerpos antitiroideos; esta inferencia hace posible la consideración de los casos

seropositivos como portadores de enfermedad tiroidea autoinmune no sintomática (9-12).

En un intento por determinar la frecuencia de las tiroiditis autoinmunes en mil pacientes estudiados en Caracas, establecimos para el sexo femenino una prevalencia de 1,3 % para la TCAI y 0,2 % para la tiroiditis silente (indolora). Ese estudio (17) fue presentado en Barquisimeto en 1988 en el curso de actualización sobre Autoinmunidad y Medicina Interna del V Congreso Venezolano de Medicina Interna. En 2003, en el libro Envejecimiento y Enfermedad Tiroidea, presentado en la Academia Nacional de Medicina en mayo de 2004, señalamos la importancia de la enfermedad tiroidea autoinmune y del hipotiroidismo en la población anciana (12). En 2005, en las Jornadas Científicas de Endocrinología 2005 del *American College of Physicians* y la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, revisamos la relación y asociación de la enfermedad tiroidea autoinmune con otras enfermedades autoinmunes endocrinas y sistémicas (14) y, en 2006, en la XIII Reunión Anual del *American College of Physicians*, Capítulo Venezolano, en la Actualización Terapéutica en Medicina Interna 2006, cubrimos los aspectos relacionados con las tiroiditis y, especialmente, de sus variantes autoinmunes (2).

## MÉTODOS

En el presente estudio se analizan las características clínico-epidemiológicas de la ETAI en una muestra de mil pacientes, vistos por primera vez por un médico internista en los últimos años, procedentes en su mayoría del Área Metropolitana de Caracas. A todos estos pacientes se les realizó examen médico integral, perfil de laboratorio, electrocardiograma y Rx de tórax. Buena parte de los pacientes con los hallazgos propios de la enfermedad tiroidea fueron estudiados mediante pruebas de función tiroidea (T3, T4 y TSH), anticuerpos antitiroideos (AAT) antitiroperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg) y ecosonograma tiroideo, complementándose en casos seleccionados con estudios isotópicos tiroideos y biopsia tiroidea por aspiración con aguja fina. Este estudio permitió determinar la frecuencia de la enfermedad tiroidea en nuestro medio, en particular de la ETAI y hace posible la detección temprana de muchos casos de tiroiditis crónica autoinmune subclínica.

A esta muestra nos referiremos en el futuro en este trabajo, como “los mil pacientes”.

En el estudio estadístico las variables numéricas se resumieron con medias aritméticas y desviaciones estándar y se compararon con la prueba de Student y las variables categóricas se compararon con la prueba de Chi cuadrado o la prueba de probabilidad exacta de Fischer. El nivel de significación adoptado fue el de 0,05.

## RESULTADOS

### I. Estudio epidemiológico de la enfermedad tiroidea autoinmune

De los mil pacientes, 554 son hembras (55,40 %) y 446 varones (44,60 %). La mayor frecuencia de pacientes se encontró entre la 4ª y 7ª décadas de la vida, con rango de 12 a 96 años. El 21,1 % correspondió a personas de 65 o más años: 123 hembras (58,3 %) y 88 varones.

En el Cuadro 1 se presentan las distribuciones por edad y sexo, relación hembra : varón y la prevalencia para cada una de las enfermedades tiroideas que describimos a continuación.

#### 1. Enfermedad tiroidea

En 99 de los mil pacientes (9,9 %) se encontró alguna alteración, menor o mayor de la glándula tiroidea en la palpación o en la ecosonografía, o positividad de los anticuerpos antitiroideos, manifestaciones clínicas o hallazgos de laboratorio atribuibles a disfunción tiroidea, o en algún caso, modificaciones en las pruebas isotópicas o en la citología tiroidea obtenida mediante biopsia por aspiración con aguja fina.

La enfermedad tiroidea, particularmente, la autoinmune, fue más frecuente en las hembras (ver Cuadro 1). Resultaron afectadas 83 hembras para alcanzar una relación hembra: varón de 5,2 a 1. El rango de edad varió de 15 a 86 años, clase modal 4ª década, y en 24 casos de enfermedad tiroidea, la edad fue igual o mayor a 65 años, de los cuales 19 son hembras. El promedio por edad se presenta en el Cuadro 1.

#### 2. Tiroiditis autoinmunes

Las tiroiditis autoinmunes (TAI) afectaron a 32 casos, con una frecuencia relativa de 32,32 % de todos los casos de enfermedad tiroidea y 3,2 % su prevalencia en los mil pacientes. La tiroiditis crónica

ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

Cuadro 1

Distribución por edad y sexo, relación hembra : varón y prevalencia de las enfermedades tiroideas en mil pacientes

Nº casos		Edad		Relación		Prev. %
H+V	H	V	X±1DS	H:V		
		H+V		H	V	
Muestra						
1 000	554	446	47,54±18,62	47,92±18,93	47,07±18,22	1,2:1
Enfermedad tiroidea						
99	83	16	51,48±17,60	50,25±17,16	57,88±19,17	5,2:1 9,9
Tiroiditis autoinmune						
32	29	3	47,13±17,65	46,07±18,12	57,33±07,64	9,7:1 3,2
Enfermedad de Graves						
11	9	2	44,70±14,04	43,38±13,38	50,00±21,21	4,5:1 1,1
Edad de inicio			40,18±12,20	39,00±09,07	45,50±27,58	
Enfermedad tiroidea autoinmune						
42	37	5	46,55±16,73	45,49±17,07	54,40±12,56	7,4:1 4,2

autoinmune, con 27 casos, tuvo prevalencia de 2,7 %, y las tiroiditis silente y postpartum, con 2 casos respectivamente, prevalencia de 0,4 %. Adicionalmente, un caso de hipertiroidismo prolongado inducido por amiodarona, presentó marcados antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune. En la muestra estudiada hubo un caso de TCAI por cada 22 mujeres.

En comparación con las demás enfermedades tiroideas, la prevalencia de TAI en el sexo femenino resultó la más elevada; efectivamente, 29 de 32 casos, eran mujeres. La mayor frecuencia de la TAI se observó entre los 30 y los 49 años (51,00 %) con rango de 17 a 86 años y diferencia entre los sexos de 11,16 años. Cinco pacientes (15,63 %) tenían 65 o más años, todas del sexo femenino.

Al analizar los subgrupos que integran las TAI, los 27 casos de TCAI tuvieron edad promedio de 49,00±17,95 años y 5 casos, todas hembras, tenían 65 o más años, demostrando la alta prevalencia de la enfermedad en las ancianas. Sin embargo, hay que mencionar que en muchos casos las manifestaciones de tiroiditis autoinmune (bocio, hipotiroidismo) estuvieron presentes varios años antes de nuestra primera consulta, pues en buena parte de los casos la enfermedad sigue un curso prolongado no sintomático, sólo es puesto en evidencia por la positividad de los anticuerpos antitiroideos.

En contraste, 2 casos de tiroiditis silente y 2 casos de tiroiditis postpartum se observaron en mujeres jóvenes, con edad promedio 31,50±4,51 años.

**3. Enfermedad de Graves**

La enfermedad de Graves afectó a 11 casos, cifra equivalente al 11,11 % de los 99 casos de enfermedad tiroidea y a una prevalencia en los mil pacientes de 1,1 %. La frecuencia más elevada también se observó en el sexo femenino.

Para el momento de nuestra 1ª consulta el promedio de edad de los 11 casos fue el presentado en el Cuadro 1. Sin embargo, hay que señalar que 6 de los 11 casos nos consultaron por primera vez entre 2 y 40 años después del episodio inicial de la enfermedad de Graves, lo que reduce substancialmente los promedios de edad anteriores. Efectivamente, 9 casos un 81,82 %, tenían entre 20 y 49 años, obteniéndose para los 11 casos los promedios de edad que se presentan en el Cuadro 1. Sólo un varón tenía 65 años.

Por tanto, en la enfermedad de Graves el promedio de edad para el momento de inició de la enfermedad fue significativamente menor que el observado en la primera consulta de los pacientes con TCAI.

**4. Enfermedad tiroidea autoinmune**

La enfermedad tiroidea autoinmune de esta muestra, abarca los 42 casos de tiroiditis autoinmunes y enfermedad de Graves, que determinan una frecuencia relativa de 42,42 % de todos los casos de enfermedad tiroidea estudiados y una prevalencia de 4,2 % en los mil pacientes.

Al igual que en el grupo con enfermedad tiroidea, la ETAI fue más frecuente en el sexo femenino, especialmente en el subgrupo de las tiroiditis

autoinmunes. Efectivamente, a pesar de que el sexo femenino representó el 55,4 % de los mil pacientes, resultó el 88,1 % en los casos de ETAI. Esta diferencia también fue encontrada entre las ancianas de ambas muestras; 5 de 6 casos de ETAI (83,33 %) de 65 o más años correspondieron al sexo femenino, confirmando la alta prevalencia de la enfermedad en las ancianas.

La mayor frecuencia se observó entre los 30 y los 49 años (50,00 %) con promedio de  $45,33 \pm 16,77$  años y diferencia entre los sexos:  $44,35 \pm 16,82$  años para las hembras y  $52,60 \pm 16,16$  años para los varones.

Una paciente que había presentado enfermedad de Graves Basedow 40 años antes, fue vista a los 86 con mixedema por TCAI, siendo esta una posibilidad evolutiva de la enfermedad tiroidea autoinmune.

## II. ESTUDIO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

### 1. Enfermedad tiroidea familiar en la enfermedad tiroidea autoinmune.

Tiroiditis autoinmunes. De los 32 casos de tiroiditis autoinmunes trece (10 casos de TCAI, 2 de tiroiditis silente y 1 de hipertiroidismo prolongado inducido por amiodarona), o 40,63 %, presentaron antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, más comúnmente la madre o la hija y, referida como bocio, hiper o hipotiroidismo, tiroiditis crónica, cáncer papilar de la tiroides o simplemente como enfermedad tiroidea.

Enfermedad de Graves. Cuatro de 11 casos de enfermedad de Graves también refirieron antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, bocio, tiroiditis crónica o enfermedad de Graves, como se pudo comprobar en dos casos coincidentes de hipertiroidismo en la madre y en la hija.

Por tanto, 17 de 42 casos de enfermedad tiroidea autoinmune, o 40,48 %, refirieron antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. Ese antecedente se encontró sólo en 4 ó 12,12 % de 33 controles procedentes de la misma muestra con otras enfermedades tiroideas (21 casos de bocio difuso eutiroideo, 10 casos de bocio multinodular eutiroideo comprobado por ecosonografía y 2 casos de tiroiditis subaguda). La prueba de Chi cuadrado le confiere significación estadística a las diferencias observadas ( $P= 0,01$ ).

### 2. Enfermedad autoinmune sistémica familiar en

### la enfermedad tiroidea autoinmune

Tres casos de TCAI refirieron antecedentes familiares de enfermedad autoinmune sistémica: poliartritis o artritis reumatoide en 2 casos y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en otro.

### 3. Enfermedad autoinmune endocrina o sistémica en la enfermedad tiroidea autoinmune

Dos casos de TCAI refirieron antecedentes personales de enfermedad autoinmune sistémica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, en un caso y, esclerosis sistémica (esclerodermia) en otro. Por su parte, en 4 casos de enfermedad de Graves, la asociación ocurrió con diabetes mellitus tipo 1 en 2 casos, enfermedad celíaca en 1 caso y fenómeno de Raynaud en un caso. Otra paciente con TCAI había presentado enfermedad de Graves 40 años antes. Por tanto, en 7 de 42 casos, la enfermedad tiroidea autoinmune se asoció con otra enfermedad autoinmune, mientras que ese antecedente se encontró sólo en 2 casos de bocio difuso eutiroideo (un caso de cirrosis biliar primaria y otro de lupus eritematoso sistémico) que eran parte de un grupo de 33 controles procedentes de la misma muestra con otras enfermedades tiroideas (21 casos de bocio difuso eutiroideo, 10 casos de bocio multinodular eutiroideo comprobado por ecosonografía y 2 casos de tiroiditis subaguda). Sin embargo, aunque esta asociación parece tener importancia clínica, no tuvo significación estadística ( $P= 0,28$  prueba de Chi cuadrado).

### 4. Características clínico-patológicas de la enfermedad tiroidea autoinmune

#### A. Tiroiditis silente y postpartum e hipertiroidismo inducido por amiodarona

En los 5 casos, la glándula tiroides resultó palpable con crecimiento ligero a moderado acompañado por incremento de la consistencia.

El ecosonograma tiroideo en todos los casos mostró aumento moderado y difuso del volumen tiroideo y, en 4, ecoestructura glandular heterogénea.

Los anticuerpos anti-TPO séricos sólo resultaron positivos en 2 de los 5 casos, uno con tiroiditis postpartum y otro con tiroiditis silente, presentando valores de 1: 1 600.

La función tiroidea estuvo afectada en los 5 casos. Los 4 casos de tiroiditis silente y postpartum presentaron la típica tiroiditis bifásica (Figura 1), en la que una fase de tirotoxicosis destructiva va seguida por otra de hipotiroidismo y posterior recuperación. Una paciente con hipotiroidismo

## ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

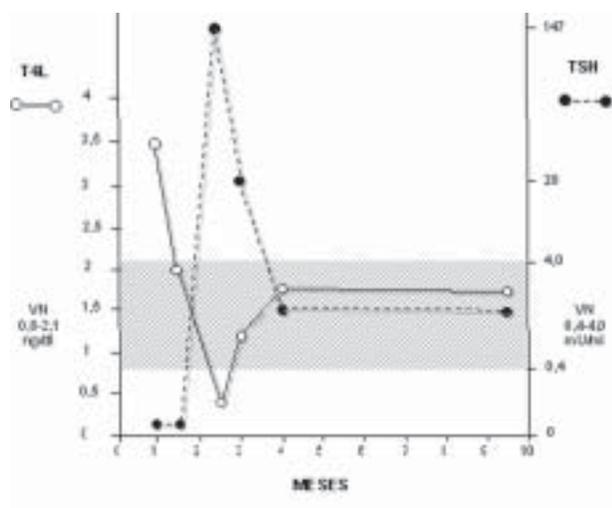


Figura 1. Evolución espontánea de tiroiditis bifásica, en mujer de 29 años con tiroiditis silente.

transitorio por tiroiditis postpartum, requirió tratamiento con l-tiroxina por espacio de un año, restableciéndose posteriormente la función tiroidea. El otro caso de tiroiditis postpartum, en una paciente con enfermedad mitral, quedó con hipotiroidismo permanente, presentando episodios de insuficiencia cardíaca aguda durante la fase tirotóxica del proceso y al incrementar durante la fase de hipotiroidismo la dosis de l-T4 por encima de los 100 µg/d.

Un varón con cardiomiopatía dilatada, fibrilación auricular y marcados antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune, presentó hipertiroidismo prolongado inducido por amiodarona que ha persistido luego de la omisión de la droga.

### B. Tiroiditis crónica autoinmune o enfermedad de Hashimoto

Las características más sobresalientes de 27 casos

Cuadro 2

Características clínico-patológicas de la tiroiditis crónica autoinmune en 27 casos

Examen	Nº casos	%
<b>Palpación tiroidea</b>		
Aumento de consistencia	22	81,5
Aumento difuso del volumen	18	66,7
Nódulo solitario	2	7,4
Palpable no agrandada	3	11,1
No palpable	5	18,5
<b>Ecosonograma tiroideo</b>		
Aumento del volumen	14	87,5
Ecoestructura heterogénea	12	75,0
Aumento difuso del volumen	8	50,0
Nódulos múltiples iso o hipoecoicos	6	37,5
Nódulo hipoecoico solitario	2	12,5
Extensión intratorácica	1	6,3
<b>Anticuerpos anti-TPO *</b>		
Positividad	24	88,9
1: 1.600-26.500	11	40,7
<b>Función tiroidea</b>		
Normal	12	44,4
Hipotiroidismo subclínico	9	33,3
Hipotiroidismo clínico	6	22,2
<b>Tratamiento l-tiroxina</b>		
50-200 µg/d	20	74,1

\*3 casos negativos: biopsia diagnóstica de TCAI en 1 caso, ecoestructura heterogénea, hipotiroidismo clínico o subclínico y antecedentes familiares de enfermedad tiroidea en 2 casos.

de TCAI se muestran en el Cuadro 2. Salvo dos pacientes que presentaron aumento significativo del volumen tiroideo, la palpación tiroidea en 16 casos reveló bocio de grado ligero a moderado, cuya consistencia estuvo aumentada en 22 casos. En un caso también se apreció nódulo de 2 cm de diámetro, que fue referido para biopsia por aspiración con aguja fina. Otro caso presentó nódulo de 2 cm sobre glándula no agrandada, la biopsia del nódulo hipoeicoico e hipocaptante fue informada como adenoma folicular y tiroiditis crónica. En los casos con evolución prolongada, la glándula, o no estuvo significativamente aumentada de volumen o no resultó palpable.

En 16 casos de TCAI (y en 5 de las tiroiditis correlacionadas) se realizó ecosonograma tiroideo (Figura 2 a Figura 6). Cinco que habían presentado bocio difuso a la palpación fueron reconfirmados en el ecosonograma, 2 informados como glándula solamente palpable también mostraron crecimiento difuso de la tiroides en la ecosonografía. En 6 casos diagnosticados como bocio difuso por la palpación, la ecosonografía reveló bocio multinodular, con nódulos generalmente pequeños, iso o hipoeicoicos, que evidentemente no eran palpables. De dos casos con diagnóstico ecosonográfico de nódulo sólido, sólo uno había sido apreciado clínicamente. Por último, un caso con glándula no palpable presentó en el ecosonograma incremento del volumen tiroideo con extensión intratorácica. En 2/3 de los casos se informó ecoestructura glandular heterogénea.

Salvo en 3 casos, la investigación de anticuerpos antitiroideos séricos resultó positiva. En un caso

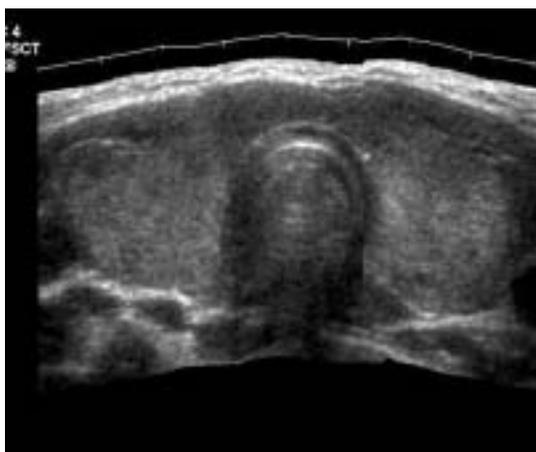


Figura 2. Ecosonograma muestra aumento del volumen tiroideo y ecogenicidad heterogénea en tiroiditis crónica autoinmune (Cortesía Dr. Leandro Fernández).

seronegativo, el diagnóstico de TCAI fue confirmado con la biopsia de nódulo tiroideo que también mostró adenoma folicular y, los dos casos restantes

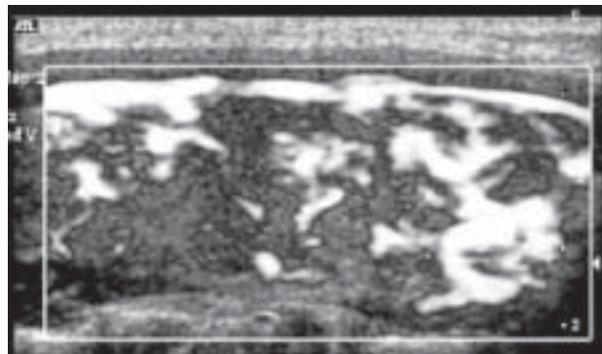


Figura 3. Componente vascular del mismo caso anterior. (Cortesía Dr. Leandro Fernández).

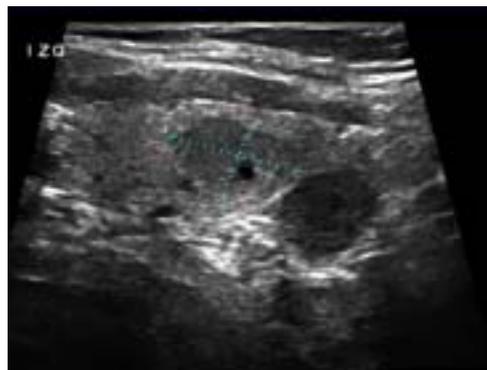


Figura 4. Tiroiditis crónica autoinmune mostrando 2 nódulos sólidos, uno isoecoico a la izquierda con pequeña zona de licuefacción y, otro hipoeicoico a la derecha (flechas). (Cortesía Dr. Leandro Fernández).

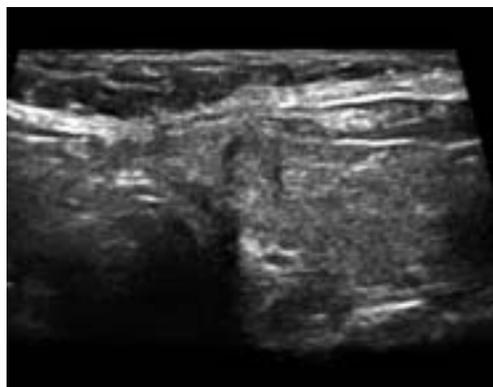


Figura 5. Microcarcinoma papilar de la tiroides, diámetro 4 mm (flecha), diagnosticado por biopsia por aspiración con aguja fina. (Cortesía Dr. Leandro Fernández).

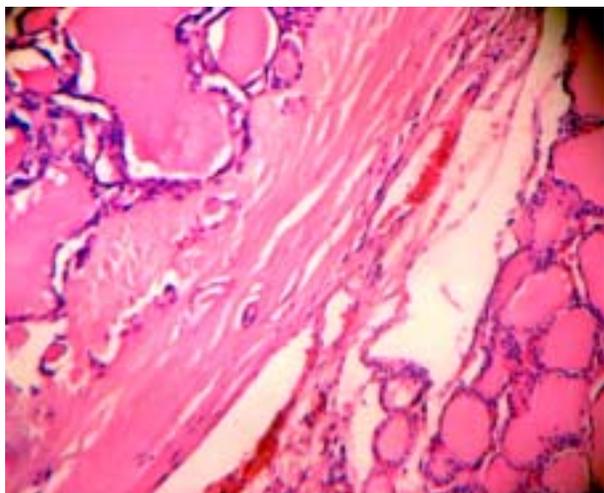


Figura 6. Microcarcinoma papilar de la tiroides (izquierda), cápsula fibrosa (centro y parénquima tiroideo (derecha). (Cortesía del Dr. José Ángel Suárez).

presentaron aumento del volumen tiroideo, ecoestructura glandular heterogénea e hipotiroidismo clínico o subclínico asociados a antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

Aunque el rango de edad de los pacientes con función tiroidea normal o patológica fue muy amplio, 17 a 78 años en los eutiroideos, 22 a 83 años en el hipotiroidismo subclínico (TSH elevada y hormonas tiroideas séricas normales) y 33 a 86 años en el hipotiroidismo clínico (TSH sérica elevada y hormonas tiroideas séricas bajas), el promedio de edad fue mayor en los casos de hipotiroidismo, especialmente en el hipotiroidismo clínico. En 12 casos con función tiroidea normal el promedio de la edad fue  $46,75 \pm 17,06$  años, en 9 con hipotiroidismo subclínico  $49,00 \pm 18,97$  años y en 6 con hipotiroidismo clínico  $53,50 \pm 20,57$  años. Estos hallazgos comprueban una vez más la larga evolución de la TCAI que incrementa la prevalencia de hipotiroidismo en la población anciana.

El tratamiento con levo-tiroxina sódica fue efectivo, tanto para suprimir las manifestaciones de hipotiroidismo, como para disminuir el tamaño de la glándula, particularmente en las pacientes más jóvenes.

### C. Enfermedad de Graves Basedow.

En los 6 casos de enfermedad de Graves que pudimos observar desde el comienzo del proceso, se apreció aumento del volumen tiroideo ligero a moderado e incremento de la vascularización de la

glándula, manifestado como soplo y frémito sistólicos. En ese mismo grupo 4 presentaron los cambios oculares típicos.

La función tiroidea reveló en todos los casos supresión de los niveles séricos de TSH con elevación de la T3 y T4 séricas.

Todos los casos estudiados por métodos isotópicos presentaron captación tiroidea de  $I^{131}$  elevada e incremento difuso del volumen glandular con hipercaptación del trazador en el cintilograma.

Los anticuerpos anti-TPO estuvieron elevados moderadamente en 3 de 6 casos y, en 2 casos estudiados recientemente, se comprobó la presencia del anticuerpo sérico para el receptor de TSH (anticuerpo RTSH).

El tratamiento con  $I^{131}$  utilizado en 5 casos, permitió la remisión del hipertiroidismo, aunque todos a más largo plazo, desarrollaron hipotiroidismo permanente. El tratamiento con tapazol (metimazol) durante 6 o más meses, suprimió las manifestaciones

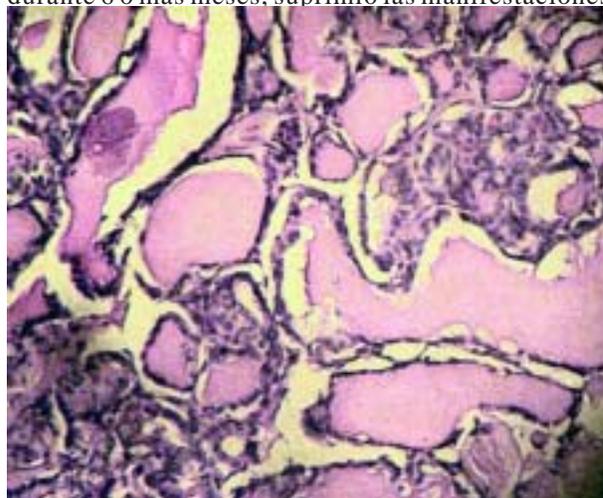


Figura 7. Mismo caso anterior. Microcarcinoma papilar de la tiroides, mayor aumento. (Cortesía del Dr. José Ángel Suárez).

de hipertiroidismo en 6 casos, aunque su omisión se acompañó de recurrencia de la enfermedad en la mitad de los casos.

### DISCUSIÓN

En las áreas geográficas no deficientes en yodo, la enfermedad tiroidea autoinmune es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea (1). Desde la descripción original de Hashimoto (18), la TCAI ha

sido objeto de numerosos estudios, que permiten considerarla como la tiroiditis y la enfermedad autoinmune órgano-específica más frecuente, que afecta a un sector importante de la población, constituyendo actualmente y a escala mundial un significativo problema de salud pública. La lenta progresión del proceso destructivo del epitelio tiroideo es también la causa más común de hipotiroidismo primario, que tiene su mayor relevancia en las ancianas (2,11,12).

En diferentes poblaciones, los estudios de anticuerpos antitiroideos, anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobulina y de TSH y hormonas tiroideas séricas (1,19,20), demuestran la significativa prevalencia en la comunidad de la TCAI no sintomática y del hipotiroidismo subclínico, en estrecha correlación con el hallazgo en biopsias o necropsias de tiroiditis focal o tiroiditis linfocítica crónica. De hecho, los exámenes postmortem han demostrado que los anticuerpos anti-TPO en personas sin evidencia clínica de enfermedad tiroidea, indican la presencia de infiltrado linfocítico en la tiroides (10,11). Se estima que en la población general, los anticuerpos anti-TPO se encuentran en el 10 % de las mujeres y en el 5,3 % de los hombres (10,11).

El estudio Whickham (1), realizado en Inglaterra, ha demostrado que a los 20 años de seguimiento de una población inicialmente sin evidencia de enfermedad tiroidea, los AAT resultaron positivos en 17 % de las mujeres y en 7 % de los hombres, y este porcentaje fue más elevado en las mujeres que para ese momento se encontraban entre los 55 y los 65 años.

En el estudio de Colorado (19), sobre prevalencia de disfunción tiroidea en EE.UU, realizado en una población de 25 862 personas, la frecuencia de TSH sérica elevada o baja fue, respectivamente, 9,5 % y 2,2 %.

En el estudio NHANES III (20), sobre 16 533 personas de 12 o más años, representativas de la población de EE.UU y sin antecedentes conocidos de enfermedad tiroidea, el hipotiroidismo fue encontrado en 4,6 % de la población, 0,3 % como forma clínica y 4,3 % como subclínica. Los anticuerpos anti-TPO y anti-Tg fueron positivos en el 11,3 % y 10,4 %, respectivamente, resultando los niveles de anticuerpos, al igual que los valores de TSH, más elevados en el sexo femenino y en los grupos de mayor edad.

Obviamente, la mayor proporción de casos con positividad de AAT o de pruebas funcionales

tiroideas indicativas de hipotiroidismo corresponderán a TCAI, en su mayor parte no sintomática (2).

Por eso, cuando se incluyen los casos subclínicos, la TCAI resulta una enfermedad muy común, estimándose que en la población general ocurre en una de cada 10 a 30 mujeres (11).

En relación con la información suministrada por el servicio de Internet PIER (*Physicians Information and Education Resource*) del *American College of Physicians* (21), la prevalencia del hipotiroidismo clínico en la población general es 1 % a 2 % en las hembras y 0,1 % en los varones y, la prevalencia del hipotiroidismo subclínico 4 % a 10 % y tan elevada como 18 % en los ancianos. Dada la frecuencia significativa de la enfermedad tiroidea en la población, la *American Thyroid Association* recomienda evaluar la función tiroidea en todos los adultos a partir de los 35 años y posteriormente cada 5 años. Esta evaluación debe hacerse más frecuentemente en los individuos con riesgo elevado (ancianos, en posparto, posradiaciones, síndrome de Down) o con síntomas sugestivos de disfunción tiroidea (22).

En nuestro medio, y en particular en el área de Caracas, el déficit de yodo como causa de enfermedad tiroidea parece ser un problema superado.

En la base de datos de LIVECS (Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud) y LILACS (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud) están indizados algunos trabajos venezolanos relacionados con la TCAI. En 1988, Marsiglia I, Marsiglia IE y Leamus AL (17), en una muestra de mil pacientes vistos en Caracas, encontraron que la prevalencia en las hembras con enfermedad de Hashimoto fue 1,3 % y la prevalencia de la forma esporádica de tiroiditis indolora (silente) 0,2 %. Posteriormente, Russo S, en 1989 (23), describió alteraciones miopáticas en la mitad de 10 casos de tiroiditis linfocítica crónica con función tiroidea normal. Lezama y col. (24), en 1999, en un estudio de 325 pacientes con enfermedad tiroidea encontraron que, el diagnóstico de TCAI basado en la positividad de los anticuerpos antitiroideos microsomaes tiene una sensibilidad de 62 % y una especificidad de 96,7 %. Serrano y col. (25) informaron la elevada frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune y disfunción tiroidea, en 25 pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados con radioterapia y quimioterapia.

En el presente estudio se estableció una prevalencia de 9,9 % de enfermedad tiroidea con

prevalencias específicas por tipo presentada en el Cuadro 1.

Tal como se ha informado en la literatura médica (1-14), todas las enfermedades tiroideas en nuestro estudio fueron más frecuentes en el sexo femenino, especialmente en el subgrupo de las tiroiditis autoinmunes (TAI), que mostró una relación hembra: varón 9,7: 1. Efectivamente, las hembras que constituyeron el 55,4 % de los mil pacientes, resultaron el 88,1 % de los casos de ETAI, diferencia también encontrada entre las ancianas de ambas muestras.

En los mil pacientes se registró menor número de varones y no hubo diferencia estadística entre su edad promedio y la de las hembras. En las tiroiditis autoinmunes parecería que la enfermedad podría expresarse más tardíamente en el varón, pues su edad promedio fue 11,26 años mayor que la de las hembras. Sin embargo, el promedio de edad en los varones está basado en sólo 3 casos.

En 27 casos de TCAI la edad promedio fue  $49,00 \pm 17,95$  años, encontrándose el 45,24 % de los casos entre los 30 y los 49 años. En la enfermedad de Graves el promedio de edad fue significativamente menor.

Las evidencias aportadas por los estudios histopatológicos e inmunológicos, hoy permiten considerar a la tiroiditis silente y a la tiroiditis postpartum, como enfermedades autoinmunes idénticas, que de forma similar a la tiroiditis subaguda viral, presentan un patrón bifásico de disfunción tiroidea, en el cual, la tirotoxicosis transitoria es seguida de hipotiroidismo pasajero (2,8,11).

Aunque la infiltración linfocítica focal o difusa y la fibrosis pueden ser menos prominentes en la tiroiditis silente, su patrón histopatológico es similar al de la TCAI, siendo ésta, la razón fundamental para considerarla como enfermedad autoinmune (8, 11).

Además de este patrón histopatológico común, otras características permiten considerar a la tiroiditis silente como variante precoz e inusual de la tiroiditis crónica autoinmune, con un factor desencadenante desconocido que inicia o exacerba el proceso destructivo en la tiroiditis autoinmune ligera o asintomática (8,11). Y entre esas características, las siguientes son de considerar: 1. El seguimiento prolongado de la tiroiditis silente, demuestra en más de la mitad de los casos, la persistencia o el desarrollo de hipotiroidismo, bocio

o positividad para los anticuerpos antitiroideos; 2. En la tiroiditis silente también es frecuente la historia personal o familiar de enfermedad tiroidea autoinmune; 3. Es común la asociación del haplotipo HLA-DR3 con la tiroiditis silente, de los haplotipos DR3 y DR5 con la tiroiditis postpartum, y de los haplotipos DR3, DR5 y DR8 con la TCAI; y 4. El fenotipo de las células T intratiroideas es similar en ambas tiroiditis, silente y crónica autoinmune (8). Añadiremos que, como hemos comprobado en algún caso, el patrón bifásico de la tiroiditis silente puede ocurrir como una alternativa evolutiva de la TCAI (2,11); y aunque nuestros casos de tiroiditis silente y postpartum, han sido transitorios, en el futuro, el seguimiento prolongado de estas pacientes podría mostrar otras características propias de la TCAI.

Varios estudios informan de la asociación de enfermedad tiroidea autoinmune con otras enfermedades autoinmunes endocrinas o sistémicas o con otros procesos sistémicos (2,8,10-12,14,25-49), que explican la agregación familiar de la enfermedad y la susceptibilidad genética determinada por los antígenos de histocompatibilidad (HLA). No se habían encontrado genes específicos que pudieran asociar a las diferentes enfermedades autoinmunes, antes que Criswell y col. (15), en 2005, encontraran al alelo responsable del riesgo para 4 fenotipos autoinmunes diferentes: diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y tiroiditis de Hashimoto.

En la ETAI, nuestros hallazgos confirman la mayor prevalencia de enfermedad tiroidea familiar, especialmente autoinmune y, también, la mayor coincidencia con otra enfermedad autoinmune. Efectivamente, 41 % de los casos de ETAI refirieron enfermedad tiroidea familiar, particularmente autoinmune, 3 casos presentaron historia familiar de enfermedad autoinmune sistémica y 17 %, asociación con otra enfermedad autoinmune endocrina o sistémica.

La herramienta básica, para el estudio de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, sigue siendo la historia clínica con el examen cuidadoso de la tiroides, que debe complementarse con pruebas funcionales tiroideas, investigación de anticuerpos antitiroideos séricos y ecosonograma de la tiroides.

Las manifestaciones más significativas de la TCAI guardaron relación con las alteraciones de la tiroides en el examen físico y el ecosonograma, con la positividad de los anticuerpos antitiroideos séricos y con la disfunción tiroidea. En nuestros casos y,

particularmente, al comienzo de la TCAI, fue frecuente el hallazgo de bocio difuso (66,7 %) y firme (81,5 %), ocasionalmente nodular, mientras que en algunos pacientes con evolución prolongada la glándula no resultó palpable, posiblemente, a consecuencia de la fibrosis y la atrofia tiroidea.

Por tanto, en la TCAI es muy común el hallazgo clínico de bocio difuso que, como tal pudo verse en el ecosonograma (87,5 %), con ecoestructura heterogénea (75 %), aunque con alguna frecuencia la glándula presentó uno o más nódulos o micronódulos no palpables, iso o hipoecoicos, sólo detectables con la ecosonografía. Observamos múltiples micronódulos en el 37,5 % de los casos, en pacientes no procedentes de áreas endémicas de deficiencia de yodo y sin evidencias de otros procesos tiroideos, sugiriéndonos su posible relación causal con la tiroiditis crónica autoinmune. Efectivamente, aunque ese hallazgo ha sido poco referido en la literatura a nuestro alcance, se conoce que en la TCAI el examen histopatológico puede mostrar nódulos inflamatorios (50). Por otra parte, Jennings (51) ha informado la presencia frecuente de nódulos múltiples y pequeños en el ecosonograma de la TCAI, destacando también que nódulos de mayor tamaño obligan a descartar linfoma o cáncer tiroideo y, su multiplicidad, a diferenciarlos del bocio multinodular endémico o esporádico.

Como alteración funcional, en nuestros casos, la tiroiditis bifásica resultó la tarjeta de presentación de la tiroiditis silente y postpartum. En relación con la tirotoxicosis inducida por amiodarona, se describen dos tipos diferentes: (52,53) la tipo I es un verdadero hipertiroidismo, en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente, que requieren para su control de la ablación tiroidea y, la tipo 2, es una forma de tiroiditis destructiva en pacientes sin antecedentes de enfermedad tiroidea, que tal como ocurre en la tiroiditis subaguda, responde al tratamiento con corticoesteroides. En nuestro caso, los marcados antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune, bajo la forma de hipertiroidismo o de tiroiditis silente y, la persistencia de disfunción tiroidea, sugieren el diagnóstico de tirotoxicosis inducida por amiodarona tipo I.

La secuela funcional más importante de la TCAI fue el hipotiroidismo permanente, observado en 55,5 % de los casos: 22,2 % bajo la forma de hipotiroidismo clínico y 33,3 % como hipotiroidismo subclínico; y al igual que en otros estudios (2,10-12,14), el hipotiroidismo fue muy frecuente en las

ancianas. También pudimos demostrar que a partir del estado de eutiroidismo, los promedios de edad de los pacientes con TCAI se incrementaron progresivamente al alcanzar, primero, el estado de hipotiroidismo subclínico y, posteriormente, el de hipotiroidismo clínico. Esta observación tiene su correlación fisiopatológica en el efecto deletéreo sobre el epitelio tiroideo ejercido a lo largo del tiempo por el proceso inflamatorio, que explica la mayor prevalencia del hipotiroidismo en la población anciana.

Vale mencionar que, además de su formal indicación en la terapia de reemplazo de los pacientes con hipotiroidismo, la levotiroxina también se prescribe para disminuir el tamaño de la tiroides, como se ha demostrado en niños y adolescentes con TCAI (54).

En la tiroiditis bifásica, la baja captación tiroidea de I-<sup>131</sup> es un hallazgo significativo en la fase de tirotoxicosis (2), así como la captación elevada (y el incremento de la vascularización de la glándula en el eco Doppler tiroideo) acompaña a la enfermedad de Graves. El cintilograma tiroideo adquiere relevancia en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Graves, que presenta hipercaptación tiroidea difusa y el adenoma tóxico o nódulo autónomo que se manifiesta como nódulo hipercaptador o “caliente” y, aunque sin valor absoluto, el hallazgo en la ETAI de nódulo no captador o “nódulo frío” obliga a descartar cáncer de la tiroides.

Hoy sabemos que la enfermedad de Graves se origina en la actividad del anticuerpo para el receptor de TSH, como puede comprobarse con los nuevos procedimientos de laboratorio (11). La forma clásica de la enfermedad asocia al bocio difuso acompañado de soplo y frémito con otras manifestaciones de hiperfunción tiroidea, como las cardiovasculares y con la presencia de exoftalmos y mixedema pretibial. No obstante, en los ancianos pueden faltar los signos oculares o presentar bocio pequeño y, más que nerviosismo e hiperactividad, acompañarse de depresión en la forma llamada “hipertiroidismo apático”, tal como resultó evidente en uno de nuestros casos.

Por último, la citología tiroidea realizada mediante la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecosonografía, es el procedimiento obligado para los casos de enfermedad tiroidea autoinmune que presentan como hallazgo incidental sospechoso de malignidad, nódulo sólido hipoecoico

(o hipocaptador en el cintilograma), que por ser frecuentemente menor de un cm no resulta palpable (2,8,10-12,55).

Recientemente, también han surgido dos marcadores inmunohistoquímicos del cáncer papilar y folicular de la tiroides, la galectina-3 y el anticuerpo para la célula endotelial humana de médula ósea (HBME-1); la primera, una proteína participante en las interacciones celulares, que sólo se expresa en las células tiroideas malignas y, el segundo, un anticuerpo monoclonal contra las microvellosidades de la superficie de las células mesoteliales. En los estudios preliminares, ambos marcadores han mostrado una elevada especificidad y sensibilidad para la detección del cáncer tiroideo (55).

### REFERENCIAS

- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid diseases. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical text*. 7ª edición. Filadelfia: Lippincot-Raven; 1996.p.474-482.
- Marsiglia I. Espectro clínico-patológico de las tiroiditis. *Gac Méd Caracas*. 2007;115:93-108.
- Wolf PD. Thyroiditis. *Med Clin N Amer*. 1985;69:1084-1097.
- Singer PA. Thyroiditis, acute, subacute and chronic. *Med Clin North Am*. 1991;75:61-77.
- Sheu SY, Schmid KW. Inflammatory diseases of the thyroid gland. Epidemiology, symptoms and morphology. *Pathologie*. 2003;24:339-347.
- Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2003;362:459-468.
- Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician*. 2006;73:1769-1776.
- Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical text*. 7ª edición. Filadelfia: Lippincot-Raven; 1996.p.577-591.
- Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical text*. 7ª edición. Filadelfia: Lippincot-Raven; 1996.p.738-748.
- Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores. *Endocrinology*. 4ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2001.p.1409-1421.
- Amino N, Tada H, Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) thyroiditis. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores. *Endocrinology*. 4ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2001.p.1471-1480.
- Marsiglia I. Tiroiditis autoinmune. En: Marsiglia I, editor. *Envejecimiento y enfermedad tiroidea*. Caracas: Gráficas La Bodoniana C.A.; 2003.p.56-64.
- Marsiglia I, De Jongh C, Hernández LA, Millán A, Viera J. Inmunología y Medicina Clínica. Bases conceptuales. *Rev Fund José María Vargas*. 1987;11:45-53.
- Marsiglia I. Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas. *Gac Méd Caracas*. 2005;113:453-465.
- Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kera M, et al. Analysis of families in the Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC) Collection: The PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2005;76:561-571.
- Ohye HN, Ishihara E, Sasaki Y, Kubota S, Fukata S, Amino N, et al. Four cases of Graves' disease which developed after painful Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med*. 2006;45:385-389.
- Marsiglia I, Marsiglia AI, Leamus LA. Tiroiditis autoinmunes. *Rev Fund José María Vargas*. 1988;12:8-12.
- Hashimoto H. Zur kenntniss der lymphomatösen veränderung der schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chirurgie*. 1912;97:219.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway GC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160:526-534.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-499.
- McDermott MT. Hypothyroidism: Screening. 2007 Disponible en <http://pier.acponline.org/physicians/diseases/d238/screening/d238-g2.1-ret.html>.
- U,S, Preventive Services Task Force, Screening for thyroid disease: Recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2004;140:125-127.
- Russo S. Asociación entre tiroiditis crónica y miopatía. Un estudio clínico, electromiográfico, histoquímico, de inmunofluorescencia y microscopia electrónica. *Med Intern (Caracas)*. 1989;5:32-54.
- Lezama Y, Ablan F, Martínez A, Briceño L, Traslado N, Díaz L, et al. Comparación entre el diagnóstico de

- tiroiditis crónica por anticuerpos antitiroideos microsomales y el estudio citohistológico obtenido mediante biopsia por punción con aguja fina y gruesa: relación química y bioquímica de función tiroidea. *Arch Hosp Vargas*. 1999;41:195-198.
25. Serrano JC, Contreras K, Insausti CL, Figueroa L, Acquatella G. Alteraciones funcionales y morfológicas de la glándula tiroidea en pacientes con enfermedad de Hodgkin tratados con radioterapia y quimioterapia. *Rev Fac Med*. 2000;23:44-49.
  26. Ichikawa Y, Fukuda R. Clinical and pathological features of Sjögren's syndrome associated with autoimmune thyroid diseases. *Nippon Rinsho*. 1995;53:2545-2550.
  27. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:103-108.
  28. Alpigiani MG, Cerboni M, Bertini I, d'Annunzio G, Haupt R, Iester A, et al. Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:565-568.
  29. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and celiac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:517-520.
  30. Corporal S, Bijl M, Kallenberg CG. Familial occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in a Caucasian population of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2002;21:108-113.
  31. Ghayad E, Tohme A, Haddad F, Choueiry R. Scleroderma with anomalies of the thyroid function. 7 cases. *Ann Med Interne (Paris)*. 1997;148:307-310.
  32. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Frequency of autoimmune diseases in 218 patients with autoimmune thyroid pathologies. *Rev Med Interne*. 1998;19:173-179.
  33. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1159-1161.
  34. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina (B Aires)*. 2004;64:227-230.
  35. Tani Y, Morita M, Noguchi S. Prevalence of prolonged APTT and lupus anticoagulant in autoimmune thyroid disease. *Rinsho Byori*. 1997;45:899-902.
  36. Jasani B, Ternynck T, Lazarus JH, Phillips DI, Avrameas S, Parkes AB. Natural antibody status in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Lab Immunol*. 1999;51:9-20.
  37. MasukoHongo K, Kato T. The association between autoimmune thyroid diseases and rheumatic diseases: A review. *Nippon Rinsho*; 1999;187:3-7.
  38. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine*. 2004;71:275-283.
  39. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: A role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:245-248.
  40. Alaedini A, Green PHR. Narrative review: Celiac disease: Understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med*. 2005;142:289-298.
  41. Klisnick A, Schmidt J, Dupond JL, Bouchou K, Rousset H, Thieblot P, et al. Vitiligo in multiple autoimmune syndrome: A retrospective study of 11 cases and review of the literature. *Rev Med Interne*. 1998;19:348-352.
  42. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16:208-214.
  43. Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations. *Autoimmun*. 2001;16:275-285.
  44. Ghinoi A, Mascia MT, Puccini R, Ferri C. Autoimmune and lymphoproliferative HCV-correlated manifestations: Example of mixed cryoglobulinaemia (review). *G Ital Nefrol*. 2004;21:225-237.
  45. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinaemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:355-374.
  46. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Giuggioli D, Nesti C, Longombardo G, et al. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *QJM*. 2004;97:499-506.
  47. Cesur S, Akin K, Albayrak F, Birengel S, Kurt H, Balik I. Prevalence of extrahepatic illnesses in patients with chronic hepatitis B and hepatitis C: Retrospective study of 435 patients. *Mikrobiyol Bul*. 2003;37:187-193.
  48. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27:750-756.
  49. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illes A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases - a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int*. 2002;22:233-237.
  50. LiVolsi VA. Pathology. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical text*. 7ª edición. Filadelfia:

- Lippincot-Raven; 1996.p.501-502.
51. Jennings AS. Non-isotopic techniques for imaging the thyroid. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical text*. 7ª edición. Filadelfia: Lippincot-Raven; 1996.p.433-446.
  52. Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: Results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2004;61:494-502.
  53. Bogazzi F, Dell'Unto E, Tanda ML, Tomisti L, Cosci C, Aghini-Lombardi F, et al. Long-term outcome of thyroid function after amiodarone-induced thyrotoxicosis, as compared to subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2006;29 694-699.
  54. Svenson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson P, Jonsson B, Lindberg B, et al. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1729-1734.
  55. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med*. 2005;142:926-931.

...Viene de pág. 340 Gac 115(4)07.

## Los intelectuales: Grandes enemigos de los libros

Dr. Fernando Baéz

[...] En épocas anteriores el imperio se desintegró y cayó en desorden, y nadie era capaz de unificarlo. Por esto, los señores feudales se alzaron con energía. En sus discursos elogiaron el pasado para desacreditar el presente, y adornaron sus palabras vacías para confundir la verdad. Cada uno adoptó su escuela particular de conocimiento, impugnando lo que las autoridades instituyeron.

En el presente, Su Majestad posee ahora un imperio unificado, ha regulado las diferencias entre lo negro y lo blanco, y ha establecido firmemente una posición de supremacía unitaria. Pero los que profesan los conocimientos de estas escuelas particulares, se ponen de acuerdo en sus falsas enseñanzas para criticar los códigos de leyes. Cuando oyen que se ha promulgado un decreto, lo critican, cada uno desde el punto de vista de su propia escuela. Dentro de la corte, lo desaprueban en sus mentes; y en el exterior, lo critican en las calles. Ellos buscan ganar reputación al desacreditar al Soberano; consideran superior expresar opiniones contrarias; y conducen a sus seguidores a decir infamias. Si tales licencias no se prohíben, el poder soberano declinará arriba, y las facciones se formarán abajo. Debería prohibirse esto.

Su servidor solicita que el historiógrafo imperial quemé todos los libros, aunque no los del reino de Ts'in. Excepto las personas que ostentan el cargo de letrados en el vasto saber; aquellos que en el imperio osen esconder el Shi King y el Schu King o los discursos de las Cien Escuelas deberán ir a las autoridades locales, civiles y militares para que aquéllos los quemen. Aquéllos que osen dialogar entre sí acerca del Shi King y del Schu King serán

aniquilados y sus cadáveres expuestos en la plaza pública. Los que se sirvan de la Antigüedad para denigrar los tiempos presentes serán ejecutados junto con sus parientes [...] Treinta días después de que el edicto sea promulgado aquéllos que no hayan quemado sus libros serán marcados y enviados a trabajos forzados [...]

El desprecio por la tradición no era nueva. En el Tao Te Ching, el venerable Laozi, mejor conocido como Lao-Tse, había propuesto: «Eliminad a los sabios, desterrad a los genios y esto será más útil al pueblo». Asimismo escribió: «Suprimid los estudios y no pasará nada». Li Si, por su parte, consideraba un peligro los libros de poesía, historia y filosofía. Le inquietaba la posibilidad de que el pueblo se rebelara al conocer las sátiras que escribían los poetas sobre las decisiones del Emperador.

El 213 a.C., año en el cual un grupo de hombres intentaba reunir todos los libros en Alejandría, Shi Huandi aprobó entonces que se quemaran todos los libros, excepto los que versaban sobre agricultura, medicina o profecía. Ocultó los tratados sobre alquimia, trance, meditación y chamanismo oriental. Protegió los antiguos escritos adivinatorios que se conservaron en huesos y conchas de tortuga. Los libros chinos de la época estaban hechos de varillas de bambú o madera. En estas varillas se escribían verticalmente caracteres chinos de arriba hacia abajo en un lado y se ordenaban de derecha a izquierda, amarrándolas luego con una cuerda. Las varillas se enrollaban para hacer un fascículo.

*Continúa en pág.45...*