

11253

7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"DR. FEDERICO GOMEZ"

ENFERMEDAD DE GRAVES: EXPERIENCIA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
" FEDERICO GOMEZ"

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE

E S P E C I A L I D A D E N
E N D O C R I N O L O G I A P E D I A T R I C A

P R E S E N T A :

DRA. CARMEN ELENA QUIROZ
HERNANDEZ

TUTOR: DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVARES

MEXICO D.F

SEPTIEMBRE DE 2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

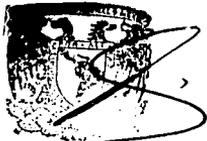


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

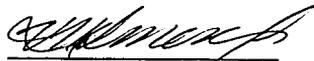
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



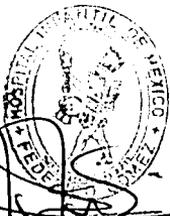
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
H. INFANTIL DE MEXICO



DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ



DR. VÍCTOR HUGO LINARES SALAS



DIRECCION DE
MANEJO

2002

AGRADECIMIENTOS

Como siempre doy gracias a Dios por las bendiciones recibidas.

A mis padres porque sin su ayuda no hubiera podido lograr mi meta.

A Uriel por todo lo que he aprendido, pues hoy y mañana seré siempre más fuerte.

A mi maravilloso hijo, porque su existencia ha iluminado mi camino, y llenado para siempre de amor mi corazón.

Mil gracias al Dr. Dorantes y a su grupo médico, yo sabía que me integraba a un equipo de excelencia médica y humana; le agradezco Doctor su conocimiento, su dádiva para brindarlo, su paciencia para transmitirlo y su eterno buen carácter.

Hasta hace dos años podía decir que tenía solo una amiga muy amada, Moni. Hoy puedo decir con mucho placer que he conocido a cuatro verdaderos amigos.

Lolita, mi amiga Boliviana en ti conocí lo constante que deberá ser siempre un deseo, una meta, agradezco tu comprensión, tu tiempo y paciencia; te llevaré en mi corazón.

Mariflor, en ti encontré a un ser positivo y maravillos, me haz enseñado mucho, le agradezco a Dios te haya puesto en mi camino.

Claudia eres la persona con más ingenio que conozco, recordaré siempre nuestras charlas, a ti amiga.

Helbert, eres un caballero lleno de paciencia y tolerancia, mil gracias por esto y todo tu apoyo, gracias amigo.

GRACIAS, nuevamente a esta que ha sido mi casa por 5 años, que me ha brindado toda la nobleza de su pasado que perdura aún en muchos maestros, le pido a Dios no la alcance por muchos años la avaricia.

INDICE

Introducción	_____	pagina 5
Antecedentes	_____	5
Factores predisponentes	_____	5
Fisiopatología	_____	7
Histología	_____	8
Presentación clínica	_____	8
Diagnóstico	_____	12
Tratamiento	_____	14
Justificación	_____	19
Planteamiento del problema	_____	19
Objetivo General	_____	19
Material y métodos	_____	19
Metodología	_____	20
Definición de variables	_____	20
Recolección de datos	_____	20
Resultados	_____	21
Discusión	_____	24
Anexo 1	_____	26
Bibliografía	_____	29

Enfermedad de Graves: Experiencia en el Hospital Infantil de México, "Dr. Federico Gómez"

Introducción:

La enfermedad de Graves (EG) es una entidad con base auto inmune que se define por la presencia de manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, bocio y exoftalmos, hallazgos bioquímicos de hipertiroidismo, así como títulos significativamente elevados de auto anticuerpos, especialmente anticuerpos anti TSH. ⁽⁸⁾

La enfermedad de Graves no es tan frecuente en la edad pediátrica, aunque representa el 80 a 90% de los casos de hipertiroidismo que ocurre solamente en 1 a 5 % del total de los pacientes pediátricos ⁽⁶⁾, se presenta con mayor frecuencia en la segunda y tercera década de la vida, en la infancia el pico de incidencia se presenta entre los 11 y 15 años que es de 0.3/100 000 siendo más frecuente en mujeres, con una frecuencia de 6.1:3.5., en niños menores la incidencia es de 0.1/100 000 y no hay diferencia de sexo ^(2,6)

Antecedentes.

La enfermedad de Graves fue nombrada así, en honor al Dr. Robert James Graves, nacido en 1796, graduado en Medicina en el Colegio de Trinidad, Dublín; reconocido por sus aportaciones en la enseñanza clínica, y por sus originales observaciones que se plasmaron en prolíficas autorías, entre las cuales destaca "Newly observed affection of the Thyroid gland in female", publicada en el London Medical and Surgical Journal" en 1835, y que detalla los hallazgos reconocidos en la enfermedad de Graves, aunque esto había sido anteriormente reconocido por Caleb Hillier Parry desde 1786, quien describió a mujeres con "palpitaciones, cardiomegalia, bocio y ojos que parecían protuir de sus cuencas" en total fueron 6 casos que no fueron publicados sino hasta 1825. En 1840 fue reconocida por Von Basedow y en 1909, Osler fue el primero en proponer que los síntomas eran producidos por hipersecreción de ciertas sustancias producidas en la glándula tiroidea. ^(1,2)

Factores predisponentes.

Factores genéticos.

La enfermedad de Graves tiene una base genética importante, se dice que aproximadamente 60% de los pacientes tienen historia familiar, y en múltiples estudios se ha demostrado una tasa alta de concordancia en gemelos homocigotos de 0.35 (intervalo de confianza de 95%) en relación a gemelos dicigotos que es de 0.07 lo que traduce en una $p < 0.02$ ^(2,10,12). Por ello, es necesario identificar no solamente el factor del complejo mayor de histocompatibilidad clase II involucrado en la patogenia de la enfermedad que como sabemos se encuentra localizado en el cromosoma 6, sino también de aquellos genes que en los últimos 10 años se han demostrado implicados en la susceptibilidad de los pacientes para desarrollar la Enfermedad de Graves, ya que en la actualidad es considerada como una enfermedad poligénica.

Se han publicado múltiples estudios en donde se demuestra la implicación del HLA con la EG, Heward et al, reporta una mayor frecuencia de los siguientes locus en los pacientes con EG en relación a los controles: DRB1*0304 (47% vs 24%), DQB1*02 (58% vs 46%), DQB1*0301/4 (42% vs 28%) y DQA1*0501 (67% vs 39%), la transmisión de los haplotipos DRB1*0304-DQB1*02-DQA1*0501 estuvo presente en 47% de los pacientes con enfermedad de Graves y en 24% de los controles (RR 2.72), estos mismos haplotipos fue estudiado e los familiares, encontrándose en la familia de pacientes afectados una transmisión en 72% y no transmisión en 28%, que resulta en una p corregida 0.0005, de los controles se tiene transmisión en 53% y no transmisión en 47%⁽¹⁰⁾. Recientemente se ha descrito en un estudio realizado en 47 pacientes con EG, y con 111 controles la presencia de DRB1*03 y/o DRB1*04 en 34/47 pacientes y en 27/111 controles que da una p corregida de 0.000019, al examinar la base estructural de DRB1, se muestra que el DRB1*03, *04 y *08 estaban fuertemente asociados a EG y el 07 fue negativo en la asociación, las diferencias en la secuencia de proteínas fueron notadas en los residuos 54,57,59 y 66, en las posiciones 54,57 y 66 que se encuentran en la misma cara de la alfa hélice. La arginina 54 es remplazada por glutamina en DRB1*07, en la posición 66, la aspargina en DRB1*03 y la tirosina en DRB1*04 son remplazados por glutamina. El residuo 59 que está estrechamente involucrado en la formación de la ranura de unión de antígeno, está también modificado al ser remplazado por tirosina en DRB1*03, 08 y 04 y por leucina en DRB1*07

Por otro lado, a través de la amplificación de pequeños segmentos repetidos de DNA llamados microsátélites mediante técnicas de reacción en cadena polimerasa, se ha demostrado la relación del locus CTLA-4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos) ubicado en el cromosoma 2q33 con la EG; cuyo papel es regular de manera positiva o negativa la activación de células T que promueven la unión de CD28 con B27 en células presentadoras de antígenos. Este locus presenta gran polimorfismo; Tatsuo et al. demostraron la presencia de 21 alelos con bases pares que van de 88 a 134 en pacientes con EG (n=133) y en controles (n=85), con mayor presencia en aquellos que la padecían y que podían ser portadores de más de un alelo (EG n=266 vs controles n=170), representando una diferencia estadísticamente significativa traducida por una p= 0.012, haciendo la diferencia un alelo de 106 bases pares que fue más consistente en aquellos con EG (n=71 vs n=23), que traduce un riesgo relativo de 2.82. De igual manera se tipificaron en ambos grupos HLA-DR, -DQB1, -DQA1. Al dividir los grupos por sexo y en base a HLA, se encontró que el alelo 106 esta presente con mayor frecuencia en mujeres con HLA "protector" (DQA1*0201+/- DQA1*0501-) que en aquellas con HLA que le confiere susceptibilidad (DQA1*0201 -/- DQA1*0501+) en 81.8% vs 45.5 % respectivamente (p=0.026)^(11,8).

Otra región candidata en la susceptibilidad a padecer EG está localizada en el locus conocido como GD-1, ubicado en el cromosoma 14q13 en la región 3-cM entre los marcadores (microsátélites) D14581 y D1451054, y que es conocido porque codifica el receptor de TSH, y que por tanto su mutación esta implicada en la presencia de la Enfermedad de Graves⁽⁷⁾. Otros genes relacionados se encuentran en el cromosoma X, que llamaron la atención desde un inicio porque existe una mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres, y por la mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes tiroideas en pacientes

con síndrome de Turner ⁽¹⁴⁾ y su ausencia en pacientes con síndrome de Klinefelter, a raíz de tales hechos los estudios como el de Giussepe et al, condujeron a la descripción de un marcador llamado DXS8020, ubicado en el cromosoma Xq21.33-22, conocido como GD-3 que se encuentra relacionado con la susceptibilidad a desarrollar EG, y que fue estudiado en 45 familias caucásicas con historia familiar, también buscaron la asociación del gen del receptor de estrógenos en su fracción alfa y beta, así como el gen de la enzima aromatasas con la EG, sin que se pudiera establecer relación ⁽⁹⁾, otro estudio realizado en el Inglaterra por Imrie H., et al, en 75 pares de hermanos con EG no evidenció relación con los genes GD-1 o GD-3, sin embargo se demostró la presencia de un marcador, DXS8083 en el cromosoma Xp11 ⁽¹³⁾.

Infección.

Se ha relacionado procesos infecciosos en el inicio de fenómenos autoinmunes a través de reacción cruzada si es que los agentes infecciosos poseen antígenos suficientemente similares a los del huésped, en el caso de EG se ha implicado a Yersinia Enterocolitica, realizando estudios en animales que se inmunizan con trozos de proteínas de esta bacteria generando una reacción cruzada con el dominio extracelular de TSH-R; específicamente se han identificado dos proteínas de bajo peso molecular de 5.5Kda y 8Kda. Aunque tal evidencia no se ha podido demostrar en humanos, por lo que tal teoría está pobremente soportada. ^(17 y 18)

Estrés.

Estudios recientes han demostrado que pacientes con EG cursan con un estado de estrés algunos meses previos al inicio de la sintomatología de tirotoxicosis, aunque el mecanismo fisiopatológico es desconocido se cree está relacionado con alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-glandular en los que existe supresión de la respuesta inmune ⁽¹⁷⁾

Yodo.

Existen estudios en los que se demuestra que posterior a la exposición a yodo en animales de experimentación, desarrollan una tirotoxicosis experimental, aunque también se ha demostrado que esto ocurre con mayor frecuencia en ratas genéticamente predispuestas y que está relacionado con el grado de yodación de la tiroglobulina intra tiroidea, se considera que a mayor yodación la tiroglobulina es más antigénica, además de que el yodo genera mayor cantidad de radicales libres y por tanto toxicidad celular directa. ⁽¹⁷⁾

Fisiopatología.

La auto inmunidad es la base de múltiples trastornos que afectan el sistema endocrino ⁽¹⁹⁾. La predisposición genética esta involucrada en el desarrollo de esta auto inmunidad, e incluye el reconocimiento de lo propio y no propio, que fundamentalmente esta a cargo de células CD4 Th2 ⁽⁴⁾ este reconocimiento es conocido como tolerancia periférica. Sabemos, que la inducción de la tolerancia incluye tanto la eliminación (por apoptosis) como la inducción de anergia de células T auto reactivas en el timo y tejido periférico ⁽¹⁷⁾, ahora

bien, la apoptosis de linfocitos auto reactivos puede estar alterada por aumento del ligando Fas a nivel periférico, produciendo exacerbación de la auto inmunidad⁽⁴⁾.

Una vez que se presenta la formación de un complejo integrado por el auto anticuerpo y los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad en la superficie de las células epiteliales tímicas, se produce el reconocimiento de éste por el receptor de las células T en presencia de señales coestimuladoras (tales como B7:CD28/CTLA-4) en el epitelio tímico⁽¹⁷⁾, con activación de los mismos y liberación de citocinas tales como IL-1,-4,-5,-8,y -10, generando una respuesta inmune de tipo humoral que conduce a la formación de anticuerpos estimulantes. Además estos linfocitos de reconocimiento presentan en su superficie CD30 que actúan como un factor coestimulador en la expansión y función efectora de estas células y a su vez condiciona la expresión de otras citocinas como IL-4 e interferon gama, así como factor de necrosis tumoral, que a su vez aumenta la expresión de un mayor número de antígenos de MCH, al mismo tiempo que se produce la liberación de IL-2,-6,-1 y -15 que estimulan la diferenciación y síntesis de anticuerpos antígeno específicos por linfocitos B^(4,28,29), además, la célula tiroidea no solamente es proveedora de antígenos y blanco de anticuerpos, sino también expresa moléculas que modulan la autoinmunidad tales como CD40 y CD 54. Los antígenos comúnmente reconocidos incluyen el receptor de tirotropina (TSH-R), la enzima peroxidasa. Tiroglobulina y recientemente se ha clonado también el cotransportador Na⁺/I⁻^(3,4,25).

Una vez que se producen anticuerpos antígenos específicos por linfocitos B, que básicamente se tratan de Inmunoglobulinas clase G se une al dominio extracelular del TSH-R conformando epítopes que producen segmentos discontinuos que se sobrepone al sitio de unión de la tirotropina, y secundariamente se estimula la producción de AMP cíclico a través de la activación de adenilato ciclasa mediante su unión con la subunidad alfa de la proteína nucleótido guanina (G α). Recientemente se ha descrito otra vía de activación de células tiroideas que es mediada por activación de fosfolipasa A2/acido araquidónico a través de la unión del receptor con la subunidad q que permite la activación de fosfolipasa A2, ambos mecanismos justifican la hiperplasia y tirotoxicosis que se produce en la enfermedad de Graves^(20,22). Así mismo durante este proceso se produce infiltración de la glándula tiroidea por células T, que es la característica histopatológica. Por otro lado, se ha argumentado una disminución de la actividad de los linfocitos CD 8, por lo que la supresión de esta cascada de autoinmunidad no es suprimida, recientemente se ha descrito que los linfocitos B pueden producir una gran cantidad de IgE que puede servir como un marcador de una autoinmunidad activa⁽²⁷⁾.

Se han reconocido 4 péptidos antigénicos que resultan importantemente en el dominio extracelular del TSH-R (247-266, 202-221,52-71 y 142-161) y que son reconocidos por las células T en los pacientes con EG(21), estos epítopes fueron descritos por primera vez por Adams y Purvis desde 1956. Por otro lado se han identificado 3 clases de anticuerpos contra el receptor de TSH y que el equilibrio entre estos es lo que conduce a las manifestaciones clínicas, estos anticuerpos pueden estimular (TSAb) o bloquear (TSBAb) o ser neutrales, de tal forma que se puede presentar la EG con hipotiroidismo o hipertiroidismo⁽²³⁾, (ver figura 1).

Histopatología

Las características macroscópicas corresponden a un bocio tóxico difuso, con densidades heterogeneas en toda la glándula, la capa exterior es generalmente suave y de apariencia eritematosa. Desde el punto de vista microscópico se observan pequeños folículos revestidos de epitelio columnar hiperplásico que contiene coloide con tendencia a la vacuolización, se observa una vascularidad incrementada con grados variables de infiltración linfocitaria y de células plasmáticas. Característicamente hay ausencia de destrucción del tejido folicular y no hay fibrosis ⁽⁴⁾

Presentación clínica.

El cuadro clínico de la enfermedad de Graves puede tener un inicio insidioso, con manifestaciones que pueden solamente ser de tipo neuropsiquiátrico en etapas tempranas. Las manifestaciones de la enfermedad de Graves, se pueden dividir en dos grupos, el primero en las que se abarcan datos de hipertiroidismo y otras que son exclusivas de la enfermedad de Graves (tabla 1) ^(4,3).

Otras manifestaciones como la dermatopatía (mixedema pretibial), falla cardíaca, fibrilación atrial, y la tormenta tiroidea, son poco frecuentes en la infancia, no así en adultos ⁽⁶⁾.

Básicamente el diagnóstico de enfermedad de Graves esta basado en signos y síntomas de exceso de hormonas tiroideas, el bocio y la oftalmopatía en grados variables.

Tabla 1. Signos y síntomas en la Enfermedad de Graves.

Signos y síntomas	Incidencia (%)
Manifestaciones de Hipertiroidismo	
Taquicardia y palpitaciones	80
Hiperfagia	70
Pérdida de peso	60
Sudoración y piel caliente	50
Temblores finos	50
Intolerancia al calor	40
Fatiga	40
Diarrea	30
Debilidad muscular	25
Irregularidades menstruales	6
Hipertensión sistólica	6
Neuro psiquiátricos	
*hipercinesia	80
*nerviosismo	80
*irritabilidad	70
*trastornos conductuales	35
*Disminución del rendimiento escolar	25
*trastornos del sueño	20
Otros	
*disnea, prurito,	
*pérdida de cabello, eritema palmar y onicolisis	

Manifestaciones relacionadas a la enfermedad de Graves

Bocio difuso	98
*grado I	44
*grado II	54
Oftalmopatía	85
*proptosis	40
*retracción del párpado	16
*quemosis	7
*inyección conjuntival	7
*edema periorbitario	5
*lagofthalmos	5
*diplopia	2
*neuropatía óptica	
Dermopatía localizada	
Acropaquia Tiroidea	
Condiciones asociadas a la Enfermedad de Graves	
Diabetes Mellitus tipo I	Anemia perniciosa
Enfermedad de Addison	Enfermedad celíaca
Vitiligo	Miastenia Gravis

N.E.J.M. 346 (4/), 1263, Oct 26, 2000

En el estudio de Lazar y cols, se compararon las manifestaciones clínicas en diferentes etapas de la infancia encontrando que las manifestaciones más comunes en la etapa puberal y pos puberal fueron los síntomas neuro psiquiátricos, palpitaciones, temblor fino, y en la etapa prepuberal, llama la atención que se manifiesta con pérdida de peso y diarrea bocio grado II y pulso mayor a 120 por minuto, además de que existe un incremento en la velocidad de crecimiento y maduración ósea acelerada de manera más importante que en los pacientes puberales, posiblemente esto se deba a que en etapa prepuberal el crecimiento esta bajo el estímulo tanto de la Hormona de crecimiento como de las hormonas tiroideas, y en la etapa puberal su principal estímulo son las hormonas sexuales⁽³⁴⁾.

Mención aparte requiere hablar sobre la fisiopatología de la oftalmopatía de la EG., los reportes del porcentaje de asociación varían desde un 34% hasta un 77%, la oftalmopatía asociada a enfermedad tiroidea al considerada como un evento de carácter auto inmune inflamatorio que afecta los músculos extra oculares, el tejido conectivo y la grasa periorbitario, y que es generado por la presencia de antígenos como el receptor de tirotrópina que se expresa en una sub población de fibroblastos orbitarios, y en los adipocitos y en músculo extraocular se ha logrado demostrar la presencia de RNAm de receptor de TSH, Una vez que se reconoce el antígeno se produce una infiltración de linfocitos especialmente CD4 Th2, que inducen la producción de citocinas, del tipo INF γ , FNT α y factor de crecimiento de fibroblastos, e IL-4 y estas a su vez la inducen la formación de anticuerpos, del tipo IgA, IgM e IgG en contra de antígenos de la matriz extracelular, en particular colágena de tipo I, III, IV, V fibronectina y laminina. Wall y cols. sugieren que estos antígenos son de hecho subunidades de flavoproteínas de la succinato deshidrogenasa mitocondrial de 67 kd. De igual manera, se ha descrito la presencia de anti cuerpos anti-G2s que se han propuesto como claves en el desarrollo de las manifestaciones oculares en la enfermedad de Graves. En respuesta a este estímulo los fibroblastos producen una gran cantidad de glucosaminoglicanos que se depositan y producen edema periorbitario, proptosis e incremento del volumen de los músculos extraoculares,

encontrándose también inflamación generada por infiltración de linfocitos y macrófagos a nivel de endomicio y perimicio, finalmente estos cambios inducen fibrosis de los músculos^(3,4,24,30,31,32). Por otro lado, cabe señalar que el grado de afección ocular no esta directamente relacionado con el grado de tirototoxicosis⁽³²⁾

Los antígenos del músculo ocular clonados recientemente, y que son reconocidos por autoanticuerpos en la Enfermedad de Graves son la flavoproteína, el antígeno G2s; presentes en el 73% y 70% de los pacientes con Graves y Oftalmopatía activa. Otros dos antígenos son el sarcalumenin y calsequestrin presentes ambos en el 40% de los pacientes con graves y oftalmopatía activa.

La presencia de Oftalmopatía de Graves sin correlación clínica de hipertiroidismo hace menos frecuente la detección de anticuerpos contra receptor de TSH, pues disminuye hasta de un 20-70%, aunque la probabilidad de la detección es mayor si se utilizan ensayos para TBII, la prevalencia de anti-Tg es de 9% y de 17% para antimicrosomal, por otro lado se ha reportado que la ausencia de anti peroxidasa sugiere un mayor riesgo para oftalmopatía, de ahí la importancia de siempre utilizar en lo posible la mayoría de los marcadores.⁽²⁴⁾

Los síntomas asociados a oftalmopatía infiltrativa, que se presentan en un 50% de los pacientes van desde sensación de cuerpo extraño, irritación, lagrimeo especialmente cuando hay exposición a viento o aire caliente, generalmente es asimétrico y se acompaña de sensación de presión ocular, visión doble, la agudeza visual puede comprometerse seriamente, habrá edema periorbitario, y en casos graves puede presentarse ulceración e infecciones.

Los hallazgos clínicos varían en este punto la Asociación Americana de Tiroides ha propuesto una clasificación de los cambios oculares en la Enfermedad de Graves (tabla 2)

Tabla 2 Clasificación de la Academia Americana de Tiroides. Cambios oculares en la Enfermedad de Graves.

Clase	Definición
0	No signos físicos, ni síntomas.
1	Únicamente signos, no síntomas (los signos se limitan a retracción de párpado superior, mirada fija, retracción de las pestañas, y proptosis de 22mm.)
2	Involucra tejidos blandos
3	Proptosis mayor de 22 mm
4	Involucra músculos extraoculares
5	Involucra la córnea
6	Pérdida de la visión (involucra nervio óptico)

Finalmente cabe mencionar que en la infancia la oftalmopatía es generalmente benigna con buena respuesta al tratamiento.

Por otro lado la Dermopatía es poco frecuente, se presenta en un 5-10% pacientes con Enfermedad de Graves, pero su sola presencia es diagnóstico de EG., esta lesión aparece como una induración violácea en la piel, por arriba de la región pretibial y sobre el dorso de la piel (mixedema pretibial), usualmente en forma de placas individuales que pueden confluir.⁽³⁴⁾

También cabe mencionar la asociación de enfermedad de Graves con glomerulonefritis membranosa, cuyos reportes datan desde 1978, cuando Pieth et al, reporta el caso de una

paciente de 26 años con manifestaciones de hipertiroidismo, cursa durante la evolución y tratamiento con síndrome nefrótico, en la biopsia renal se demuestran depósitos de inmunoglobulinas de tipo IgG, así como depósitos granulares de tiroglobulina. Más recientemente Jordan et al, en 1981, demostró la capacidad nefritogénica de los complejos circulantes de tiroglobulina-antitiroglobulina en una niña de 8 años con hipertiroidismo, pues la biopsia renal demostró el depósito de IgG, IgM, C3 y tiroglobulina tanto en la membrana basal como mesangial, esto deja en claro que la capacidad de daño renal se encuentra en el depósito de los complejos y tiroglobulina aislada que puede generar el desarrollo de complejos in situ..⁽³³⁾

Diagnóstico

Es de suma importancia el detectar los signos y síntomas relacionados con un estado de hipertiroidismo y nos apoyaremos para el diagnóstico en una serie de estudios bioquímicos y de imagen para realizar el diagnóstico definitivo.

Perfil Tiroideo. Cuando existe un cuadro clínico que sugiere la posibilidad de Hipertiroidismo, la determinación de TSH, nos brindará el diagnóstico hasta en un 90% de los casos. Existe un incremento importante de T3, comparado con T4 por lo que la relación T3/T4 se mantiene siempre elevada, esto refleja no solo una conversión periférica de T4 a T3, sino también una mayor secreción por la Tiroides. Si existe un incremento de ambas, podemos pensar en una tirotoxicosis ficticia debido a ingesta de Levotiroxina, o extractos de hormona tiroidea, o bien en estadios incipientes de Tiroiditis, la manera de hacer el diagnóstico diferencial será a través de la medición de la captación de Yodo, que se mantendrá baja en estadios de tirotoxicosis no hipertiroides. En pacientes con EG con tratamiento en curso podemos evidenciar una toxicosis T3, en donde básicamente hay un incremento importante de T3 con T4 normal o baja, y esto podría reflejar la recurrencia de la enfermedad. Por otro lado, la tiroglobulina se elevará de 2-3 veces más de lo normal. Es evidente que si tenemos una relación T3/T4 por arriba de lo normal, tendremos una TSH inhibida, sabemos ya en estos momentos que la autorregulación se ha roto pues existen en la Enfermedad de Graves factores estimulatorios (anticuerpos) para la continua secreción de hormonas T3 y T4, resulta interesante saber que la respuesta de TSH es lineal al estímulo inducido por TRH, de tal manera que un incremento seguido de la administración de TSH nos sugiere la posibilidad de un hipertiroidismo de origen hipotalámico-hipofisario, y por otro lado si tenemos una respuesta pobre de TSH posterior al estímulo podemos pensar que la producción es generada por un tumor productor de TSH o bien como en el caso de la Enfermedad de Graves por el estímulo secundario a la presencia de anticuerpos.

PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON TRH^(34,37): Esta prueba resulta útil en el diagnóstico de hipotiroidismo secundario o terciario. En pacientes eutiroides con Oftalmopatía nos ayuda a saber si es secundario a Enfermedad de Graves, si la curva resultara plana, más sin embargo en caso de presentarse elevación, podríamos excluir el diagnóstico. La prueba se realiza ministrando TRH a dosis de 7mcgr/Kg., dosis máxima de 400mcgr. por vía intravenosa, se toma una muestra basal de perfil tiroideo y posteriormente cada 15

minutos, muestra para determinación de TSH. por espacio de 1 hora. finalmente la respuesta esperada es un incremento de TSH es de 15-30 veces el valor basal. con un pico a los 15-30 minutos.

MEDICION DE CAPTACIÓN DE YODO TIROIDEO. Excepto En el caso de Toxicosis por T4, el hipertiroidismo es la entidad invariablemente asociada a un aumento en la captación de Yodo radioactivo. Los dos isótopos radioactivos más comúnmente usados son el ^{131}I (vida media de 8.1 d) y el ^{123}I (con una vida media de 0.55días) ambos emiten la radiación gamma, permitiendo de manera externa la medición y cuantificación de los sitios de acumulación, en general los rangos normales van de 5 a 25% , valores mayores indican una hiperfunción de la glándula aunque no reflejan la sobreproducción de hormonas ni el estado de tirotoxicosis. Existen otras causas que pueden acompañarse de aún aumento en la captación de yodo radioactivo (tabla 4).

Tabla 4. Factores que incrementan la captación de Yodo.

Reflejan incremento en la síntesis de Hormonas tiroideas

- Hipertiroidismo
- Respuesta a depleción hormonal glandular
- Recuperación de supresión tiroidea.
- Recuperación de Tiroiditis.
- Agentes Antitiroideos.
- Pérdida excesiva de hormonas (nefrosis, diarrea crónica, ingestión de soya)

No reflejan incremento en la síntesis de Hormonas Tiroideas.

- Deficiencia de Yodo
- Defectos en la síntesis de Hormonas.

En el caso de una tirotoxicosis secundaria a Enfermedad de Graves se encuentra un incremento difuso en la captación de yodo.

Ultrasonograma ⁽³⁵⁾. El ultrasonido muestra una glándula crecida, homogénea, hipocogénica, y esto es debido a que existe un flujo intra tiroideo incrementado. con incremento de la celularidad y disminución del contenido coloide y por el grado variable de infiltración linfocitaria, el ultrasonido Doppler resulta útil para distinguir entre una tirotoxicosis inducida por yodo (tipo I) en donde la vascularidad esta incrementada, y cuando es debida a una tiroiditis (Tipo II) en la cual la tiroides es avascular. Hasta el momento no se ha demostrado que sea un método sensible y específico para el diagnóstico y seguimiento

Anticuerpos antitiroideos⁽²⁴⁾. Resulta indispensable la medición de anticuerpos que pudiesen estar involucrados en la respuesta de autoinmunidad, a la fecha se tiene conocimiento de 4 antígenos principales. cuyas características a continuación en la tabla 3

Tabla 3. Autoantígenos tiroideos

Antígenos	Peso molecular /# de aminoácidos	distribución	Función
Tiroglobulina(Tg)	330kd/monómero de 2748aa	tiroides	Almacenamiento de hormonas tiroideas

Peroxidasa tiroidea(TPO)	103kd/933aa	tiroides	Biosíntesis de hormonas tiroideas
Receptor de TSH	85kd/764aa	Tiroides, linfocitos, fibroblastos, adipocitos (incluye retroorbitario)	Transducción de la señal por TSH

Con respecto a los anticuerpos específicos en la enfermedad de Graves, tenemos que los antireceptor se presentan en 1-2% de la población general, y en 70-100% de los pacientes con Enfermedad de Graves, de los cuales se han descrito al momento los presentados a continuación en la tabla 4.

Tabla 4. ANTICUERPOS CONTRA RECEPTOR DE TSH.

Abreviatura	Término	Ensayo utilizado
LATS	Estimulador tiroideo de larga acción	Ensayo en vivo
TSHR-Ab, TRAB	Anticuerpo contra el receptor de TSH	Ninguno
TBII	Inmunoglobulina que inhibe la unión de TSH	Ensayos competitivos con TSH
TSAb	Anticuerpos estimulantes de la tiroides	Bioensayo de activación del receptor TSH
TSBAb, TSHBAb	Anticuerpo que bloquea la estimulación de TSH	Por competición con TSH en bioensayos de activación de receptor TSH
TSI	Inmunoglobulina estimulante de la tiroides	Igual que TSAb

Al ser considerada la EG como una enfermedad de base auto inmune la medición de anticuerpos resulta necesarios en diversos sentidos primero porque la sola demostración de títulos altos de TSHR-Ab es evidencia de Enfermedad de Graves, incluso en aquellos pacientes con bocio nodular y multinodular tóxico que habitan en zonas con deficiencia de yodo y que presentan Oftalmopatía de Graves puede ser indicativo de la presencia de dos enfermedades. Por otro lado los niveles de TSHR-Ab no reflejan de ningún modo el grado de actividad; más bien, reflejan la intensidad y duración de la reacción inflamatoria auto inmune, por otro lado existen estudios donde se ha demostrado la relación entre la positividad de los anticuerpos y la respuesta al tratamiento, y más aún con el riesgo de recaída.⁽³⁹⁾

Tratamiento.

A pesar de que el yodo radioactivo es el medicamento utilizado de primera línea en Estados Unidos en pacientes adultos, dada la alta tasa de remisión obtenida después de 1 dosis es de 80-90%, quienes cursan con hipotiroidismo a los 2-4 meses de la aplicación⁽³⁵⁾, en el niño este es poco empleado como tratamiento de primera línea, más bien se propone la utilización de drogas anti tiroideas que permitan la conservación de la glándula, aunque la tasa de remisión varía de acuerdo al estudio y al área geográfica entre 30-50%⁽³⁶⁾ y en ello están implicados también variables tales como edad, sexo, grado de bocio, etc., que discutiremos más adelante.

Drogas Anti Tiroideas (DAT)(38): Las drogas más comúnmente utilizadas son el metimazol, propiltiuracilo y cabimazol que son derivados heterocíclicos del anillo de tiourea y su actividad depende de la presencia del grupo tiocarbamida, su actividad esta dirigida a la disminución en la síntesis hormonal, a través de mecanismos que interfieren con la acción de peroxidasa, asociado a un incremento de linfocitos T supresores, además el propiltiuracilo tiene la cualidad de inhibir la conversión periférica de T4 a T3. La dosis de propiltiuracilo es de 5-7mg/Kg/día y del metimazol de 0.5 a 0.7mg/Kg/día, la dosis total se divide en 3 porciones iguales. Ahora bien, una vez iniciado el tratamiento los resultados se verán hasta después de 4-6 semanas, momento en el cual se agotan las reservas de hormonas intra tiroideas, motivo por el cual en ocasiones es necesario iniciar durante este periodo tratamiento con beta bloqueadores a razón de 1-2mgkgdía o bien 80mgm2scdía para inhibir los efectos cardiovasculares propios del hipertiroidismo, el tiempo de tratamiento mínimo con ATD que se ha recomendado es de 18 meses, autores como Lifshitz, sugieren al inicio terapia con dosis máximas y una vez que se alcanza eutiroidismo clínico y bioquímico proceder a: 1) reducir la dosis a un tercio o la mitad para mantener niveles de yodotironina en rangos normales, o bien, 2) continuar con la terapéutica inicial e inducir hipotiroidismo, entonces se ha de indicar Levotiroxina⁽³⁶⁾, prefiriendo la segunda opción, pues implica menos monitorización en toma de perfil tiroideo. La suspensión del tratamiento estará basado en indicadores, como disminución de tamaño de bocio, disminución del relación T3/T4, captación de yodo, normalización de los niveles de TSH, y disminución de anticuerpos contra receptor de TSH. Törring O., et al⁽⁴⁰⁾, demuestra que los pacientes que presentaron recaída (n = 22/59) de la enfermedad al final de terapia con ATD, el 50% presentaban títulos elevados de anticuerpos previo a la suspensión del tratamiento(n= 11/22), y como comentamos previamente no solo resulta útil como predictor de recaída sino es también útil en el pronóstico de remisión y de respuesta al tratamiento. Es importante reconocer que la mayoría de los estudios realizados están basados en una población adulta, Lazaro et al., que estudió un pequeño grupo de pacientes pediátricos demostró que la respuesta al tratamiento varía de acuerdo con la edad, en relación con el tiempo de tratamiento necesario, de tal manera que en pacientes prepúberes la tasa de remisión fue de 33%, con un tiempo de tratamiento promedio de 6.4 vs. 4-6.9 años respectivamente, en los post púberes la tasa fue de 25% de pacientes con remisión, con un periodo de tratamiento de 2.2 a 3.7 vs 2.5 a 5.1 años, sugiriendo en estos casos tratamientos definitivos⁽³⁴⁾.

Existen grupos de investigadores que sugieren una terapia combinada de DAT con la administración de T4 bajo la teoría de "mantener una glándula en reposo", con la consiguiente disminución de TSH y por tanto formación de anticuerpos⁽⁴⁰⁾, pero existen múltiples estudios donde demuestran que la administración de levotiroxina no disminuye el riesgo de recaída ni aumenta la probabilidad de remisión en los pacientes con Enfermedad de Graves, así por ejemplo en el estudio presentado por Lucas et al., la tasa de recaída ocurrió en 60% de los pacientes con tratamiento exclusivamente con carbimazol más placebo contra 66.7% que recibió carbimazol más tiroxina⁽⁴¹⁾, y por otro lado Rittmaster et al., demostraron que la adición de levotiroxina no disminuye la producción de anticuerpos anti tiroideos⁽⁴³⁾.

De los efectos adversos reportados tenemos que se puede producir leucopenia leve (<4000 leucocitos/mm³), que se presenta en 5% de los pacientes que es dosis dependiente y transitoria, la agranulocitosis se presenta en 0.1 0.5% de los pacientes. Las manifestaciones

cutáneas se presentan en 9% de los pacientes generalmente son de tipo rash o lesiones que semejan urticaria, que se resuelven con terapia a base de corticoesteroides o anti histamínico. También, es posible observar daño hepático, que en el caso de metimazol se asocia con colestasis, y secundario a propiltiuracilo a hepatitis citotóxica, y este problema es observado en 0.4% de los pacientes tratados con ATD, se dice que puede observarse en 25% de los pacientes incremento de las transaminasas sin evidencia de otro dato de lesión hepática.

Cirugía^(38,40,44,47): Aunque en la etapa pediátrica este tratamiento no es comúnmente utilizado se han señalado indicaciones absolutas para la realización de tiroidectomía:

- a. Pacientes con EG o nódulo tiroideo maligno documentado por aspiración con aguja fina. Aproximadamente 20% de los nódulos tiroideos en pacientes con EG son cáncer.
- b. Embarazadas que no han sido controladas con ATD o bien que hayan presentado intolerancia al tratamiento con ATD. Se recomienda el procedimiento en el segundo trimestre.
- c. Pacientes que desean embarazarse, y en quienes el tratamiento con yodo lo impediría por lo menos durante 1 año.
- d. Pacientes en quienes los síntomas por compresión no mejoran con el tratamiento con yodo.
- e. Los niños pueden ser sometidos a cirugía cuando el tratamiento generalmente con ATD falla.

Y se han señalado indicaciones relativas.

- a. Pacientes con Oftalmopatía de Graves importante en donde el tratamiento con yodo podría complicar aún más la situación.
- b. Paciente con un bocio muy grande y evidencia de escasa captación de yodo.

Existen tres técnicas recomendadas para el tratamiento quirúrgico y la elección dependerá de la experiencia del cirujano estas son: 1) Tiroidectomía subtotal bilateral, 2) Lobectomía tiroidea total y tiroidectomía subtotal contralateral (procedimiento de Dunhill), y 3. Tiroidectomía total, La mayoría de los cirujanos recomiendan que se deje un remanente de glándula de 4-5gr, si es menor de 4 gr. se considera que la incidencia para presentar hipotiroidismo posterior a la cirugía es >50%, y una glándula >8gr resulta en una recurrencia de la enfermedad hasta en 15 % de los pacientes. En los niños se recomienda dejar un remanente menor de 3 gr. que resulta en un 2-10% de riesgo de recurrencia y 40% de probabilidad de hipotiroidismo. De las complicaciones comúnmente esperadas tenemos que la tormenta tiroidea es esperada comúnmente debido a la manipulación de la glándula durante el procedimiento quirúrgico, por lo que se recomienda la utilización de propanolol 80-160mgm2scdia dividido en 4 dosis, o solución de Lugol 3 gotas tres veces al día por 10 a 14 días previo al evento quirúrgico; otras complicaciones esperadas son parálisis del nervio laríngeo recurrente permanente (1-2%) o transitorio (5-10%), hipoparatoroidismo permanente (2-3%) o transitorio (10-20%).

Yodo^(48,49,50,51,52): El tratamiento con yodo en pacientes con EG fue iniciado hace aproximadamente 65 años en el Hospital General de Massachussets. El yodo emite tanto ondas beta como gamma, siendo la primeras las causantes de la destrucción de las células

foliculares con los hallazgos histológicos secundarios como son edema y necrosis epitelial con infiltración linfocitaria seguida de fibrosis.

La dosis recomendada es de 150 μ Ci por gramo de tejido tiroideo, y puede calcularse de la siguiente manera:

$$\text{Dosis} = \frac{\text{Peso de tiroides} \times 150 \mu\text{Ci}}{\text{captación de yodo}}$$

La vida media del yodo¹³¹ después de ser administrado es de 7 días y esperamos en los siguientes 4-10 días que ocurra evidencia de incremento de hormonas tiroideas circulantes debido a la destrucción folicular, por lo que en estos momentos se ha sugerido la utilización de beta bloqueadores, o bien, solución de Lugol. Pasadas las 6-8 semanas se encontrará reducción del tamaño glandular, con evidencia clínica de hipotiroidismo, se considera que aproximadamente 20% de los pacientes presentaran persistencia del hipertiroidismo 2 meses posteriores al tratamiento con yodo, en cuyo caso se recomienda una segunda dosis aunque no antes de que transcurran 6 meses.

Se ha demostrado que al dar dosis bajas de yodo radioactivo, entre 50 y 100 μ Ci por gramo de tejido tiroideo, implica un riesgo de 25-40% de persistencia de hipertiroidismo, en relación con aquellos que reciben dosis de 150-200 μ Ci en donde la persistencia de hipertiroidismo es de 5-20%, aunque a este respecto se ha demostrado la existencia de factores de riesgo que están involucrados con la respuesta al tratamiento, por ejemplo, pacientes con bocios grandes y titulación de anticuerpos tienen una respuesta al tratamiento menor.

Dentro de las complicaciones señaladas para la terapia con yodo se encuentra el agravamiento de la Oftalmopatía, se presenta hasta en 15 % de los pacientes, de estos cambios el 70% son moderados, al año de seguimiento solo 5% de los pacientes presentaba deterioro de la Oftalmopatía comparado con un 3% de pacientes que recibieron tratamiento con DAT y para tal situación se ha considerado como factores de riesgo niveles altos de TSH postratamiento, Oftalmopatía pre existente, tabaquismo, y titulación de T3 pre tratamiento, por lo que para disminuir esta titulación se recomendó el uso de DAT previo a la administración de yodo y mucho se ha especulado sobre si al administrar estas drogas se interfiere con la respuesta al tratamiento. Andrade no identificó que la terapia con DAT interfiriera con la respuesta al tratamiento con yodo, pero si que existen factores de riesgo, tales como bocio >50ml, captación de yodo de >90% a las 24 hrs. y titulación de T3 elevada⁽⁴⁹⁾. Autores como Sabri, et al., consideran que la administración de terapia tirostática genera radio resistencia debido a su grupo sulfidrílo⁽⁵⁰⁾ y otro grupo como el de Mukami et al. señalan una tasa de falla al tratamiento en caso de titulación alta de anticuerpos anti TSH, probablemente por su acción agonista con TSH.

Finalmente con el fin de disminuir el agravamiento de la Oftalmopatía se ha sugerido el uso de corticoesteroides por sus efectos tanto en la inhibición de la conversión T4-T3, disminución de anticuerpos circulantes y un mecanismo inmunomodulatorio directo sobre la glándula, sugiriéndose el uso de prednisona tres semanas previo al tratamiento con yodo.

En años anteriores se había manifestado la preocupación por el riesgo a desarrollar cáncer, a la fecha solo se tiene el reporte de 4 casos, de los cuales 3 habían sido tratados con dosis baja de yodo radioactivo, y probablemente este relacionado con el desarrollo de nódulos

tiroideos y transformación maligna, se considera que entre menor es el pequeño expuesto el riesgo aumenta, así por ejemplo es más factible que un niño <5 años presenta neoplasia maligna, que en niños mayores en donde la frecuencia de adenomas es mayor y el riesgo se estabiliza después de los 12 años.

De las complicaciones señaladas por el uso de yodo tenemos que la tormenta tiroidea, la hipocalcemia transitoria, el hiperparatiroidismo, e incluso náusea posteriores a la radiación son complicaciones raras, en cambio el agravamiento de la Oftalmopatía se presenta en 3-5% de los pacientes, y el dolor tiroideo transitorio.

JUSTIFICACION

La Enfermedad de Graves, si bien no se presenta de manera frecuente, si es la principal etiología de los casos de Hipertiroidismo en la edad pediátrica. Sin embargo existen pocas publicaciones sobre la experiencia en los niños; de hecho, el tratamiento y seguimiento que se les da a los pacientes esta basado en la experiencia obtenida en la etapa adulta

Por lo anterior resulta trascendente establecer las pautas sobre el abordaje diagnóstico, de tratamiento y seguimiento, basados en los datos que se aporten en el presente estudio, tratando de continuar o corregir con lo hasta ahora realizado al respecto, y abrir nuevas líneas de investigación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la epidemiología observada en la Enfermedad de Graves, en la población del Hospital Infantil de México?

¿Cuál es la presentación clínica más frecuente, el abordaje diagnóstico, la respuesta al tratamiento y tasa de recaída así como las complicaciones debidas al tratamiento?

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas y epidemiológicas de la Enfermedad de Graves en el Hospital Infantil de México en un periodo de 10 años.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y de observación.

Población: Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves en el Hospital Infantil de México.

Sitio: Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Periodo: 1991-2001

Criterios de inclusión: Todos los expedientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves.

Criterios de exclusión: Cualquier otra causa de hipertiroidismo.

METODOLOGÍA

Todos los pacientes que cumplan con los criterios clínicos y/o de laboratorio y gabinete para el diagnóstico de Enfermedad de Graves serán captados en la hoja de recolección de datos. Se obtendrá a través del departamento de Archivo Clínico del Hospital Infantil de México, los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves de estos se obtendrá en la hoja de recolección de datos, nombre, sexo, edad, antecedentes heredo familiares de enfermedad tiroidea, la sintomatología descrita en la EG, resultado de gamagrama tiroideo, edad ósea, resultados de anticuerpos anti receptor de TSH, otros anticuerpos (anti tiroglobulina, anti microsomales), manifestación de complicaciones como leucopenia, agranulocitosis, dermatitis, alteración en las pruebas de función hepática, tipo de tratamiento con el que se inicia, tiempo que permanece con dosis máxima, duración del tratamiento, tasa de recaída, tratamientos alternativos.

DEFINICION DE VARIABLES.

Enfermedad de Graves: Se define por la presencia de manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, bocio y exoftalmos, así como hallazgos bioquímicos de hipertiroidismo, y títulos significativamente elevados de anticuerpos anti tiroideos, especialmente anticuerpos anti TSH.⁽⁸⁾

Signos y síntomas: De acuerdo a la tabla referida por Wettman AP., publicado en la referencia número 3

Edad ósea: Definida como la edad de acuerdo a la maduración esquelética basada en las tablas de Greulich y Pyle.

Titulación de anticuerpos anti receptor de TSH: Basados en que una titulación de anticuerpos contra receptor de TSH por arriba de 10 se considera positiva.

Tiempo que permanece con dosis máxima : Se refiere el tiempo que el paciente permanece con dosis de antiitiroideo del tipo metimazol a razón de 0.75 mgkdía o más, o bien propiltiuracilo a razón de 7.5mgkdía o más.

Segundos tratamientos : Referido cuando por alguna causa durante el transcurso de la enfermedad se inicia un nuevo tratamiento diferente al seleccionado al diagnóstico.

Recaída: Cuando el paciente cursa con signos clínicos o bioquímicos posterior a la suspensión del tratamiento.

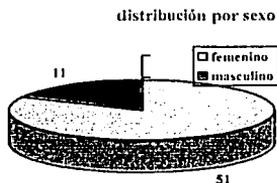
Éxito al tratamiento: Cuando posterior a dos años de la suspensión del tratamiento el paciente permanece libre de Enfermedad de Graves.

RECOLECCION DE DATOS:

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes que tengan el diagnóstico de Enfermedad de Graves en el periodo comprendido de 1991-2001, obteniéndose las variables comprendidas en el formato de captura (anexo 1)

RESULTADOS.

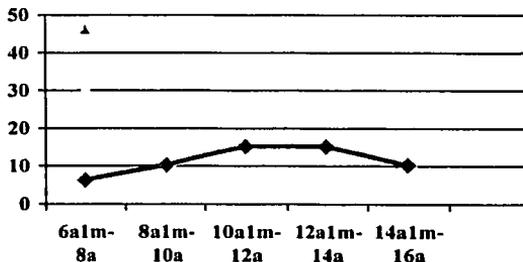
En los 10 años del estudio se tienen un total de 62 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves, de los cuales 11 (18%) son varones y 51 (82%) son mujeres, es decir se tiene una relación de sexo femenino:masculino de 4.6: 1. En 13 de 62 pacientes se encontró antecedente familiar.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La incidencia de Enfermedad de Graves es de 3/100 consultas de primera vez por año en el servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México. Se diagnosticaron 12 pacientes con hipertiroidismo en el pasado 2000 y 11 pacientes en el 2001, y de estos 7 pacientes de cada año se diagnosticó con Enfermedad de Graves, por tanto corresponde al 0.007% de la consulta pediátrica y representa el 63% de los casos de hipertiroidismo por año. En los diferentes grupos de edad tenemos que el grupo de 10 a 14 años representan el 48% (n=30), y que entre los grupos de 8 años 1 mes a 10 años y de 14 y 1 mes a 16 años, cada uno representa el 16%, mientras que en los grupos de 4 años y 1 mes a 6 años y el de 6 años 1 mes a 8 años, se diagnosticaron 6 pacientes en cada uno representando el 7%.

presentación por edades



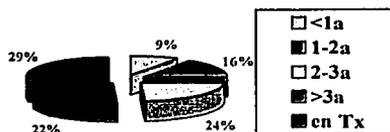
Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la edad pediátrica se listan en la tabla siguiente:

Manifestaciones de Hipertiroidismo	Presentación (%)
Taquicardia y palpitaciones	66 (n=41)
Hiperfagia	19 (n=12)
Pérdida de peso	47 (n=29)
Sudoración	64 (n=40)
Piel caliente	23 (n=14)
Temblo fino	50 (n=31)
Intolerancia al calor	26 (n=16)
Fatiga	7 (n=4)
Diarrea	3 (n=2)
Debilidad muscular	5 (n=2)
Irregularidades menstruales	5 (n=3)
Hipertensión sistólica	0
Hipercinesia	24 (n=15)
Nerviosismo	26 (n=16)
Irritabilidad	27 (n=17)
Disminución del rendimiento escolar	8 (n=5)
Trastornos del sueño	23 (n=14)
Perdida de cabello	3 (n=2)
Eritema palmar y onicosis	0
Velocidad de crecimiento acelerada	13 (n=8)
Bocio	92 (n=57)
Oftalmopatía	72 (n=45)
Dermopatía localizado	0

En cuanto al abordaje diagnóstico tenemos que el 76% (n=47) tiene un resultado de Gamagrama tiroideo compatible con el diagnóstico, al resto no le fue solicitado. La edad ósea no se realizó en 74% de los casos (n=46), en el resto se tiene que 10% (n=6) tiene una edad ósea acelerada, y 16 % acorde con la edad cronológica. Se realizó titulación de anti cuerpos específicos contra receptor de TSH en el 22.5% de los pacientes (n=14), 4 pacientes presentaron un resultado positivo, a 31% (n=19) de los pacientes se les solicitó otro tipo de anticuerpos (anti microsomales o anti tiroglobulina) de los cuales solo un 5 tenían un resultado positivo.

El tratamiento de primera elección fueron las drogas antitiroideas, y de estas en los 62 pacientes se inicio con metimazol, en el 95% de los casos se inicio con dosis máxima (n=59), se presentó hipotiroidismo a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento en 21 pacientes (34%), y en 23 posterior a 6 meses (37%) en el resto no se presentó esta consecuencia. La dosis máxima fue mantenida menos de 6 meses en 1 paciente, entre 6 meses y 1 año en 4 pacientes (6.5%), y en 53 pacientes más de 1 año (85%). La duración del tratamiento fue evaluada en 55 pacientes, 5 pacientes (12.8%) tuvieron tratamiento menor de 1 año, en 9 pacientes (23%) de 1-2 años, en 13 pacientes (33%) entre 2 y 3 años, y más de tres años en 12 pacientes (30%), actualmente 16 pacientes continúan con tratamiento a base de metimazol.

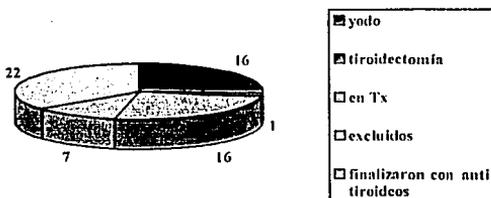
Duración de tratamiento



Al suspender tratamiento se presentó evidencia de recaída clínica y bioquímica en los primeros 6 meses en 8 pacientes, y entre 6 y 12 meses 1 paciente más, de estos 5 de los pacientes tuvieron tratamiento a dosis máxima por menos de 1 año.

A 17 pacientes se les ofreció tratamiento alternativo, a uno de ellos se le realizó tiroidectomía por presencia de nódulo tiroideo, y a 16 pacientes se le administró yodo radioactivo (26%), el motivo fue por mala respuesta al tratamiento en 14 pacientes, de estos 8 pacientes tenían menos de 2 años de tratamiento y 6 más de 2 años de tratamiento, 2 pacientes recibieron dosis de yodo radioactivo debido a la presentación de complicaciones secundarias al uso de anti tiroideos, 1 de ellos presentó dermatosis diseminada, y el otro leucopenia moderada sin agranulocitosis. De estos pacientes 10 tienen remisión de la enfermedad por más de 1 año, en 4 se requirió una segunda dosis con lo cual se logró remisión e hipotiroidismo, y 2 están en vigilancia.

Tratamientos alternativos



Finalmente de los pacientes que recibieron tratamiento con metimazol y que han finalizado tratamiento, tuvimos éxito en 56% de los pacientes (n=22).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION.

Encontramos que la incidencia/prevalencia de la enfermedad de Graves es igual a la reportada en el resto del mundo, es decir 0.3/100,000 pacientes en la población pediátrica, con un pico de incidencia los 10-14 años y es más frecuente en el sexo femenino. Y solamente encontramos antecedentes familiares en un 23%, mucho menor en los reportes de la literatura que alcanza el 60%.

Los signos más frecuentemente encontrados fueron los de bocio, oftalmopatía, palpitaciones y pérdida de peso. La presencia de Oftalmopatía, como parte del complejo clínico de la Enfermedad de Graves en la edad pediátrica es del 72%, similar a algunos reportes realizados en los adultos, aunque en estos puede variar de 32-77%. La aceleración de la velocidad de crecimiento como dato clínico se presentó en 8 pacientes, de estos 7 eran escolares y pre escolares, es decir el 87%, de acuerdo con lo reportado por Lucas. Et al.

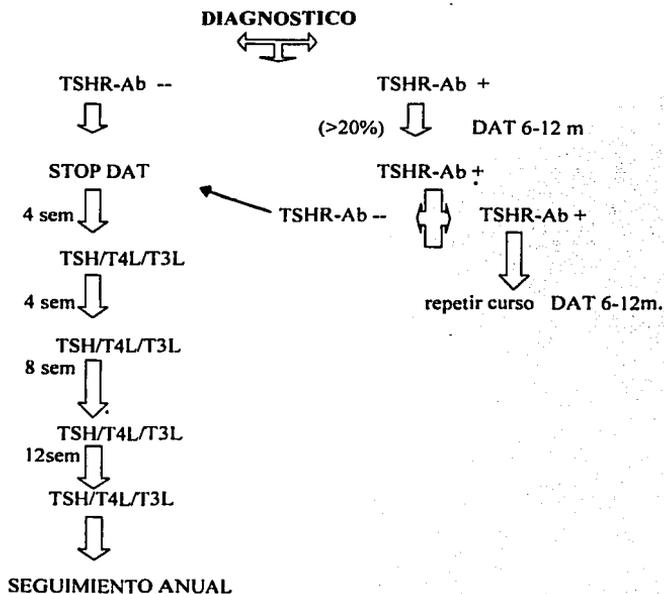
En cuanto al abordaje diagnóstico tenemos que la presencia de anticuerpos anti receptor se encuentra en una proporción baja de pacientes, aunque probablemente de los problemas encontrados al respecto es la solicitud de los mismos, pues fueron requeridos solamente en 28% de los diagnosticados, esto como sabemos es de importancia para el seguimiento de los pacientes, y el planeamiento de la suspensión de tratamiento, pues son hasta la fecha los únicos que han demostrado significancia estadística en cuanto a riesgo de recaída. Pero también hay que resaltar que la utilidad de los anticuerpos se hizo patente desde hace no más de 10 años, y la tecnología para realizar dicho estudio la tenemos al alcance hace no más de 5 años.

A la totalidad de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Graves le fue iniciada la terapia con drogas anti tiroideas, de estas se prefirió metimazol, en un 23% de los pacientes se presentó recaída (n=9/39) de los cuales a 8 habían recibido una dosis máxima por un tiempo menor de 1 año. En 17 pacientes se utilizó tratamiento alternativo, 16 de ellos recibieron yodo debido principalmente a una mala respuesta al tratamiento, y uno más debido a la presencia de tumoración localizada (nódulo hiperfuncionante) cabe señalar que el 67% tenía menos de dos años de tratamiento con metimazol, esto es importante pues en los estudios en población adulta se refiere un periodo mínimo de tratamiento de 18 meses, pero en el de Lazar realizado en población pediátrica, se encuentra que en la etapa prepuber se requiere un tiempo promedio de tratamiento de 6.4 años, y en la etapa puberal de 2.5-5.1 años.

De las complicaciones se presentó leucopenia en 3 pacientes lo que representa el 5% de la población similar a lo reportado previamente, y 1 caso de exantema que sabemos es infrecuente.

En resumen, es cierto que la Enfermedad de Graves no es una patología común en la infancia, pero si la causa más frecuente de hipertiroidismo, de acuerdo a lo establecido en la literatura como abordaje de la enfermedad es indispensable que todos nuestros pacientes tengan dentro de su estudio previo al inicio de tratamiento un perfil tiroideo, determinación de anticuerpos contra receptor de TSH, gammagrama tiroideo, biometría hemática y pruebas de función hepática. De igual manera deberán ser evaluados por el servicio de Oftalmología, ya que como sabemos la infiltración puede ocasionar desde alteraciones en la visión hasta daño al nervio óptico. En el seguimiento será útil pedir cuenta de leucocitos y

granulocitos, así como función hepática de manera periódica, y considerar solicitar a los 18 meses titulación de anticuerpos contra receptor para determinar si se suspenderá o no el tratamiento con drogas anti tiroideas, y quedar claros que durante este periodo el paciente deberá tener dosis máximas de tratamiento, es decir 0.75mgkdía. En cuanto al séguimiento la tendencia es que previo a la suspensión del tratamiento se realicen anticuerpos contra receptor en caso de estar negativos se deberá suspender el tratamiento y citar al paciente en 4 semanas con perfil tiroideo, de ser negativo se volverá a evaluar en 4 semanas más, posteriormente a las 8 semanas, después a los 3 meses, 6 meses y anual. De ser negativos se deberá copntinuar con el ciclo de terapia por 6-12 meses y re evaluar.



ANEXO I.
Hoja de recolección de datos

Nombre:

Sexo

Estado donde Radica:

Fecha del diagnóstico:

Edad al diagnóstico:

Somatometria al diagnóstico: peso _____ talla _____

Antecedentes familiares: sí

no:

Quien /quienes:

Signos y síntomas

Signos y síntomas	Presente si/no
Taquicardia/palpitaciones	
Hiperfagia	
Pérdida de peso	
Sudoración	
Piel caliente	
Temblores finos	
Intolerancia al calor	
Fatiga	
Diarrea	
Debilidad muscular	
Irregularidad menstrual	
Hipertensión sistólica	
Hipercinesia	
Nerviosismo	
Irritabilidad	
Trastornos conductuales	
Dism del rendimiento escolar	
Trastornos del sueño	
Disnea/prurito	
Pérdida de cabello	
Eritema palmar/onicosis	
Aceleración de crecimiento	
Velocidad de crecimiento	
Bocio grado	
Oftalmopatía	
Dermopatía	

Estudios al diagnóstico y seguimiento:

Edad cronológica		Titulación de TSH- Ab	
Edad radiográfica			
Gammagrama comp con E.G.		T3/T4/T4L/ TSH Al diagnóstico	
Hb		Hto	
Leucos totales		Neutrófilos	
TGO		TGP	
Bilis totales		Bilirrubinas indirec.	
Bilirrubina directa		Proteínas totales.	
T.P.		T.P.T	
SEGUIMIENTO	Resultado de Perfil	Resultados de TSH-	Levotiroxina
fecha	T3/T4/T4L/TSH	Ab	

fecha	Hb	Hto	LeucT	Neut	Linf	TGO	TGP	BI	BD	PT	TP	TPT

BIBLIOGRAFIA

1. McKenna J.T.: **Graves' Disease**. The Lancet 357:1793, June 2, , 2001
2. Zimmerman, D., Lteif, A.N.: **Thyrotoxicosis in Children**. Endocrinology and Metabolism Clinics, 27(1), 109 March 1998
3. Weetman, A.P. **Graves' Disease**. N.E.J.M. 346(47),1236,Octubre 26, 2000.
4. Garibay, N.N., Garcia M.L. Rivero E.H., Dorantes A.L.: **Hipertiroidismo en la edad pediátrica. Con especial énfasis en la Enfermedad de Graves**. Boletín Médico del Hospital Infantil de México, 57(6) 351, junio 2000.
5. Kirsten, D.: **The Thyroid Gland: Physiology and Pathophysiology**. Neonatal network, 19(8),11, December 2000.
6. Kraiem, Z. and Newfield. **Graves' Disease in Childhood**. Journal of Pediatrics Endocrinology and metabolism, 14(3) 229-243, 2001.
7. Tomer Y., Barbesino G., Greenberg D.A., et al. **Linkage Analysis of Candidate Genes in Autoimmune Thyroid Disease III. Detailed Analysis of chromosome 14 Localizes Graves' Disease-1 (GD-1) Close to Multinodular Goiter-1 (MNG-1)**. J.C.E.M. 83(12), 4321-4327, 1998.
8. Kouki T., sawai Y., Gardine C.A. **CTLA-4 Gene Polymorphism at position 49 in Exon 1 Reduces the Inhibitory Funtion of CTLA-4 and contributes to the Pathogenesis of Graves' Disease**. The Journal of Immunology, 165:6606-6611,2000.
9. Barbesino G., Tomer Y., Erlinda S., et al.: **Linkage Analysis of Candidate Genes in Autoimmune Thyroid Disease II. Selected gender-Related Genes and the X-Chromosome**. J.C.E.M. 83(12):3290-3295,1998.
10. Heward J.M., Allahabadia A., Daykin J., et al. **Linkage Disequilibrium between the Human Leukocyte Antigen Class II Region of the Major Histocompatibility Complex and Graves' Disease: replication using a Population case Control and Family-Based Study**. J.C.E.M. 83(10): 3394-3397,1998.
11. Yanagawa T., Hidaka Y., Guimaraes V, et al. **CTLA-4 Gene Polymorphism Associated with Graves' Disease in a Caucasian Population**. J.C.E.M. 80(1): 41-45, 1995.
12. Heiberg B.T., Ohm K.K., Christesen K., et al., **Evidence for a major Role of Hereditary in Graves' Disease: A Population-Based Study of two Danish Twin Cohorts**. J.C.E.M. 86 (2), 930-934,2001.
13. Imrie H., Vaidya B., Perros P., et al. **Evidence for a Graves' Disease Susceptibility Locus at chromosome Xp11 in a United Kingdom Population**. J.C.E.M. 86(2), 629-630, 2001.
14. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, et al. **Autoimmune Hypothyroidism and hyperthyroidism in patient with Turner syndrome**. Europe Journal of Endocrinology, 134, 568-575, 1996.
15. Denisova A, Sochnev A., Pirags V., et al. **Two HLA DRB 1 alleles confer independent genetic susceptibility to Graves' disease: Relevance of cross-population studies**. American Journal of Medical Genetics. 102(2):188-91, Aug. 1, 2001.
16. Chen Q., Nadelí D., Zhang XY., et al. **The Human Leukocyte Antigen HLA DRB3*0202/DQA1*0501 Haplotype Is Associated with Graves' Disease in African Americans**. J.C.E.M. 85(4), 1545-1549,2000.
17. Melver B., Morris J.C. **The pathogenesis of Graves' Disease**. Endocrinology and Metabolism Clinics, 27(1) March 1998.
18. Luo G., Seetharamaiah G.S., Niesel D.W., et al., **Purification and characterization of Yersinia enterocolitica Envelope Proteins which Induce Antibodies that React with Human Thyrotropin receptor**. Journal of Immunology, 152: 2555, 1994.
19. Baker James R. **Autoimmune Endocrine Disease**. JAMA, 278(22) December 10,1997.
20. Di Paola R., Menzaghi C., de Filippis V., Corda Daniela et al. **Ciclooxigenasa Dependent Thyroid Cell proliferation Induces by Immunoglobulins From Patients with Graves' Disease**. J.C.E.M. 82(2): 670-673, 1997.
21. Martin a, Nakashima A., Zhou D., et al, **Detection of Major T Cell Epitopes on Human Thyroid Stimulating Hormone peceptor by Overriding Immune Heterogeneity in Patients with Graves' Disease** J.C.E.M. 82(10), 3361- 3366, 1997

22. Paschke R., Ludgate M., **The Thyrotropin Receptor in Thyroid Disease.** N.E.J.M. 337(23) 1675, December 4, 1997.
23. Graves P.N., Davies T.F. **New Insights into the Thyroid-Stimulating Hormone Receptor. The Major Antigen of Graves' Disease.** Endocrinology and Metabolism Clinics. 29(2), June 2000.
24. Saravanan P., Colin D. M. **Thyroid Autoantibodies.** Endocrinology and Metabolism Clinics, 30(2), June 2001.
25. Seissler J., Wagner S., Schott M., et al. **Low frequency of Autoantibodies to the Human Na⁺/K⁺ Symporter in Patients with Autoimmune Thyroid Disease.** J.C.E.M. 85(12), 4630-4634, 2000.
26. Aijan r., Kemp H., Waterman E.A., et al. **Detection of Binding and blocking Autoantibodies to the Human Sodium-Iodide Symporter in patients with Autoimmune thyroid Disease.** J.C.E.M. 85(5), 2020-2027,2000.
27. Yamada T., Sato A., Komiya i., et al. **An Elevation of serum Immunoglobulins E Provides a New Aspect of Hyperthyroid Graves' Disease.** J.C.E.M. 85(8),2775-2778,2000.
28. Wensky A., Garibaldi M.M., Lafaille J.J., **The Role of IFN- γ in the Production of Th2 Subpopulations: Implications for Variable Th2-Mediated Pathologies in Autoimmunity.** The Journal of Immunology, 167: 3074-3081, 2001.
29. Hanafusa T., Chiovato L., Pujol B.R., et al., **Aberrant Expression of HLA-DR Antigen on Thyrocytes in Graves' Disease: Relevance for Autoimmunity.** The Lancet, Noviembre 12, 1983
30. Bahn S. Rebecca. **Understanding the Immunology of Graves' Ophthalmopathy.** Endocrinology and Metabolism Clinics, 29(2), June 2000.
31. Busuttill B.E., Frauman A.G., **Extrathyroidal Manifestation of Graves' Disease: The Thyrotropin Receptor Is Expressed in Extraocular, but not Cardiac Muscle Tissues.** J.C.E.M. 86(5), May, 2001.
32. Krassas Gerasimos E., **Thyroid Eye in Children and Adolescents -New Therapeutic Approaches.** Journal of Pediatrics Endocrinology and metabolism 14(1), 2001
33. Becker B.A., Fennes A.Z., Breslau N.A., **Membranous Glomerulonephritis Associated with Graves' Disease.** American Journal of Kidney Disease, 33(2) February 1999.
34. Lazar L., Kalter-Leibovici A., Pertzalan N., et al., **Thyrotoxicosis in Prepubertal Children Compared with Pubertal and Postpubertal Patients.** Journal Clinics Endocrinology and metabolism 85(10), 3678-3682, 2000.
35. Hegedus L. **Ultrasound Thyroid.** Endocrinology and Metabolism Clinics, 30(2), June 2001.
36. Lifshitz Filma, **Pediatric Endocrinology**, 3rd edition, 1996, New York, E.U., pp 874.
37. Wilson J.D., Foster D.W., **Textbook of Endocrinology**, 8th edition, 1998, E.U., pp 384-436.
38. Zimmerman D., Gan-gaisiano M. **Hyperthyroidism in Children and Adolescents.** Pediatrics clinics of North America, 37(6), December 1990.
39. Orgiazzi J. **Anti-TSH Receptor Antibodies in Clinical Practice.** Endocrinology and Metabolism Clinics, 29(2), June 2002.
40. Törring O., Tallstedt L., Wallin G., et al., **Graves Hyperthyroidism: Treatment with Antithyroid Drugs, Surgery, or Radioiodine- A Prospective, Randomized Study.** J. Clinical Endocrinology and Metabolism., 81(8): 2986-2993, 1996.
41. Lucas A., Salinas F., Pizarro E. Et al., **Medical therapy of Graves' Disease: Does Thyroxine Prevent Recurrence of hyperthyroidism?** J. Clinical Endocrinology and Metabolism 82(8):2410-2413, 1997.
42. Rittmaster R.S., Zwicker H., Abbot E.C., et al., **Effect of Metimazole with or without Exogenous L-Thyroxine on Serum Concentrations of Thyrotropin (TSH), Receptor Antibodies in patients with Graves Disease.** J. Clinical Endocrinology and metabolism 81(9):3283-3288,1996.
43. Rittmaster R.S, Abbot E.C.,Douglas R., et al., **Effect of metimazole, with or without L-Thyroxine, on Remission rates in Graves Disease.** J. Clinical Endocrinology and metabolism 83 (3): 814-818, 1998.
44. Hashizume K., Ichikawa K., Sakurai A., et al., **Administration of Thyroxine in Treated Graves' Disease.** N. England J. of Medicine 324: 947-53, April4, 1991.
45. Alsanca O., Clark O.H., **Treatment of Graves' Disease: The Advantages of Surgery.** Endocrinology and Metabolism Clinics, 29(2), June 2000.
46. Quan-Yang Duh, **Thyroidectomy for the Treatment of Graves' Disease.** Thyroid, 9(3)1999.
47. Rivkees S.A. Sklar C. and Freemark M. **The Management of Graves' Disease in Children, with Special Emphasis on Radioiodine Treatment,** J. Clinical Endocrinology and Metabolism, 83 (11), 1998.

48. Burch H.B., Solomon B.L., Cooper D.S., et al. **The Effect of Antithyroid Drug Pretreatment on Acute Changes in Thyroid Hormone Levels after ¹³¹I Ablation for Graves' Disease**, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(7), July 2001.
49. Andrade V., Gross J.L., Maia A.L. **The Effect of Methimazole pretreatment on the Efficacy of Radioactive Iodine Therapy in Graves' Hyperthyroidism: One-year Follow-Up of a prospective, randomized Study**. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(8) August 2001.
50. Sabri O., Zimny M., Schulz G., et al. **Success rate of Radioiodine Therapy in Graves' Disease: The Influence of Thyrostatic Medication**. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 84(4), April 1, 1999.
51. Murakami Y., Takamatsu J., Sakane S., et al. **Changes in Thyroid Volume in Response to Radioactive Iodine for Graves'Hyperthyroidism Correlated with Activity of Thyroid-Stimulating Antibody and Treatment Outcome**. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81 (9), 3257-3260, 1996.
52. Gamstedt Anders and Karlsson Anders, **Pretreatment with Betamethasone of Patient with Graves'Disease Given Radiolodine Therapy: Thyroid Autoantibody Responses and Outcome of Therapy**. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*, 73(1), 125-131, 1991.