

11227

157



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

## ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE EN UNA PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW

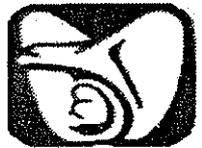


### T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:  
LA ESPECIALIDAD DE: MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A  
ROBERTO MUJICA REYES

ASESOR DE TESIS:  
RAUL C. ARIZA ANDRACA



MEXICO, D.F.

MARZO DE ~~2002~~

2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO LA RAZA

MEDICINA INTERNA

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE  
EN UNA PACIENTE CON  
ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW  
PRESENTACION DEL CASO Y  
REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA.

PRESENTA ROBERTO MUJICA REYES

México D.F. marzo de 1995.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

ANTECEDENTES CIENTIFICOS ..... 1

RESUMEN CLINICO..... 11

GRAFICAS..... 12

CONCLUSIONES..... 14

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... 15

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**ANTECEDENTES**

**CIENTÍFICOS**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## ENFERMEDAD DE GRAVES

### ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad descrita en 1840 por Flaiani, Graves y Basedow, es conocida como enfermedad de Graves Basedow, enfermedad de Parry y bocio exoftálmico.

Se caracteriza basicamente por la asociación de EXOFTALMOS, BOCIO TOXICO DIFUSO E HIPERTIROIDISMO.

La enfermedad produce afección extratiroidea, de los cuales la aparición de signos oculares es frecuente, estos raramente son unilaterales, siendo la proptosis característica en estos pacientes, esta es causada por edema orbitario, la tumefacción de los músculos extraoculares así como acumulación de grasa principalmente en la región supraorbitaria. En casos extremos hay afección de los músculos extraoculares principalmente para la mirada hacia arriba, por la disminución en la fuerza de contracción de los mismos, condicionada por inflamación y fibrosis secundaria, lo cual puede llevar a alteraciones visuales tales como fotofobia intensa y diplopia.

La evaluación de la proptosis tiene dificultades ya que la profundidad de la órbita, la cantidad de grasa orbitaria extraocular y demás características son heredadas, tan evidente es esto ya que, por ejemplo, los orientales tienen enoftalmia relativa y los negros tienen frecuentemente exoftalmos.



Por esta razón se utiliza la medida de 20 mm como promedio para determinar la presencia de exoftalmos, midiendo desde el margen orbitario externo (sin embargo es una medida arbitraria que ofrece limitaciones). Existen aparatos como el exoftalmómetro de Lueddle que detecta cambios progresivos; sin embargo no debe olvidarse que más que el exoftalmos, los cambios infiltrativos e inflamatorios son los más relevantes y los que pueden determinar limitación de la función, más que la exoftalmia por si misma.

La enfermedad puede causar dermatopatía la cual se caracteriza por una tumefacción eritematosa de la superficie anterior de la pierna (mixedema pretibial) que ocasionalmente ocupa todo el miembro ocasionando una alteración similar a la que produce la elefantiasis.

La ginecomastia se observa en el 10% de los varones afectados por la enfermedad.

En cuanto a la etiología de la enfermedad en los últimos 30 años se han acumulado conocimientos que indican que la causa es de tipo autoinmune, bajo una predisposición genética y desencadenado por algún estímulo que usualmente es desconocido, esto será tratado con detalle en adelante.

El cuadro histológico de la glándula tiroidea en la enfermedad de Graves, se caracteriza por hiperactividad difusa con aumento de la altura de las células foliculares, proyecciones papilares en el interior de muchos folículos, aumento del número de gotitas coloidales intracelulares y disminución de la re-

lación entre la cantidad de coloide y la folículos. El número de células mononucleares, especialmente de linfocitos, se encuentra aumentado y en ocasiones se aprecian centros linfoides germinales. En raras ocasiones se observa destrucción de los folículos tiroideos, lo cual es habitual en la tiroiditis de Hasimoto. Las alteraciones patológicas en la oftalmopatía comprenden infiltración del tejido peribulbar por linfocitos y células inflamatorias, edema con acumulación de mucopolisacáridos y mucoproteínas y tumefacción intensa de los músculos extraoculares con fibrosis secundaria.

Los cambios patológicos observados en el mixedema pretibial se asemejan a los del hipotiroidismo, con infiltración de mucoproteínas y mucopolisacáridos, edema, rotura de las fibras de tejido conjuntivo y aumento del ácido hialurónico.

En el caso de la enfermedad de Graves, de la cual puede presentarse como un ataque aislado con remisión completa, hasta la forma persistente y grave, ameritando tratamiento antitiroideo, con iodo, con antagonistas adrenérgicos o incluso iodo radioactivo y esteroides en algunos casos para control, obteniéndose de esta manera una remisión de la enfermedad en una tercera parte de los pacientes tratados con los tres primeros agentes al cabo de tres meses de tratamiento tras lo cual si no habido mejoría tras aumento de la dosis del antitiroideo se utiliza iodo radioactivo. (1,2,3,4,5)

# ETIOPATOGENIA DE DESORDENES TIROIDEOS AUTOINMUNES INCLUYENDO ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW

La enfermedad de Graves, así como otros desórdenes tiroideos autoinmunes son ejemplo de enfermedades en los cuales los factores inmunogenéticos juegan un papel importante, sin embargo ninguno de los marcadores genéticos identificados representan enfermedad genética o susceptibilidad genética a la misma y en efecto es claro que varios genes están involucrados en la susceptibilidad a estas enfermedades. Aunque ultimamente los genes implicados parecen estar relacionados a la inmunorregulación, la interacción entre estos marcadores para producir susceptibilidad a la enfermedad es compleja y pobremente entendida.

Por lo menos dos de los sistemas genéticos involucrados, aquellos que codifican para inmunoglobulinas y aquellos que codifican para el receptor de la célula T, generan diversidad semialeatoria, sin embargo la concordancia en gemelos monocigóticos no es mayor del 50% por lo cual se infiere la participación de factores ambientales.

Tres clases de productos genéticos son codificados por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH ó HLA), el cual se encuentra en el brazo corto del cromosoma número 6. Las moléculas clase I del HLA codifican para histocompatibilidad clásica e incluyen moléculas A, B y C en humanos las cuales se restringen a reconocimiento y ataque del tejido blanco por células T cicitotóxicas (6, 7).

Las moléculas de la clase II y III conocidos son asociados estrechamente a la beta-2 microglobulina la cual exhibe un polimorfismo limitado. Trabajos recientes han mostrado que por lo menos una cierta proporción de insulina, el factor de crecimiento epidérmico, glucagon y receptores beta adrenérgicos pueden estar estrechamente asociados con los antígenos clase I del HLA siendo una función importante de estas moléculas la modulación hormonal, de unión y respuesta (7). Las moléculas clase II del HLA incluyen las regiones DR, DQ, DX, DO, DZ y DP. Las moléculas clase III del mismo HLA se localizan entre la región B y DR e incluyen Bf, C2, C4A y C4B. Estos loci de C4 son altamente polimorfos por lo cual amplifican la posibilidad de varios haplotipos. Los alelos de C4 parecen ser deficientes en actividad hemolítica pero importantes en su habilidad para disolver complejos inmunes (7,11).

La respuesta inmune es iniciada por la unión del antígeno solo a la superficie del linfocito B el cual se combina con las moléculas clase I CD8 (supresor-citotóxico) y con las moléculas clase II también del HLA CD4 (cooperadoras). Las últimas dos reacciones son precedidas por el proceso intracelular del antígeno y la combinación del antígeno procesado y moléculas del HLA sobre la superficie de las presentadoras del mismo, las cuales usualmente son macrófagos, pero pueden ser linfocitos T y/o B activados ó en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, células tiroideas en las cuales la expresión del HLA ha

sido inducido por citoquinas e interferón. El complejo HLA-antígeno en la superficie de las células presentadoras entonces se une a los receptores del antígeno en las células CD4 ó CD8, iniciando la producción de anticuerpos por las células B y la secreción de interleucinas y otras citoquinas por las células T. Las citoquinas estimulan la proliferación de células T y B activadas independientemente del antígeno (7, 10).

Algunos haplotipos del HLA son determinantes importantes de la activación de las células T, presumiblemente debido a que algunos antígenos se combinan mejor con un haplotipo del HLA en particular ó porque algunos complejos antígeno-HLA se unen a los receptores de la superficie de la célula T mejor que otros.

Con respecto a la enfermedad tiroidea autoinmune un número de asociaciones con el HLA tanto clase I (HLA A, B y C) y clase II (HLA D) se han descrito, pero la sociación no es fuerte, variando entre diferentes grupos étnicos y el mismo haplotipo puede asociarse tanto a la enfermedad de Graves como a la tiroiditis autoinmune, dentro del mismo grupo étnico, sin embargo se ha documentado en el caso de la enfermedad de Graves la asociación de HLA-DRw 17 (DR3) entre caucásicos, HLA-Bw36 en japoneses y HLA-Bw46 en chinos (5, 7).

Recientemente los genes que codifican para citoquinas, factor de necrosis tumoral (TNF alfa y TNF beta), tres miembros de las proteínas de choque 70 (HSP 70) HSP70-1, HSP70-2 y HSP70-Hom así como HSP60 y un grupo de genes de función desconocida han sido identificados entre el HLA-B y los genes del complemento; en especial HSP70 y HSP60 se han involucrado en la

aparición de la enfermedad de Graves facilitando la presentación de autoantígenos específicos tiroideos a células T autorreactivas (7, 8, 9).

Teniendo como base la expresión genética, los linfocitos T tienen una función importante en la enfermedad tiroidea autoinmune.

El paso inicial es la sensibilización del linfocito T ante un antígeno relevante, con la migración y proliferación de los mismos expresando el HLA en sus superficies celulares.

Asimismo un número de factores ambientales pueden influenciar la expresión de enfermedad tiroidea autoinmune, afectando asimismo su curso. Entre estos factores ambientales estudios epidemiológicos han sugerido una mayor incidencia en lugares donde la ingesta de iodo es suficiente en comparación con sitios con deficiencia del mismo, de hecho estos lugares tienen una incidencia aumentada de hipertiroidismo tras la suplementación con iodo en la sal, así como en sitios donde la ingesta de iodo es normal, hay un aumento de la frecuencia cuando son expuestos a dosis farmacológicas de iodo contenido por varias drogas como la amiodarona.

El litio es reconocido ampliamente por ser un agente bociógeno potencial, se dan cifras de 7 al 62% de los pacientes psiquiátricos tratados con este agente presentan bocio. Se ha mostrado que inhibe la TSH al trastornar los mecanismos de concentración del iodo e inhibiendo la síntesis de iodotiroquinas.

La idea de que un proceso infeccioso puede desencadenar el desarrollo de una enfermedad tiroidea autoinmune en personas con predisposición genética ha sido una teoría popular aunque difícil de probar. Durante mucho tiempo se ha sospechado que los virus son los agentes etiológicos de enfermedades tiroideas autoinmunes, incluyendo la enfermedad de Graves, entre las evidencias encontradas hay una frecuencia aumentada de anticuerpos para el virus de la influenza B en pacientes con tirototoxicosis.

Hay una fuerte relación entre la Yersinia enterocolitica y la enfermedad tiroidea, aunque al decir verdad la interrogante de por que los agentes infecciosos contribuyen a la patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune continua sin ser contestada.

Otro factor que puede desencadenar estas enfermedades, en especial la enfermedad de Graves, es el stress, tanto físico como psicológico. La teoría más atractiva para explicar este hecho se relaciona con el eje hipofisiario-adrenal, ya que es conocido que personas con stress tienen elevaciones sustanciales de corticoesteroides.

Otra teoría implica el sistema nervioso autónomo, ya que la secreción de aminas afecta el flujo sanguíneo, permeabilidad capilar y hormogénesis. Sea cual sea el mecanismo de acción, el stress puede causar descompesación en un sujeto susceptible y llevar a la inducción ó exacerbación de enfermedad de Graves. (7)

## ASOCIACION DE ENFERMEDAD DE GRAVES BASEDOW CON OTRAS DE ORIGEN AUTOINMUNE.

Una vez comentada la etiopatogenia de la enfermedad de Graves serán comentadas las alteraciones asociadas a esta enfermedad. Las alteraciones hematológicas han sido observadas en algunos pacientes. En 1985 Donald D. Moeller y cols. reportaron el caso de un hombre de 14 años de edad el cuál tuvo un cuadro ictérico en 1976 llegando al diagnóstico de colangitis esclerosante asociada a anemia, teniendo una evolución favorable y siendo egresado a los 17 días de internamiento aun con persistencia de la prueba de Coombs positiva. A los 6 años el paciente desarrolla un cuadro franco de hipertiroidismo, siendo tratado con iodo radioactivo, presentando remisión del cuadro, y permaneciendo asintomático desde entonces. Las enfermedades que presento el paciente son reconocidas como de etiologia autoinmune, sin embargo la asociación entre estas es sumamente rara. (12)

En 1989 O'Brien D y cols. presentan el caso de un paciente con anemia hemolitica autoinmune y enfermedad de Graves que se presentó en forma simultánea, sugieren la realización de pruebas hematológicas en pacientes con enfermedad de Graves así como la evaluación de la función tiroidea en pacientes con anemia hemolítica. (13)

Andrusenko A B y cols. describen otra asociación poco frecuente: síndrome de Cushing, anemia hemolítica autoinmune y bocio tóxico. (14)

En 1987 Ogihara T y cols. reportaron el caso de un varón de 29 años de edad el cual cursó con hipertiroidismo, anemia

hemolítica autoinmune y parálisis periódica, en el cuál se encontró inhibición de la hemólisis tras la administración de propiltiuracilo a pesar de persistir con prueba de Coombs positiva, por lo cuál sugiere que el estado hiperdinámico secundario al hipertiroidismo puede ser responsable en parte de la destrucción eritrocitaria.

Otra asociación es con la púrpura trombocitopénica autoinmune la cuál se ha observado en familias asociada a hipertiroidismo. (16, 17).

CASO CLINICO

## RESUMEN CLINICO

Mujer de 23 años de edad, que dos años antes presentó un cuadro de exoftálmicos, pérdida de peso, diaforesis e hiperfagia, se diagnosticó enfermedad de Graves Basedow y recibió metimazol con lo cuál mejoró. Posteriormente ingresa de nuevo por un cuadro de un mes de evolución caracterizado por disnea, ictericia y síndrome anémico, encontrándose además esplenomegalia. Por laboratorio se encontró hemoglobina de 4 g/dL, Coombs directo positivo, anticuerpos IgG contra Rh y anti-I, así como haptoglobinas aumentadas.

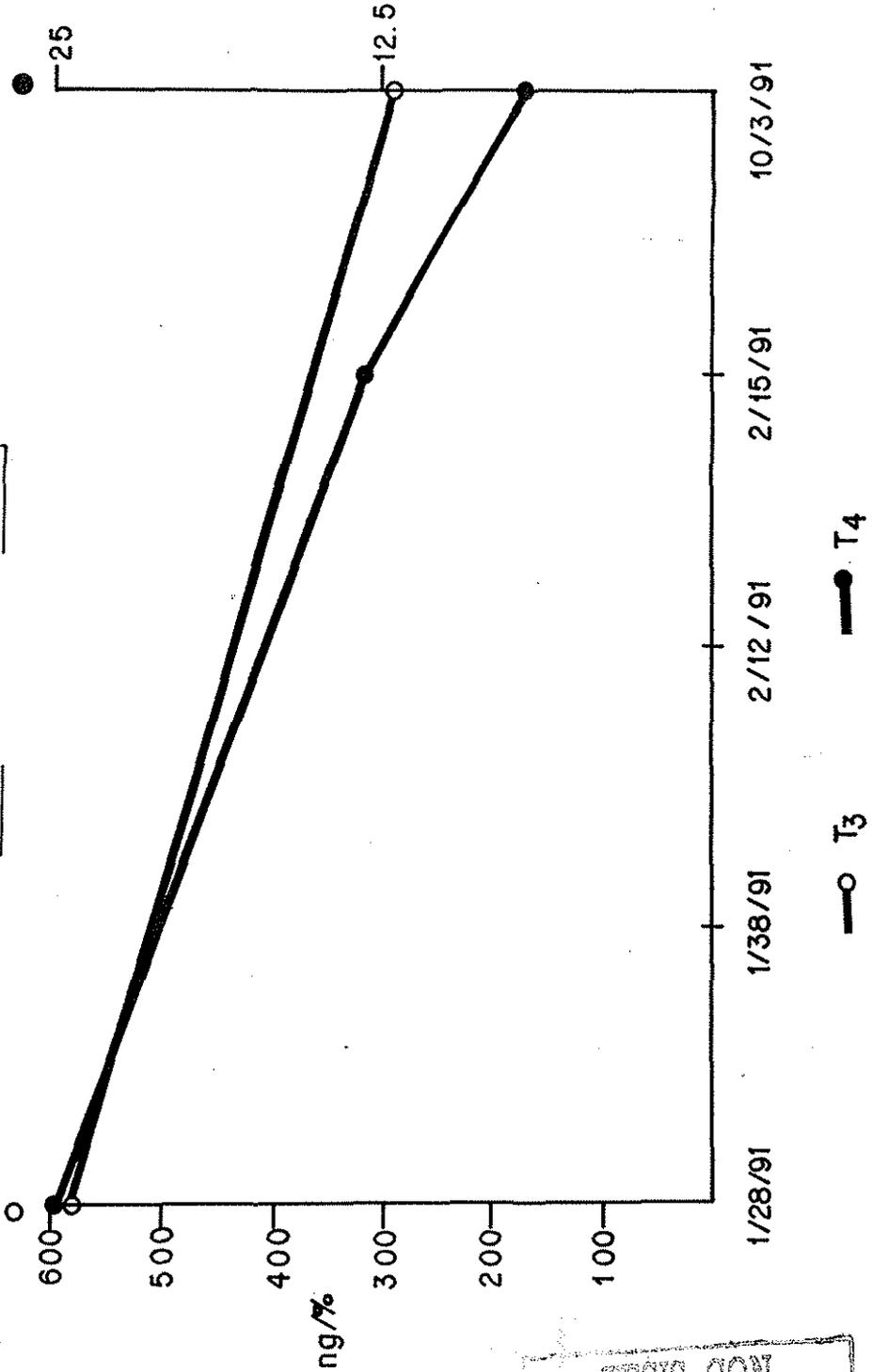
Mediante biópsia percutánea se obtuvo tejido tiroideo el cuál PROVOCO AGLUTINACION Y LISIS ERITROCITARIA AL PONERSE EN CONTACTO CON LA SANGRE DE LA PACIENTE. El reporte histopatológico confirmó en diagnóstico de enfermedad de Graves Basedow.

La paciente fué manejada con esteroides, con lo cuál revirtió la hemólisis, con recuperación paulatina en las cifras de hemoglobina. La administración de dos dosis de I-131 indujeron hipotiroidismo el cuál se encuentra sustituido actualmente permaneciendo asintomática hasta la fecha.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

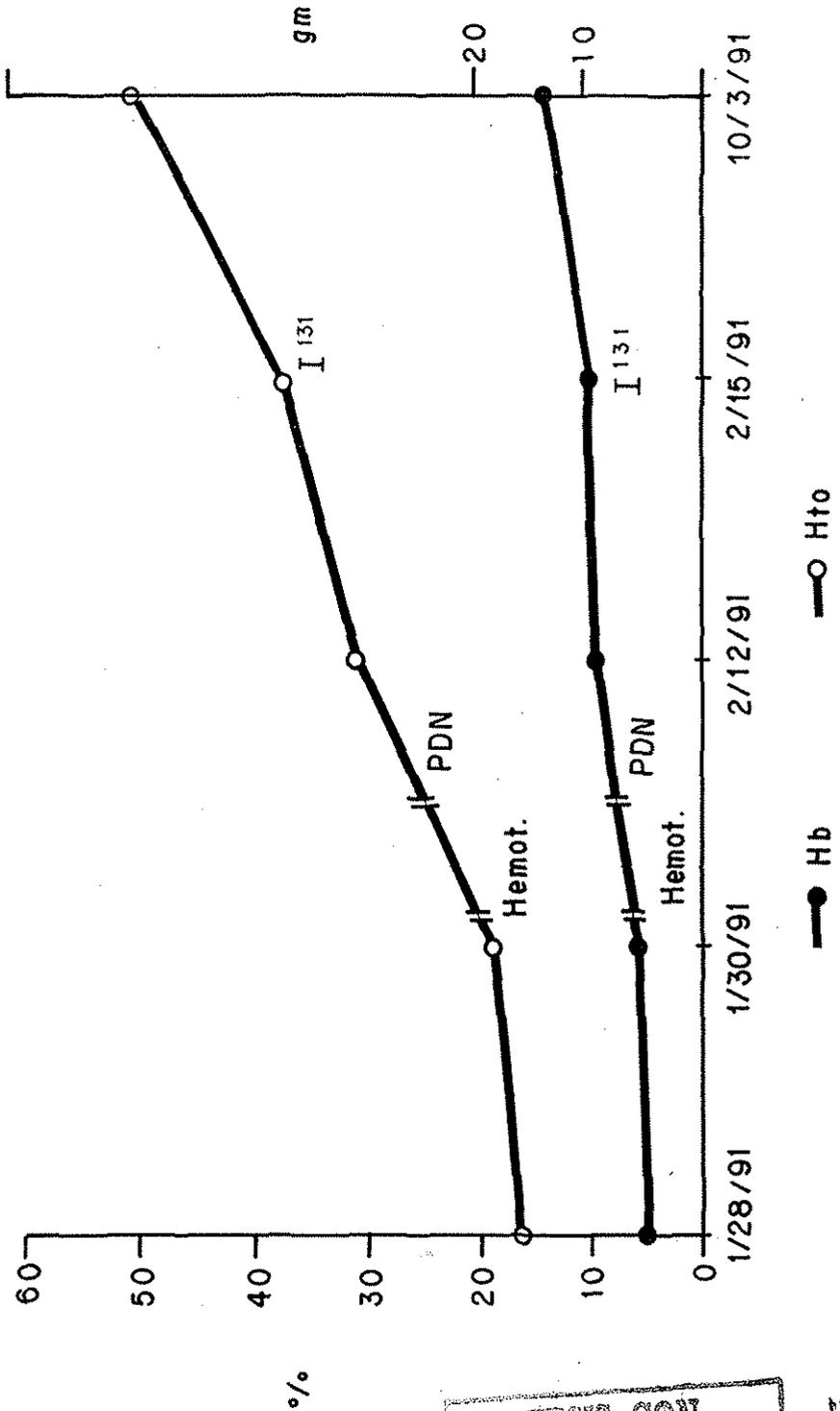
## GRÁFICAS

T3 T4



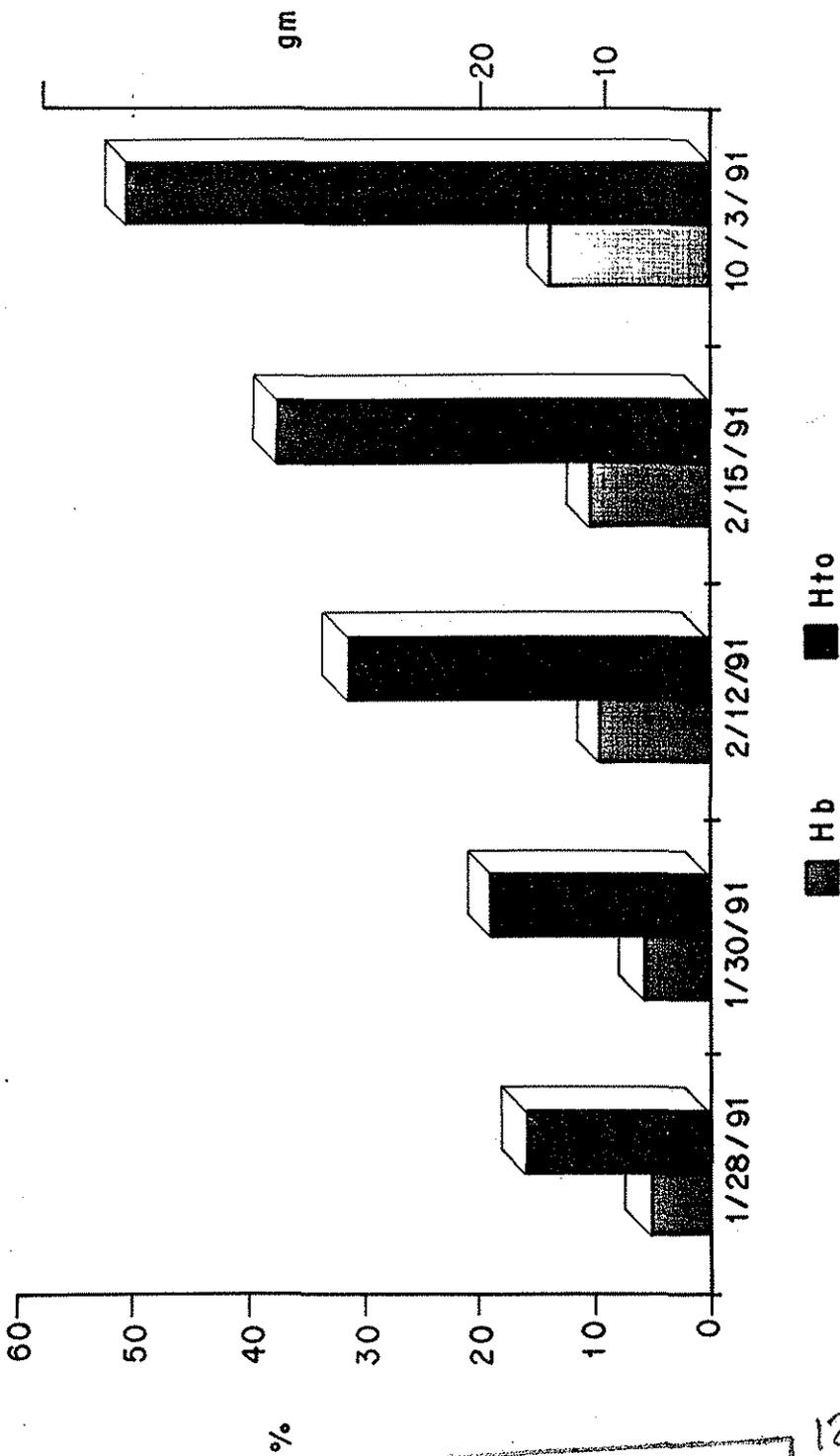
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# HB / HTO



TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

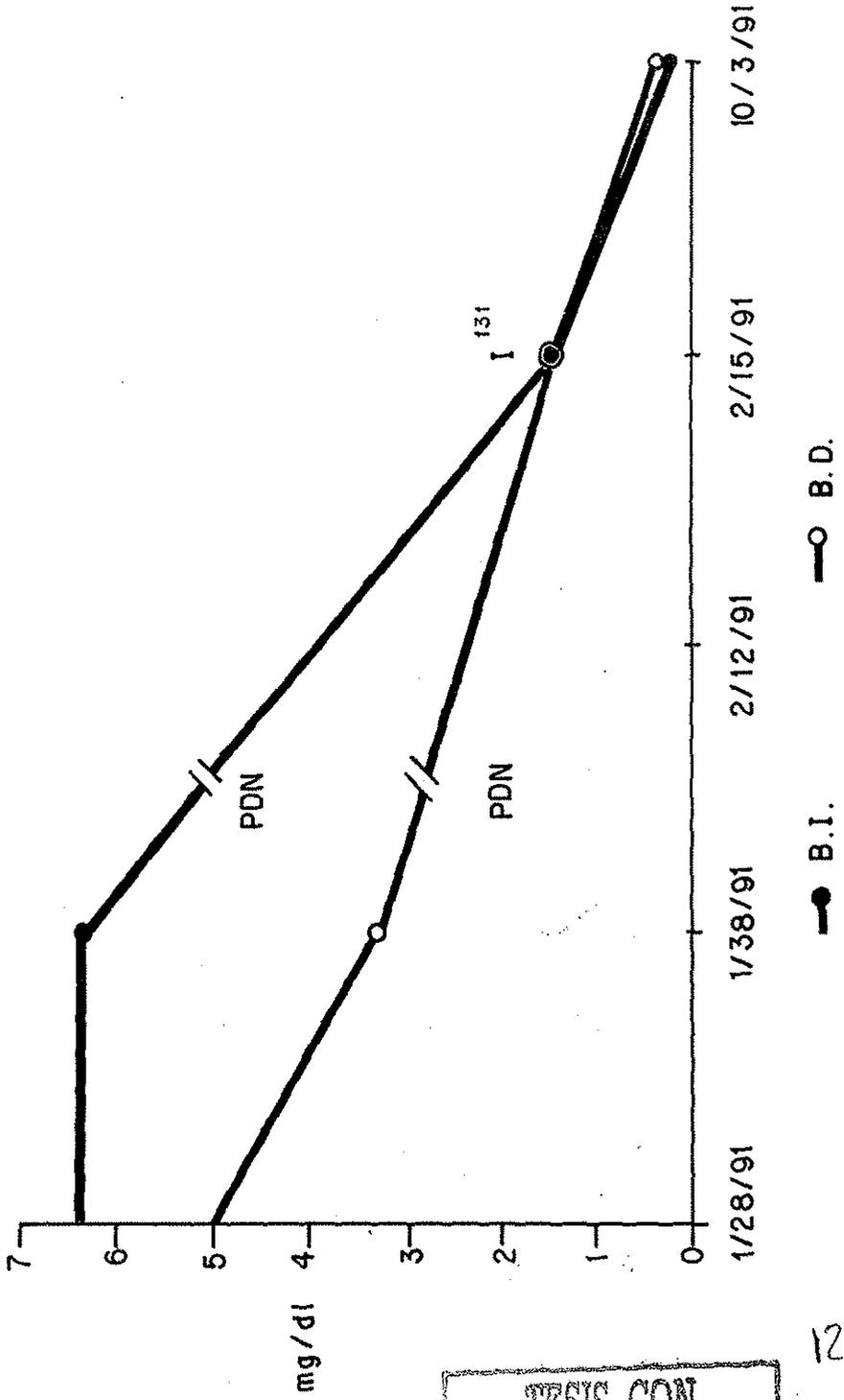
# HB/HTO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

12-2

**B.I / B.D**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

12-3

CONCLUSIONES

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSION

El caso relatado, viene a incrementar el número de reportes de enfermedad de Graves asociada a otra enfermedad de tipo autoinmune, siendo este reporte el que presentó la anemia más severa, teniendo una respuesta adecuada ante el uso de esteroides. En nuestra paciente no se encontró estado hiperdinámico que condicionara hemólisis, sin embargo esta debe descartarse en este tipo de pacientes.

Los reportes previos reportan cifras mayores de hemoglobina por lo cuál se esperaría que la evolución de la anemia no sea tan abrupta, y por lo que es necesario el rastreo de hemolisis de tipo autoinmune para evitar llegar a extremos como el presentado.

También debe vigilarse las alteraciones plaquetarias, aunque bien es cierto que estas se han observado en forma familiar.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Jay H. Stein et al "Medicina Interna" tomo II  
Editorial Salvat 2ª Ed. España 1983 pp 1835-36.
- 2.- P. Lain Entralgo "Historia de la Medicina"  
Editorial Salvat 1ª Ed. España 1982 pp 376.
- 3.- Robert H. Williams "Tratado de Endocrinología"  
Editorial Salvat 4ª Ed. España 1981 pp 205-234.
- 4.- Sidney H. Ingbar "The Thyroid"  
J. B. Lippincott Co. fifth Ed. pp 1015-1038.
- 5.- Jean D. Wilson "Principles of Internal Medicine"  
Mc Graw-Hill Inc. 12th Ed. USA 1991 pp 1703-1707.
- 6.- Lloyd H. Smith et al " Fisiopatología, principios biológicos de la enfermedad"  
Editorial Médica Panamericana 2ª Ed. Argentina 1989 pp 99-104.
- 7.- "Endocrinology and Metabolism Clinics of North America"  
Vol 16, No. 2, June 1987 pp229-269; 287-363.
- 8.- S. Ratanachaiyavong et al, "Heat shock protein 70 (HSP70) and genotypes in patients with hyperthyroid Graves' disease." Clin Exp Immunol (1991) 84, 48-52.
- 9.- K. Trieb et al. "Do heat shock proteins play a role in Graves' disease? Heat shock protein-specific T-cells from Graves' disease thyroids do not recognize thyroid epithelial cells" J Clin Endocrinol Metab 77:528-535, 1993.
- 10.- Terry F. Davies et al. "Evidence of limited variability of antigen receptors on intrathyroidal T cells in autoimmune thyroid disease" N Engl J Med 1991; 325:238-44.
- 11.- Robert D. Utiger "The pathogenesis of autoimmune thyroid disease" N Engl J Med 1991; 325:278-279.
- 12.- Donald D. Moeller et al "Sclerosing Cholangitis Associated with Autoimmune Hemolytic Anemia and Hyperthyroidism" Am j Gastroenterol 1985 80(2):122-125.
- 13.- O'Brien D et al " a case of Graves' disease associated with autoimmune haemolytic anemia"  
Ir J Med Sci 1989 158(6):155..



- 14.- Androsenko A B et al " Cushing syndrome associated with toxic goiter end autoimmune haemolytic anemia" Sov Med 1990 (8): 115-6.
- 15.- Ogihara T et al "Hypertiroidism associated with autoimmune haemolytic anemia and periodic paralysis: a report of a case in which antihyperthyroid therapy alone was effective against hemolysis" Jpn J Med 1987 26(3):401-3.
- 16.- Bellucci S et al " Association of autoimmune thrombocytopenic purpura (AITP), Graves' disease and ovarian carcinoma" Nouv Rev Fr Hematol 1991: 33(4):307-9.
- 17.- Marongiu F et al " Activation of blood coagulation and fibrinolysis in Graves' disease" Horm Metab Res 1991 23(12): 609-11.

