

11220  
6  
Dej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.**

**ENFERMEDAD DE GRAVES:  
CORRELACION CON AUTOINMUNIDAD  
Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
INMUNOSUPRESOR**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA  
P R E S E N T A :  
DR. MARCO ANTONIO RODRIGUEZ MARTINEZ**



1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **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 está 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.

## I N D I C E...

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION.	2
III. MATERIAL Y METODOS.	8
IV. RESULTADOS.	9
V. ANALISIS DE RESULTADOS.	
CUADROS	11
GRAFICAS.	12
DISCUSION	17
VI. CONCLUSIONES.	21
VII. BIBLIOGRAFIA.	22

## R E S U M E N .

La enfermedad de Graves es un trastorno caracterizado por hipertiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y dermopatía. Explica más del 85% de los casos de hipertiroidismo.

En la enfermedad de Graves se ha encontrado una frecuencia mayor de los antígenos de histocompatibilidad HLA B8 y DR3 los cuales se presentan también en otras enfermedades autoinmunes.

La enfermedad de Graves se considera un trastorno de etiología aun no conocida, en la cual existen autoanticuerpos contra los receptores tiroideos para tirotropina (TSH), los cuales compiten con esta hormona por el receptor simulando la acción de la TSH estimulando la producción de hormonas tiroideas. De la misma manera, la oftalmopatía, se considera que es producida por formación de autoanticuerpos contra el músculo retrorbitario.

A fin de conocer la frecuencia de presentación de los anticuerpos antiroideos en los pacientes con enfermedad de Graves, así como los cambios ocurridos en estos y en el exoftalmos como consecuencia del tratamiento inmunosupresor, se revisaron 22 expedientes de pacientes vistos en la consulta externa de nuestro servicio con el diagnóstico de enfermedad de Graves encontrando una frecuencia de anticuerpos antitiroideos del 59%. El tratamiento inmunosupresor con prednisona y azatioprina redujo la dimensión del exoftalmos, observándose una disminución en la frecuencia de anticuerpos antitiroideos en la mayoría de los pacientes.

La frecuencia de la enfermedad fue mas alta en la quinta decada de la vida predominando siempre en el sexo femenino.

Finalmente, frecuentemente se observó una historia familiar y/o personal de autoinmunidad.

## I N T R O D U C C I O N

Robert Graves describió en 1835 un síndrome clínico compuesto de hipermetabolismo, aumento de tamaño difuso de la glándula tiroides y exoftalmos.(1)

En Europa, el mismo trastorno fué descrito por Von Basedow en el año de 1840.(1)

En la actualidad la enfermedad de Graves se define como un trastorno caracterizado por hipertiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y dermatopatía.(1)

Los pacientes con enfermedad de Graves pueden tener al momento del diagnóstico, solo una de las manifestaciones clínicas principales e inclusive pueden evolucionar de manera independiente entre si y el único denominador común es probablemente la existencia de anticuerpos estimulantes del tiroides en suero.(1,2)

La enfermedad de Graves explica más del 85% de los casos de hipertiroidismo.(2) Es más frecuente en mujeres en la tercera y cuarta décadas de la vida con una relación mujer:hombre hasta de 7:1 en algunos reportes.(1,2)

En la enfermedad de Graves se ha encontrado una frecuencia mayor de los antígenos de histocompatibilidad HLA B8 y DR3 en población caucásica con un riesgo relativo de 3 para el HLA DR3. (1,2,3) En población japonesa hay mayor frecuencia de HLA Bw36, DR5 y DR8 mientras que en los Chinos se ha relacionado con el HLA Bw46.(2,3)

Se ha observado una frecuencia mayor de Enfermedad de Hashimoto, hipotiroidismo primario y anemia perniciosa en los familiares de los pacientes.(2)

La enfermedad de Graves se considera un trastorno de etiología aun no conocida, en la cual existen autoanticuerpos dirigidos contra los receptores para la hormona estimulante del tiroides(TSH) sobre las células tiroideas. Estos anticuerpos son la causa de la patogenia de la enfermedad.(3,4)

El anticuerpo compete con la TSH por sus sitios de unión en la célula tiroidea. La adherencia del autoanticuerpo al receptor de TSH imita la acción de la hormona, activando la adenilciclasa en el interior de la célula tiroidea la cual estimula a las proteincinasas, produciendo un aumento en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. (3,4)

Actualmente se están investigando los mecanismos que estimulan la producción de estos anticuerpos. Una posible respuesta es la observación de la presencia de antígenos HLA DR en células tiroideas de pacientes con enfermedad de Graves. Se piensa que la expresión de estas moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad sobre las células tiroideas puede ser secundaria a una infección viral tiroidea, lo que lleva a su vez a una infiltración linfocitaria del tejido tiroideo, con secreción de linfocinas como el interferón Gamma el cual a su vez lleva a la expresión de los antígenos de clase II sobre la superficie de las células tiroideas.(5,6,7)

La condición normal en la cual, las células que presentan antígeno (macrófagos) estimulan a las células T cooperadoras, podría evitarse si se expresaran autoantígenos de manera aberrante en la misma célula endócrina que los antígenos HLA DR. (6,7,8)

El infiltrado linfocítico de la tiroides en la enfermedad de Graves presenta predominio de linfocitos T, de los cuales se ha observado una predominancia de células CD4 sobre las células CD8. Inclusive en enfermos con el problema activo se han encontrado muy pocas células del subgrupo CD6, que representan células presentadoras de antígeno, por lo que el mecanismo de expresión aberrante de HLA DR por las células tiroideas pudiera ser el responsable de la estimulación de la producción de anticuerpos antireceptor. (6,7)

La oftalmopatía infiltrativa de la enfermedad de Graves se piensa que

es de naturaleza autoinmune. Un mecanismo propuesto es la aparición de anticuerpos contra los músculos extraoculares. Se ha postulado también transporte linfático de tiroglobulina desde el tiroides a los tejidos orbitales, generando una respuesta inmunológica. Se ha demostrado la presencia de inmunidad celular contra antígenos retrorbitarios. El tejido retrorbital puede compartir una fracción de carbohidratos de la tiroglobulina. Se han encontrado tenues conexiones linfáticas entre la región tiroidea y el area retrorbital, sugiriendo que antígenos tiroideos, anticuerpos o complejos inmunitarios pueden fluir desde la tiroides al espacio orbital y desencadenar una reacción inmunológica. Se han detectado autoanticuerpos circulantes contra antígenos solubles de músculo ocular en pacientes con oftalmopatía de Graves.(9,10,11)

El suero de algunos pacientes con oftalmopatía contiene anticuerpos que reaccionan con fibroblastos orbitarios y los estimulan a proliferar y a producir colágena y glicosaminglicanos. Parece probable que la oftalmopatía esté causada por la acumulación de linfocitos T sensibilizados a antígenos compartidos por fibroblastos orbitarios y células tiroideas que secretan linfocinas que estimulan a los fibroblastos orbitarios. El segundo factor es probablemente la producción sistémica o local de anticuerpos que estimulan fibroblastos orbitarios. (12,13)

En cuanto a la aparición de oftalmopatía después del tratamiento del hipertiroidismo con iodo-131, se piensa que el daño de la célula tiroidea por la radiación podría activar la producción de autoanticuerpos antitiroideos y oculares. Las concentraciones séricas de anticuerpos estimulantes del tiroides tienden a incrementar varios meses después del tratamiento con I-131, indicando que el tratamiento puede producir autoinmunización.(14,15)

Comunmente los síntomas de la enfermedad de Graves se presentan en

forma lenta. Pueden ser agravados y volverse notorios por un trauma físico o emocional. Los síntomas mas comunes son inquietud, intolerancia al calor, pérdida de peso y palpitaciones. Es muy frecuente encontrar labilidad emocional, insomnio, temblor distal, evacuación intestinal frecuente y diaforesis. El apetito se mantiene normal o aumenta. Puede haber pérdida de fuerza manifestada como dificultad para subir escaleras. (1,2,3)

Los signos principales incluyen piel caliente y húmeda que resulta de la vasodilatación y sudoración excesiva, bocio difuso, taquicardia, temblor fino de las manos y debilidad de los músculos proximales. (1,2,3)

Los signos oculares incluyen mirada fija, aberturas palpebrales ensanchadas, parpadeo poco frecuente e incapacidad para arrugar la frente al mirar hacia arriba. Estos signos son resultado de la hiperestimulación simpática y suelen desaparecer cuando se corrige la tirototoxicosis. (1,2,3)

La oftalmopatía infiltrativa generalmente es bilateral y se presenta con edema retrorbitario, proptosis, conjuntivitis, estrabismo, diplopia variable, disminución de la agudeza visual y algunas veces pérdida de la visión debido a la isquemia del nervio óptico. (1,2,14)

En los exámenes de laboratorio encontramos elevación de las cifras de tiroxina y triyodotironina con aumento en la captación de yodo radiactivo.

No todos los pacientes con enfermedad de Graves presentan anticuerpos positivos contra el receptor de TSH, siendo negativos hasta en un 50% dependiendo de la sensibilidad del estudio y del estado clínico del paciente.

Existen varios métodos para la demostración de anticuerpos estimulantes del tiroides basados en la medición de distintos parámetros:

1. Aumento en las gotitas de coloide intracelular.
2. Aumento en la actividad metabólica del AMPc.

3. Desplazamiento de la TSH marcada con isótopos radiactivos en la membrana de las células tiroideas. En esta valoración 50-95% de los pacientes con enfermedad de Graves no tratada muestra cifras muy elevadas. (3,16)

El suero de un 35 a 50% de los enfermos contiene anticuerpos contra antígenos microsomales y contra tiroglobulina. Los pacientes con anticuerpos contra antígenos microsomales no siempre correlacionan con los que presentan anticuerpos contra tiroglobulina. (17) Estos anticuerpos pueden significar la presencia simultánea de tiroiditis y enfermedad de Graves en el mismo paciente. (18)

El diagnóstico diferencial debe efectuarse con los estados de ansiedad emocional. En ocasiones se puede confundir con otros padecimientos como Cáncer metastásico, cirrosis hepática, hiperparatiroidismo, Esprue, Miastenia gravis, distrofia muscular, feocromocitoma, alcoholismo crónico y Enfermedad de Párkinson. La oftalmopatía unilateral debe diferenciarse de problemas intraorbitarios e intracraneales como trombosis del seno cavernoso, tumores retroculares y pseudotumor inflamatorio. (19)

El tratamiento de la enfermedad de Graves incluye el empleo de fármacos antitiroideos, administración de yodo radiactivo y cirugía de tiroides. En algunos casos se utilizan los yoduros y los medicamentos bloqueadores betadrenérgicos. (2,3)

Los datos oculares, salvo la proptosis, a menudo disminuyen con el control del hipertiroidismo. En los casos severos de oftalmopatía se debe hacer la diferenciación para determinar si los datos clínicos dependen de inflamación o de fibrosis. El periodo inflamatorio suele limitarse a los primeros 3 a 12 meses después de que se inician los síntomas oculares, hay molestias oculares al mover los ojos, es progresiva, se observa enrojecimiento

ocular y edema conjuntival. En la TAC los músculos están aumentados de tamaño. En la etapa fibrótica, hay cambios oculares no inflamatorios estacionarios y la TAC muestra músculos fibróticos mas pequeños.(20)

En la oftalmopatía inflamatoria está indicado el uso de esteroides a dosis altas por tiempos cortos de una semana seguido de dosis cada vez menores hasta alcanzar la dosis mínima eficaz.(20)

En algunos pacientes con manifestaciones agudas e intensas de infiltración puede ser útil la radiación de la órbita. En caso de persistir es necesario efectuar descompresión orbitaria con extirpación de parte de la órbita para aliviar la presión. (21)

Los inmunoreguladores como la azatioprina y la ciclosporina se han utilizado después de mala respuesta al tratamiento con glucocorticoides, sin embargo no se ha demostrado una mayor eficacia que con el tratamiento con glucocorticoides.(22)

Finalmente, dentro de las complicaciones de la oftalmopatía de la enfermedad de Graves se encuentran queratitis, cicatrización de la cornea, neuritis óptica y ceguera.

El pronóstico de la oftalmopatía depende de la severidad de ésta y del grado de avance de la enfermedad al momento del diagnóstico.

## MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio, se revisaron 22 expedientes del servicio de Inmunología Clínica y Alergia de pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Graves el cual se efectuó sobre bases clínicas y de laboratorio.

En cada expediente se revisó específicamente la correlación con anticuerpos antitiroideos y la respuesta al tratamiento inmunosupresor en base a los datos clínicos, exoftalmometría y anticuerpos antitiroideos antitiroglobulina y antimicrosomales.

CRITERIOS DE INCLUSION. Se incluyeron pacientes vistos en la consulta externa del servicio de Inmunología Clínica y Alergia, que tuvieran diagnóstico de Enfermedad de Graves sobre bases clínicas y de laboratorio incluyendo determinación de anticuerpos antitiroideos y exoftalmometría.

CRITERIOS DE EXCLUSION. Se excluyeron aquellos pacientes que no tuvieran determinación de anticuerpos antitiroideos o exoftalmometría.

CRITERIOS DE ELIMINACION. Se eliminaron del estudio aquellos pacientes que durante la revisión de expedientes, los datos clínicos y de laboratorio fueran insuficientes para considerarlos como Enfermedad de Graves aun cuando tuvieran exoftalmometría y determinación de anticuerpos antitiroideos.

De cada expediente clínico se recopilaron los siguientes datos del paciente: Edad, sexo, historia familiar y personal de autoinmunidad, inmunodeficiencia, alergia, neoplasias y de otras endocrinopatías. Se recolectaron además las manifestaciones clínicas y los resultados de los anticuerpos antitiroideos y de la exoftalmometría.

El presente es un estudio longitudinal descriptivo retrospectivo de revisión de expedientes.

## RESULTADOS

Se revisaron 22 expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves que fueron vistos en la consulta externa del servicio de Inmunología Clínica y Alergia durante un periodo de tiempo de cuatro meses correspondientes a los meses de enero a abril de 1992 obteniendo los siguientes resultados: 15 pacientes (68%) fueron del sexo femenino y 7 (32%) del sexo masculino.

La frecuencia por edad y sexo se muestra en la gráfica I, siendo la media de edad de 38.6 años para el sexo femenino y de 44.2 años para el sexo masculino, con un rango de 12 a 54 años en las mujeres y de 29 a 59 años en los hombres.

Los antecedentes heredofamiliares encontrados en los pacientes se presentan en el cuadro I. El antecedente familiar mas frecuentemente observado fué la Diabetes mellitus la cual se reportó en 10(45%) de los pacientes.

Otros antecedentes familiares reportados fueron asma y rinitis en 3(13%) bocio en 2 (9%), síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, fiebre reumática y leucemia.

En el cuadro II se presentan los antecedentes personales encontrados en los pacientes. Los antecedentes personales mas frecuentemente observados fueron reacción adversa a medicamentos en 4(18%) y antecedente de urticaria en 4(18%) no producida por medicamentos. Otros antecedentes fueron asma y rinitis, vitiligo y estrabismo cada una en 2 (9%); miastenia gravis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, cirugía ocular, lupus eritematoso sistémico, cancer cervico uterino, dermografismo y glaucoma.

Las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes se muestran en la gráfica II. Los datos clínicos mas frecuentemente observados en los pacientes fueron: exoftalmos mas frecuentemente bilateral, nerviosismo, tem-

blor fino distal, diaforesis, epífora, bocio, pérdida de peso, taquicardia y palpitaciones. Las manifestaciones oculares mas frecuentes después del exoftalmos fueron disminución de la agudeza visual, diplopia, prurito, ardor y dolor ocular.

En la gráfica III se presenta la frecuencia de anticuerpos antitiroideos observando que éstos fueron positivos en 13 pacientes (59%) de los cuales 6 fueron positivos para tiroglobulina(27%), 5 para microsomales(23%) y 2 tuvieron positivos ambos anticuerpos(9%). Las cifras corresponden a la determinación de anticuerpos antitiroideos al ingreso al servicio.

En la gráfica IV se presenta la frecuencia de anticuerpos antitiroideos de control posterior al inicio del tratamiento inmunosupresor. 7 pacientes aun no tenían estudio de control de anticuerpos antitiroideos debido a que su ingreso al servicio era reciente. De los 15 pacientes restantes, 13(87%) presentaron anticuerpos antitiroideos negativos y 2 (13%) tuvieron anticuerpos antitiroideos positivos.

La respuesta del exoftalmos al tratamiento inmunosupresor cuantificada por exoftalmometría se muestra en la gráfica V. 4 pacientes aún no tenían exoftalmometría de control al momento de la revisión de expedientes por los motivos mencionados anteriormente. De los 18 pacientes restantes, 15(84%) mostraron disminución del exoftalmos cuantificado por exoftalmometría y 3 (16%) no mostraron modificación de éste.

CUADRO I. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES EN ENFERMEDAD DE GRAVES.

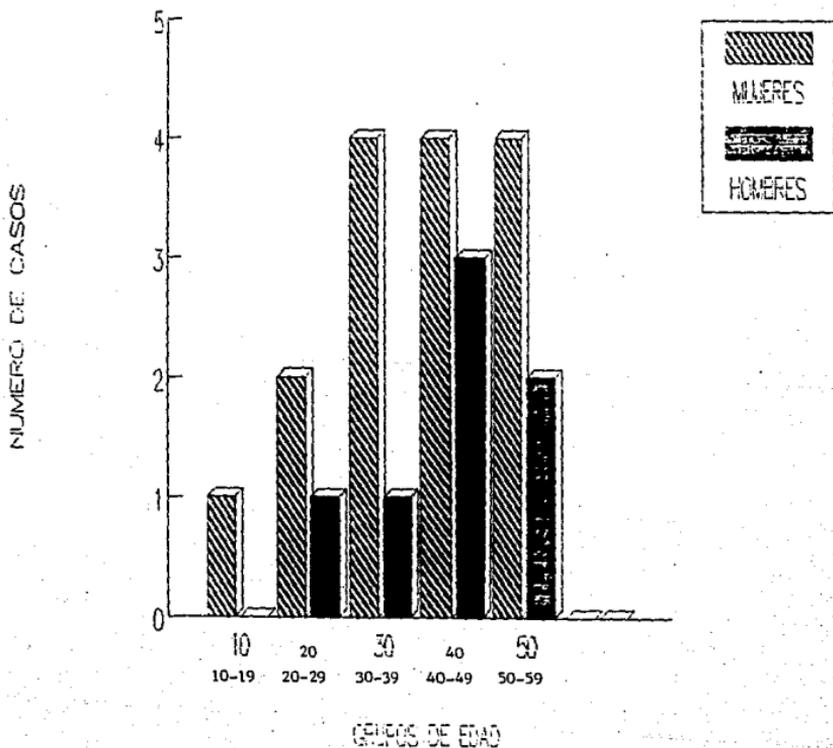
<u>ANTECEDENTES FAMILIARES</u>	<u>FRECUENCIA</u>
DIABETES MELLITUS	10 (45%)
ASMA Y RINITIS	3 (13%)
BOCIO	2 (9%)
SINDROME DE SJOGREN	1 (4.5%)
ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	1 (4.5%)
FIEBRE REUMATICA	1 (4.5%)
LEUCEMIA	1 (4.5%)

CUADRO II. ANTECEDENTES PERSONALES EN ENFERMEDAD DE GRAVES.

<u>ANTECEDENTES PERSONALES</u>	<u>FRECUENCIA</u>
REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS	4 (18%)
URTICARIA	4 (18%)
ASMA Y RINITIS	2 (9%)
VITILIGO	2 (9%)
ESTRABISMO	2 (9%)
MIASTENIA GRAVIS	1 (4.5%)
ARTRITIS REUMATOIDE	1 (4.5%)
PURP.TROMBOCITOPENICA/ANEM.HEMOLITICA	1 (4.5%)
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	1 (4.5%)
DERMOGRAFISMO	1 (4.5%)
GLAUCOMA	1 (4.5%)
CIRUGIA OCULAR	1 (4.5%)
CANCER CERVICOUTERINO	1 (4.5%)

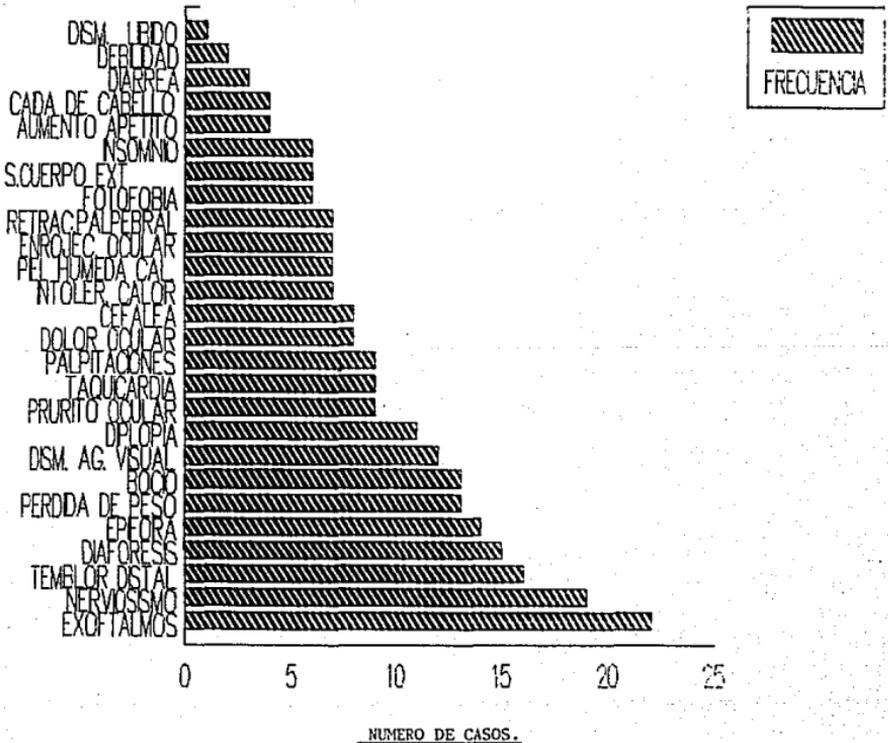
# GRAFICA 1 .FRECUENCIA GRUPOS DE EDAD

## ENFERMEDAD DE GRAVES



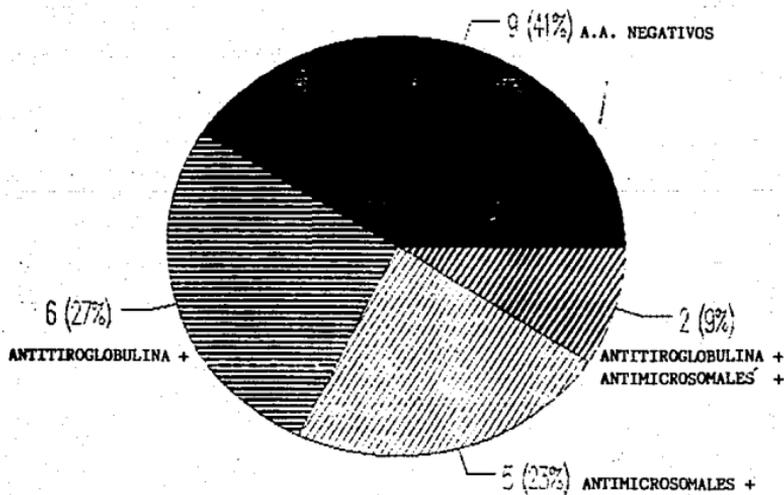
# MANIFESTACIONES CLINICAS EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES

GRAFICA II



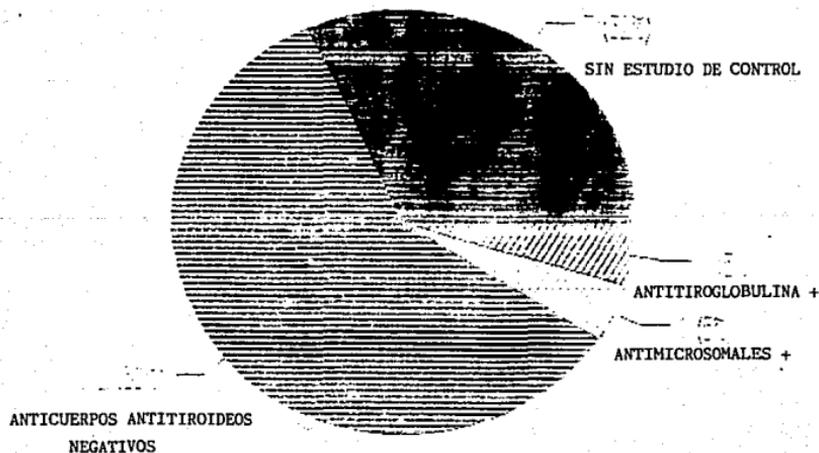
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

# ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS AL INGRESO



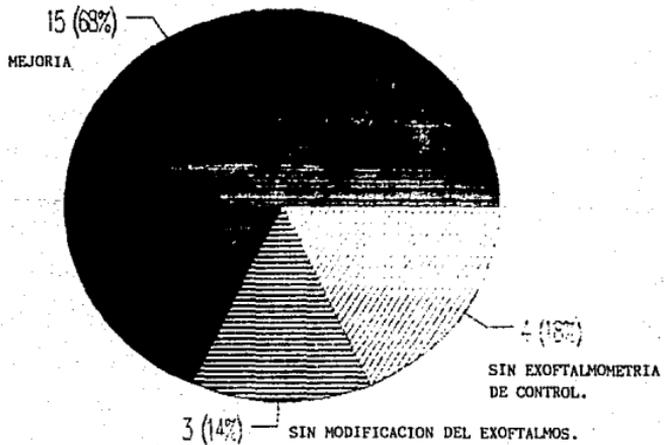
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# RESPUESTA DEL EXOFTALMOS CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSION

La enfermedad de Graves es la forma mas frecuente de hipertiroidismo explicando mas del 85% de los casos de esta entidad.(2) Es mas frecuente en mujeres en la tercera y cuarta década de la vida.(1) Estos datos concuerdan con los resultados del presente estudio, en el cual encontramos una frecuencia mayor en el sexo femenino de 2.1 a 1. La edad promedio de nuestro grupo de pacientes fué de 41 años con una frecuencia máxima de presentación de los 40 a los 49 años. Tomando en consideración el sexo del paciente, la frecuencia de la enfermedad en el sexo femenino fué igual en la cuarta, quinta y sexta décadas de la vida, a diferencia del sexo masculino donde el mayor número de casos se presentó en la quinta década de la vida.

Se ha reportado una frecuencia mayor de enfermedades autoinmunes tiroideas y de otros órganos en familiares de pacientes con enfermedad de Graves, dentro de las que se mencionan la tiroiditis de Hashimoto y la anemia perniciosa.(2) En nuestro estudio encontramos una frecuencia elevada de familiares con Diabetes mellitus, la cual se observó en 10 pacientes(45%). Así mismo encontramos antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, S. de Sjogren y Espondilitis anquilosante en las cuales la autoinmunidad participa de manera importante.(3)

En los pacientes con Enfermedad de Graves así como en otras patologías tiroideas autoinmunes se ha informado una mayor frecuencia de Miastenia gravis y vitiligo las cuales al igual que la Enfermedad de Graves se presentan con mayor frecuencia en personas con HLA A1, B8 y DR3. (3) La presencia simultanea de varios procesos autoinmunitarios y por inmunodeficiencia sugiere que estos enfermos tienen algún defecto básico en la inmunoregulación, proponiendose una deficiencia en la capacidad de las células supresoras, sugiriéndose la

existencia de un defecto genético en la supresión de clonas autoinmunitarias de linfocitos. (3,4) En nuestro grupo de pacientes se encontraron antecedentes personales de vitiligo, miastenia gravis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopenia con anemia hemolítica y lupus erimatoso sistémico.

Los antecedentes personales más frecuentes fueron urticaria y reacción adversa a medicamentos, las cuales se presentaron cada una en cuatro pacientes. Se ha mencionado la aparición de autoinmunidad por exposición de antígenos ocultos posterior a cirugía ocular. (3) Uno de los pacientes presentó aparición de la sintomatología tiroidea seis meses después de haber sido intervenido quirúrgicamente por presencia de estrabismo.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron exftalmos, nerviosismo, temblor distal, diaforesis, bocio, taquicardia, palpitaciones, epífora, disminución de agudeza visual, diplopia y prurito ocular; todos los cuales son referidos en la literatura, dentro de los más comunes.

Otros síntomas y signos reportados frecuentemente en la literatura, fueron poco señalados en el presente estudio. Dentro de éstos, se menciona intolerancia al calor, piel caliente y húmeda, insomnio, aumento de apetito, aumento en el número de evacuaciones los cuales se encontraron en menos de la tercera parte de los casos.

El suero de un 35% a 50% de los enfermos, contiene anticuerpos contra antígenos microsomaes y contra tiroglobulina; sin embargo, no siempre se presentan ambos anticuerpos en un mismo paciente. (16) En nuestro estudio, la frecuencia de anticuerpos antitiroideos fue del 59%. Los anticuerpos antitiroglobulina, fueron las más frecuentes con un 27%. Solo en dos casos (9) se encontraron ambos anticuerpos positivos.

El tratamiento con esteroide utilizado a dosis inmunosupresoras, ha

producido la desaparición de los anticuerpos antitiroglobulina y microsomales. (3) lo cual fue observado en nuestro estudio. La frecuencia de anticuerpos antitiroideos, descendió del 59% al 9%; sin embargo, este dato es parcialmente cierto, ya que al momento del estudio, 7 pacientes (32%) aún no tenían determinación de anticuerpos antitiroideos de control.

En la oftalmopatía inflamatoria severa, que no ha remitido con el tratamiento para el hipertiroidismo, está indicado el empleo de glucocorticoides e inmunoreguladores, los cuales no son de utilidad cuando la oftalmopatía depende de fibrosis. (21) El periodo inflamatorio suele limitarse a los primeros 12 meses después de que se manifiestan síntomas oculares. Suele haber dolor ocular al movimiento y las manifestaciones son progresivas. Se observa ojo rojo, promiencia de los vasos sobre la inserción de los músculos rectos internos y externos, edema conjuntival y en la TAC los músculos se observan aumentados de tamaño. En la etapa fibrótica, hay cambios oculares no inflamatorios estacionarios y la TAC, muestra músculos fibróticos más pequeños. (22).

Con el tratamiento inmunosupresor, se observó una reducción del exoftalmos en el 68% de los casos. Tres pacientes no presentaron mejoría. Uno de ellos, era una paciente femenina de 49 años con un año cinco meses de evolución antes de su ingreso al servicio y con solo tres meses de inicio de tratamiento inmunosupresor. Otro paciente, era un masculino de 40 años con inicio de las manifestaciones cinco años antes de su ingreso.

El tercero, era una paciente femenina de 49 años de edad con un año de evolución antes de su ingreso, la cual no había recibido tratamiento inmunosupresor adecuadamente por haber presentado hipoplasia medular secundaria a azatioprina a los seis meses de haber iniciado el tratamiento.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Cuatro pacientes (18%) aún no tenían exoftalmometría de control al momento de realizar este trabajo debido a su ingreso reciente al servicio.

## CONCLUSIONES.

- 1.- La frecuencia de anticuerpos antitiroideos en los pacientes con enfermedad de Graves vistos en nuestro servicio, fue del 59%.
- 2.- El tratamiento inmunosupresor con esteroides y azatioprina, disminuyó la frecuencia de anticuerpos antitiroideos positivos.
- 3.- El tratamiento con los medicamentos mencionados, produjo mejoría del exoftalmos en los pacientes con enfermedad de Graves.
- 4.- La frecuencia de la enfermedad de Graves, fue mayor en el sexo femenino con una relación de 2.1 a 1.
- 5.- La enfermedad de Graves, se presentó con mayor frecuencia entre los 40 y 49 años.
- 6.- Fue muy importante el antecedente familiar de diabetes mellitus y en menor frecuencia los de otras enfermedades autoinmunes en los familiares.
- 7.- Es importante buscar la presencia de otras enfermedades autoinmunes , alérgicas y neoplasias en los pacientes.

#### BIBLIOGRAFIA.

1. Ingbar S.H. Enfermedades tiroideas. En Harrison:Principios de Medicina interna. 11 Ed. Editorial Interamericana Mc Graw Hill p. 2116-2138
2. Camargo C.A. Enfermedades Endocrinas En Krupp M.A Diagnostico Clínico y tratamiento 26a. Ed. 1991 El Manual Moderno. 713-718
3. Rose N.R. Enfermedades endócrinas . En Stites D.P. Inmunología Basica y clinica. 6a. ed. El Manual Moderno. 589-593
4. Mc. Gregor AM Autoantibodies to the TSH receptor in patients with autoimmune thyroid disease. Clin. Endocrinol. 1990,33(6) 683-5
5. Bottazo GF . Role of aberrant HLA DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet 1983, 2 1115-1119.
6. Statny P. The human immune response region (HLA DR)and disease susceptibility . Immunol rev. 1983 70.113-118
7. Hanafusa T. Aberrant expression of HLA DR antigen on thyrocytes in Graves disease: Relevance for autoimmunity . Lancet 1983, 2. 1111-1114
8. Beal GN .Graves disease in Samter M. Immunological diseases 4a. ed. 1987 Little Brown. 1261-1277
9. Weetman AP Thyroid associated eye disease : pathophysiology. Lancet 1991 6; 338; 25-28
10. Carter J.A. The ophthalmopathy of graves disease. Ann. Rev. Med. 1992 43; 487-495
11. Perros P. Pathogenetic mechanisms in thyroid associated ophthalmopathy J. intern Med. 1992 231(3) 205-211.
12. Wall JR. Thyroid associated ophthalmopathy . Immunol. today 1991 12(5) 150-153
13. Hiromatsu Y. Citotoxic eye muscle antibodies in patients with Graves opthalmopathy. Autoimmunity 1990 5(3) 205-213.
14. Van Der. Gaag R. Graves opthalmopathy . Int. opthalmol 1990 14(1) 25-30.
15. Akamizu T. The TSH receptor in autoimmune Basedow disease. Exp. clin. endocrinol. 1991 97(2-3) 153-159
16. Rappaport B. Thyroid specific antigens in Basedow disease. Exp. clin. Endocrinol. 1991, 97(2-3) 147-153
17. Ludgate M. The thyroid autoantigens : Thyroglobulin and thyrotropin receptor. Autoimmunity 1990 7 (2-3) 201-211.

18. Vitti . Thyroid autoimmunity . Acta med. Austriaca 1990 . 17. 90-92
19. Bahn .Diagnostic Evaluation of Graves opthalmopathy. Endocrin. metab. clin. North am. 17;527 1988
20. Long.JC. temporal descompression of the orbit for thyroid exopthalmos Am J. Ophtalm. 62; 1089 1990
21. Panzo GH . Treatment of opthalmopathy in graves disease. Am. J. Ophtalmol. 96 190 1983
22. Van deer Gaag. Clinical presentation of graves opthalmopathuy . Ann ophtal mol. 19;34. 1987