

Tiroiditis de Hashimoto

Estudio de 100 casos

Iván Darío Escobar, William Kattah, Antonio Niño, Estella Acosta,
Carlos Saavedra, Antonio Ucrós

Presentamos 100 casos de tiroiditis de Hashimoto (TH) cuyo diagnóstico se basó en la presencia de bocio y anticuerpos antitiroideos positivos y/o informe de citología del aspirado de tiroides compatible con TH. El promedio de edad fue de 35 años con su mayor incidencia hacia la cuarta década de la vida; la razón mujer a hombre fue 24:1. A 62 pacientes se les realizó aspirado de tiroides; en 54 la citología fue informada como TH. Los anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina fueron positivos en 83% y 52% de los pacientes respectivamente; ambos anticuerpos fueron negativos en 12 pacientes (TH seronegativa). La TSH se encontró elevada en el 82% de los pacientes. Se hizo diagnóstico de hipotiroidismo en 80 pacientes discriminados así: clínico en 57 y subclínico en 23. De los 20 pacientes eutiroides, seis elevaron la TSH entre uno y medio y tres años después del diagnóstico. Los hallazgos predominantes en los estudios gammagráficos de tiroides con ^{99m}Tc fueron: bocio con distribución homogénea y normo o hipercaptación del radiotrazador.

Trabajo ganador del premio Fundación Amigos de la Medicina, otorgado a médicos en entrenamiento, XI Congreso Colombiano de Medicina Interna, Cali, octubre 1990.

Dr. Iván Darío Escobar Duque: Residente V de Endocrinología, Hospital San José; Dr. William Kattah: Profesor Asistente Cátedra de Endocrinología, Hospital San José, Universidad del Rosario; Antonio Niño: Instructor Asociado, Cátedra de Endocrinología Hospital San José, Universidad del Rosario; Estella Acosta: Instructor Asistente, Cátedra de Endocrinología Hospital San José, Universidad del Rosario; Carlos Saavedra: Instructor Asociado, Cátedra de Patología, Hospital San José, Universidad del Rosario; Antonio Ucrós: Profesor Titular, Cátedra de Endocrinología Hospital San José, Universidad del Rosario.

Solicitud de separatas al Dr. Escobar.

Concluimos que la TH no es tan rara en nuestro medio y que se requieren estudios de mayor envergadura para determinar su prevalencia.

INTRODUCCION

La tiroiditis de Hashimoto (TH), conocida igualmente como tiroiditis linfocítica, struma linfofomatoso o tiroiditis bociógena autoinmune, pertenece al grupo de enfermedades autoinmunes de la tiroides con la enfermedad de Graves y la tiroiditis atrófica autoinmune(1). Fue descrita en 1912 por un médico japonés cuyo nombre ha sido ligado permanentemente a esta condición (2). Aunque existen muchas hipótesis sobre los mecanismos autoinmunes implicados en la expresión de la enfermedad (1), la más aceptada actualmente considera que bajo una predisposición genética conocida (por ej.: HLA DR5 ó DRw53) (3,4), algunos estímulos no inmunológicos, tales como infecciones virales o de naturaleza no específica (a través de mediadores liberados localmente como gamma-interferón), conducen a la producción de antígenos HLA clase II en los tirocitos; estas células, al contener inapropiadamente moléculas clase II sobre su superficie, presentarían sus propios autoantígenos a las células T ayudadoras desencadenando una respuesta inmune contra la glándula (5,6).

La TH clásicamente ocurre en mujeres de edad media en quienes se palpa un bocio firme o "cauchoso" e indoloro, asociado o no a hipotiroidismo clínico o subclínico. Aunque el diagnóstico puede sospecharse clínicamente, el principal pilar para confirmarlo es la presencia de anticuerpos antitiroideos. Histológicamente la glándula tiroides de

estos pacientes se caracteriza por infiltración linfocitaria difusa, en ocasiones focal, con formación de centros germinales, fibrosis y atrofia del parénquima en grado variable, y cambios eosinofílicos en algunas células acinares (células de Hürthle o Askanazi). Otros estudios que ayudan al diagnóstico son: las determinaciones hormonales de función tiroidea, la gammagrafía del tiroides y la prueba de descarga de perclorato.

Fisher y col (7) proponen estos cinco criterios para el diagnóstico de TH sin necesidad de practicar biopsia de tiroides: glándula tiroidea moderadamente crecida y firme, anticuerpos antitiroideos positivos, aumento de la TSH (hormona estimulante de la tiroides), irregularidad en la distribución del radiotrazador en la gammagrafía del tiroides y prueba de descarga de perclorato positiva (> 10%). Dos o más criterios hacen diagnóstico probable de TH y todos, o al menos cuatro criterios, hacen diagnóstico definitivo de TH.

Por muchos años se pensó que la TH era muy rara y el diagnóstico lo hacía usualmente el cirujano durante el procedimiento quirúrgico o el patólogo después de la tiroidectomía. Sin embargo, por el incremento en el uso de biopsias de tiroides por aspiración con aguja fina, la implementación de pruebas serológicas para anticuerpos antitiroideos y la mayor sospecha diagnóstica por parte de los clínicos, actualmente se diagnostica con más frecuencia esta enfermedad, hasta el punto que en los Estados Unidos se considera como la enfermedad más común de la tiroides (8). La incidencia de la TH se estima en 0.3 a 1.5 casos por 1.000 habitantes por año (9) con una prevalencia que fluctúa entre 0.6% y 1.6% en niños y adolescentes (10, 11), y entre 2% y 17% en estudios de autopsias (12-14). En Colombia aún no tenemos datos al respecto, siendo hasta hace pocos años considerada una enfermedad extremadamente rara y la descripción de algún caso era visto como algo exótico (15, 16), sin embargo, en años recientes, varias publicaciones han tratado de demostrar que la TH no es tan rara como parece y que se debe buscar con mayor insistencia (17-20).

En este trabajo se informan 100 casos de TH valorados en el Hospital de San José (Bogotá) en-

tre enero de 1980 y abril de 1990; se analizan los hallazgos clínicos, gammagráficos, de laboratorio (determinaciones hormonales de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos) y citológicos obtenidos en estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

En el servicio de endocrinología del Hospital de San José (Bogotá), entre enero de 1980 y abril de 1990, se valoraron 100 pacientes con diagnóstico definido de TH. A todos los pacientes se les elaboró una historia clínica completa haciendo énfasis en las características del bocio, presencia de otras enfermedades autoinmunes y antecedentes familiares de TH o enfermedad de Graves. Igualmente, a todos se les practicaron determinaciones hormonales de función tiroidea, gammagrafía de tiroides y anticuerpos antitiroideos. Se realizó aspirado de tiroides a 62 pacientes; adicionalmente, en dos el diagnóstico histológico se hizo a través de tiroidectomía subtotal realizada por sospecha de neoplasia.

Características del bocio. Se tomaron los siguientes parámetros: consistencia del bocio, así: blando, firme, cauchoso, duro. Superficie del bocio, así: lisa, granular (finamente nodular), pseudonodular (en "empedrado" o "lobulado", sin nódulos definidos), nodular (presencia de una o varias prominencias nodulares).

Determinaciones hormonales de función tiroidea. Las concentraciones séricas de tiroxina (T₄), triyodotironina (T₃) y los valores de T₃ captación (T₃-up) se midieron por RIA usando kits comerciales. Los rangos normales para estas pruebas son: 4.5 a 12.5 µg/dL para T₄, 0.8 a 2.0 ng/mL para T₃ y 25 a 37% para T₃-up. El índice de T₄ libre (IT₄L) se determinó con la fórmula: T₃-up x T₄ dividido por 100, tomando como valor normal entre 1.35 y 5.0. Los niveles séricos de la TSH fueron realizados hasta principios de 1989 con la técnica de RIA; a partir de dicha fecha se vienen procesando con la técnica de IRMA; se consideró "alta" cuando el nivel estaba por encima de los valores normales de acuerdo con el kit comercial utilizado.

Determinaciones de anticuerpos antitiroideos. Los anticuerpos antimicrosomales (AAM) y

antitiroglobulina (A AT) fueron procesados en suero con la técnica de inmunofluorescencia indirecta. En 45 pacientes se realizaron diluciones hasta 1:640; en los restantes 55 pacientes se reportaron como positivos o negativos.

Estudios de medicina nuclear. En 94 pacientes se realizó gammagrafía de tiroides con ^{99m}Tc pertechnetato; a 91 se les determinó el índice de captación de tecnecio (ITc) cuyo rango normal está entre 2.5 y 4.5 (21). A los seis pacientes restantes se les realizó el estudio gammagráfico con yodo radiactivo (^{131}I). El porcentaje de captación de ^{131}I a las 24 horas se practicó en 21 pacientes cuyo rango normal se halla en nuestro medio entre 16% y 26% (21). La distribución del radiotrazador fue interpretada como homogénea, heterogénea o nodular.

Estudio citológico. El aspirado biopsia de tiroides con aguja fina (aspirado de tiroides) se realizó en 62 pacientes con la siguiente técnica: estando el paciente sentado con el cuello extendido se determinaba por palpación el lóbulo tiroideo más adecuado para aspiración. Se utilizaba para el procedimiento una jeringa desechable de 10 cc con aguja No. 21 a la cual se le movía el émbolo hasta el nivel de 2 cc para mantener una cámara aérea que se utilizaría posteriormente para la expulsión del material. Previa asepsia con alcohol del área establecida, lavado de manos (sin guantes) y sin aplicar anestésico local se procedía a puncionar la tiroides manteniendo el lóbulo tiroideo seleccionado fijo entre los dedos medio e índice de la mano izquierda. Se procedía luego a aspirar moviendo el émbolo hasta la línea de 10 cc en varias oportunidades; el procedimiento se repetía varias veces retirando la aguja un poco para introducirla de nuevo en otro ángulo de la tiroides. Para obtener mejores muestras, la aguja se introducía haciendo movimientos giratorios de la jeringa antes de aspirar. La aguja se retiraba definitivamente cuando aparecía sangre en su extremo superior o cuando se consideraba que había suficiente material. Dicho material de biopsia se expulsaba de la aguja presionando el émbolo hacia abajo en varias ocasiones para que cayera sobre placas de vidrio y se extendía en igual forma que los extendidos de san-

gre periférica. Todas las placas se introducían inmediatamente en alcohol isopropílico para luego ser teñidas con hematoxilina-eosina excepto una, la cual se dejaba secar al aire para ser teñida con Wright.

El diagnóstico citológico de TH se basó en la presencia de abundantes linfocitos, células plasmáticas, algunas células foliculares y/o de Hürthle solas o en grupos con anisocitosis (22).

El diagnóstico de TH se fundamentó principalmente en la presencia de bocio con las características clínicas descritas anteriormente, con anticuerpos antitiroideos positivos y/o informe de citología del aspirado de tiroides compatible con TH; la presencia de TSH elevada (con hipotiroidismo clínico o subclínico) y la distribución homogénea con hipercaptación del radiotrazador en los estudios de gammagrafía de tiroides, sustentaron aún más el diagnóstico.

Análisis estadístico. Se utilizó el chi-cuadrado (χ^2) para el análisis de algunas variables que así lo requerían.

RESULTADOS

De los 100 pacientes con TH del estudio, 96 eran mujeres y cuatro hombres con una razón mujer a hombre de 24:1. El promedio de edad fue de 35 años (rango 6 a 66) con su mayor incidencia hacia la cuarta década de la vida (Figura 1). La Figura 2

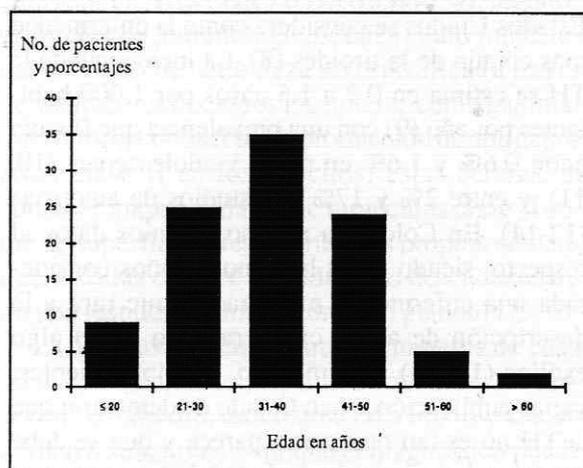


Figura 1. Distribución por grupos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto (N=100). Hospital de San José (Bogotá).

muestra el número de pacientes diagnosticados por año entre 1980 y 1989 (n=90); entre enero y abril de 1990 se vieron 10 pacientes adicionales. El motivo de remisión a la consulta de endocrinología y los síntomas locales (en cuello) y sistémicos informados en la primera consulta se muestran en la Tabla 1. Llamó la atención que de 17 pacientes que relataron dolor en cuello, en sólo seis fue dolorosa la palpación de la tiroides; se descartó en ellos tiroiditis de Quervain ya que ninguno presentó hipocaptación del radio trazador en la gammagrafía

Tabla 1. Motivo de remisión, síntomas locales y síntomas sistémicos en 100 pacientes con tiroiditis de Hashimoto, Hospital de San José, Bogotá.

Motivo de remisión	No. Ptes.	%
Bocio o "masa en cuello"	52	52.0
Hipotiroidismo	18	18.0
Dolor en cuello	8	8.0
Exoftalmus para estudio	3	3.0
"Anormalidad tiroidea"	3	3.0
Síntomas de hipertiroidismo	1	1.0
Otros	15	15.0
Síntomas locales*	No. Ptes.	%
Aparición de bocio	32	32.0
Dolor en cuello	17	17.0
Disfagia	8	8.0
Disfonía	6	6.0
Disnea	6	6.0
Otalgia	3	3.0
Odinofagia	1	1.0
No síntomas locales	43	43.0
Síntomas sistémicos*	No. Ptes.	%
Astenia	31	31.0
Aumento en peso	25	25.0
Intolerancia al frío	22	22.0
Constipación	18	18.0
Piel seca	17	17.0
Pérdida de peso	9	9.0
Somnolencia	7	7.0
Caída del cabello	5	5.0
Edemas (en cara o extremidades)	4	4.0
Sin síntomas sistémicos	4.0	40.0

* El porcentaje excede al ciento por ciento porque algunos pacientes presentaron dos o más síntomas.

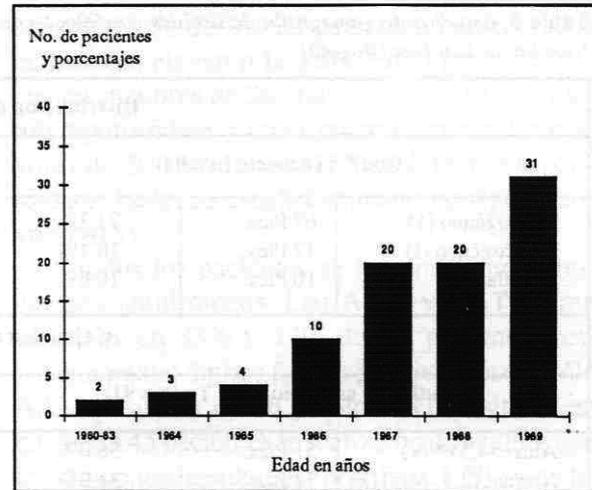


Figura 2. Número de pacientes con tiroiditis de Hashimoto diagnosticados por año entre 1980 y 1989 (n=80). Hospital de San José (Bogotá).

de tiroides. Las características del bocio en cuanto a consistencia y superficie se detallan en la Tabla 2.

En la Tabla 3 se observan los resultados referentes a distribución y captación del radio trazador en los estudios gammagráficos realizados con ^{99m}Tc y ^{131}I . La correlación entre ITc y el % de captación de ^{131}I a las 24 horas se logró analizar en 15 pacientes

Tabla 2. Características del bocio en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, Hospital de San José (Bogotá)

Consistencia del bocio	No. pacientes* (%)	%
Blando	13	13.4
Firme	39	40.2
Cauchoso	44	45.4
Duro	1	1.0
Superficie del bocio	No. pacientes (o)	%
Lisa	62	62.0
Granular	15	15.0
Pseudonodular	8	8.0
Nodular	15	15.0

(*) Dato registrado en 97 pacientes.
(o) Dato registrado en los 100 pacientes.

Tabla 3. Estudios de gamagrafía de tiroides con ^{99m}Tc -pertechnetato y ^{131}I en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, Hospital de San José (Bogotá)

Distribución del radiotrazador					
Con ^{99m}Tc (n = 94)			Con ^{131}I (n = 10)		
Homogéneo (I)	67 Ptes.	71.3%	Homogéneo (I)	4 Ptes.	40.0%
Heterogéneo (I)	17 Ptes.	18.1%	Heterogéneo (I)	5 Ptes.	50.0%
Nodular (I)	10 Ptes.	10.6%	Nodular (I)	1 Pte.	10.0%
Captación del radiotrazador					
Índice de captación con Tc (n = 91)			% Captación de ^{131}I a las 24 h. (n = 21)		
Alto (>4.5) * (x)	51 Ptes.	56.0%	Alto (>26%) (•) (x)	7 Ptes.	33.3%
Normal (2.5 – 4.5) (x)	31 Ptes.	34.0%	Normal (16–26%) (x)	7 Ptes.	33.3%
Bajo (>2.5) (x)	9 Ptes.	10.0%	Bajo (<16%) (x)	7 Ptes.	33.3%
(*) Valores entre 4.6 y 19.0			(I) $\chi^2 > 0.5$ (No significativo)		
(•) Valores entre 26.2% y 55.8%			(x) $\chi^2 > 0.5$ (No significativo)		

a quienes se les realizaron ambos exámenes; así, en sólo cuatro pacientes (26.7%) ambas captacio-

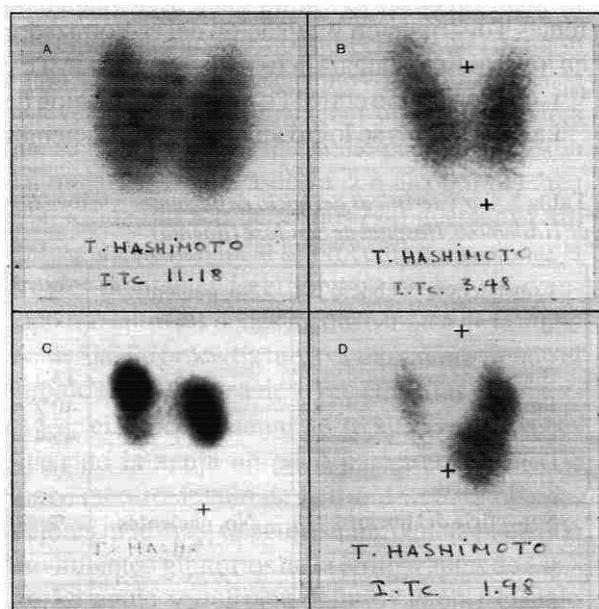


Figura 3. Gamagrafías de tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. A: Moderado crecimiento difuso de la glándula tiroides con distribución homogénea del radiotrazador e hipercaptante (ITc=11.18). B: Ligero aumento difuso con distribución uniforme, normocaptante (ITc=3.48). C: Bocio nodular hipercaptante (ITc=6.21). D: Bocio nodular hipocaptante (ITc=1.98).

nes coincidieron en su resultado (en tres ambas hipercaptantes y en una ambas hipocaptantes), y en los 11 restantes (73.3%) no coincidieron (Tabla 4). En la Figura 3 se observan diferentes presentaciones gamagráficas de la tiroides en pacientes con TH pertenecientes al estudio.

En las Tablas 5 y 6 se muestran las diferentes determinaciones hormonales de función tiroidea. Nótese que 82% de los pacientes tenía la TSH elevada. Diagnóstico definitivo de hipotiroidismo de acuerdo con signos, síntomas y resultados de laboratorio se hizo en 80 de los 100 pacientes del

Tabla 4. Correlación entre índice de captación de tecnecio (ITc) y % de captación de ^{131}I a las 24 horas en 15 pacientes con tiroiditis de Hashimoto, Hospital de San José (Bogotá)

ITc	% ^{131}I - 24 h	No. Ptes.	Porcentaje	
Alto	Alto	3	20.0	} 26.7
Bajo	Bajo	1	6.7	
Alto	Normal	5	33.3	} 73.3
Alto	Bajo	4	26.6	
Normal	Bajo	1	6.7	
Normal	Alto	1	6.7	

Tabla 5. Determinaciones de función tiroidea en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, Hospital de San José (Bogotá).

Niveles séricos de TSH (en μ UI/ml) (n = 95)		
Normal	17 Ptes.	18.0%
Alto*	78 Ptes.	82.0%
Niveles séricos de T ₄ total (en μ g/dL) (n = 96)		
Normal (4.5 – 12.5)	65 Ptes.	67.7%
Bajo (<4.5)	31 Ptes.	32.3%
Índice de T ₄ libre (T ₄ x T3 up/100) (n = 57)		
Normal (1.35 – 5.0)	41 Ptes.	72.0%
Bajo (<1.35)	16 Ptes.	28.0%
Niveles de T ₃ total (En ng/ml) (n = 49)		
Normal (0.8 – 2.0)	43 Ptes.	87.8%
Bajo (<0.8)	6 Ptes.	12.2%
*Niveles de TSH séricos por encima de los niveles considerados normales (ver material y métodos).		

estudio discriminados así: en 57 hipotiroidismo clínico y en 23 hipotiroidismo subclínico. Entre uno y medio y tres años después de la primera

consulta, seis de los 20 pacientes considerados eutiroides elevaron la TSH. En el grupo de pacientes menores de 30 años (n=34) el 61.8% fueron hipotiroideos y en el grupo de pacientes mayores de 30 años (n=66) el 89.4% fueron hipotiroideos, hallazgo estadísticamente no significativo ($p>0.5$).

A todos los pacientes se les practicaron anticuerpos antitiroideos. Los AAM y AAT fueron positivos en 83% y 52% de los pacientes respectivamente; ambos fueron positivos en 47, sólo AAM positivos en 36 y sólo AAT positivos en cinco. En 45 pacientes se realizaron diluciones con los siguientes resultados: positivos 1:20 en siete, 1:40 en cinco, 1:80 en 10, 1:160 en nueve, 1:320 en ocho y 1:640 en seis pacientes. Ambos anticuerpos antitiroideos fueron negativos en 12, documentándose el diagnóstico de TH por el estudio citológico. Se realizó aspirado de tiroides a 62 pacientes. En 54 (87.1%) el informe de citología fue TH o compatible con TH; en dos de estos pacientes un primer aspirado fue leído como bocio coloide pero un segundo aspirado fue diagnóstico de TH; igualmente, en tres pacientes la citología del primer aspirado fue "inadecuada para diagnóstico" o "no conclusiva" y un segundo aspirado fue

Tabla 6. Correlación de las diferentes determinaciones hormonales de función tiroidea en pacientes con tiroiditis de Hashimoto, Hospital de San José (Bogotá).

Correlación entre niveles de TSH y T ₄ (n=91)					
TSH normal	T ₄ normal	17 Ptes.	18.7%	} 81.3%	
TSH alto	T ₄ normal	45 Ptes.	49.5%		
TSH alto	T ₄ bajo	29 Ptes.	31.8%		
Correlación entre el nivel de TSH y el IT ₄ L (n=55)					
TSH normal	IT ₄ L normal	9 Ptes.	16.4%	} 83.6%	
TSH alto	IT ₄ L normal	30 Ptes.	54.4%		
TSH alto	IT ₄ L bajo	16 Ptes.	29.1%		
Correlación entre niveles de TSH, T ₄ total y T ₃ total (n=46)					
TSH normal	T ₄ normal	T ₃ normal	11 Ptes.	24.0%	} 76.0%
TSH alto	T ₄ normal	T ₃ normal	23 Ptes.	50.0%	
TSH alto	T ₄ bajo	T ₃ normal	6 Ptes.	13.0%	
TSH alto	T ₄ bajo	T ₃ bajo	6 Ptes.	13.0%	

leído como TH. Se resalta un caso en que el informe de la citología fue "lesión folicular y TH" y la biopsia de la tiroidectomía reportó idénticos diagnósticos. En las Figuras 4 y 5 se muestran los hallazgos más característicos de las citologías de tiroides en pacientes con TH del estudio. En ocho pacientes (12.9%) la citología no fue diagnóstica de TH sino que fue informada como "bocio" (uno) o "inadecuado para diagnóstico" (siete). Adicionalmente, a dos pacientes se les realizó hemitiroidectomía y el informe de patología fue TH.

Otras enfermedades autoinmunes órganoespecíficas o no-órganoespecíficas. Se detectaron en nueve pacientes (Tabla 7). La oftalmopatía autoinmune se observó en tres; uno de ellos estaba francamente hipotiroideo al momento de la primera consulta; otro desarrolló hipotiroidismo subclínico dos y medio años después de la primera consulta; a estos dos pacientes se les practicó aspirado de tiroides con citología compatible con TH. El tercer paciente persiste eutiroideo (con TSH normal) después de cuatro años de seguimiento; se consideró que tenía una TH por presentar un bocio firme y liso a la palpación, difuso e hipercaptante en el estudio de gammagrafía de tiroides y anticuerpos antimicrosomales positivos.

Se registraron antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes de la tiroides en ocho pacientes: en tres para enfermedad de Graves y en

Tabla 7. Otras enfermedades autoinmunes órganoespecíficas y no órganoespecíficas, asociadas en 100 pacientes con tiroiditis de Hashimoto, Hospital de San José (Bogotá).

Enfermedad autoinmune	No. Ptes.	%
Ooforitis autoinmune	2	2.0
Diabetes Mellitus insulino-dependiente	1	1.0
Glomerulonefritis por IgM	1	1.0
Vitiligo	1	1.0
Vitiligo y artritis reumatoidea	1	1.0
Artritis reumatoidea	1	1.0
Síndrome de Sjögren primario	1	1.0
Lupus eritematoso sistémico	1	1.0
TOTAL	9	9.0

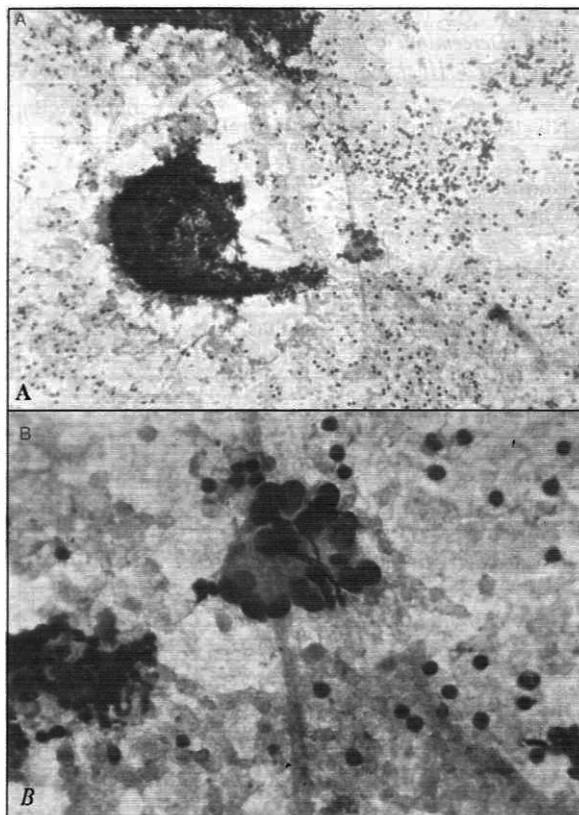


Figura 4. Microfotografías de citologías por aspiración de tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

A: Fondo hemorrágico con células mononucleares; hay un grupo denso de células linfoides y al lado un folículo tiroideo (coloración HE, aumento 10).

B: Aproximación de la foto anterior. Se aprecia folículo tiroideo constituido por células oncóticas rodeando de células mononucleares y plasmocitos (coloración HE, aumento 40).

Cortesía Dr. Carlos Saavedra, Dpto. de Patología, Hospital San José.

cinco para TH. A cuatro pacientes se les tipificó el HLA y todos presentaron HLA-DR5. Como dato curioso, una de las pacientes presentaba asociada una acromegalia, caso ya reportado previamente en la literatura médica colombiana (23). Similarmente, otro paciente tenía asociado un microprolactinoma.

DISCUSION

La presentación de 100 casos de TH implica que ésta no es una enfermedad rara en nuestro medio.

¿Por qué hasta hace pocos años la TH era considerada exótica en Colombia? Es probable que por la presencia de bocio endémico residual en muchas zonas de nuestro país (24-26) los pacientes con TH fueran incluidos en dicho grupo. Otras causas probables serían: falta de sospecha clínica, falta de métodos de laboratorio para el estudio de la enfermedad y la posibilidad de que la incidencia de TH haya aumentado en los últimos años. Si observamos la Figura 2 encontramos que entre 1980 y 1989 hubo un evidente incremento, año tras año, en casos nuevos de TH. Aunque lo más probable es una mayor sospecha clínica, podría postularse que, en realidad, la incidencia de TH está incrementándose, tal como sucedió en la Clínica Mayo de los Estados Unidos en donde eran diagnosticados anualmente sólo 2 ó 3 casos durante la década de los 30, y actualmente se identifican más de 500 cada año (27). La causa de este incremento es desconocida pero algunos postulan que está relacionada con el aumento en el consumo de yodo en la dieta, un factor que podría alterar la molécula de tiroglobulina, haciéndola más inmunogénica (28).

La TH fue 24 veces más frecuente en mujeres que en hombres con su mayor incidencia hacia la cuarta década de la vida, datos similares a los de otros autores (9, 19, 29). Más de las dos terceras partes de los pacientes fueron remitidos por hipotiroidismo o bocio (Tabla 1). Es común en nuestro medio que los médicos hagan estos dos diagnósticos sin realizar otros estudios complementarios para determinar su causa: bocio o hipotiroidismo corresponden a epifenómenos de alguna enfermedad que merece ser investigada. En cuanto a las características del bocio, en la mayoría de los pacientes se palpó un bocio firme o cauchoso y de superficie lisa o granular (Tabla 2). Sin embargo, es importante destacar que en ocasiones el bocio de la TH puede ser blando o de superficie nodular o pseudonodular para concluir como Hung y col (30) que el examen físico solo no le permite al clínico diferenciar entre bocio simple y TH. Llamó la atención que en el 6% de los pacientes la palpación de la tiroides fue dolorosa ya que la TH es una causa rara de dolor en la tiroides (31).

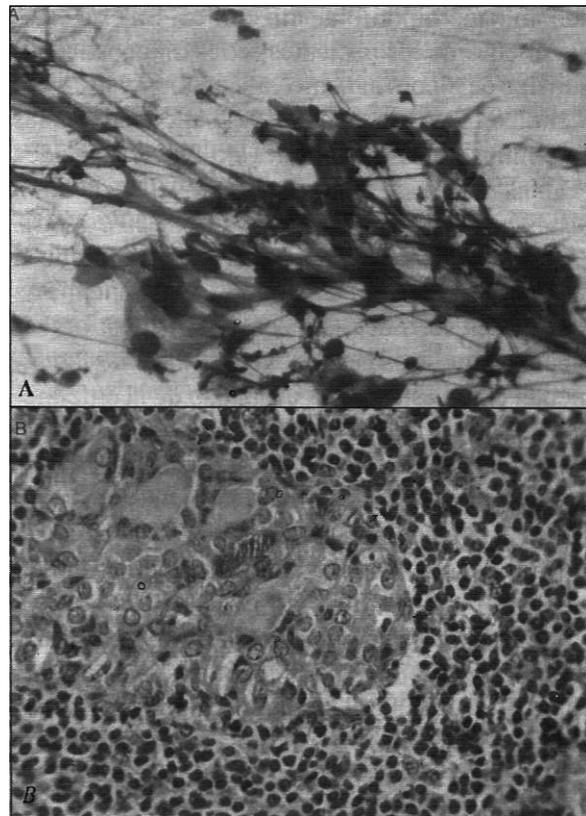


Figura 5. A: Microfotografías de citología por aspiración de tiroides. Maraña de células linfoides superpuestas a células oncócicas; imagen citológica característica de tiroiditis de Hashimoto (coloración HE, aumento 40X).

B: Microfotografía de corte histológico de un caso de tiroiditis de Hashimoto. Técnica de peroxidasa-antiperoxidasa para tiroglobulina y contrastado con hematoxilina de Harris. Se observa un folículo tiroideo con su tiroglobulina rodeado de infiltrado linfoplasmocitario (aumento 40X).

Cortesía Dr. Carlos Saavedra, Departamento de Patología, Hospital de San José.

La TH es considerada como la causa más común de hipotiroidismo de ocurrencia espontánea (8). La disfunción tiroidea que se presenta en estos pacientes es un proceso gradual que dura meses o años. Inicialmente sólo se evidencia por la elevación de la TSH sérica con niveles de T_3 y T_4 normales, generalmente sin síntomas clínicos, estado que se denomina hipotiroidismo subclínico (32). Posteriormente la actividad tiroidea se reduce aún más, disminuyendo los valores de hormonas tiroideas, asociándose de síntomas clínicos, estado

denominado hipotiroidismo clínico. En este estudio al 80% de los pacientes se les diagnosticó algún tipo de hipotiroidismo ya sea subclínico (23%) o clínico (57%) basados en los síntomas y en las determinaciones hormonales de función tiroidea (Tablas 5 y 6). Aunque otros autores encuentran los niveles de TSH sérica elevada en 20% a 60% (7, 33) de los pacientes con TH, en nuestra serie el 82% de los pacientes tenían la TSH por encima de los niveles considerados como normales; probablemente nuestros pacientes consultan más tarde, en un estado más avanzado de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que los niveles de TSH son un índice más sensible de daño tiroideo que los niveles circulantes de hormonas tiroideas por lo que siempre se deben solicitar cuando se quiera descartar hipotiroidismo clínico o subclínico.

El paso de estado eutiroideo a hipotiroidismo subclínico o clínico en pacientes con tiroiditis autoinmune ha sido claramente demostrado por otros autores (34-36); en forma similar pudimos constatar que seis (30%) de los 20 pacientes tomados como eutiroideos en el momento del diagnóstico de la TH elevaron la TSH entre uno y medio y tres años después.

Los anticuerpos antitiroideos son considerados la principal ayuda para el diagnóstico de la TH. Entre 7% y 12% de la población general asintomática presenta anticuerpos antitiroideos positivos (9,37-39), algunos de ellos con TSH discretamente elevada (36, 39,40), estado denominado tiroiditis autoinmune asintomática. Yoshida y col (14) reportan que hay asociación entre los anticuerpos antitiroideos positivos y la presencia de infiltrado linfocitario en la tiroides. En la TH el porcentaje de pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos varía de acuerdo con diferentes informes: los AAM entre 80% y 95% y los AAT entre 25% y 90% (1,9, 41,42); en uno de éstos (41), Baker y col consideran que el diagnóstico citológico de TH correlaciona mejor con los AAM que con los AAT. De los 100 pacientes con TH que presentamos en este trabajo, 83% tuvieron AAM positivos y 52% tuvieron AAT positivos; fueron positivos los dos o alguno de los dos anticuerpos en 88% de los pacientes. Los 12

pacientes restantes tendrían lo que algunos autores han llamado TH seronegativa (4,43).

Para Fisher y col (7) el principal criterio gammagráfico en pacientes con TH es la irregularidad en la distribución tiroidea del radiotrazador (yodo radiactivo), en 50% a 60% de sus pacientes. Aunque a sólo 10 pacientes se les realizó gammagrafía con ^{131}I , en cinco (50%), se encontró igualmente distribución heterogénea del radiotrazador. Sin embargo, cuando el estudio gammagráfico se realizó con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (n=94), en el 71.3% la distribución fue homogénea. Al respecto, Okerlund y col (44) señalan que la gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en pacientes con TH a menudo produce una distribución más uniforme del isótopo puesto que esta técnica depende simplemente de la captación y no de la organificación. En 10% de los pacientes se observó un bocio nodular, tanto en estudios con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ como con ^{131}I , por lo que esta condición podría incluirse en el diagnóstico diferencial con el bocio nodular no tóxico (45).

En el hipertiroidismo es evidente que el estado de hiperfunción tiroidea se relaciona con las captaciones altas de ^{131}I y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (21, 46). En forma diferente, en la TH hay discordancia entre la captación del radiotrazador y el estado de función tiroidea (45). Así, a pesar de que 82% de nuestros pacientes presentaron algún grado de disfunción tiroidea (con TSH elevada), 90% tuvo el ITC normal (34%) o alto (56%) y 66.6% tuvo el porcentaje de captación de ^{131}I a las 24 horas normal (33.3%) o alto (33.3%) (Tabla 3). ¿Por qué esta discordancia? Morgans y Trotter (47) habían demostrado en 1957 que en la TH hay defectuosa organificación del yodo por parte de la tiroides; en años recientes, otros autores demostraron que los anticuerpos antimicrosomales son, en realidad, anticuerpos antiperoxidasa (48), y que la peroxidasa tiroidea y la tiroglobulina comparten epítopes comunes reconocidos por autoanticuerpos en pacientes con TH (49). La alteración de la peroxidasa tiroidea explicaría así el defecto de organificación, lo que podríamos llamar dishormonogénesis adquirida. Lo anterior, asociado a una TSH alta haría que la tiroides en pacientes con TH capte eficientemente el radiotrazador. Aunque la presencia de

hipotiroidismo y de defectos en la organización del yodo en pacientes adultos siempre hace sospechar TH, Inada y Nishikawa (50) informan que en pacientes ancianos esto no siempre es cierto ya que pueden existir defectos de iodación inducidos por el envejecimiento.

De 62 pacientes a quienes se les practicó aspirado de tiroides, en 54 (87.1 %) el informe de citología fue TH o compatible con TH. Queremos resaltar dos casos en los cuales un primer aspirado fue informado como bocio coloide pero un segundo aspirado ya fue diagnóstico de TH. En publicaciones anteriores se han descrito casos similares en los cuales, en pacientes con TH, la biopsia tiroidea demostró bocio coloide (51), o se encontró hiperplasia folicular como dato predominante (30). Esto podría explicarse por la presentación simultánea de bocio coloide y TH en un mismo paciente, o por la presencia de hiperplasia folicular compensatoria que ocurre por la elevación de la TSH. Considerando que el patólogo debe ser experimentado en la lectura de citologías de tiroides, un informe de aspirado no conclusivo de TH debe correlacionarse con los otros hallazgos clínicos o paraclínicos para negar o afirmar tal diagnóstico; si persiste la sospecha podría repetirse el aspirado de tiroides. Para obviar la biopsia de la tiroides, Fisher y col (7) propusieron varios criterios para el diagnóstico de TH. Sin embargo, consideramos que debe realizarse aspirado de tiroides principalmente en dos circunstancias: en pacientes con bocio nodular o con crecimiento del bocio pese a estar recibiendo hormonas tiroideas ya que se ha descrito la frecuente asociación entre TH y carcinoma o linfoma de la tiroides (52-54) y en pacientes con anticuerpos antitiroideos negativos pero con sospecha clínica de TH. En efecto, en 12 pacientes del estudio, el diagnóstico de TH fue realizado por aspirado de tiroides a pesar de tener anticuerpos antitiroideos negativos.

La asociación de una enfermedad autoinmune de la tiroides con otra u otras enfermedades autoinmunes organoespecíficas (síndrome poliglandular autoinmune) o no-organoespecíficas, ha sido muy claramente caracterizada en la literatura médica (55-58). Nosotros encontramos nueve de

los 100 pacientes con alguna de estas entidades (Tabla 7). La importancia de esto salta a la vista: en cualquier paciente con TH debe investigarse la presencia de otra enfermedad autoinmune o, al contrario, a cualquier paciente con una enfermedad autoinmune (no tiroidea) que presente bocio debe descartarse TH. Las anomalías en la inmunorregulación son la base para explicar estas asociaciones (55). Para Wall y col (59) la oftalmopatía autoinmune está asociada en aproximadamente 20% de los pacientes con TH. Sólo tres de nuestros pacientes (3%) tuvieron tal hallazgo. El paciente con orbitopatía autoinmune eutiroideo puede desarrollar hipertiroidismo en un lapso de meses a años para conformar el diagnóstico de enfermedad de Graves, pero puede también desarrollar hipotiroidismo, como dos de nuestros casos, para conformar el diagnóstico de TH.

Se sugiere la presencia de un factor etiológico hereditario en las enfermedades autoinmunes de la tiroides por la ocurrencia familiar de TH (51,60) y de TH y enfermedad de Graves (61). Aunque no hubo una búsqueda sistemática, pudimos constatar que ocho pacientes tenían familiares con TH (cinco) o enfermedad de Graves (tres).

En cuatro pacientes tuvimos oportunidad de tipificar el HLA estando en todos presentes el HLA-DR5. Otros autores (3) han encontrado asociación similar. Se requiere tomar un número mayor de pacientes para sacar alguna conclusión al respecto.

Demostremos con este trabajo que la TH no es difícil de diagnosticar en tanto se tenga un alto índice de sospecha ante un paciente con bocio difuso, firme o cauchoso, con o sin hipotiroidismo; la presencia de un bocio nodulares menos frecuente en esta entidad. Las determinaciones hormonales de función tiroidea son importantes (sobre todo la TSH) para establecer el grado de disfunción tiroidea presente. Los anticuerpos antitiroideos (AAT) siguen siendo el estudio de laboratorio más importante para el diagnóstico, aunque si son negativos no lo descarta. El aspirado de la tiroides, un procedimiento inocuo y fácil de realizar, es de gran valor para el diagnóstico definitivo de la enfermedad. El hallazgo gamagráfico de un bocio con captación homogénea del radiotrazador (con

Tc) e hipercaptante (con Tc o ^{131}I) en un paciente eutiroides o hipotiroideo deben hacer sospechar esta entidad. Podemos concluir que la TH en Colombia es una enfermedad más común de lo que se suponía; se requieren estudios de mayor envergadura para determinar su prevalencia en nuestro medio.

SUMMARY

One hundred cases of well documented Hashimoto's Thyroiditis are reported. The greatest incidence was in the fourth decade of life with a mean age of 35 years. The female to male ratio was 24:1. A fine needle aspiration cytology was performed to 62 patients; in 54 of them it was reported as Hashimoto's Thyroiditis. Antimicrosomal antibodies were positive in 83% while antithyroglobulin antibodies were positive in only 52% of the cases; both antibodies were negative in 12 patients. Serum TSH concentration was above the upper limit of normal in 82% of the patients. The commonest finding with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ thyroid scan was a goiter with normal or increased uptake and homogeneous distribution of the isotope. Hashimoto's Thyroiditis is not an infrequent clinical entity in Colombia, as it was formerly believed to be. However, in order to establish its true prevalence among us, detailed studies are necessary.

REFERENCIAS

1. DeGroot LJ, Quintans J. The causes of autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1989; **10**:537-562.
2. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir* 1912; **97**:219-248.
3. Farid NR, Sampson L, Moens H, Barnard LM. The association of goitrous autoimmune thyroiditis with HLA-DR5. *Tissue Antigens* 1981; **17**:265-268.
4. Honda K, Tamai H, Morita T, et al. Hashimoto's Thyroiditis and HLA in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **69**:1268-1273.
5. Pujol-Borrell R, Todd I. Inappropriate HLA class II in autoimmunity: is it the primary event? *Baillière's Clinical Immunology and Allergy* 1987; **1**:1-27.
6. Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanarusa T, Feldmann M. Hypothesis: role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in the induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983; **2**:115-119.
7. Fisher DA, Oddle TH, Johnson DE, Nelson JC. The diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; **40**:795-801.
8. Hamburger JJ. The various presentations of thyroiditis. Diagnostic considerations. *Ann Intern Med* 1986; **104**:219-224.
9. McGregor AM, Hall R. Thyroiditis. In: DeGroot LJ, ed. *Endocrinology*; 2th ed; Philadelphia: Grune-Stratton Inc.; 1989:683-701.
10. Inoue M, Taketani N, Sato T, Nakajima H. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study. *Endocrinol Jpn* 1975; **22**:483.
11. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, et al. Thyroid disease in children: a survey of subjects potentially exposed to fallout radiation. *Am J Med* 1974; **56**:457-463.
12. Masi AT. Hashimoto's disease: an epidemiological study based on a community-wide hospital survey. *J Chronic Dis* 1965; **18**:35-57.
13. Williams ED, Doniach I. The post-mortem incidence of focal thyroiditis. *J Pathol Bacteriol* 1962; **83**:255.
14. Yoshida H, Amino N, Yagawa K, et al. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: Studies of seventy autopsied cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; **46**:859-862.
15. Molina I, Hincapié JI, Duque I, Bules J. Hipotiroidismo. Revisión de 50 casos. *Rev Soc Colomb Endocrinol* 1967; **5**:261-269.
16. Jácome A. Tiroiditis crónica de Hashimoto. *Acta Med Colomb* 1984; **9**:39-40.
17. Ucrós A, Kattah W, Niño A, Saravia D. Tiroiditis de Hashimoto y mixedema idiopático. *Acta Med Colomb* 1984; **9**(supl):33.
18. Uribe F, Orrego A, Díaz C. Valor diagnóstico de la biopsia tiroidea por aspiración en la tiroiditis de Hashimoto. *Acta Med Colomb* 1986; **11**:98-103.
19. Lozano JE, Orrego A, Robledo M. Frecuencia de la tiroiditis de Hashimoto en un centro de patología. *Acta Med Colomb* 1986; **11**:230-232.
20. Orrego A, Echeverri MC, Balthazar V, et al. Bocio en niños y adolescentes. Estudio de tiroiditis de Hashimoto mediante biopsia tiroidea por aspiración. *Acta Med Colomb* 1989; **14**:19-23.
21. De León A, Ahumada J. Yodo-131 y Tecnecio-99m en estudio funcional y morfológico de tiroides. *Rev Soc Colomb Endocrinol* 1982; **13**:125-135.
22. Koss LG, Woyke S, Olszewski W. Biopsia por aspiración. Interpretación citológica y bases histológicas. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana; 1988:193-195.
23. Niño A, Kattah W, Ucrós A. Asociación de acromegalia y tiroiditis de Hashimoto. *Acta Med Colomb* 1986; **11**:81-83.
24. Ucrós A, Niño A, Hernández E, et al. Following of the endemic of goiter at Mariquita (Tolima) during 36 years. *Acta Med Colomb* 1986; **11**(supl):158.
25. Gaitán E. Endemic goiter in Western Colombia. Ecology of disease 1983; **4**:295.
26. Orrego A, Lema O, Echeverri EL, et al. Bocio endémico. Estudios sobre prevalencia y etiología en Heliconia. Investigación Upjohn (informe preliminar). *Rev Soc Colomb Endocrinol* 1986; **6**:104-117.
27. Hay ID. Thyroiditis: A clinical update. *Mayo Clin Proc* 1985; **60**:836-843.
28. Allen EM, Appel MC, Braverman LE. The effect of iodine ingestion on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the diabetes-prone BB/W rat. *Endocrinology* 1986; **118**:1977-1981.
29. Levine SN. Current concepts of thyroiditis. *Arch Intern Med* 1983; **143**:1952-1956.
30. Hung W, Chandra R, August GP, Altman PR. Clinical, laboratory and histologic observations in euthyroid children and adolescents with goiters. *J Pediatr* 1973; **82**:10-16.
31. Zimmerman RS, Brennan MD, McConahey WM, et al. Hashimoto's thyroiditis. An uncommon cause of painful thyroid unresponsive to corticosteroid therapy. *Ann Intern Med* 1986; **104**:355-357.
32. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, et al. Grades of hypothyroidism. *Brit Med J* 1973; **1**:657-662.
33. Greenberg A, Czernichow P, Hung W, et al. Juvenile chronic lymphocytic thyroiditis: clinical, laboratory and histological correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; **30**:293-301.
34. Gordin A, Lamberg BA. Natural course of symptomless autoimmune thyroiditis. *Lancet* 1975; **2**:1234-1238.
35. Bastenie PA, Bonnyns M, Vanhaelst L. Natural history of primary myxedema. *Am J Med* 1985; **79**:91-100.
36. Hawkins BR, Cheah PS, Dawkins RL, et al. Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. *Lancet* 1980; **2**:1057-1059.

37. **Tunbridge M, Evered DC, Hall R, et al.** The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; **7**:481-493.
38. **Hawkins BR, O'Connor KJ, Dawkins RL, et al.** Autoantibodies in an Australian population. I. Prevalence and persistence. *J Clin Lab Immunol* 1979; **2**:211-215.
39. **Bastenie PA, Bonnyns M, Vanhaelst L.** Grades of subclinical hypothyroidism in asymptomatic autoimmune thyroiditis revealed by the TRH test. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; **51**:163-166.
40. **Gordin A, Heinonen OP, Saarinen P, Lamberg BA.** Serum thyrotrophin in symptomless autoimmune thyroiditis. *Lancet* 1972; **2**:551-554.
41. **Baker BA, Gharib H, Markowitz H.** Correlation of thyroid antibodies and cytologic features in suspected autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 1983; **74**:941-944.
42. **Amino N, Hagen SR, Yamada N, Refetoff S.** Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: Its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; **5**:115-125.
43. **Baker MJ, Saunders NB, Wartofsky CL, et al.** Seronegative Hashimoto's thyroiditis with thyroid autoantibody production localized to the thyroid. *Ann Intern Med* 1988; **108**:26-30.
44. **Okerlund MD, Hoffer PB, Matin P.** Thyroid imaging. In: Matin P, ed. *Clinical Nuclear Medicine*. Flushing, NY: Medical Examinations Publishing Co. Inc.; 1981:258-278.
45. **Atkins HL.** The thyroid. In: Freeman LM, ed. *Clinical radionuclide imaging*, 3th Ed; New York: Grune-Stratton Inc.; 1984:1275-1318.
46. **Van't Hoff W, Pover GG, Elser NN.** Technetium-99m in the diagnosis of thyrotoxicosis. *Brit Med J* 1972; **4**:203-206.
47. **Morgans ME, Trotter WR.** Defective organic binding of iodine by the thyroid in Hashimoto's thyroiditis. *Lancet* 1957; **1**:553-555.
48. **Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ.** Anti-thyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: Possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; **61**:1001-1003.
49. **Kohno Y, Naito N, Hiyama Y, et al.** Thyroglobulin and thyroid peroxidase share common epitopes recognized by autoantibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **67**:899-907.
50. **Inada M, Nishikawa M.** Hypothyroidism associated with positive results of the Perchlorate discharge test in elderly patients. *Am J Med* 1983; **74**:1010-1015.
51. **DeGroot LJ, Hall R, McDermott WV, Davis AM.** Hashimoto's thyroiditis. A genetically conditioned disease. *New Engl J Med*; **1962** **267**:273.
52. **Ott RA, Calandra DB, McCall A, et al.** The incidence of thyroid carcinoma in patients with Hashimoto's thyroiditis and solitary cold nodules. *Surgery* 1985; **98**:1202-1206.
53. **Mauras N, Zimmerman D, Goellner JR.** Hashimoto's thyroiditis associated with thyroid cancer in adolescent patients. *J Pediatr* 1985; **106**:895-898.
54. **Hamburger JJ, Miller JM, Kini SR.** Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med* 1983; **99**:685-693.
55. **Trence DL, Morley JE, Handwerker BS.** Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med* 1984; **77**:107-116.
56. **Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM.** Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 1981; **60**:355-362.
57. **Goh KL, Wang F.** Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1988; **45**:579-583.
58. **Walker DJ, Griffiths M, Griffiths ID.** Occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in multicase rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis* 1986; **45**:323-326.
59. **Wall JR, How J, Salvi M, Hiromatsu Y.** Can endocrine exophthalmos now be viewed as separate from thyroid autoimmunity? *Baillière's Clinical Immunology and Allergy* 1987; **1**:141-163.
60. **Dunning EJ.** Struma lymphomatosa: Report of three cases in one family. *J Clin Endocrinol* 1959; **19**:1121-1125.
61. **Tamal H, Uno H, Hirota Y, et al.** Immunogenetics of Hashimoto's and