

Relación entre la artritis reumatoidea y los trastornos de la función tiroidea

Carlos Cañas, Elías Forero, César Jiménez, José F. Restrepo, Federico Rondón,
Mario Peña, Enrique Ardila, Antonio Iglesias

Objetivos: conocer la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con artritis reumatoidea (AR) en la consulta externa de reumatología del Hospital San Juan de Dios.

Material y método: entre mayo y octubre de 1996, se realizó una búsqueda sistemática de disfunción tiroidea en los pacientes con AR, efectuando niveles de tiroxina (T4) y de hormona estimulante del tiroides (TSH), por prueba ultrasensible; inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA) para la T4, e inmunoensayo enzimático por micropartículas (MEIA), para la TSH.

Resultados: se estudiaron 256 pacientes con AR, encontrándose disfunción tiroidea en 42 (16.4%), 36 (15.23%) con hipotiroidismo y tres (1.17%) con hipertiroidismo

Conclusión: la asociación de AR y disfunción tiroidea, en particular hipotiroidismo, es frecuente. Su reconocimiento es importante en la práctica clínica, dado que puede influir la presentación clínica y respuesta al tratamiento de la AR.

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune de patogénesis compleja, en la cual convergen factores genéticos, inmunológicos y ambientales (1). En este panorama, la posibilidad de asociación con otras enfermedades de patogénesis similar se ha reconocido desde 1961 que no es infrecuente (2). Entre estas patologías se encuentran las tiroiditis autoinmunes, que pueden tener como manifestación clínica el hipertiroidismo o como expresión final del proceso inflamatorio el hipotiroidismo. Diversos factores patogénicos similares están implicados en la etiología de la AR y las tiroiditis autoinmunes, donde se presenta una falla o ruptura de los mecanismos normalmente responsables del mantenimiento de la respuesta inmune, generan una selección anormal de clones linfocitarios autorreactivos, por pérdida de la tolerancia central o tónica, estimulación de linfocitos que normalmente se encuentran en anergia, por pérdida de la tolerancia inmune periférica o extratímica y la liberación de antígenos no expresados normalmente. Lo anterior en el contexto de una predisposición genética, a juzgar por la presencia de casos familiares, en gemelos homocigotos, y

la asociación con ciertos tipos de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (1, 3).

Las enfermedades autoinmunes se han dividido en organoespecíficas, cuando sólo se encuentra un órgano afectado, como las tiroiditis autoinmunes y sistémicas que comprometen diversos órganos o sistemas como la AR, caracterizada por poliartritis y manifestaciones extraarticulares como nódulos reumatoideos, afección pleuropulmonar, pericarditis o vasculitis, entre otras (4).

Los mecanismos inmunes implicados en la génesis de la AR y la tiroiditis autoinmune son similares: 1) compromiso de la inmunidad celular, evidenciado por el efecto infiltrativo, citotóxico y mediador de otras reacciones por parte de los linfocitos T en la membrana sinovial de la AR y en la glándula tiroides en la tiroiditis autoinmune, y 2) efectos de la inmunidad humoral, cuya expresión es la presencia de autoanticuerpos, como son el

Dres. Carlos Cañas, Elías Forero, César Jiménez: Residentes de Reumatología; Dres. José Félix Restrepo, Federico Rondón: Profesores Asistentes; Dr. Mario Peña: Profesor Emérito y Titular, Unidad de Reumatología; Dr. Enrique Ardila: Profesor Asociado, Unidad de Endocrinología. Dr. Antonio Iglesias: Profesor Asociado: Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.

factor reumatoideo en la primera y los anticuerpos antitiroideos en la segunda (1, 3).

En cuanto a la asociación con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad se han notado diferencias. En la AR la susceptibilidad a la enfermedad está relacionada con la presencia de la secuencia de aminoácidos QKRAA o QRRAA, en la porción beta de la molécula HLA que se ha denominado "péptido artrigénico", y se han encontrado en los subtipos de HLA-DR B1 *0401, *0404, *0408 en la raza blanca, *0405 en japoneses, *0402 en judíos principalmente, o en antígenos diferentes a los HLA-DR4, como en el HLA-DR1 B1 *0101 y *0102 o el HLA Dw16 B1 *1402. Mayor severidad de la enfermedad se ha encontrado en pacientes que poseen los HLA DR4 y DQw7, mayor presencia de manifestaciones extraarticulares, como la vasculitis con el HLA-DR4 B1*0401, y la presencia de reacciones adversas a las sales de oro o a la D-penicilamina en individuos HLA-DR3 positivos (5). Con respecto a la tiroiditis de Hashimoto, la más frecuente de las tiroiditis autoinmunes que puede desarrollar tardíamente hipotiroidismo, la asociación se da con el HLA B8 y el DRW3 en las formas atróficas y con el A DR5 en las bociógenas. La enfermedad de Graves, causa más común de hipertiroidismo, se asocia con los HLA B8 y DR3 (6, 7).

El hipotiroidismo puede modificar la expresión clínica, de la AR y hacerla más sintomática (8). Esto se puede deber a que el hipotiroidismo comparte con la AR una serie de manifestaciones como son: artralgias, fibro-

mialgia, síndrome del túnel del carpo, miopatía, neuropatía periférica, osteonecrosis, tenosinovitis y fatigabilidad (9). Además puede predisponer al desarrollo de otras artropatías como la mediada por cristales de hidroxapatita, pirofosfato de calcio o urato monosódico (9). También se ha informado una artropatía en manos, altamente destructiva (10). Además puede ser una forma refractaria al tratamiento (8). Así modifiquemos con el tratamiento antirreumático las reacciones inmunes e inflamatorias, el paciente seguirá sintomático, con quejas articulares y neuromiopáticas relacionadas con el hipotiroidismo. Se ha informado además que la trombocitopenia secundaria a sales de oro, se presenta con mayor frecuencia en este grupo de pacientes (11).

El hipertiroidismo también puede cursar con algunas manifestaciones reumáticas, como son: 1) "acropaquia tiroidea", hallazgo raro en la enfermedad de Graves que se caracteriza por un aumento de tejidos blandos en los dedos, hipocratismo y periostitis en metacarpianos valorable radiológicamente, 2) onicolisis, que se observa también en el síndrome de Reiter y la artritis psoriática, 3) miopatía proximal, 4) capsulitis adhesiva de hombros, 5) periartrosis calcificada, principalmente en las muñecas, y 6) desarrollo de osteoporosis (12). Los medicamentos antitiroideos pueden asociarse con erupción cutánea, artralgias o a lupus inducido por estos fármacos (13). Se puede presumir que este tipo de compromiso en el hipertiroidismo puede confundir o modificar la forma de presentación clínica de

la AR, sin embargo, no conocemos estudios a este respecto.

Con el interés de conocer la prevalencia de la disfunción tiroidea en los pacientes con AR en nuestro medio, se realizó el presente estudio.

Material y método

Durante los meses de mayo a octubre de 1996 estudiamos 256 pacientes con AR que consultaron en la Unidad de Reumatología del Hospital San Juan de Dios, de Santa Fe de Bogotá, con el fin de conocer la prevalencia de hipertiroidismo o hipotiroidismo. Para tal fin se realizó un protocolo que incluía datos personales, síntomas o signos relacionados con hiper o hipotiroidismo, antecedentes personales de disfunción tiroidea, tratamientos indicados y los resultados de las pruebas tiroideas. Se midieron los niveles de T4 por FPIA y de TSH por MEIA, en los pacientes con AR sin diagnóstico asociado de disfunción tiroidea, para conocer los casos subclínicos.

Se consideró como paciente hipotiroideo clínico, los que tuvieran los síntomas y signos correspondientes, cifras de TSH elevadas y niveles bajos de hormona tiroidea. Se definió como hipotiroidismo subclínico al paciente con cifras de TSH por encima de 10 μ UI/mL, hormona tiroidea normal y ausencia de manifestaciones clínicas.

Las mediciones hormonales se realizaron con equipos y reactivos del sistema "Abbott AxSYM". Se incluyeron los pacientes que cumplieran con los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de AR (14), independiente de su estadio y tiempo de evolución, y que

AR y función tiroidea

Sexo	Formas de presentación		
	Hipotiroidismo clínico	Hipotiroidismo subclínico	Hipertiroidismo asoc. a Graves
Mujeres n: 35 (84%)	14 (33.33%)	18 (42.85%)	3 (7.14%)
Hombres n: 7 (16%)	4 (9.52%)	3 (7.14%)	0 (0%)
Totales n: 42 (100%)	18	21	3

Tabla 1. Distribución por sexo y formas de disfunción tiroidea en 42 pacientes con AR y alteración funcional tiroidea concomitante. Formas de presentación

presentaran disfunción tiroidea clínica o subclínica.

Se excluyeron los casos que tuvieran como causa de hipotiroidismo la resección quirúrgica de la glándula, antecedentes de aplicación de yodo radiactivo, uso de agentes antitiroideos o causa hipofisiaria, al igual que casos de hipertiroidismo diferentes a la enfermedad de Graves, para tener el mayor grupo de pacientes con disfunción glandular de carácter autoinmune.

Resultados

Se evaluaron 256 pacientes con AR (209 mujeres y 47 hombres) y se encontró disfunción tiroidea en 46, de los cuales se excluyeron cuatro pacientes por antecedentes de tiroidectomía (dos por bocio y dos por neoplasia). Se incluyen por lo tanto 42 (16.4%) de los 256 pacientes con AR evaluados. Treinta y nueve de los 256 (15.23%) cursaban con hipotiroidismo y tres (1.17%) con hipertiroidismo asociado a enfermedad de Graves. Los tres casos de hipertiroidismo se presentaron en mujeres, su diagnóstico ya estaba establecido y recibían tratamiento antitiroideo. De los pacientes con disfunción tiroidea 35 (13.67%) eran mujeres y siete (2.73%) hombres. El promedio de edad fue de 46.1 años con una desviación estándar

de ocho. Trece de los 39 pacientes hipotiroideos (33.33%) tenían diagnóstico de hipotiroidismo clínico y recibían reemplazo hormonal, estando en control periódico en la unidad de Endocrinología de la misma institución. En cinco de los 39 casos (12.8%) se sospechó hipotiroidismo y se confirmó con exámenes de laboratorio. Los otros 21 (53.84%) presentaron las pruebas tiroideas anormales, y se consideraron casos de la forma subclínica. La disfunción tiroidea en mujeres con AR, se encontró en 35 de 209 (16.74%), y en hombres en siete de 47 (14.89%), con una relación mujer: hombre de 1.12:1, prácticamente igual. No se presentaron casos de hipertiroidismo subclínico. En la Tabla 1 se aprecia la distribución de los casos por forma de presentación y sexo.

Discusión

En el Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá encontramos que 16.4% de los pacientes con AR cursan con disfunción tiroidea (15.23% hipotiroidismo y 1.17% hipertiroidismo), muy posiblemente como consecuencia de enfermedad inflamatoria autoinmune. La prevalencia de hipotiroidismo clínico en la población general es de 0.6 a 0.8 % (15), y la forma subclínica de 4 a

8% (16). Las personas mayores de 60 años tienen una frecuencia mayor, calculada entre 9 y 16% (16). Se puede concluir entonces que tenemos en nuestros pacientes con AR, una prevalencia de disfunción tiroidea cercana al doble, con respecto a la población general. En la presente serie no se encontraron pacientes mayores de 60 años, por lo tanto no se altera dicha relación por causa de la edad. Varios grupos de investigadores se han ocupado del estudio de disfunción tiroidea en pacientes con AR, encontrando en mayor o menor grado un aumento de su prevalencia con respecto a la población general. El estudio canadiense de Shiroky y col (2) en 119 pacientes (91 mujeres y 28 hombres) con AR, encontró disfunción tiroidea en 29 mujeres (30%), y dos hombres (7%), comparados con 11% de controles sanos masculinos y 7% femeninos, concluyendo que la frecuencia de disfunción tiroidea fue tres veces mayor en mujeres que en hombres. Este porcentaje de prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con AR fue mayor, 26 % en la serie canadiense comparado con 16.4% de la nuestra. En un estudio similar realizado en Croacia (17) se encontró una prevalencia de hipotiroidismo en 12.5% de 270 pacientes con AR, y otro informó una prevalencia de 13% en 295 pacientes (18). Considerando todas las patologías autoinmunes tiroideas, se puede llegar a cifras de asociación con AR hasta de 33.8%, que incluye hipertiroidismo, hipotiroidismo y bocios eutiroides (19). Las pruebas utilizadas en el presente estudio para la medición de la T4 y la TSH (FPIA y MEIA respectivamente) son altamente

sensibles, y hoy se recomiendan como únicas para el diagnóstico de la disfunción tiroidea (20,21). Un estudio de tamizaje efectuado con controles sanos en nuestro país es necesario para conocer con más precisión la realidad del problema.

Alertamos al médico tratante de pacientes con AR, sobre la importancia de determinar los niveles de hormona tiroidea y TSH, para diagnosticar y tratar precoz y adecuadamente a quienes tengan concomitantemente patología funcional tiroidea.

Summary

Objetives: to know the prevalence of the association between Rheumatoid Arthritis (RA) and thyroid dysfunction in patients at the rheumatology unit of San Juan de Dios Hospital in Santa Fe de Bogotá.

Methodos: between may and october of 1996, we studied the clinical records of patients with RA; their blood samples were analyzed for thyroid hormone determinations: thyroxine (T4) and thyroid stimulating hormone (TSH) by ultrasensitive assay. Total T4 by fluorescence polarization immunoassay (FPAI) and TSH by microparticle enzyme immunoassay (MEIA).

Results: of 256 patients with RA, we found thyroid dysfunction in 42 (16,4%), 36 (15,23%) with hypothyroidism and three (1,17%) with hyperthyroidism.

Conclusion: the association of RA and thyroid dysfunction, hypothyroidism in particular, is frequent. The recognition of this condition is very important because this association might influence the clinical findings and treatment response in patients with RA.

Referencias

1. **Williams DG.** Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. En *Rheumatology*. JH Klippel. PA Dieppe. London: Eds. Mosby; 1994: 3: 9. 1-9.14.
2. **Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C.** Thyroid dysfunction in Rheumatoid Arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1993; **52**:454-456.
3. **Singer PA.** Thyroiditis. *Med Clin North Am* 1991; **75**:61-67.
4. **Sigal LH.** Autoimmune disorders: systemic and organ-specific. In: Sigal LH, Yacor, eds. *Immunology and inflammation-Basic mechanisms and clinical consequences*. McGraw-Hill, Inc; 1994: 599-619.
5. **Ham DE.** Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Kelley W, Harris ED, Buddy S. eds. *Textbook of Rheumatology*. 4th Edition. Saunders Co. 1993: 833-873.
6. **Volpé R.** Autoimmune Thyroiditis. In: Burrow GN, Oppenheimer I, Volpé R eds. *Thyroid Function and Disease*. Saunders Co. 1989: 191-207.
7. **Van Arsdell PP.** Autoimmune endocrinopathies. *Immunol Allergy Clin North Am* 1993; **13**: 371-394.
8. **Cash JM, Wilder RL.** Refractory Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; **21**: 2-18.
9. **McLean RM, Podell DN.** Bone and Joint manifestations of hypothyroidism. *Sem Arthritis Rheum* 1995; **24**: 282-290.
10. **Gerster JC, Valceschini P.** Destructive arthropathy of fingers in primary hypothyroidism without chondrocalcinosis. Report of 3 cases. *J Rheumatol* 1992; **19**: 637-641.
11. **Hunter JA, Capell HA.** Does hypothyroidism predispose to gold-induced thrombocytopenia? *Scott Med J* 1982; **27**: 247-249.
12. **Hordon CD, Wright V.** Endocrine disorders. *Curr Op Rheum* 1994; **6**: 95-100.
13. **Hess EV.** Drug-related lupus. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1460-1462
14. **Arnett FC, Edworthy SM, Bloch, et al.** The American Rheumatology Association 1987 Revised Criteria for Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; **31**: 315-324.
15. **Volpé R.** Hypothyroidism. In: Burrow GN, Oppenheimer J, Volpé R. eds. *Thyroid Function and Disease*. Saunders Co. 1989: 274-291.
16. **Hart I.** Management decisions in subclinical thyroid disease. *Hospital Practice*, 1995: 43-50
17. **Sram K, Fustar V, Prus V, Kozul K.** Changes in thyroid function in systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 1994; **41**:1-4 (Abstract MedLine).
18. **Thomas DJ, Young A, Gorsuch AN, Buttazzo GF, Cudworth AG.** Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoimmune endocrine disease. *Ann Rheum Dis*; **4**: 2: 297-300.
19. **Carón P, Lassoved S, Dromer C, Oksman F, Fournie A.** Prevalence of thyroid abnormalities in patients with Rheumatoid Arthritis. *Thyroidology* 1992; **4**: 99-102.
20. **Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larsen PR, Spencer CA.** American Thyroid Association Assessment of Current Free Thyroid Hormone and thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. *Clin Chem* 1991; **37**: 2002-2008.
21. **Hay ID, Klee GG.** Linking Medical Needs and Performance goals: Clinical and Laboratory perspectives on Thyroid Diseases. *Clin Chem* 1993; **39**: 1519-1524.