

Aspectos reumáticos de la Enfermedad de Graves en niños

MIGUEL CHAVEZ-LEGASPI
RENE OCAMPO-CAMPOS
EVANGELINA GARCIA-VELARDE
JESUS RIOS-GONZALEZ

Se informan 3 casos de Enfermedad de Graves (EG) que presentaron manifestaciones reumáticas severas. Uno coexistió con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) con compromiso articular, renal, neurológico y cardíaco que fue de evolución fatal. El segundo reunió suficientes criterios para simular Esclerodermia (ESP) con engrosamiento de la piel, artritis, fenómeno de Raynaud, hallazgos sugestivos de fibrosis pulmonar y miopatía a los dos meses de haber recibido yodo radiactivo. Y un tercero presentó un síndrome similar a LEG (lupus-like syndrome) con eritema malar poliartritis y hemólisis asociado a la administración de metimazole. Se llama la atención al diagnóstico temprano con un cuidadoso estudio de los criterios clínicos y serológicos de estas enfermedades.

CLAVES: Hipertiroidismo, lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo esclerodermia, metimazole, hemólisis

SUMMARY

We report three cases from girls with Graves disease who developed serious rheumatic manifestations. One patient had systemic lupus erythematosus with articular, renal, neurological and cardiac affection with fatal outcome. Other patient presented clinical features of scleroderma with skin thickness, miopathy, arthritis, Raynaud's phenomenon and findings of pulmonary fibrosis. A lupus-like syndrome associated to methimazole therapy (poliarthritis, rash and hemolytic anemia) with positive Cel-LE preparations but negative antinuclear-antibodies was observed in a third patient. A careful history and the recognition of these manifestations will help in the identification of these syndromes.

KEY WORDS: Hyperthyroidism, systemic lupus erythematosus, myxedema esclerodermia, hemolysis, methimazole.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes frecuentemente se asocian¹ y las manifestaciones de EG pueden preceder, ser simultáneas o ser posteriores a las Enfermedades del Tejido Conectivo (ETC).^{2,3} También en la medicación antitiroidea^{4,6} y el hipotiroidismo *per se*^{7,8} pueden ocasionar síndromes similares a éstas. El presente trabajo tiene como objeto informar tres casos de EG uno

Todos los autores. Centro Médico de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.

de los cuales coexistió con LEG; otro que presentó manifestaciones predominantes de ESP al existir evidencia de hipotiroidismo bioquímico a los dos meses después de recibir yodo radiactivo; y un tercero con importante síndrome reumático y hemólisis (lupus-like) debido a la administración de metimazole.

Caso 1. En noviembre de 1986 ingreso una niña de 13 años por presentar sudoración, nerviosismo, temblor distal y malestar general de un año de evolución, con pérdida de peso de 4 kg en el último mes. El examen físico mostró: estatura de 1.44 m, peso de

32 kg, frecuencia cardiaca de 128x' y tensión arterial de 160/100. Su temperatura de 38° C con piel húmeda, exoftalmos bilateral y glándula tiroidea con crecimiento difuso tres veces lo normal. Las pruebas de función tiroidea *in vitro* con triyodotironina de 698ng/dl (n60-190); tiroxina mayor a 30ug/dl (n3.5-12) y tirotrófina (TSH) de 0 (n a 6uU/ml). Un gamagrama tiroideo demostró crecimiento difuso y captación de Yodo 131 de 54.9 por ciento a las 24 h (n hasta 28 %), con ello se estableció el diagnóstico de enfermedad de Graves y se inició metimazole en dosis de 45 mg/día, un mes después presentó granulocitopenia (2016x/mm), con dolor faríngeo y fiebre de la cual se recuperó al suspender aquél, se administraron 10 mc de Yodo 131 (19 de diciembre de 1986) y permaneció eutiroides clínica y bioquímicamente hasta mayo de 1987.

En esta ocasión se presentó con intolerancia al calor, taquicardia, fiebre y pérdida de peso; el examen físico: estatura de 1.48 m, peso de 36 kg, pulso de 98x', temperatura de 38°C exoftalmos bilateral y crecimiento moderado de la glándula tiroidea, se sospechó de recaída del hipertiroidismo pero sus pruebas de función tiroidea fueron normales; dos semanas después presentó artritis de rodillas, tobillos y manos; y mialgias con debilidad muscular en regiones proximales (cintura escapulo-humeral y pélvico-femoral) que le impidían cualquier movimiento; se detectó arritmia y el electrocardiograma corroboró la misma con un bloqueo Aurículo-Ventricular de 2° grado Mobitz I y trastornos de repolarización. Un ecocardiograma fue sugestivo de pancarditis. El laboratorio reportó: hemoglobina de 13.2 g/dl, leucocitos de 13.000 xmm; proteína C reactiva positiva 1:320; urianálisis con cilindros granulados 3 por campo; eritrosedimentación de 40 mm/hora; inmunoglobulinas: G de 1699 mg/dl (n 800-1500); A de 390mg/dl (90-325); M de 217 mg/dl (n 45-150). Anticuerpos antinucleares con un título mayor de 1:80 con un patrón homogéneo por inmunofluorescencia indirecta utilizando células Hep 2 como sustrato.¹⁰ Las radiografías mostraron osteopenia generalizada.

La glucosa, creatinina, electrolitos, pruebas de función hepática, anticuerpos antitiroideos, antimicrosomales y anti-ADN, así como factor reumatoide, VDRL entre otros fueron normales o negativos. El 31 de mayo sufrió paro cardiorespiratorio que fue reversible a maniobras de reanimación. En su evolución presentó manifestaciones neurológicas (afasia-facies inexpressiva, llanto fácil y convulsiones tónico-clónicas) atribuidas a vasculitis por LEG y que mejoraron transitoriamente con bolos de metilprednisolona pero el 20 de junio

evolucionaron a cuadriparesia, coma con reflejos osteotendinosos aumentados y en palmas y plantas se encontraron importantes lesiones sugestivas de vasculitis, se inició antibióticos por neumonía, sin resultados positivos, falleció en julio de 1987. No se autorizó la autopsia.

Caso 2. En mayo de 1987 se presentó una paciente de 15 años por irritabilidad, intolerancia al calor, diarrea y trastornos menstruales de 3 meses de evolución. El examen físico mostro talla 1.54; peso 52 kg, pulso 138x', TA 120/80, piel caliente y húmeda, exoftalmos bilateral, glándula tiroidea crecida 4 veces de lo normal; las pruebas de función tiroidea T3 600 ng/dl, T4 mayor a 30 y TH de 0; un gamagrama tiroideo con captación difusa y de 62 por ciento a las 24 horas. Se inició metimazole 45 mg/día y propranolol 40 mg/día con mejoría clínica moderada pero persistencia del hipertiroidismo clínico y bioquímico (T3 de 395 ng/dl, T4 de 32 ug/dl y TSH 3 uU/ml, por lo que en junio de 1987 se administró yodo 131 en cantidad de 10 mc, unas pruebas de función tiroidea un mes después fueron normales. En septiembre del mismo año manifestó disfagia, dolor torácico anterior tipo pleurítico, edema ascendente, taquicardia de 140x', temblor distal, y recaída del hipertiroidismo con pruebas de función tiroidea elevadas y un electrocardiograma con hallazgos sugestivos de isquemia sub-epicárdica de pared inferior y trastornos de repolarización. Se inició metimazole 60 mg/día con mejoría clínica pero no bioquímica, en noviembre se administró una segunda dosis de yodo 131 (20 mc), y un mes después se hospitalizó por insuficiencia cardiaca que mejoró con digital, diuréticos, y pruebas de función tiroidea normales.

En marzo de 1988 reingresa por presentar: intolerancia al calor taquicardia, artralgias, edema de extremidades inferiores y debilidad muscular generalizada. El examen físico reveló exoftalmos bilateral, artritis de codos, muñecas, rodillas y tobillos engrosamiento de la piel en cara, tórax anterior, antebrazos y manos, fenómeno de Raynaud y edema generalizado. La radiografía de tórax: cambios sugestivos de fibrosis pulmonar. Una biopsia de piel con infiltración linfocítica perivasculare, eritrosedimentación, anticuerpos anti-nucleares, proteína C reactiva, factor reumatoide, anticuerpos anti-ADN, electrofóresis de proteínas, VDRL, albuminuria de 24 horas y biopsia de piel con inmunofluorescencia directa fueron negativos o normales. Las pruebas de función tiroidea con evidencia de hipotiroidismo primario (tirotrófina mayor a 50 uU/ml con tiroxina y triyodotironina disminuidas), se inició

terapia substitutiva con tiroxina-triiodotironina y las manifestaciones reumáticas gradualmente desaparecieron.

Caso 3. Niña de 8 años 6 meses se presentó en el mes de junio de 1990 por ictericia, poliartitis, sudoración profusa, pérdida de peso, taquicardia y malestar general de 2 meses de evolución, en otra institución 3 semanas antes se diagnosticó hipertiroidismo con base en exoftalmos, bocio difuso y elevación de hormonas tiroideas en suero, con gamagrama compatible e hipercaptación de 52 por ciento en 24 horas, se inició en aquel entonces metimazole y propanolol a razón de 30 mg/día y 40 mg/día respectivamente con mejoría de la sintomatología, pero una semana después del inicio de la terapia presentó ictericia, coluria, artralgias, artritis y malestar general.

A su ingreso observamos: peso 25 kg, estatura de 1.30 m, eritema generalizado, ictericia conjuntival, exoftalmos bilateral, bocio difuso 3 veces los normales, temblor fino distal, artritis en codos y rodillas. Sus paraclínicos mostraron triiodotironina de 380, tiroxina de 23 y tirotrófina de 0 (con las mismas normales que en casos previos); hemoglobina de 10 g/dl, leucocitos en 5.600 x mm con diferencial normal, volumen globular medio de 116 y concentración media de hemoglobina de 30; eritrosedimentación 38 mm/hora; bilirrubinas totales de 2.2 con indirecta de 1.8; transaminasas oxalacética de 56 y piruvica de 36 (n a 35 mg/dl); reticulocitos 25 por ciento; COOMBS positivo (identificándose anticuerpos anti-inmunoglobulinas G); hemoglobina libre de 6.1 mg/dl (n 1-4); captación de haptoglobinas «ausente» (n 100-200); Methemalbumina negativa. Preparación para células LE positiva + anticuerpos antinucleares negativos; complemento, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, plaquetas y fosfatas alcalina entre otros, fueron normales o negativos.

Se maneja con 15 mg/día de prednisona por una semana y ante la negativa del familiar para el manejo definitivo con cirugía o yodo 131 para su problema tiroideo, y por no contar con propiltiouracilo, se reinició con metimazole en dosis baja, ascendente y progresiva hasta el bloqueo de hipertiroidismo, para bloquear la reacción «alérgica» a metimazole se agregó astemizol 5 mg-día durante un mes; el síndrome «lúpico» remitió en término de una semana y actualmente la niña tolera bien metimazole sin más dosis de prednisona, tiene una velocidad de crecimiento y pruebas de función tiroidea normales al término de siete meses del inicio de su terapia.

Comentarios

Cada una de las enfermedades autoinmunes consiste en una combinación particular de manifestaciones clínicas, de laboratorio y de autoanticuerpos.¹ En ellas existen trastornos de «discriminación y regulación» en el sistema de defensa natural que ocasionan disfunción en los mecanismos de «tolerancia inmunológica».^{1,9} La asociación entre éstas, está bien establecida y se ha comprobado una función alterada de los linfocitos T.¹

El caso número 1 reúne criterios suficientes para el diagnóstico de LEG.¹¹ Es más frecuente que se asocien las enfermedades del tejido conectivo con tiroiditis, que con enfermedad de Graves.^{2,12,13} La asociación específicamente de LEG con enfermedad tiroidea autoinmune la observó Hijmans y col en 5 de 75 pacientes estudiados; Becker y col en 2 por ciento de 506 pacientes con tiroiditis y Masi y col en uno de 75 (1.3 %).¹²

En resumen, la asociación de LEG con enfermedad de Graves ha sido descrita sólo en forma aislada en adultos^{2,12,13} y en nuestro conocimiento este caso es el primero que se informa con tal asociación en niños. Un estudio reciente de Goh y col² de 319 pacientes con LEG se demostró tirotoxicosis en 9 (3 %), hipotiroidismo en 3 (1 %) y tiroiditis en 2 (0.6 %).

Los anticuerpos anti-ADN integran el espectro inmunológico de la enfermedad de Graves y la frecuencia y los títulos de ellos son variables según la etapa clínica cuando se determinen, al diagnóstico se encuentran hasta en 87 % de los pacientes a títulos significativos, y en pacientes con tratamiento médico (de 9 a 24 %), y en aquellos con tratamiento quirúrgico (57 %). En 14/16 pacientes estudiados se encontraron anticuerpos anti-ADN positivos y ninguno mostró otra anomalía en suero o manifestación clínica de LEG.¹⁴

En un estudio intencionado y prospectivo en nuestra población encontramos seis casos de LEG en 115 de EG (5.2 %); la prevalencia de anticuerpos antinucleares a título significativo¹⁰ es el doble y títulos bajos mucho mayor; poliartalgias con poliartitis y eritemas son más evidentes al iniciarse la terapia antitiroidea (60 % y 10 % respectivamente) y generalmente se resuelven al disminuir la dosis de la medicación antitiroidea o en su caso al iniciar la terapia substitutiva. La presencia de serositis, de alteraciones hematológicas, renales o en sistema nervioso central indica que pueden existir ambos diagnósticos.¹⁵

Las formas clínicas de LEG en nuestra paciente son similares a las observadas en 42 niños mexicanos con LEG.¹¹ En el estudio de Goh y Wang² en adultos

se observó una incidencia mayor en las manifestaciones articulares, mococutáneas, renales y linfáticas y menor de hematológicas, cardíacas, respiratorias y neurológicas de LEG en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune cuando se compararon con los pacientes con LEG sin ésta; las manifestaciones de LEG siguieron un curso independiente de la enfermedad tiroidea.² Nuestro paciente mostró osteopenia importante que se atribuyó a resorción ósea por el hipertiroidismo y a la medicación inmunosupresora; y vasculitis en sistema nervioso central y sistémica con un curso fatal a pesar de la terapia agresiva.

También se ha descrito la asociación de EG y esclerodermia en cinco casos en que ocasionó el mismo problema diagnóstico que la anterior.³ Nuestro segundo caso mostró manifestaciones típicas de ESP¹⁶ con exacerbación importante después de la segunda dosis de yodo radiactivo al existir evidencia bioquímica de hipotiroidismo primario¹⁷ pero los hallazgos serológicos y la evolución clínica descartaron enfermedad del tejido conectivo. La miopatía del hipotiroidismo o del hipertiroidismo es difícil diferenciar de la secundaria a enfermedades del tejido conectivo, en éstas últimas tiende a ser más proximal, en ambas pueden existir depósitos de colágena y fenómenos de vasculitis y los estudios electromiográficos y enzimas musculares pueden ser idénticos.^{3,7} La clínica presente en el segundo caso son de las poco comunes en hipotiroidismo,⁸ aunque se llenaban los criterios para el diagnóstico de ESP,¹⁸ la sintomatología remitió gradualmente con la sustitución tiroidea.

La medicación anti-tiroidea puede ocasionar eritema, artritis, hemolisis, hepatitis, nefritis y pleuritis, entre otras, que en conjunto pueden dar síndromes similares a LEG.^{4,6} Las tres primeras fueron observadas en el caso 3, en la mayoría de los casos informados la serología y el cambio de medicamento ayudan a descartar o confirmar enfermedad asociada, generalmente las manifestaciones son severas y algunos han necesitado administrar corticosteroides;⁶ dentro de las complicaciones de la terapia anti-tiroidea se encontró un síndrome similar a LEG en un caso de 38 pacientes pediátricos tratados con propiltiouracilo, en él se refieren «células LE + y anticuerpos antinucleares ++» y se requirió dosis alta (hasta 80 mg) de prednisona por un periodo prolongado mejorando las manifestaciones sistémicas a excepción de la proteinuria; otros 4 pacientes presentaron poliartritis (con eritema y/o fiebre) y en uno glomerulonefritis aguda, en 2 de ellos las manifestaciones cedieron al discontinuar el medicamento

y en los otros un mes después sin tener la necesidad de proscibirlo. En nuestro paciente (caso 3) el síndrome desapareció al disminuir la dosis de metimazole y añadir un bloqueador de histamina (astemizol), actualmente como se mencionó tolera bien 12.5 mg de metimazole al día sin evidencia de hipertiroidismo y sin efectos colaterales a siete meses de iniciada su terapia descartando enfermedad asociada del tejido conectivo.

Concluimos así que un cuidadoso estudio de las manifestaciones clínicas y de los hallazgos serológicos, incluyendo la presencia y título de anticuerpos antinucleares, nos ayudarán a un diagnóstico temprano y definitivo.

Referencias

- Shoenfeld Y, Schwartz RS. Immunologic an genetic factors in autoimmune diseases. *N Eng J Med* 1984; 311: 1019.
- Goh KL, Wang F. Thyroid disorders in systemic Lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 579.
- Nicholson D, White S, Lipson L, Jacobs RP, Borenstein DG. Progressive Systemic Sclerosis and Graves Disease. Report of three cases. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2350.
- Buckingham BA, Casting G, Roe TF, Weiceman JJ, Kojal MD. Hypertiroidism in children. *Am J Dis Child* 1981; 135: 112.
- Cassorla FG, Finegold DN, Parks JS, Tenare A, Thawerani H, Baker L. Vasculitis, Pulmonary cavitation, and Anemia during antithyroid drug therapy. *Am J Dis Child* 1983; 137: 118.
- Amrhein JA, Kenny FM, Ross D. Granulocytopenia, lupus-like syndrome, and other complications of propylthiouracil therapy. *J Pediatrics* 1970; 76: 54.
- Cronin ME. Rheumatic Aspects of Endocrinopathies, in Mc Carthy, D.J.J. ed Arthritis and Colloid conditions: Lea and Febigers 1985; 1607.
- Bastenier PL, Bonnys M, VanElaet W. Natural History of primary myxedema. *Am J Med*. 1985; 79: 91.
- Nossal GHV. The basic components of the immune system. *N Eng J Med* 1987; 316: 1320.
- Chávez-Legaspi M, Gómez-Vázquez A, García-De la Torre I. Study of Rheumatic manifestations and serologic abnormalities in patients with lepromatous leprosy. *J Rheumatol* 1985; 12: 738.
- Baeza-Bacas MA, Alvarez-Amaya CA. Lupus eritematoso sistémico, frecuencia de los criterios de clasificación de la asociación Americana de Reumatología (1982) en 42 niños. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 1986; 43: 242.
- Von Der Meer-Rooson CH, Maes EPJ, Faber WR. Cutaneous lupus erythematosus and autoimmune thyroiditis. *Br J Dermatol* 1979; 101: 191.
- Ducret F, Pointet P, Martin C, Darsy P, Deplante JP, Roda L. Lupus érythémateux disséminé, maladie de Basedow, gammapathie monoclonale et amylose associée chez une même malade. *Pre Med* 1985; 14 (19): 1100.
- Katakura M, Yamada T, Aizawa T, Hiramatsu K, Yukimura Y, Ishihara M, Takasu N, Maruyama K, Kameko M, Kanai M. Presence of antioxyribonucleic acid antibody in patients with hyperthyroidism of Grave's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 405-8.
- Chávez-Legaspi M. Manifestaciones reumáticas y Lupus eritematoso Generalizado en Enfermedad de Graves. Un estudio

prospectivo. (En preparación).
16. Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma), eosinophilic fasciitis and calcinosis. En Mc Carthy DJ en Arthritis and Allied conditions Lea and Febiger 1985: 994.

17. Chávez-Legaspi M, Aguilar-Sandoval D. El diagnóstico de endocrinopatía en el síndrome de POEMS. Rev Med IMSS (Mex) 1987; 25: 393.



JOHN JAMES RICHARD MACLEOD
(1876-1935)

Nació el 6 de septiembre de 1876 en Cluny (Escocia). Estudió medicina en Aberdeen, y bioquímica en Leipzig y Berlín. En 1900 enseñó fisiología en el London Hospital Medical College y en 1903 pasó como profesor a la Western Reserve University de Cleveland (Ohio) que le ofreció un laboratorio de investigación muy bien equipado. En 1918 cambió ese puesto por la cátedra de fisiología en la Universidad de Toronto, continuando allí sus estudios sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Cuando en 1921, el joven Banting le sometió la idea de estudiar y aislar la hormona pancreática, Macleod, que ya había efectuado numerosas investigaciones sobre la glucemia en animales normales y despanceatizados, puso su laboratorio a disposición del joven investigador, además del descubrimiento de la insulina, preparó el camino de Banting y Best mediante sus lecciones de fisiología. Como reconocimiento de ello y por su descubrimiento de la insulina recibió en 1923 la mitad del Premio Nobel que repartió con el químico J. B. Collip, el cual había también contribuido al descubrimiento de la insulina. Después de muchos honores, en 1928 regresó a la Universidad de Aberdeen donde desempeñó la cátedra de fisiología hasta su muerte, ocurrida el 19 de marzo de 1935.

J. S. P.

Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1923.



WILLEM EINTHOVEN
(1860-1927)

Nació en Semarang, Indias Holandesas, el 21 de mayo de 1860. A la muerte de su padre, que era médico, su madre se trasladó a Holanda con sus seis hijos, estableciéndose en Utrecht, donde Einthoven continuó sus estudios primarios y se matriculó en la Facultad de Medicina en 1878. Tuvo como maestros, entre los más destacados, al físico Buys Ballot, al anatómico Koster, al oftalmólogo Snellen y al eminente Donders, ante quien sostuvo en 1885 su tesis titulada "Sobre la estereoscopia por diferencia de los colores". En 1886 fue llamado a suceder a Heynsius en la cátedra de fisiología de la Universidad de Leyden, lugar que ocupó hasta su muerte, ocurrida el 29 de septiembre de 1927. Einthoven fue el fundador de la electrocardiografía. En 1911 ideó un aparato que, mediante un galvanómetro de cuerda, ponía en evidencia las corrientes eléctricas que se producen cuando el corazón está en actividad, las cuales son registradas en forma de electrocardiograma. Así logró estudiar la fisiología de la contracción cardíaca en todas sus fases y establecer las alteraciones patológicas del trabajo de un corazón enfermo. Este aparato permite al clínico analizar la naturaleza y magnitud de los trastornos rítmicos patológicos. Así, gracias al descubrimiento de Einthoven, pueden ilustrarse muchas diferencias que se observan entre las manifestaciones clínicas y el examen anatomopatológico. Como reconocimiento a su descubrimiento del mecanismo del electrocardiografo recibió el premio nobel correspondiente al año 1924.

J. S. P.

Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1924.