

Notas clínicas

SPONTANEOUS HORMONE VARIABILITY IN A PATIENT WITH GRAVES' DISEASE AND OPTHALMOPATHY

The association of Graves' disease and hypothyroidism is exceptional. Diagnosis is made by studying thyroid function in patients with ophthalmopathy, which in turn deteriorates with thyroid dysfunction. We describe the case of a female patient with Graves' disease and ophthalmopathy who showed spontaneous variability in thyroid function during a 7-year follow-up period. Various phases included subclinical and overt hypothyroidism, normofunction, as well as subclinical and probably overt hyperthyroidism (the latter phase could not be confirmed due to interference of the drugs administered). These hormone variations did not acutely affect the clinical course of the orbitopathy, which improved, probably due to the passage of time. We highlight the difficulty of diagnosing Graves' disease in patients with an atypical form of presentation.

Key words: Graves' ophthalmopathy. Hypothyroidism. Hyperthyroidism.

Variabilidad hormonal espontánea en una paciente con enfermedad de Graves y oftalmopatía

DESIRÉE PÉREZ-MARTÍNEZ^a, CARMEN MACIÁ-BOBES^b, JOSÉ FERREIRO-CELEIRO^a Y JUAN ÓSCAR FERNÁNDEZ-DÍAZ^a

^aServicio de Medicina Interna. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

^bSección de Endocrinología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

La enfermedad de Graves en relación con hipotiroidismo es excepcional, y a su diagnóstico se llega siempre a partir del estudio de la función tiroidea en un paciente con oftalmopatía compatible. Ésta, a su vez, empeora con la disfunción de la glándula. Se presenta el caso de una paciente con enfermedad de Graves y oftalmopatía, que experimentó variaciones espontáneas de la función tiroidea durante un período de seguimiento de 7 años, y que atravesó por fases de hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo franco, normofunción, hipertiroidismo subclínico y, quizás, hipertiroidismo franco (aunque este extremo no pudo confirmarse por interferencia de la medicación administrada). Las variaciones hormonales no repercutieron, al menos de modo agudo, en el curso de la orbitopatía, que mejoró probablemente por el simple paso del tiempo. Se destaca la dificultad diagnóstica de los casos de enfermedad de Graves con formas clínicas atípicas de presentación.

Palabras clave: Oftalmopatía por enfermedad de Graves. Hipotiroidismo. Hipertiroidismo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves es una alteración autoinmunitaria que se caracteriza clínicamente por la aparición de hipertiroidismo, bocio difuso y oftalmopatía^{1,2}. Desde el punto de vista analítico, en un 90% de los pacientes se encuentran anticuerpos inhibidores del receptor de tirotropina (Ac anti-TSH-r) y/o anticuerpos inhibidores de la peroxidasa tiroidea (Ac anti-TPO), aunque estos últimos no son específicos³⁻⁵. Cuando coexisten las 3 manifestaciones clínicas, la enfermedad es fácil de diagnosticar, pero el 10% de los pacientes con enfermedad de Graves pueden no tener bocio, un 70% no presenta afección ocular evidente al diagnóstico y en un 5% de los casos de oftalmopatía no hay alteraciones hormonales, aunque suelen aparecer antes de 18 meses⁶⁻⁸. La oftalmopatía empeora cuando el hipertiroidismo se mantiene o con el hipotiroidismo espontáneo o postratamiento, aunque la primera modalidad es excepcional^{9,10}. Describimos el caso de una paciente con enfermedad de Graves y oftalmopatía, cuyo estado funcional tiroi-

Correspondencia: Dra. C. Maciá-Bobes.
Pablo Laloux, 13, esc. Sur, 6.^o A. 33405 Salinas. Castrillón. Asturias. España.
Correo electrónico: cmacb@arrakis.es

Manuscrito recibido el 28-2-2007 y aceptado para su publicación el 11-6-2007.

deo atravesó por fases muy diversas de modo espontáneo.

CASO CLÍNICO

Mujer de 72 años, obesa, sin hábitos tóxicos, hipertensa en tratamiento con nicardipino y clortalidona, que fue remitida a la Sección de Endocrinología del Hospital San Agustín de Avilés, en 1999, por un cuadro de astenia, somnolencia diurna, inestabilidad y sensación de bolo faríngeo. No se palpaba bocio, y su médico de cabecera había detectado un hipotiroidismo subclínico autoinmunitario (tabla 1). Se inició entonces tratamiento con tiroxina oral a dosis de 100 µg/día (1,2 µg/kg peso), que se redujo a 50 µg/día 3 meses después, por elevación de las concentraciones séricas de tiroxina libre (T4l). Pasados 5 meses más, la paciente presentó edema palpebral bilateral doloroso, con discreto exoftalmos, y leve alteración de la supraversión de ambos ojos, por lo que se le administró prednisona vía tópica y oral (dosis inicial, 1 mg/kg peso y día), sin mejoría del cuadro, aunque la corticoterapia tuvo que reducirse al cabo de 1 semana a 30 mg/día y suspenderse al cabo de 3 por elevación de la presión arterial (diastólicas de 120 mmHg). En ese momento (mayo de 2000) se objetivó hipertiroidismo evidente, por lo que se suspendió el tratamiento con tiroxina, y se detectaron Ac anti-TSH-r positivos (junio de 2000). Se estableció entonces el diagnóstico de enfermedad de Graves en situación de autonomía (o hipertiroidismo subclínico), y de oftalmopatía asociada. Una tomografía computarizada de órbita mostró, en septiembre de 2000, engrosamiento de los dos rectos inferiores, del oblicuo mayor derecho y del recto interno izquierdo. No se pautó más tratamiento hasta que, 5 años más tarde, la paciente fue remitida de nuevo a la consulta por hipotiroidismo primario, y se reintrodujo la tiroxina oral, a dosis crecientes hasta

100 µg/día. La oftalmopatía había ido mejorando progresivamente, aunque en la actualidad no ha llegado a conseguirse una remisión completa: persiste el edema bilateral, pero el exoftalmos ha desaparecido y la función oculomotriz es completamente normal.

DISCUSIÓN

Inicialmente, se diagnosticó a la paciente de hipotiroidismo subclínico autoinmunitario sin bocio, enfermedad de alta prevalencia en las mujeres mayores de 65 años¹¹. El primer control analítico de hormonas tiroideas tras el inicio del tratamiento sustitutivo con dosis moderadas de tiroxina¹² ya suscitó la alternativa diagnóstica de una forma autolimitada de hipofunción, como la tiroiditis subaguda indolora, aunque existía la posibilidad del exceso de dosificación del fármaco. Cuando 5 meses más tarde, con sólo 50 µg/día de tiroxina, la paciente cumplía criterios analíticos de tirotoxicosis y además había desarrollado oftalmopatía bilateral, a expensas sobre todo de tejidos blandos, la sospecha diagnóstica se concretó ya como enfermedad de Graves con una forma de comienzo atípica. La enfermedad de Graves eutiroidea es muy poco frecuente, pero la forma hipotiroidea resulta totalmente excepcional. En un estudio realizado en Singapur sobre más de 1.000 pacientes con orbitopatía, se comprobó que sólo un 1,9% no eran hipertiroides, y de ellos, sólo un 0,2% eran hipotiroides¹⁰.

En el caso de esta paciente, también resulta interesante la evolución espontánea de la función tiroidea una vez suspendida la tiroxina. No tanto por el tiempo que se mantuvo en autonomía o normofunción, como por el hipotiroidismo, inicialmente subclínico (no tratado por el médico de cabecera) y más tarde primario franco, para el que sí se recomendó tratamiento con dosis bajas de tiroxina que fueron aumentando. Cabe destacar, asimismo, la elevada concentración de Ac

TABLA 1. Variaciones analíticas y medicación administrada

Fecha	T4l (ng/dl)	T3l (pg/ml)	TSH (µU/ml)	Ac anti-TPO (U/ml)	Ac anti-TSH-r (U/l)	Tratamiento recomendado
20-9-1999	0,80		41,07	15.390		Tiroxina, 100 µg/día
29-12-1999	1,95	4,70	ND			Tiroxina, 50 µg/día
17-5-2000	2,78	5,32	ND			Prednisona, 80 mg/día, 1 semana; 30 mg/día, 2 semanas. Se suspende la tiroxina
27-6-2000	1,25	4,16	ND	22.600	60	
3-8-2000	1,87	4,15	ND			
4-9-2000	1,27	4,59	ND			
21-12-2000	0,81	2,76	0,75	22.300	58	
18-1-2001			1,75			
20-6-2001	1,32	5,1	0,04	37.510	54	
29-7-2003	0,99		14,87			
31-3-2006	0,55		100,9			Tiroxina, 50 µg/día
4-7-2006	1,14		22,02	23.750	(-)	Tiroxina: 100 µg/día (olvidos)
19-10-2006	1,28		20,24			Tiroxina, 100 µg/día

Ac anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (valores normales, < 34 U/ml); Ac anti-TSH-r: anticuerpos inhibidores del receptor de TSH (valores normales, < 9 U/l); ND: no detectable; T3l: triyodotironina libre (valores normales, 2,3-5,1 pg/ml); T4l: tiroxina libre (valores normales, 0,72-1,70 ng/dl); TSH: tirotropina (valores normales, 0,25-4,22 µU/ml).

anti-TPO, que se mantuvo, con algunas oscilaciones, durante los 7 años de seguimiento, y la particularidad de los Ac anti-TSH-r, no investigados al principio, pero luego positivos en el período de autonomía-normofunción, con negativización final en la fase hipotiroidea.

Respecto a la oftalmopatía de la paciente, o más bien la orbitopatía, puesto que el signo principal era un edema palpebral bilateral doloroso, su aparición se asoció claramente a la fase de tirotoxicosis, y no mejoró con la administración de dosis altas y medias de corticoides (que tuvieron que suspenderse precozmente por la repercusión sobre las cifras tensionales). Tampoco empeoró posteriormente en la fase de hipofunción de la glándula, pero sí experimentó una tendencia progresiva a la remisión durante los 6 años siguientes, en los cuales las hormonas tiroideas periféricas permanecieron normales (fases de autonomía y normofunción).

En resumen, la enfermedad de Graves con hipotiroidismo existe, aunque es excepcional, y a su diagnóstico se llega siempre a partir del estudio de función tiroidea en un paciente con oftalmopatía. Hemos presentado el caso de una paciente con enfermedad de Graves y oftalmopatía que experimentó variaciones espontáneas de la función tiroidea durante un período de seguimiento de 7 años, y atravesó por fases de hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo franco, normofunción, hipertiroidismo subclínico (o autonomía) y, quizás, hipertiroidismo franco (aunque este extremo no pudo confirmarse por interferencia de la medicación administrada). Estas variaciones hormonales no repercutieron, al menos de modo agudo, en el curso de la orbitopatía, que mejoró quizás por el simple paso del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davies TF. Pathogenesis and clinical features of Graves' ophthalmopathy (orbitopathy). *UptoDate*. 2005; versión 14.2. Disponible en: <http://patients.uptodate.com/topic.asp?file=thyroid/12419>
2. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ*. 2003;168-75.
3. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:1-9.
4. Jorge Z, Lacerda Nobre E, Santana A, Jácome de Castro J. Doença auto-imune da tiroideia. *Acta Med Port*. 2005;18:88-92.
5. Kazuo K, Fujikado T, Ohmi G, Hosohata J, Tano Y. Value of thyroid stimulating antibody in the diagnosis of thyroid associated ophthalmopathy of euthyroid patients. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:1080-3.
6. Teissier MP, López S. Orbitopathie dysthyroïdienne: physiopathologie, équilibre hormonal. *J Fr Ophthalmol*. 2004;27: 806-9.
7. Tani J, Wall JR. Autoimmunity against eye-muscle antigens may explain thyroid-associated ophthalmopathy. *CMAJ*. 2006; 175:239-41.
8. Pérez Moreiras JV, Coloma Bockos JE, Prada Sánchez MC. Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento). *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003;78:407-31.
9. Kim JM, LaBree L, Levin L, Feldon SE. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:72-4.
10. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid* 2000;10:1093-100.
11. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55-68.
12. Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician*. 2001;64:1717-24.