

EDITORIALES

ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEL TIROIDES

DONIACH y ROITT demostraron en 1956 la presencia de autoanticuerpos para la tiroglobulina en el suero de enfermos con tiroiditis de Hashimoto y un año después encontraron este mismo fenómeno en el mixedema "primario" y en la tiroiditis subaguda utilizando técnicas de difusión-precipitación en gel. WITEBSKY y cols. demostraron este mismo fenómeno utilizando una prueba más sensible de aglutinación con hematies tanizados. Así como la mayoría de los autores han pensado que los anticuerpos precipitantes actúan fundamentalmente contra la tiroglobulina, TROTTER y cols. describieron un antígeno en los extractos de tiroides tirotóxicos capaz de desviar el complemento en presencia de sueros de Hashimoto, concluyendo que era distinto de la tiroglobulina; demostraron también que este anticuerpo fijador del complemento existía en el suero de los enfermos con Hashimoto que habían dado resultado negativo en la prueba de precipitación y también en el suero de algunos enfermos con tirotoxicosis y mixedema "primario".

ROITT y DONIACH estudian una serie de enfermos tiroideos desde el punto de vista del descubrimiento de autoanticuerpos por medio de la aglutinación de los hematies tanizados y cubiertos con tiroglobulina purificada y por la reacción de fijación del complemento utilizando tiroides tirotóxicos. Han estudiado la naturaleza del sistema fijador del complemento y han podido ver que el antígeno se localiza predominantemente en la fracción "microsómica" de los homogeneizados del tiroides. Asimismo han visto que el anticuerpo fijador del complemento es distinto del que actúa contra la tiroglobulina y que la mayoría de los enfermos con tiroiditis avanzada tienen anticuerpos tanto contra la tiroglobulina como fijadores del complemento, aunque éstos pueden presentarse independientemente. Se demostraron autoanticuerpos contra el tiroides en el 98 por 100 de los enfermos de Hashimoto, en el 83 por 100 de los enfermos con mixedema espontáneo del adulto, en el 64 por 100 de los tirotóxicos, en el 33 por 100 de los casos de bocio coloide no tóxico, en el 68 por 100 de los enfermos con tiroiditis subaguda y en el 29 por 100 con neoplasias del tiroides. Los títulos de anticuerpos más altos se encontraron en la enfermedad de Hashimoto y en el mixedema y, en general, se hallaron títulos bajos en las otras enfermedades tiroideas, juntamente con el hecho de la presencia de anticuerpos en asociación con infiltración linfóide localizada de la glándula. Desde el punto de vista experimental no han podido provocar lesiones tisulares por medio de los sueros de Hashimoto, tanto con la transferencia pasiva a los monos o por la adición a cultivos de tejidos de tiroides humano.

Por otro lado, OWEN y SMART han demostrado asimismo, utilizando la técnica sensible de hemaglutinación con ácido tánico, la presencia de anticuerpos contra la proteína tiroidea en la circulación de las cuatro quintas partes de los enfermos con mixedema no bocioso e idéntica proporción en los enfermos con tiroiditis de Hashimoto. Las cifras de anticuerpos en esta última enfermedad eran significativamente más altas cuando se trataba de casos recientes. En los casos que habían sido tratados quirúrgicamente por la tiroidectomía o con la administración oral de tiroides más de un año antes, las cifras se aproximaban a las que se encuentran en el mixedema primario, lo que les lleva a la conclusión de que existe una unidad básica entre los mecanismos de los dos procesos. En el mixedema, la duración del tratamiento con extracto tiroideo mostró muy poco o ningún efecto sobre la cifra de anticuerpos circulantes.

Señalan ROITT y DONIACH que el gran predominio de autoanticuerpos tiroideos en todos los tipos de bocio y la

relación de estos hallazgos en que la enfermedad de Hashimoto y el mixedema son los grados avanzados y extremos de un proceso autoinmune que en sus formas más leves está representado por la tiroiditis focal que se encuentra en otras enfermedades tiroideas y en las mujeres normales de edad avanzada. Previamente habían postulado que el proceso autoinmune es citotóxico y conduce a una reacción en cadena destructiva con invasión progresiva de la glándula, pero la progresión relativamente rara desde focos linfocíticos mínimos en un bocio tirotóxico o no tóxico al estruma de Hashimoto totalmente desarrollado, a pesar de la presencia de anticuerpos circulantes antitiroglobulina y fijadores del complemento, sugiere que estos anticuerpos pueden no ser por sí mismos el agente citotóxico directo. Este punto de vista se apoya en los resultados negativos obtenidos hasta ahora en cuanto a los estudios de transferencia pasiva y en los experimentos con cultivo de tejido. La presencia temporal de autoanticuerpos en la tiroiditis por virus demuestra que la reacción en cadena progresiva no llega a establecerse necesariamente, incluso cuando los anticuerpos alcanzan su título más alto.

Puede argüirse que los anticuerpos circulantes son simplemente un reflejo del proceso que ocurre en el tiroides y no tienen nada que ver con su causa. ROSE y WITEBSKY han demostrado que puede producirse una gran infiltración del tiroides con elementos linfoides después de la inmunización con extracto tiroideo homólogo en el coadyuvante de Freund. Se han descrito numerosos casos de lesión tisular por autoinmunización experimental utilizando esta mezcla de bacilos tuberculosos y emulsiones de los órganos apropiados. No está claro hasta qué grado interviene el bacilo tuberculoso en estos fenómenos citotóxicos; WITEBSKY y cols. obtuvieron lesión tiroidea a pesar de la omisión de bacilos ácido-resistentes, aunque había disminuido la intensidad de las lesiones, y SCHWENTKER y RIVERS produjeron encefalomiелitis alérgica por la inmunización con extractos cerebrales homólogos sin coadyuvantes. El refuerzo evidente de estos fenómenos por los bacilos tuberculosos pueden depender no sólo de la estimulación de la respuesta de anticuerpos por estos gérmenes, sino también por su capacidad para conferir una sensibilización al antígeno de tipo tuberculínico; así, la destrucción tisular autoinmune puede evocar una respuesta tardía de hipersensibilidad similar a la de la expulsión del homoinjerto, en la que se pensó que las células linfoides llevaban "anticuerpos ligados a las células". También se han obtenido reacciones cutáneas del tipo de hipersensibilidad tardía en animales autoinmunizados, así como en los sensibilizados por un homoinjerto cutáneo. Este tipo de sensibilización puede ser un factor esencial en la lesión activa y en ocasiones rápidamente progresiva de la enfermedad de Hashimoto, como se evidencia por las lesiones focales que pueden proceder de pequeñas lesiones a los folículos con liberación de tiroglobulina, aunque histológicamente no hay diferencia esencial entre la tiroiditis focal y generalizada. Esta "hipersensibilidad de tipo tardío" puede no ser el único factor en la producción de lesión tisular, sino que también puede combinarse con la capacidad de los enfermos para producir y mantener una alta cifra de anticuerpos contra su propio tiroides durante un período prolongado.

Es interesante que son frecuentes en los enfermos tirotóxicos grados pequeños de autoinmunización y que esto coincide con la concentración alta de antígeno fijador del complemento en el epitelio tiroideo activamente secretor. También se ha visto que los fenómenos de hipersensibilidad tardía aumentan en ciertos animales tratados con tiroxina, cuya conducta en este respecto es comparable a la de los sujetos humanos. Aunque la tran-

sición clínica de la tirotoxicosis a la enfermedad de Hashimoto es más bien rara, se han apreciado síntomas tóxicos transitorios al comienzo del bocio linfomatoso y es posible que en el enfermo hipersensible el proceso autoinmune enmascare un hipertiroidismo leve básico antes de que se vea el enfermo. También se vió hace mucho tiempo que aproximadamente el 10 por 100 de los enfermos tirotoxicos seguidos durante diez-quince años se hacen gradualmente mixedematosos, transición que se acelera considerablemente cuando los enfermos autoinmunizados se someten a la tiroidectomía.

Aparte de la tirotoxicosis, aparecería la tiroiditis subaguda por virus como el proceso que más probablemente da origen a una autoinmunidad activa con la lesión tisular progresiva subsiguiente, aunque por el momento esto no pueda probarse. En algunos casos de mixedema se ha podido descubrir una historia de dolor en el cuello con malestar general varios meses antes del comienzo del hipertiroidismo, pudiéndose haber quedado desapercibida una tiroiditis subclínica. El estudio clínico ulterior de los procesos linfomatosos en sus estadios de desarrollo con la ayuda de las pruebas serológicas conduciría a una mejor comprensión de los factores que fundamentan la lesión.

La coexistencia de tiroiditis crónica con otras enfermedades es un fenómeno bien subrayado; así, algunos enfermos con atrofia suprarrenal tienen tiroiditis asociada, mientras que ciertos casos de Hashimoto presentan nefrosis, cirrosis o enfermedad de Paget. Los estudios serológicos recientes han demostrado que también interviene en la enfermedad de Addison la autoinmunidad, como asimismo en ciertos procesos hepáticos, renales y del colágeno.

Por último, ROITT y DONIACH señalan con interés que se han visto reacciones de fijación del complemento con diversos órganos humanos en algunos de sus enfermos de Hashimoto, aunque todavía desconocen la significación clínica inmunológica de estas observaciones, pero aceptan como posible que un agente básico, como por ejemplo, un virus, pueda iniciar fenómenos autoinmunes en más de un órgano, aunque queda la posibilidad teórica de que estos casos se deben a un trastorno de los mecanismos de tolerancia inmunológica que actúan en los sujetos normales.

BIBLIOGRAFIA

- ROITT, I. M. y DONIACH, D.—Lancet, 2, 1.027, 1953.
OWEN, S. G. y SMART, G. A.—Lancet, 2, 1.034, 1958.

SINDROME DE CUSHING ASOCIADO CON ADENOCARCINOMA DEL OVARIO

Sabemos hoy que el síndrome de Cushing se asocia generalmente con hiperfunción, hiperplasia o tumor de la corteza suprarrenal, cuyas secreciones excesivas son responsables de los rasgos clínicos y metabólicos de la enfermedad. Esta alteración de la función suprarrenal se une frecuentemente con modificaciones celulares e hiperplasia de las células basófilas de la hipófisis, pero existen casos en los que al tiempo presentan neoplasias en el timo, bronquios, páncreas o en el ovario. Como cada vez se van describiendo más casos correspondientes a este último tipo de asociación, se ve llegando a la conclusión de que tal fenómeno no puede ser fortuito y quiere llegarse al concepto de que la hiperfunción suprarrenal y la neoplasia tienen una "causa" común, que THORNE atribuye a una anomalía genética del metabolismo corticosuprarrenal, destinado en la vida ulterior a dar origen a la enfermedad maligna, despertada precozmente en el síndrome de Cushing.

PARSONS y RIGBY describen un caso típico de Cushing que se desarrolló muy rápidamente y que coincidió con un adenocarcinoma del ovario de células indiferenciadas con numerosos nódulos metastásicos.

Son raras las comunicaciones en la literatura sobre la

asociación de neoplasia ovárica con síndrome de Cushing. THORNE separa en dos grupos los tumores que se asocian con el síndrome de Cushing. En el primero incluye los tumores de hipófisis, suprarrenales y ovarios, cuya relación sería causal, mientras que en el segundo incluye los tumores del timo, páncreas y bronquios con relación no explicada. El caso descrito por PARSONS y RIGBY puede incluirse mejor en el segundo grupo, ya que por su posición, malignidad y estructura histológica no tenía nada que ver con los tumores hormonales del ovario como el arrenoblastoma y el masculinoblastoma; además, el síndrome era casi completo, en cuanto que el virilismo estaba equilibrado con la alteración electrolítica y metabólica. En la discusión realizada por diversos autores en cuanto a las relaciones entre tumores del timo, bronquiales y de células pancreáticas con el síndrome de Cushing, se ha podido ver claramente que las células neoplásicas indiferenciadas en dichos órganos pueden asociarse con una secreción excesiva de hormonas corticosuprarrenales, dando origen al cuadro completo o parcial. Ocasionalmente predominan en el cuadro las intensas alteraciones electrolíticas, demostrando la posibilidad de que se produzcan en exceso grupos simples de hormonas suprarrenales. El hecho de que estos casos pueden no estar aumentadas las suprarrenales o ser el sitio de la formación o metástasis del tumor, no indica que la suprarrenal no sea el sitio donde tenga lugar el aumento en la producción de hormonas. En efecto, en varios casos de síndrome de Cushing la extirpación de suprarrenales normales se ha seguido de regresión, y también en este sentido NABARRO refiere un caso de síndrome de Cushing con carcinoma bronquial en el que la extirpación de las suprarrenales no sólo originó la regresión de los efectos hormonales, sino también lentificó la difusión del tumor.

Existen cuatro posibilidades para explicar dichas relaciones. En primer lugar, que el propio tumor ovárico produzca hormonas corticosuprarrenales; en este caso debería haber existido atrofia suprarrenal y encontrarse, en cambio, cantidades significativas de esteroides en 18 gramos de tejido tumoral encontrado en la autopsia en el diafragma, pero nada de esto pudo demostrarse. En segundo término, que el hígado, fuertemente infiltrado por las metástasis del tumor ovárico, hubiera fracasado en la activación de los esteroides suprarrenales, cuya producción está aumentada ocasionalmente; en este caso no había datos de fracaso de la inactivación, puesto que eran excepcionalmente altas las cifras de eliminación de tetrahidrocortisona y tetrahidrocortisol conjugados, pero la eliminación de estos compuestos dos meses después del primer análisis se encontraba en límites normales, aumentando en cambio más la cortisona y el cortisol libres, lo que sugiere que el fracaso de la función hepática en la conjugación de los esteroides comenzara en este estadio terminal. En tercer término, que no hubiera una relación causal entre el síndrome de Cushing y el carcinoma. Y, por último, que el stress de la enfermedad maligna, intensa y de larga duración, hubiera provocado la hiperactividad de las suprarrenales en tal grado que llegara a provocar el síndrome de Cushing. Sin embargo, es posible que el defecto básico resida en la glándula suprarrenal, que bajo la estimulación hipersegregue hormonas, provocando no sólo el típico cuadro de Cushing, sino también favoreciendo el desarrollo de la neoplasia.

BIBLIOGRAFIA

- PARSONS, V. y RIGBY, B.—Lancet, 2, 992, 1958.

ESTEROIDES ANABOLICOS EN LA UREMIA

En la insuficiencia renal aguda la supervivencia de los enfermos depende en su mayor parte de si se les puede mantener durante el periodo de uremia. Se piensa que la uremia por insuficiencia renal se debe a la retención

de los productos de excisión metabólica, probablemente en su mayoría los productos de excisión de las proteínas. Teóricamente las grasas y los hidratos de carbono se metabolizan completamente a carbónico y agua, mientras que las sustancias proteicas liberan no sólo urea y sustancias nitrogenadas, sino también potasio y ácidos fijos, productos éstos que contribuyen a la toxicidad de la uremia.

Los principios básicos en el tratamiento de un enfermo con insuficiencia renal aguda consisten en evitar la ingestión de electrólitos y agua en exceso y reducir el metabolismo proteico al mismo. Pero en estos enfermos la excisión proteica mínima que puede lograrse con un régimen de glucosa y agua es todavía muy importante y con frecuencia muy por encima de la cifra que se encuentra en los sujetos sanos sometidos al mismo régimen.

Conocemos hoy que la testosterona produce un balance nitrogenado positivo cuando se administra a sujetos sanos sometidos a una ingestión proteica normal y por este motivo se ha administrado en la insuficiencia renal aguda, aunque su valor preciso no ha podido establecerse.

MCCRACKEN y PARSONS han tenido recientemente la ocasión de estudiar en la insuficiencia renal aguda el valor del esteroide sintético nilevar o noretandrolona, 17-etil-19-nortestosterona. Para ello se han valido de seis enfermas que exhibieron una insuficiencia renal aguda como complicación del embarazo, en otros cinco enfermos como consecuencia de otras causas y como control utilizan cinco sujetos sanos. A todos los enfermos se les sometió al mismo régimen, que básicamente consistía en 100 gr. de glucosa y vitaminas en 400 c. c. de agua al día por vía oral; se calculó la ingestión adicional de agua juzgando por la pérdida de peso observada. En todas las experiencias cada enfermo actuó como su propio control. El nilevar se administró a la dosis de 80 mg. diarios por vía oral.

Los resultados indican con claridad que el nilevar produjo una fuerte disminución en el catabolismo proteico de las enfermas con insuficiencia renal por complicación obstétrica, pero, en cambio, en el grupo de enfermos no obstétricos o en los sujetos sanos se vió un efecto relativamente pequeño. La reducción del catabolismo proteico en el grupo obstétrico promedió un 70 por 100 y dichos autores declaran que si puede mantenerse este promedio desde el comienzo de la insuficiencia renal mediante la administración del nilevar, podrá suprimirse el empleo

de la diálisis para el tratamiento de este grupo de enfermos.

Por otro lado, GJORUP y THAYSEN, en un breve trabajo, se ocupan también de este problema, señalando que recientemente se han introducido los 19-noresteroides sintéticos, el nilevar, a que antes hemos hecho alusión, y el durabolin ó 19-nortestosterona, 17-beta-fenil-propionato. Estos autores, en lugar de utilizar dichos esteroides anabólicos en la insuficiencia renal aguda, los utilizan en 10 casos de insuficiencia renal crónica grave. En todos ellos aumentó el apetito, retención de los tejidos de sostén, aumento del peso corporal y mejoría del estado clínico. En ningún caso el aumento de la ingestión de proteínas originó aumento de la uremia desde el punto de vista bioquímico y fué sorprendente que la reacción inmediata más frecuente a la terapéutica consistió en una disminución del nitrógeno ureico y no proteico en la sangre. Han administrado el nilevar por vía oral en dosis de 50-100 mg. en veinticuatro horas y el durabolin por vía intramuscular en dosis, generalmente, de 50 mg. a la semana; el efecto del durabolin intramuscular fué considerablemente más largo que el del nilevar. Con ambas drogas no se observaron o fueron mínimos los efectos colaterales de tipo virilizante, aunque han visto que el nilevar produjo en un caso un efecto evidente progestacional que originó una hemorragia de supresión intensa y de larga duración.

Estos autores concluyen de sus observaciones que estos 19-noresteroides pueden romper el círculo vicioso de la intoxicación urémica progresiva y de la tendencia a la caquexia en los enfermos con insuficiencia renal crónica grave. El pronóstico final depende, naturalmente, de las posibilidades que existan para mejorar el trastorno renal básico. No obstante, la mejoría clínica que provocan los 19-noresteroides aumenta las posibilidades de una terapéutica médica o quirúrgica adecuada de la enfermedad renal. Como los autores anteriores, también han tenido ocasión de ensayar estas drogas en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda, viendo asimismo que pueden retardar el progreso de la uremia bioquímica. Sin embargo, consideran que el empleo de estos esteroides en la insuficiencia renal aguda debe restringirse a centros donde pueda realizarse en caso necesario la hemodiálisis.

BIBLIOGRAFIA

- MCCRACKEN, B. H. y PARSONS, F. M.—Lancet, 2, 885, 1958.
GJORUP, S. y THAYSEN, J. H.—Lancet, 2, 886, 1959.

SESIONES DE LA CLINICA DEL PROF. C. JIMENEZ DIAZ

Cátedra de Patología Médica. Clínica del Hospital Provincial. Madrid. Prof. C. JIMENEZ DIAZ

SESIONES DE LOS SABADOS. — ANATOMO-CLINICAS

Sábado 15 de noviembre de 1958.

CARCINOMA ANAPLASICO GASTRICO CON METASTASIS PULMONARES, GANGLIONARES, etcétera.

Doctores ROMEO ORBEGOZO y ORTEGA NÚÑEZ.—Se trataba del enfermo A. G. G., de cincuenta y un años, casado, natural de Villoslada de Cameros (Logroño), labrador, que ingresa en la Sala 31 del Hospital Provincial el día 23 de abril pasado, quien nos refería que desde hacía unos tres meses (febrero), y previamente bien, coincidiendo con la epidemia de gripe en su pueblo, empezó a tener crisis de tos seca, precedidas de ligero picor en garganta con escasa expectoración de color blanco. Es-

tas crisis se hacían más intensas por los noches. Febri-cula. No tenía dolores articulares ni torácicos, como asimismo astenia ni anorexia. A los quince-veinte días volvió a su trabajo, quedándole sólo algún acceso de tos nocturna, hasta mediados del mes de marzo, que empezó a tener astenia, anorexia y disnea progresiva al esfuerzo sin edemas ni palpitaciones. Así continuó hasta el día 13 de abril, en que la disnea se acentuó convirtiéndose en ortopnea (tres almohadas) con cianosis de labios y orejas. Se le acentuó la astenia y anorexia. Cree tener fiebre. Ha perdido peso, sin precisar cuánto. Sus antecedentes familiares carecen de interés y entre sus antecedentes figura ardores a la hora de las comidas, que se calmaban con bicarbonato, hace unos cinco años.

En la exploración nos encontramos con un enfermo