

### SPONTANEOUS HYPOTHYROIDISM IN 4 PATIENTS WITH GRAVES-BASEDOW DISEASE

We present 4 patients with Graves' disease who developed spontaneous hypothyroidism during follow-up. The two most plausible physiopathologic mechanisms for this development were progressive autoimmune-mediated destruction of the thyroid follicular epithelium and a predominance of blocking antibodies to the thyroid-stimulating hormone (TSH) receptor at the expense of stimulating antibodies in the same patient. Description of these patients not only illustrates the heterogeneous nature of this disease, but also the interrelation among its distinct clinical forms.

*Key words:* Graves' disease. Hypothyroidism. Autoimmunity.

## Hipotiroidismo espontáneo en 4 pacientes con enfermedad de Graves-Basedow

ABEL GONZÁLEZ-GONZÁLEZ<sup>a</sup>, JOSÉ MARÍA RECIO CORDOVA<sup>b</sup>, ITZIAR AZNAR ONDOÑO<sup>c</sup> Y MARÍA DEL MONTE JARABO BUENO<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

<sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

<sup>d</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

Presentamos los casos de 4 pacientes con enfermedad de Graves-Basedow que, durante el curso de su proceso patológico, sufrieron hipotiroidismo espontáneo. Los dos mecanismos fisiopatológicos más probables para explicar esta evolución son la destrucción autoinmunitaria progresiva del epitelio folicular tiroideo y la predominancia de anticuerpos inhibidores de los receptores de tirotrópina (TSH) frente a anticuerpos estimulantes en un mismo paciente con enfermedad de Graves-Basedow. La exposición de estos 4 casos ilustra la heterogeneidad de esta enfermedad, así como la interrelación de las distintas formas clínicas de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

*Palabras clave:* Enfermedad de Graves-Basedow. Hipotiroidismo. Autoinmunidad.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) está relacionada generalmente con hipertiroidismo. Sin embargo, hay pacientes que, de forma espontánea, sufren cambios en la funcionalidad tiroidea pasando de hipertiroidismo a hipotiroidismo durante la evolución de la enfermedad. Estos cambios se pueden explicar por diferentes mecanismos fisiopatológicos.

## CASOS CLÍNICOS

Los 4 casos clínicos descritos corresponden a pacientes valorados en las consultas de la Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital La Mancha-Centro. El diagnóstico clínico fue establecido por la historia del paciente: síntomas y signos característicos, entre ellos, bocio y concentraciones séricas elevadas de hormonas tiroideas. Los valores de normalidad, en nuestro laboratorio, de tirotrópina (TSH), tiroxina libre (T4I) y triyodo-

Correspondencia: Dr. A. González González.

Sección de Endocrinología y Nutrición.

Hospital General La Mancha-Centro.

Avda. de la Constitución, s/n. 13600 Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

Manuscrito recibido el 24-12-2008 y aceptado para su publicación el 25-3-2009.

TABLA 1. Resumen de la evolución clínica y de los valores de los anticuerpos de los cuatro pacientes

Casos	Sexo/edad (años)	AcRTSH, T/H	Antimicrosomales, T/H	Antitiroglobulínicos, T/H	Evolución clínica
1	Varón/77	+/-	+/+	-/+	1.º tirotoxicosis/18 meses/ATS. 2.º eutiroidismo/24 meses/sin tratamiento. 3.º hipotiroidismo/más de 60 meses/levotiroxina
2	Mujer/49	+/-	+/+	-/+	1.º tirotoxicosis/23 meses/ATS. 2.º eutiroidismo/21 meses/sin tratamiento. 3.º hipotiroidismo/más de 43 meses/levotiroxina
3	Mujer/29	+/?	+/?	-/?	1.º hipertiroidismo subclínico/28 meses/sin tratamiento. 2.º hipotiroidismo/6 meses/sin tratamiento. 3.º tirotoxicosis/3 meses/ATS. 4.º eutiroidismo/más de 10 meses/sin tratamiento
4	Mujer/55	+/?	+/+	-/-	1.º hipotiroidismo/24 meses/levotiroxina. 2.º tirotoxicosis/20 meses/ATS

AcRTSH: anticuerpos de unión a receptor de TSH; ATS: fármacos antitiroideos de síntesis; T/H: positividad (+), negatividad (-) o ausencia del valor (?) de los diferentes anticuerpos en fase hipotiroidea (H) o hipertiroidia (T); TSH: tirotropina.

tironina libre (T3I) son 0,27-4,24  $\mu$ U/ml, 0,93-1,78 ng/dl y 2,57-4,43 pg/ml, respectivamente. En todos los casos se determinaron, en diferentes momentos de la evolución, anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg), antimicrosomales (anti-MC) y anticuerpos de unión a receptores de TSH (AcRTSH); pero en ningún caso se determinó el grado de actividad: estimulante o inhibidora, por no disponer de forma habitual de esa técnica en nuestro laboratorio. Los valores de normalidad para los anti-Tg son 0-115 U/ml y para los anti-MC de 0-34 U/ml. Las determinaciones de hormonas tiroideas y de anticuerpos anti-Tg y anti-MC fueron realizadas mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia en un analizador Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). La medición de los AcRTSH se realizó con un ensayo inmunoanálisis (ELISA) con una sensibilidad de 0,3 U/l, con un coeficiente de variación intraensayo del 3% e interensayo del 5%. En el caso de los AcRTSH se produjeron, a lo largo del tiempo, variaciones en los valores de referencia debido a un cambio en el laboratorio externo al que se remitieron las muestras. Por eso, en la mayor parte de las determinaciones se consideran positivos cuando son mayores de 10 mU/ml, pero en las determinaciones posteriores a enero de 2007 lo son cuando los valores sobrepasan las 0,7 mU/ml. En la tabla 1 se resumen algunos de los hechos más relevantes en cuanto a la evolución clínica y la presencia de anticuerpos en los pacientes estudiados.

### Caso 1

Varón de 77 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que consultó, en diciembre de 1998, por pérdida de 12 kg de peso en los 9 meses anteriores, a pesar de presentar hiperorexia, insomnio, aumento del ritmo intestinal, temblor e intolerancia al calor. Presentaba bocio difuso que fue confirmado con una ecografía cervical. Las concentraciones séricas de TSH y T4I fueron < 0,014  $\mu$ U/ml y 4,78 ng/dl, respectivamente. La determinación de diferentes anticuerpos mostró la positividad de los AcRTSH (43 mU/ml) y de los anti-MC (176 U/ml), pero no de los anti-Tg (21 U/ml). Se inició tratamiento con metimazol, que se mantuvo, con ajustes periódicos de dosis, durante 18 meses; hasta julio de 2000. El paciente permaneció eutiroidio, sin tratamiento farmacológico, hasta julio de

2002, cuando se detectó, en una de sus revisiones periódicas, un hipotiroidismo subclínico: TSH, 7,38  $\mu$ U/ml, y T4I, 1,14 ng/dl. Se optó por realizar un seguimiento del paciente sin asociar levotiroxina sódica, hasta que en octubre de 2004 se recomendó tratamiento con 50  $\mu$ g/día de levotiroxina por hallarse una concentración sérica de TSH > 10  $\mu$ U/ml, concretamente, 11,59; la concentración de T4I fue de 1,14 ng/dl. La última determinación de AcRTSH fue de 6 mU/ml, en noviembre de 2000, y de anti-MC de 600 U/ml y de anti-Tg de 462 U/ml, en junio de 2004. El paciente continúa con la dosis inicialmente pauta de levotiroxina sódica y con buen control.

### Caso 2

Mujer de 49 años, sin antecedentes patológicos de interés, que consultó, en septiembre de 2000, por astenia y adelgazamiento de 10 kg en los 3 meses anteriores. En la exploración se detectó bocio de grado IA, a expensas, especialmente, del lóbulo tiroideo derecho. El análisis sérico permitió confirmar la sospecha diagnóstica de hipertiroidismo por EGB: TSH < 0,014  $\mu$ U/ml; T4I, 2,84 ng/dl; anti-MC, 193 U/ml; anti-Tg, 30 U/ml; AcRTSH, 48 mU/ml. Estuvo en tratamiento con metimazol durante 23 meses, hasta septiembre de 2002. En ese período las concentraciones de AcRTSH descendieron progresivamente hasta negativizarse (fig. 1). La paciente permaneció eutiroidia sin necesidad de tratamiento farmacológico hasta junio de 2004, cuando se detectó un hipotiroidismo primario: TSH, 29,22  $\mu$ U/ml; T4I, 0,89 ng/dl. Desde entonces está en tratamiento con levotiroxina sódica; en este momento, a una dosis de 100  $\mu$ g/día. La última determinación de anti-MC fue de 254,1 U/ml y de anti-Tg, de 115,3 U/ml, en noviembre de 2007.

### Caso 3

Mujer de 29 años, con antecedentes de trastorno depresivo, a la que en un análisis habitual se detectó, en abril de 2004, hipertiroidismo subclínico: TSH, 0,09  $\mu$ U/ml; T4I, 0,9 ng/dl; T3I, 2,68 pg/ml. En la exploración física se observó un bocio difuso. Los anti-MC fueron positivos (194 U/ml), mientras que los anti-Tg (36,4 U/ml) y los AcRTSH (< 5 mU/ml) fueron negativos, en una primera determinación rea-

lizada en agosto de ese año. Se adoptó una actitud expectante con revisiones periódicas, pero sin tratamiento farmacológico concomitante. Durante 28 meses permaneció en esta situación de hipertiroidismo subclínico. En la revisión programada para agosto de 2006, se detectó hipotiroidismo primario: TSH, 6,36  $\mu$ U/ml; T4l, 0,72 ng/dl. Tampoco en ese momento se optó por intervención farmacológica alguna. Sin embargo, 6 meses después, en diciembre de 2006, la paciente acudió a nuestra consulta con semiología típica de tirotoxicosis. Las concentraciones séricas de T4l, anti-MC y anti-Tg fueron de 3,56 ng/dl, 417,6 U/ml, 28,8 U/ml, respectivamente. Se decidió iniciar tratamiento con metimazol. Semanas después de iniciar el tratamiento, en febrero de 2007, se comprobó que los AcRTSH eran positivos (2,46 mU/ml). Se mantuvo el tratamiento únicamente hasta marzo de 2007 (3 meses). Actualmente continúa en situación de eutiroidismo sin tratamiento farmacológico.

#### Caso 4

Mujer de 55 años a la que se detectó hipotiroidismo subclínico en un control analítico habitual en septiembre de 2004: TSH, 6,84  $\mu$ U/ml; T4l, 1,06 ng/dl. Las concentraciones séricas de los anti-MC y anti-Tg, en ese momento, fueron de 587 U/ml y 67 U/ml, respectivamente. Durante los 2 años siguientes a este diagnóstico la paciente fue seguida y tratada con levotiroxina sódica en otro centro hospitalario por hipotiroidismo primario. En julio de 2006 la paciente acudió a su médico de familia por presentar episodios frecuentes de palpitaciones y temblor. Éste sospechó que la clínica podría deberse a una sobredosificación de levotiroxina, lo comprobó con una determinación sérica de hormonas (no disponemos de esos datos), y comenzó a disminuir progresivamente la dosis del fármaco. Tres meses después, en octubre, decidió enviar a la paciente a nuestras consultas por persistencia del hipertiroidismo a pesar de suspender totalmente la levotiroxina: TSH, 0,01  $\mu$ U/ml; T4l, 2,35 ng/dl. Se inició tratamiento con metimazol, cuya dosis se fue ajustando según las concentraciones hormonales en cada momento. En noviembre de 2006 se realizó una ecografía tiroidea que objetivó bocio difuso, y en diciembre las concentraciones séricas de los diferentes anticuerpos fueron: anti-MC, 309 U/ml; anti-Tg, 10,8 U/ml, y AcRTSH, 26 mU/ml. En junio de 2008, 20 meses después del inicio del tratamiento, se decidió suspenderlo. Actualmente sigue eutiroides sin tratamiento farmacológico.

## DISCUSIÓN

Algunos pacientes con EGB pueden evolucionar hacia hipotiroidismo. La mayoría de los pacientes con EGB en los que se produce un fallo en la función tiroidea han recibido tratamiento con radioyodo o cirugía<sup>1</sup>. Sin embargo, hay un grupo de pacientes con esta enfermedad que sufren hipotiroidismo debido a otros mecanismos. La destrucción tisular autoinmunitaria y el aumento en los anticuerpos inhibidores de los receptores de TSH son los dos más descritos<sup>1</sup>.

Los primeros 2 casos que describimos corresponden a pacientes con EGB que fueron tratados con fármacos anti-tiroideos (ATS) durante un período prolongado: 18 meses el paciente 1 y 23 el 2. En ambos casos, se pro-

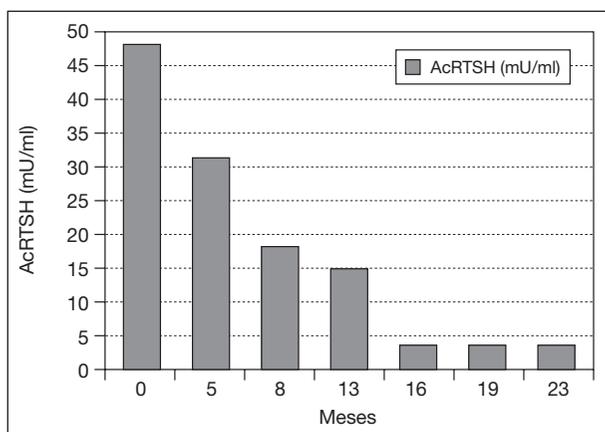


Fig. 1. Evolución de las concentraciones de anticuerpos de unión a receptores de tirotrópina (AcRTSH) durante los 24 meses de tratamiento con fármacos anti-tiroideos en la paciente 2.

dujo un hipotiroidismo, aproximadamente, 2 años después de finalizar el tratamiento farmacológico. Está descrito que hasta un 20% de los pacientes con EGB tratados con ATS progresan, tiempo después de finalizar el tratamiento, hacia hipotiroidismo<sup>2,3</sup>. El tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y la aparición del hipotiroidismo es muy variable<sup>2,4</sup>. De los dos mecanismos fisiopatológicos antes propuestos, el que mejor explica esta evolución en nuestros primeros 2 casos es la destrucción autoinmunitaria del epitelio folicular tiroideo. El hipotiroidismo por esta causa es permanente porque se produce, al igual que en la tiroiditis de Hashimoto, por una pérdida irreversible de un número elevado de células foliculares con capacidad funcional<sup>5</sup>. No se debe olvidar que la EGB es una de las formas clínicas de la tiroiditis autoinmunitaria (TA) y que comparte mecanismos patogénicos con otras formas de TA, como la tiroiditis de Hashimoto. Todas las formas de autoinmunidad tiroidea conllevan infiltración linfocitaria en el tejido tiroideo<sup>6</sup>. Estos linfocitos están implicados en la generación de autorreactividad mediada por células B y T. La autoinmunidad celular está más implicada en la patogenia de la tiroiditis de Hashimoto; sin embargo, también interviene en la patogenia de la EGB. Por lo tanto, hay linfocitos T que infiltran la glándula tiroidea en individuos con EGB. Aunque, a diferencia de lo que ocurre en la tiroiditis de Hashimoto, la proporción de linfocitos T supresores o citotóxicos es mucho menor. Pero algunos pacientes con EGB, en los que la actividad citotóxica es predominante, pueden llegar a sufrir una destrucción de células foliculares suficientemente importante para justificar el hipotiroidismo, como ocurre en la tiroiditis de Hashimoto<sup>7</sup>. Las concentraciones elevadas de anti-MC y anti-Tg presentes en los casos 1 y 2 muestran la infiltración linfocitaria en ambos casos, sin necesidad de una confirmación histológica, ya que esta infiltración está en todos los pacientes seropositivos<sup>7</sup>. Algunos autores han descrito una correlación negativa entre las concentraciones de anticuerpos antimicrosomales y el

grado de funcionalidad tiroidea, correlación que podría explicar la mayor cifra de estos anticuerpos en la fase de hipotiroidismo que se produce en nuestros primeros 2 pacientes<sup>5</sup>. Finalmente, también constatamos durante el seguimiento de la paciente 2 una disminución progresiva de las concentraciones de AcRTSH durante el tratamiento con ATS (del paciente 1 no tenemos determinaciones seriadas de AcRTSH); una evolución ya descrita durante tratamientos prolongados con ATS y que ha sido atribuida, en general, a un efecto inmunosupresor de los fármacos antitiroideos, pero también a otros mecanismos<sup>8</sup>.

Los casos 3 y 4 corresponden a pacientes con EGB que sufrieron hipotiroidismo transitorio. La acción de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH (TBAC) es la explicación fisiopatológica más probable de esta evolución en ambos casos. Los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSAC) tienen un papel central en la patogenia de la EGB porque, al interactuar con los receptores de TSH, causan el bocio y el hipertiroidismo característicos de esta enfermedad. Estos anticuerpos pueden ser detectados en más del 90% de los pacientes con hipertiroidismo por EGB no tratada. Sin embargo, no todos los anticuerpos con afinidad por los receptores de TSH tienen un efecto estimulante; algunos tienen una actividad inhibitoria<sup>9,10</sup>. La mayoría de los pacientes con EGB presentan únicamente TSAC, pero un pequeño porcentaje de ellos presentan TSAC y también TBAC<sup>11</sup>. Cuando los TBAC son predominantes, los pacientes pueden desarrollar hipotiroidismo. Cuando esto ocurre, el hipotiroidismo suele ser transitorio, como ocurrió con los pacientes 3 y 4. En nuestros casos hay diferencias notables entre el grado de hipotiroidismo y su duración entre los pacientes. En el caso 3 el hipotiroidismo fue leve y el período, muy breve (probablemente no mayor de 6 meses). La paciente 4 sufrió un hipotiroidismo franco durante un período de, al menos, 2 años. La confirmación diagnóstica se produce cuando se puede comprobar la predominancia de la actividad inhibitoria de los anticuerpos de los receptores de TSH en estos pacientes. La determinación de la actividad de los anticuerpos del receptor de TSH (expresados como porcentaje de sobreproducción o de inhibición de adenosin monofosfato cíclico [AMPc])<sup>12</sup> no es habitual en muchos centros hospitalarios, especialmente en aquellos con una actividad predominantemente asistencial, como es nuestro caso; por lo que no pasa de ser una especulación que la causa más probable de estos períodos de hipotiroidismo transitorios debió ser la mayor actividad de los anticuerpos inhibidores; aunque la evolución clínica es muy indicativa. Sin duda, una de las razones por la que no se ha generalizado la determinación de la actividad de estos anticuerpos, aparte de las atribuibles a la complejidad de la técnica

de determinación, es por su escasa utilidad práctica en la mayoría de los pacientes; ya que los AcRTSH pueden ser un buen indicador indirecto de actividad porque la mayoría tiene actividad estimulante. Nosotros creemos, sin embargo, que sería muy interesante su medición para evaluar a ciertos pacientes, como los que se presentan en este trabajo, en los que se observan variaciones funcionales no atribuibles al tratamiento.

En resumen, la EGB es una forma de TA y aunque la mayoría de los pacientes se adaptan a las características clásicas de la enfermedad, hay un grupo de pacientes en el que se producen variaciones funcionales atribuibles a diferentes mecanismos fisiopatológicos vinculados al proceso autoinmunitario de base.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cronin CC, Higgins TM, Murphy D, Ferriss JB. Concomitant Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis presenting as primary hypothyroidism. *Ir Med J.* 1996;89:141-2.
2. Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents. *J Clin Invest.* 1979;64:1429-36.
3. Tamai H, Hirota Y, Kasagi K, Matsubayashi S, Kuma K, Iida Y, et al. The mechanism of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease after antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:718-22.
4. De Moraes AV, Pedro AB, Romaldini JH. Spontaneous hypothyroidism in the follow up of Graves hyperthyroid patients treated with antithyroid drugs. *South Med J.* 2006;99:1068-72.
5. Shigemasa C, Mitani Y, Taniguchi S, Adachi T, Ueta Y, Urabe K, et al. Three patients who spontaneously developed persistent hypothyroidism during or following treatment with antithyroid drugs for Graves' hyperthyroidism. *Arch Intern Med.* 1990;150:1105-9.
6. Wang SH, Baker JR. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2007;17:975-9.
7. Amino N, Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) thyroiditis. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores. *Endocrinology.* 5.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 2055-67.
8. Romaldini JH, Werner MC, Rodrigues HF, Texeira VL, Werner RS, Farah CS, et al. Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: effects of high doses of antithyroid drugs on thyroid autoantibody levels. *J Endocrinol Invest.* 1986;9:233-8.
9. Macchia E, Concetti R, Carone G, Borgoni F, Fenzi GF, Pinchera A. Demonstration of blocking immunoglobulins G, having a heterogeneous behaviour, in sera of patients with Graves' disease: Possible coexistence of different autoantibodies directed to the TSH receptor. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28:147-56.
10. Ludgate M, Emerson CH. Metamorphic thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2008;18:1035-7.
11. Lu R, Burman KD, Jonklaas J. Transient Graves' hyperthyroidism during pregnancy in a patient with Hashimoto's hypothyroidism. *Thyroid.* 2005;15:725-9.
12. Takasu N, Yamada T, Sato A, Nakagawa M, Komiya I, Nagasawa Y, et al. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;33:687-98.