

PERFIL TIROIDEO (Dr. Javier González López – Hospital General Universitario Gregorio Marañón).

I. PREGUNTAS

• CASO 1.

Mujer de 28 años con palpitaciones y disnea. Presenta historia familiar de enfermedad tiroidea. Al examen físico presenta temblor fino, manos calientes y una taquicardia en reposo (120 lpm aprox). El perfil tiroideo evidencia los siguientes resultados:

TSH 0'03 mU/L (valores de referencia 0'35-5'5).

T4L >150 mpl/L (valores de referencia 10-19'8)

T3L >30 pmol/L (valores de referencia 3'5-6'5)

Los anticuerpos antireceptor antiTSH fueron negativos. No hubo captación en la gammagrafía.

Preguntas:

1. *¿Cuáles pueden ser las causas de tirotoxicosis en este paciente?*
2. *¿Qué otras cosas preguntarías en la anamnesis/examen físico y que otras pruebas complementarias solicitarías?*

• CASO 2.

Mujer de 50 años diagnosticada de carcinoma papilar de tiroides de 5 cm de diámetro. Sometida a tiroidectomía total seguida de tratamiento ablativo con radioyodo. De igual forma se prescribe a la paciente levotiroxina sódica a dosis supresoras; pero a pesar de dosis de 350 mcg al día (para un peso corporal de 65 kg), de presentar síntomas de tirotoxicosis (temblor, palpitaciones, pérdida de peso, intolerancia al calor) y de presentar niveles de hormonas tiroideas elevados (T3L 8'1 pmol/l [Valores de referencia 3'5-6'5]); la TSH permaneció sin suprimir (TSH más baja alcanzada de 0'59 mU/L [Valores de referencia 0'35 - 5'5]).

Preguntas:

1. *¿Cuáles son las posibles causas de que esta TSH no se suprima?*
2. *¿Cómo investigarías y manejarías este caso?*

• CASO 3.

Mujer que a los 19 años debuta con fibrilación auricular. Los niveles de T4L estaban elevados (30 pmol/L [Valores de referencia 10-24]) con TSH no suprimida (1'8 mU/L [Valores de referencia 0'4 - 4]). A lo largo del tiempo presentó episodios recurrentes de fibrilación auricular (a los 25, a los 28 y a los 30 años), que eran refractarios al tratamiento hasta el inicio de terapia con amiodarona. Once meses más tarde, los niveles de T4L estaban marcadamente elevados (>100 pmol/L) con TSH suprimida (<0'1 mU/L), por lo que se interrumpió el tratamiento con amiodarona y se inició tratamiento con antitiroideos. Después de 6 meses de tratamiento con carbimazol, los niveles de hormonas tiroideas regresaron a niveles previos (T4L 32 pmol/L, TSH 1'3 mU/L) por lo que se interrumpió el tratamiento con carbimazol. Sin embargo, 2 meses más tarde, volvieron a elevarse los niveles de hormonas tiroideas (T4L 35 pmol/L [Valores de referencia 10-25]) T3L 10 pmol/L [RR 2'6-7]) y la TSH volvió a aparecer suprimida (TSH 0'02 mU/L), por lo que se reinició tratamiento con antitiroideos. Tras los antitiroideos, aunque se normalizó la T4L (19 pmol/L [Valores de referencia 10-25]), los niveles de TSH aumentaron (11 mU/L [Valores de referencia 0'35 - 5]) y volvió a presentar fibrilación auricular.

Preguntas:

1. *¿Qué diagnóstico diferencial plantearías al inicio del caso?*
2. *¿Por qué el manejo de este hipertiroidismo y FA recurrentes puede suponer un reto?*

II. DISCUSIÓN

• RAMÍREZ y REQUENA.

Caso 1:

- Posibles causas de tirotoxicosis en esta paciente: la más probable una tiroiditis, otros fármacos con iodo ej amiodarona, exposición a contrastes iodados, embarazo?

- Que otras preguntas: antecedentes familiares y exposición a lo que hemos dicho antes, posibilidad de embarazo.

Caso 2: (A pesar de 3 cerebros presentes, nos costó bastante!!)

- Posible causa de TSH que no suprime a pesar del tratamiento: resistencia a hormonas tiroideas, TSHoma, alteración de hormonas transportadoras como disalbuminemia familiar

- Como investigar el caso: RNM hipofisaria, perfiles hormonales previos a la cirugía, niveles de albumina?? no se nos ocurre más.....

Caso 3:

- Diagnósticos diferenciales al inicio: de nuevo resistencia a hormonas tiroideas, fármacos, tiroiditis (en alguna fase)

- Porque el manejo puede suponer un reto: parece ser que la fibrilación se controla solo con amiodarona, pero con este tratamiento, la paciente ha tenido una tiroiditis importante, recidiva del hipertiroidismo tras suspensión de antitiroideos y luego persistencia de FA a pesar de un perfil de hipotiroidismo subclínico. Siendo la amiodarona la única posibilidad de manejo de la FA, supondría ya conductas como tratamiento prolongado con antitiroideos, perclorato de iodo e incluso tiroidectomía.

• ANDÍA.

De entrada asumo que los valores analíticos son correctos y que podemos descartar la opción de que alguien del laboratorio se ha vuelto a pasar con el orujo, aunque en nuestro santo país es una opción a tener en cuenta.

Caso 1: Por sexo, edad y antecedentes familiares la primera sospecha sería un Graves, los AC - no lo descartarían pero la gammagrafía blanca prácticamente sí, salvo que la paciente se hubiese teñido el pelo o se hubiese bebido un frasco de betadine 2 días antes de la gamma; con el ATT o un BMN hiperfuncionante pasaría lo mismo. Así que "parece" una tiroiditis +/- subaguda pero... las hormonas me parecen demasiado altas para una tiroiditis, debería tener el tiroides hecho paté. Hay que preguntar y explorar síntomas/signos locales y si no los hay buscar otras causas de tirotoxicosis no tiroidea. La primera opción sería toma subrepticia de hormonas tiroideas o de marranatos adelgazantes de dudosa procedencia [muy difícil de confirmar salvo que la paciente lo confiese después de hacerle el tercer grado], y bastante menos probable un "struma ovarii" o Mtx funcionantes de un folicular.

• **MOTILLA.**

Caso 1: ¿Cuáles pueden ser las causas de hipotiroidismo?: Que cuadren con todos los datos se me ocurren:

- 1.- Una tiroiditis (por ejemplo una subaguda.. le preguntaría si ha tenido algún catarro previo) o una indolora..
 - 2.- Secundaria a un efecto Jod-Basedow por exceso de yodo
 - 3.- Struma ovarico/mola --> le haría una ECO pélvica
 - 4.- Facticia.. familiares con patología tiroides.. ¿Se tomará Levotiroxina y querrá llamar la atención por algún motivo?
 - 5.- Que tome anticonceptivos orales u otros focos relacionados
 - 6.- Metástasis de un Ca folicular (por pensar en algo extraño y dado que no especifican que patología tiroides tienen sus familiares
 - 7.- Un Graves sin autoinmunidad ?
- ¿Qué le preguntarías/pedirías?
Le palparía el cuello, exploración ocular...
Le preguntaría si ha dado a luz recientemente
Le pediría una ECO tiroides

y un ECO cardio--> no me gusta q tenga disnea.. espero que sea por bocio.

Caso 2: Casus de que no suprima la TSH?

- 1.- que tome solo T3 porque se haya equivocado el de la farmacia..
 - 2.- resistencia a hormonas tiroides?
- Por qué no dice nada de los niveles de T4?

• **GONZÁLEZ ANTIGÜEDAD.**

Caso 1:

a) Las causas pueden ser desde tiroiditis por embarazo, viral crónica linfocitaria o cualquier otra. Aunque al tener antecedentes personales, los anti TSI negativos, parece esté en relación con tener anticuerpos TPO/Tiroglobulina previos. La no captación de la gammagrafía, nos pone además más en consonancia de que estamos ante una tiroiditis y no una Enfermedad de Graves Basedow con hipercaptación homogénea.

Habría que preguntar además de si ha tenido reciente embarazo, cuadro catarral con dolor cervical, exposición a contrastes, radioterapia, y otros fármacos como amiodarona, litio, anticuerpos monoclonales... tratamientos de herbolario que pueden tener de todo. Ver zona del cuello, que no esté inflamada, endurecida, si molesta duele el totalidad de la glándula/un lado/se irradia...?

b) Luego pediría AS con anticuerpos anti TPO/antitiroglobulina, VSG, y otros reactantes de fase, ecografía con doppler. Ya creo que ni se pide, pero se podría solicitar una yoduria.

Caso 2:

a) -Es posible que tenga una resistencia a hormonas tiroideas

-Muy importante indagar acerca de que no se tome bien la medicación y que el día previo o mismo día se tome altas dosis. Algunos estudios dicen que puede influir y subir la T4 hasta 20%, por ello yo soy de las que insisto, por si acaso, de que es mejor hacer la AS sin tomarse ese día la medicación.

-Descartar H. pylori que también influye en la absorción de levotiroxina.

-Ya han hablado Marias and Lauras de otras posibilidades con TSHomas, pero creo el valor de TSH esperaría que fuera bastante más alto.

b) Se podría pedir una fracción alfa, repetir eco,

Caso 3:

a) Descartar toma de Levotiroxina o productos con analogía, yodo u otros que activen la conversión de T3 a T4

b) El reto con esta paciente sobre todo es por el tratamiento con amiodarona, pues puede producir alteraciones de todo tipo tanto en TSH/T4/T3, siendo causante tanto de hipotiroidismo, como hipertiroidismo (recuerdo los 2 tipos de tiroiditis/tirotoxicosis), además de la inhibición de la 5-desyodasa.

También habría que saber de qué partimos en esta paciente. Tiene autoinmunidad para Hashimoto o AC TSI, nódulos, venía de zona con déficit de yodo, o con antecedente de radiación. Se le ha hecho algún cateterismo o prueba con contraste de yodo. Ecografía también con ecodoppler y gammagrafía.

III. **ACTUALIZACIÓN**

PERFILES TIROIDEOS CONFUSOS/ PERPLEJOS:

Carla Moran, MB; Mark Gurnell, MBBS, MA(Med Ed), PhD, FRCP; and V.Krishna Chatterjee, MD. Instituto de ciencias metabólicas, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, RU, E – mail: cm682@medschl.ac.uk

IMPORTANCIA CLÍNICA DEL PROBLEMA.

En el diagnóstico diferencial de una tirotoxicosis con escasa captación en la gammagrafía hay que tener en cuenta una serie de posibilidades, algunas de ellas bastante comunes y otras no tanto; distinguir entre ambas puede suponer un reto e implica tener en cuenta una serie de diagnósticos en los que no pensamos a la primera.

La elevación de hormonas tiroideas con una TSH no suprimida es un hallazgo relativamente común; muchos casos se explican a través de enfermedades concomitantes, fármacos o errores de laboratorio; no obstante saber distinguir entre estas situaciones y otras causas más infrecuentes puede ser difícil.

Errores en la interpretación de estas situaciones pueden conducir a un mal gasto de los recursos y a intervenciones terapéuticas fallidas.

Exponemos a continuación dos de esas situaciones:

Tirotoxicosis con ausencia de captación en la gammagrafía:

- La existencia de falsos negativos (ausencia de captación) en un paciente con enfermedad de Graves o con BMN puede ocurrir si previamente se ha administrado contrastes yodados. Un estudio reciente indica que los niveles de yodo se normalizan 4 semanas posteriores a la prueba.
- Por otra parte se puede deber a una tirotoxicosis inducida por yodo, que ocurre por lo general en pacientes con un foco autónomo de producción de hormonas tiroideas; o bien en pacientes con bocio endémico.
- También se puede dar esta situación debido a la destrucción de la glándula y la liberación de hormonas tiroideas al torrente sanguíneo. Este fenómeno suele ocurrir en las tiroiditis agudas/subagudas; las cuales hay que tener en cuenta si el patrón del que hablamos se asocia con dolor cervical, aumento de VSG y descenso de la ecogenicidad/vascularización en la ecografía. Suele ser un fenómeno autolimitado e incluso puede evolucionar a hipotiroidismo si la inflamación es severa.
- Esta situación también puede deberse a la existencia de tejido tiroideo ectópico, el cual puede visualizarse con una gammagrafía en cualquier lugar desde la mandíbula hasta el diafragma. Esto es debido a que la autonomía del tejido ectópico priva de captación al tejido tiroideo normal. Un caso similar ocurre en el caso del estruma ovárico, un tumor ovárico infrecuente (tumor dermoide o teratoma) que contiene tejido tiroideo, y se asocia de manera infrecuente (menos de un 8% de los casos) con tirotoxicosis. En este caso en la gammagrafía encontramos ausencia de captación en el tiroides pero captación anormal en pelvis junto a masa / dolor pélvico. Los niveles de tiroglobulina están aumentados en ambos casos.
- En la tirotoxicosis facticia también se puede dar esta situación. No obstante el diagnóstico suele ser difícil y suele tratarse de un diagnóstico de exclusión a no ser que el paciente admita haber tomado hormonas tiroideas. En la gammagrafía se aprecia ausencia de captación, el doppler evidencia vascularización escasa y la tiroglobulina está baja. El yodo urinario y fecal está elevado. Su manejo supone un reto: No se recomienda el tratamiento con anti-tiroideos, dado que el abuso de estos es una posibilidad. Si se presenta alta sospecha diagnóstica, se recomienda tratamiento sintomático con beta bloqueantes y remisión a psiquiatría para evaluación y consejo (cese de consumo de hormonas).

Hipertiroxinemia con TSH no suprimida: Diagnóstico diferencial.

Alteración en la unión a proteínas plasmáticas:

- Alteración cuantitativa: El embarazo, los estrógenos (ACO, terapia hormonal sustitutiva, tamoxifeno), hepatopatías o (menos frecuente) exceso de TBG (globulina de unión a tiroxina) hereditario pueden elevar los niveles de TBG y en consecuencia un aumento de T4 y T3 total (La t4l y la t3l son normales).
- Alteración cualitativa: Variaciones genéticas de la albúmina (hipertiroxinemia disalbuminémica familiar) o de la transtiretina (hipertiroxinemia asociada a la transtiretina) modifican la afinidad por las hormonas tiroideas y puede elevar falsamente T4l y T3l, particularmente en los ensayos de laboratorio "one step".

Alteraciones de laboratorio:

- En la medición de la TSH: La mayor parte de determinaciones de TSH usan un formato ELISA tipo "sándwich" con dos anticuerpos – uno de captura y otro de detección – dirigidos contra diferentes epítopos de la TSH. La presencia de anticuerpos HAA en el suero de un paciente puede interferir con la medición de TSH, de forma que:
 - o Estos anticuerpos pueden bloquear la unión de TSH contra cualquiera de los anticuerpos utilizados en el ensayo, lo que puede producir niveles falsamente descendidos.
 - o De manera contraria, estos anticuerpos pueden generar reacciones cruzadas con los anticuerpos de captura y detección, obteniéndose niveles falsamente elevados.

Esta situación también puede ocurrir con anticuerpos heterófilos.

Entre las estrategias que existen para confirmar estas alteraciones, tenemos:

- o Diferentes niveles de TSH en 2 ensayos que utilizan 2 pares distintos de anticuerpos.
- o Niveles de TSH alterados tras inmunosustracción.
- o Medida de TSH no lineal tras dilución simple.
- En la medición de T4/T3: El pequeño tamaño de la T4 y la T3 impide el uso de mediciones del tipo "sándwich", de manera que los que se utilizan en este caso son del tipo "competición"; en estas mediciones, una T4 exógena (marcada) compite con la T4 del suero del paciente por un determinado número de sitios de unión de una inmunoglobulina anti T4. Las determinaciones de hormona libre esta diseñadas de tal manera que el equilibrio entre la T4 y sus proteínas de unión esta conservado, de forma que el total de T4 exógena desplazada de su unión al anticuerpo refleja los niveles de T3/T4 libre antes que de T3/T4 total. La presencia de algunos factores en suero que afectan este equilibrio puede alterar las determinaciones, como por ejemplo:
 - o Heparina no fraccionada y heparina de bajo peso molecular: Ambas pueden causar una falsa elevación de T4l y T3l al desplazar a T4 y T3 de sus proteínas de unión. El mecanismo por el cual se produce esto no está claro, pero parece que están implicados ácidos grasos libres (los cuales son los que verdaderamente desplazan a T4 y

T3 de su unión a las globulinas) que se producen mediante la activación de LPL del endotelio vascular por la heparina.

- Anticuerpos anti hormonas tiroideas que se unen a la T4 exógena.
- Anticuerpos HAA o anticuerpos heterófilos que bloquean la inmunoglobulina anti T4.
- Variantes de globulinas de unión a hormonas tiroideas que alteran la afinidad por la T4.
- El uso de métodos de ensayo "two-step", menos susceptibles a estar interferencias, son útiles para confirmar/descartar esta posibilidad.

Tratamiento con levotiroxina/Mala adherencia al tratamiento:

Está ampliamente descrito que el tratamiento con levotiroxina a dosis fisiológicas para normalizar niveles de TSH puede asociarse con una elevación ligera de T4I (pero T3I normal) en algunos pacientes.

Por otro lado, dada la diferente vida media de TSH y T4I/T3I, el consumo irregular de hormona tiroidea puede resultar en niveles elevados o normales de hormonas tiroideas con niveles anormales de TSH.

Fármacos:

Amiodarona: Pacientes con amiodarona sola o en combinación con levotiroxina exógena pueden presentar niveles elevados de T4I con TSH normal, pero los niveles de T3I suelen ser normales.

Otros fármacos: Propranolol, corticoides, propanolol, contrastes yodados y suplementos alimenticios que contengan yodo pueden reducir la conversión de T4 a T3 por un mecanismo similar a la amiodarona.

Enfermedad no tiroidea:

Pueden existir niveles elevados de hormonas tiroideas con TSH no suprimida en enfermedades no tiroideas, incluidas descompensaciones de enfermedades psiquiátricas; estas alteraciones (que reflejan un mecanismo de adaptación secundaria antes que un problema del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo) suele normalizarse tras la recuperación de dicha enfermedad. Sirva para confirmar esto el evaluar un perfil tiroideo previo a la instauración de la enfermedad no tiroidea.

Resistencia a hormonas tiroideas (RHT) vs. TSHoma.

La RHT (1/40.000-50.000 nacidos vivos) y el TSHoma (1/1.000.000) ocurren en pacientes con características epidemiológicas parecidas (edad y sexo). El diagnóstico diferencial en algunas ocasiones es difícil, ya que a pesar de que disponemos de pruebas para descartar una u otra, hay que tener en cuenta una serie de circunstancias expuestas a continuación:

- Alfa subunidad: Se aprecian niveles elevados en adenomas no funcionantes y acromegalia. Asimismo en algunas ocasiones es normal en micro TSHomas.
- SHBG: Falsamente elevada en GH/TSHoma mixto, debido a la inhibición de su síntesis por GH. De igual forma, tratamiento con ACO o similares en RHT puede elevar falsamente la SHBG.
- RMN hipofisaria: Los micro TSHomas pueden ser difíciles de ver. Asimismo se pueden apreciar incidentomas en pacientes con RHT; de igual forma, niveles persistentemente elevados de TSH en pacientes con RHT sometidos a ablación tiroidea pueden conducir a hiperplasia tirotrópica y consecuentemente aumento del tamaño de la hipófisis.
- Estimulación con TRH: 10-20% pacientes con TSHoma tienen una respuesta normal.
- Análisis del gen THRB: Es normal en aproximadamente un 15% de los pacientes con RHT.

Hipertiroidismo cardiaco en RHT y en TSHomas.

El fenotipo clínico en paciente con RHT es variable: Pacientes con genotipo y analítica compatible pero con fenotipo asintomático son clasificados como portadores de resistencia generalizada a hormonas tiroideas; los pacientes con genotipo y analítica compatible pero con síntomas hipertiroides son clasificados como portadores de resistencia central a hormonas tiroideas. Estos síntomas consisten (en la niñez) en retraso en el crecimiento, crecimiento acelerado e hiperactividad; en la edad adulta suelen cursar con imposibilidad para ganar peso, palpitaciones, ansiedad, insomnio e intolerancia al calor. Aunque la resistencia generalizada y la resistencia central pueden ser asociadas a un defecto en el mismo receptor, ciertas mutaciones se asocian más frecuentemente a la resistencia central y otras se asocian más a resistencia generalizada.

La taquicardia de reposo aparece en el 75% de los casos de resistencia generalizada y en la totalidad de los casos de resistencia central. Se ha documentado fibrilación auricular en un 6% de los casos de RHT (tanto centrales como generalizados). Tanto una como la otra son menos frecuentes en los pacientes con RHT con respecto a los pacientes con el resto de causa de tirotoxicosis; junto a estas alteraciones en la frecuencia cardiaca, se ha visto que algunos índices de contractilidad cardiaca se encuentran en rango de tirotoxicosis en la RHT, lo que sugiere la existencia de un miocardio parcialmente hipertiroides en esta enfermedad. Usamos beta bloqueantes para controlar la frecuencia cardiaca y la respuesta ventricular en la RHT, ya que inhibe la conversión de T4 a T3 y sirve como tratamiento sintomático. En los casos de RHT con afectación generalizada y del corazón (en forma de síntomas hipertiroides); el uso de ácido triyodotiroacético (TRIAC), un análogo hormonal con mayor actividad tiromimética sobre la hipófisis que sobre los tejidos periféricos (que desciende los niveles de TSH y en consecuencia los niveles de hormonas tiroideas), puede ser efectivo. Excepto en caso de insuficiencia cardiaca secundaria, no se recomienda ablación con yodo o tiroidectomía, dado que se asocia con niveles permanentemente elevados de TSH y el consecuente riesgo de hiperplasia hipofisaria; añadido a esto, niveles suprafisiológicos de levotiroxina implican hipertiroidismo y fibrilación auricular.

Aunque la sensibilidad a hormonas tiroideas es normal en los pacientes con TSHoma, los síntomas de hipertiroidismo son menos evidentes con respecto a lo esperado. Así, su tasa de frecuencia cardiaca en reposo es similar a una RHT; y su tasa de FA/insuficiencia cardiaca es del 6%. En este caso, el tratamiento con cirugía hipofisaria junto con análogos de somatostatina es el tratamiento de referencia en esta patología.

Existen algunos estudios prospectivos de pacientes con RHT y de TSHoma en curso, que se encargaran de determinar si los factores de riesgo responsables de desarrollar FA y complicaciones cardiacas son similares a los factores de riesgo que producen lo mismo en la tirotoxicosis convencional (edad, hipertensión, hipertrofia cardiaca, disfunción metabólica).

IV. **RESPUESTAS**

- **CASO 1.**
¿?

V. **BIBLIOGRAFÍA**

- <http://www.merckformaciontiroides.com/curso-practico-tiroides/presentacion.php> (Curso que a pesar de ser básico es muy claro. Les recomiendo que solamente lean la introducción y la parte de hipertiroidismo).