

R. 21652 Tesis N.º 1240

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

HOSPITAL UNIVERSITARIO

ESTUDIO DE MARCADORES PREDICTIVOS EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES:
REPERCUSION CLINICA E INMUNOLOGICA A LARGO PLAZO DE LA
TERAPEUTICA MEDICA Y/O QUIRURGICA.

MARIA DEL MAR CAMPOS PASTOR

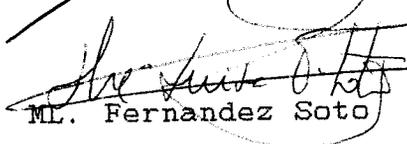
GRANADA 1990

2011263
21713769

DON FERNANDO ESCOBAR JIMENEZ, Catedratico de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de Granada y DOÑA MARIA LUISA FERNANDEZ SOTO, Adjunto Clinico del Hospital Universitario de Granada

CERTIFICAN: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del tribunal que designa la Facultad de Medicina de Universidad de Granada, Doña MARIA DEL MAR CAMPOS PASTOR sobre el tema: " ESTUDIO DE MARCADORES PREDICTIVOS EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES: REPERCUSION CLINICA E INMUNOLOGICA A LARGO PLAZO DE LA TERAPEUTICA MEDICA Y/O QUIRURGICA ", que ha sido realizada bajo nuestra direccion durante los años 1985-1986, 1986-1987, 1987-1988, 1988-1989 siendo expresion de la capacidad tecnica e interpretativa de su autora en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedora del titulo de Doctor siempre que asi lo considere el citado tribunal.


Fdo. Prof. Dr. F. Escobar Jimenez


Fdo. Dr. ML. Fernandez Soto

Granada, Enero de 1990

A mi hija.

A G R A D E C I M I E N T O S .

Quiero expresar mi mas sincero agradecimiento a:

- Prof. F. Escobar Jimenez, impulsor y director de este trabajo, por las constantes muestras de aliento y la confianza depositada en mi trabajo.
- Dra. ML Fernandez Soto, por su constante estimulo y su inestimable ayuda en todos los problemas planteados a lo largo este tiempo, que han hecho posible la realizacion de este trabajo.
- Prof. M. Ruiz de Amodovar, por su colaboracion y por poner a nuestra disposicion todo el material de laboratorio indispensable para nuestro estudio.
- Prof. J. Nuñez del Carril, por su inestimable colaboracion en distintas parcelas de nuestro trabajo.
- A todos los compañeros y personal de enfermeria del Servicio de Endocrinologia, por las muchas colaboraciones recibidas.
- Al laboratorio de Isotopos, especialmente a Conchi por su colaboracion en las determinaciones hormonales.
- A las tecnicas del Laboratorio de Investigaciones Medicas: Isabel, Conchi, Paqui y Conchi por su desinteresada colaboracion en la recogida de muestras.e

- A D. JL. Campos Pastor, por su excelente labor en la informatización de este trabajo.

I N D I C E .

I.	INTRODUCCION:	
	Ia: Concepto y clasificacion del hipertiroidismo	5
	Ib: Etiopatogenia de la Enfermedad de Graves-Basedow	
	Ib1: Inmunidad humoral	8
	Ib2: Inmunidad celular	16
	Ib3: Factores geneticos	20
	Ib4: Factores ambientales	26
	Ic: Tecnicas diagnosticas	33
	Id: Elementos terapeuticos	
	Id1: Farmacologico	42
	Id2: Iodo radiactivo	52
	Id3: Cirugia	59
II.-	OBJETIVOS	63

	Paginas
III.- MATERIAL Y METODOS	
IIIa: Material	65
IIIb: Metodos	76
IV.- RESULTADOS	91
V.- DISCUSION	161
VI.- CONCLUSIONES	189
VII.- RESUMEN	192
VIII.- BIBLIOGRAFIA	195
IX.- APENDICE I	241

I. I N T R O D U C C I O N .

I.a: CONCEPTO Y CLASIFICACION DEL HIPERTIROIDISMO.

CONCEPTO DEL HIPERTIROIDISMO.

El hipertiroidismo o tireotoxicosis, es un síndrome clínico causado por un exceso de hormonas tiroideas, responsable a su vez de un cortejo sintomático multisistémico. El mecanismo etiológico y fisiopatológico de las diferentes enfermedades que cursan con hipertiroidismo es diferente, dependiendo de ello la pauta terapéutica.

CLASIFICACION DEL HIPERTIROIDISMO

La American Thyroid Association (1), clasifica las enfermedades que cursan primariamente con hipertiroidismo en:

- a) Bocio difuso tóxico (EG-Basedow).
 - Con cambios oculares (oftalmopatía).
 - Con mixedema localizado (dermopatía).
 - Con acropaquias.
 - Neonatal o congénito.
 - Con nodulos funcionantes o no.
 - Con eutiroidismo y cambios oculares.
- b) Bocio nodular tóxico.
- c) Bocio multinodular tóxico:
 - Con nódulos funcionantes y parénquima silente.
 - Con nódulos y parénquima funcionante.

- d) Bocio nodular tóxico debido a yodo exógeno (Yodbasedow).
- e) Hipertiroidismo por hormona tiroidea exógena en exceso:
 - Por autoadministración.
 - Yatrógeno.
- f) Hipertiroidismo por tumores tiroideos:
 - Adenoma folicular de tiroides.
 - Carcinoma folicular de tiroides.
- g) Hipertiroidismo por tumores secretores de TSH:
 - Coriocarcinoma.
 - Mola hidatídica.
 - Otros.

La enfermedad de Graves (EG) es aproximadamente la causa del 85% de todos los casos de hipertiroidismo, mas frecuente en mujeres que en hombres , de caracter multisistémico clasicamente definida por una triada sintomática que incluye: bocio difuso, tireotoxicosis y oftalmopatía (Basedow, 1840) (2).

Aunque se ha demostrado claramente que el hipertiroidismo y el bocio que se producen en la EG estan causados por inmunoglobulinas que estimulan a la glándula tiroidea (3,4), existe un grado considerable de desconocimiento en relación con la patogenia de las enfermedades autoinmunes en general, en las que estan implicados factores genéticos, inmunológicos y

ambientales (5), donde la diabetes mellitus insulindependiente, artritis reumatoide, la alopecia, etc, pueden ser modelos parecidos (6,7.8).

I. b: ETIOPATOGENIA EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW

I. b. 1: PAPEL DE LA INMUNIDAD HUMORAL

Las primeras descripciones de Parry en 1825 (9), Graves en 1835 (10) y Basedow en 1840 (2), son realizadas hacia una base terminológica y clínica sin implicaciones etiopatogénicas.

Los trabajos de Hetz y Oastler (11), implican a la TSH como factor etiológico en el hipertiroidismo, al encontrar valores indetectables de TSH en sangre y orina de pacientes hipertiroideos en contraposición a lo que ocurría en el mixedema.

La TSH no puede ser demostrada como factor etiológico, hasta la descripción de una forma especial de hipertiroidismo, que aparece en el adenoma hipofisario productor de TSH (12) y que debe separarse del resto de enfermedades que cursan con hipertiroidismo por su escasa presentación y curso clínico.

En 1956, Adams y Purves descubren el LATS (13), definiéndolo como factor estimulador tiroideo de larga acción. El LATS se detectó en el suero de aproximadamente el 50% de los pacientes con EG y su denominación se debe a que su efecto estimulador sobre el tiroides era mas prolongado que el de la TSH. Este efecto se analizaba cuantificando la liberación de yodo a partir de glándulas tiroideas de cobaya marcadas, tras la inyección de suero de pacientes con EG produciéndose un

aumento de la producción de I131 entre las 16 y 24 horas, mientras que la TSH lo hacía entre los 90 y 180 minutos de su administración.

Estudios posteriores confirmaron (14) y asociaron la actividad del LATS a gammaglobulinas (15) y propusieron su inclusión dentro de la categoría de anticuerpos (16).

Dirmikis en 1975 identificó al LATS-Protector como una inmunoglobulina que específicamente reaccionaba con tiroides humano (17).

En la actualidad se considera a la EG como una más del grupo de enfermedades autoinmunes producidas por anticuerpos circulantes contra los receptores funcionales de la superficie celular (18).

Se han descrito multitud de ensayos para el estudio de estas inmunoglobulinas (19). Actualmente deberíamos utilizar el término anticuerpo antireceptor de la tirotropina (thyrothrophin-receptor antibody) como género para estos anticuerpos, ya que existen muchas evidencias de que el receptor de la TSH o bien algún otro componente de la membrana celular situado en una región antigénica contigua, es el antígeno afín a todos ellos (20).

Otros anticuerpos antitiroideos descritos en la enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) son los anticuerpos antitiroglobulina (AbTg) (anticuerpos no fijadores del complemento), que aparecen en aproximadamente el 25% de los pacientes con EG (21).

Los anticuerpos antimicrosomales de la célula tiroidea fijan el complemento y son mucho mas frecuentes en las enfermedades tiroideas autoinmunes que los antitiroglobulina (22). Se detectan aproximadamente en el 80% de los pacientes con EG. En comparación con los anticuerpos antitiroglobulina, poseen una mayor correlación con las lesiones histológicas de la tiroiditis de Hashimoto y con los signos de disfunción tiroidea.

Drexhage y col (4) describen otro anticuerpo capaz de inducir el crecimiento tiroideo, pero que al contrario de la TSH, no induce la liberación de hormonas tiroideas. Este anticuerpo ha sido relacionado con la aparición de distintos tipos de bocio.

RECEPTOR DE TSH

El receptor de TSH es una macromolécula que ocupa todo el grosor de la membrana celular y que tiene dos componentes de unión a la TSH: una glucoproteína y un gangliósido. El componente glucoproteico está implicado en el transporte de yoduro a la luz folicular y también en la yodación de la tiroglobulina, de forma que ambas acciones están mediadas por el sistema de señalización del fosfoinositol. El componente gangliósido participa en la captación de yoduro a partir de la sangre, de forma que esta acción está mediada por el AMP-cíclico (23,24,25).

La subunidad alfa de la TSH se intercala en la membrana de dos capas cuando se une al receptor y la subunidad beta de la TSH posee los determinantes de reconocimiento primario (Fig. 1) (26).

En la EG, los autoanticuerpos frente al receptor de TSH son de la clase Ig G y constituyen una población heterogénea, algunos de ellos son estimuladores y otros son inhibidores de la síntesis y liberación de hormona tiroidea. Existe en la EG un tercer tipo de anticuerpo frente al receptor de TSH, que puede inducir bocio (estimulador de crecimiento), pero que no aumenta la liberación de hormonas tiroideas (27,28).

El hipertiroidismo de la EG se debe a que los anticuerpos se unen al receptor de TSH y estimulan a la glándula tiroidea (Inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides o TSI) (29),

imitan la acción de la TSH al activar los sistemas de la adenilciclase y del fosfoinositol, produciéndose un incremento en la captación de yoduro, en la yodación de la tiroglobulina y en la secreción de hormona tiroidea y no están sujetos al feedback biológico que regula la TSH (29).

La región del receptor de TSH involucrada en la unión al anticuerpo antireceptor no es conocida. Una molécula grande como el receptor de TSH, supuestamente puede contener múltiples lugares antigénicos y por otra parte las Ig G de la EG probablemente contengan anticuerpos con diferentes determinantes antigénicos en el receptor (30).

La unión de TSH y de los anticuerpos antireceptor al receptor de TSH, parece ser mutuamente excluyente y no hay evidencia de la formación de un complejo constituido por los tres componentes (31). Parece que aunque el anticuerpo antireceptor puede no unirse directamente al sitio de unión de la TSH en el receptor, el lugar de unión del anticuerpo está estrechamente unido al de la hormona.

Características bioquímicas de los anticuerpos anti-receptor de TSH. -

Estudios utilizando bioensayos en ratón, demostraron que la actividad estimulante del tiroides en el suero de pacientes con

enf. de Graves, se asocia exclusivamente a la fracción Ig G (32) . Además la actividad fue reproducida por combinación de cadenas pesadas y ligeras en el fragmento Fab de la molécula de Ig G (33). El aislamiento de cadenas pesadas también muestra una pequeña cantidad de actividad estimulante del tiroides.

Estudios de cambios iónicos (32) y electrofocusing, han mostrado que la actividad estimuladora del tiroides en la EG muestra una banda ancha de puntos isoeléctricos que indica que los anticuerpos son de origen policlonal.

Utilizando antisueros contra las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, han demostrado que la actividad estimuladora se distribuye aproximadamente por igual entre las cadenas Kappa y Lambda (33) . Así mismo se ha demostrado que se asocia con la subclase 1,2 y 4 de Ig G, pero no con Ig G 3 (34).

Análisis de las propiedades de las inmunoglobulinas en la EG , distintas a las de ratón, muestran que la estimulación adenil-ciclase en el tiroides humano está en el fragmento Fab de la Ig G y es policlonal (34) . De forma similar, la capacidad de las Ig G para inhibir la unión de TSH a la membrana tiroidea también se ha localizado en el fragmento Fab.

Los anticuerpos contra el receptor de TSH pueden producir la lisis celular por la vía del sistema del complemento. Ya que

el numero de receptores en la superficie celular tiroidea es bajo y los anticuerpos antireceptor son de la clase Ig G, la activacion del complemento es de esperar que no ocurra (34).

Los anticuerpos antireceptor pueden ser de tipo agonista o antagonista y la mayoria de los sueros de pacientes con enf. de Graves contienen una mezcla de anticuerpos con actividad agonista, agonista parcial y antagonista (35). Los agonistas o con propiedad estimulante siempre predominan e inducen una señal estimuladora en el receptor. Esta señal estimuladora usualmente conduce a la estimulacion tiroidea e hipertiroidismo, aunque a veces sin embargo, la señal estimuladora es hecha de forma inefectiva o es atenuada por la destruccion autoinmune (34).

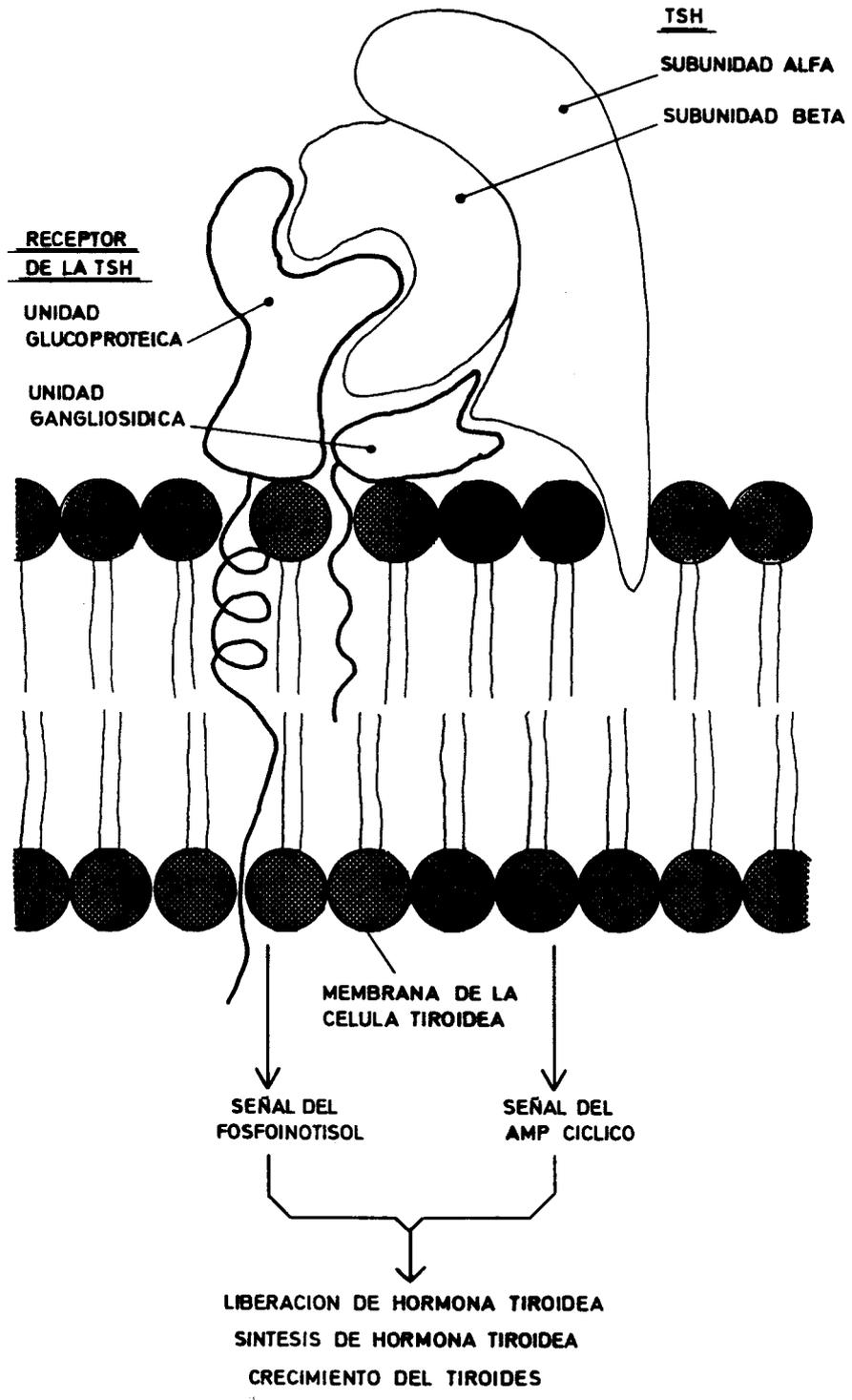


Fig. 1

I. b. 2: INMUNIDAD CELULAR

FUNCION DE LOS LINFOCITOS T EN LA EG

Recientes estudios apoyan el concepto de la anormalidad en la inmunorregulación de los linfocitos T como factor etiológico primario en el desarrollo de la enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) (36,37).

Los linfocitos B, precursores de las células plasmáticas productoras de anticuerpos, están controlados por subgrupos de la población linfocitaria T. Los linfocitos T helper son los responsables de la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas, mientras que los linfocitos T supresores limitan la reacción inmune frente a lo "no propio" y parecen suprimir la inmunidad frente a lo "propio" (35).

Los linfocitos T supresores actúan inhibiendo a los T helper, los cuales, a su vez, ya no son capaces de estimular la respuesta linfocitaria B, es decir, normalmente los linfocitos T supresores específicos suprimen a los linfocitos T helper específicos (35).

Los linfocitos T efectoras, responsables de la citotoxicidad celular directa, también están bajo el control de los linfocitos T supresores (36).

Los estudios del número y función de los linfocitos T (inmunidad mediada por células), han seguido dos caminos. Unos se

han ocupado del examen de los linfocitos T en general (inespecíficos) y otros de la función de los linfocitos T supresores antígeno-específicos.

La cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias T, con respecto a poblaciones linfocitarias helper/inducer y supresores/citotóxicos, individualmente o en cocientes relativos, puede ser mas importante que la cuantificación celular T total.

En estos estudios, la subpoblacion helper/inducer especificados como anticuerpos monoclonales OK T4 o Leu 3a (CD 4+), han sido a menudo normales en la EG (38,39), sin embargo otros autores han publicado valores descendidos (40).

Aunque existen discrepancias en la literatura, en general parece existir una reducción en el número y actividad de los linfocitos T supresores durante el periodo de actividad en la EG, que tiende a normalizarse a medida que se normaliza la función tiroidea (41).

Un problema no resuelto es el efecto que el estado de tirotoxicosis en si mismo tiene sobre el número total de celulas T en general y del número de linfocitos T supresores en particular.

Madec y col (42) no pudieron demostrar la normalizacion de linfocitos OK T8 despues de la terapia con antitiroideos, aunque se ha descrito en otros estudios que la corrección del hipertiroidismo resuelve las anormalidades cuantitativas de las

celulas T supresoras en sangre periferica en la EGGraves, no considerando el tipo de tratamiento.

Pocos estudios han encontrado una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de hormonas tiroideas y el número de células T supresoras/citotóxicas (43). Incluso se ha publicado las alteraciones producidas en las células T en humanos tras la administración de hormona tiroidea exogena (44,45).

Contrariamente, los estudios que se han ocupado de la función de los linfocitos T antígeno-específicos, han proporcionado resultados cuantitativamente diferentes a los anteriormente descritos. En primer lugar, la idea de que existiera una alteración antígeno-específica de los linfocitos T supresores, parece mas racional que la que defiende la existencia de un trastorno generalizado de los mismos, ya que esto daría lugar a múltiples alteraciones en la inmunorregulación. En segundo lugar, la idea de un proceso patológico de caracter generalizado de la población linfocitaria supresora, no concuerda con los estudios genéticos, demostrandose que en familias en las que un progenitor sufre una enfermedad tiroidea autoinmune, es mas común la aparición de un proceso tiroideo autoinmune, que la de otros desordenes de la autoinmunidad (46).

Aunque no parece existir alteración a nivel de los antígenos tiroideos y el trastorno pueda deberse a una alteración

primaria de la inmunorregulación, el antígeno debe estar presente y ser presentado a las células específicas para que se efectúe esta agresión.

Ello requiere la expresión de antígenos DR (DR = cuarto locus genético en el cromosoma 6 en el sistema antígeno leucocitario humano o HLA), ya sea en las propias células tiroideas o por la vía de los macrófagos (47,48).

I. b. 3: CONTROL GENETICO DE LA RESPUESTA INMUNE

Existe un acusado predominio del sexo femenino en la enfermedad de Graves (10:1), al igual que en el resto de las enfermedades tiroideas. La tasa de concordancia es aproximadamente del 50% en gemelos univitelinos y del 30% en gemelos dicigóticos. Además los pacientes tienen a menudo historia familiar de otras enfermedades autoinmunes (49,50).

Esta predisposición genética esta ligada a ciertos haplotipos HLA.

GENETICA, ESTRUCTURA Y EXPRESION DE LAS MOLECULAS HLA

La región de los genes HLA consiste en una serie de loci genéticos fuertemente enlazados, situada en el brazo corto del cromosoma 6 (48).

Los genes y sus productos proteicos se clasifican de la siguiente forma:

- Clase I : HLA-A, B y C
- Clase II : HLA-DP, DQ y DR
- Clase III: Loci genéticos que codifican los polimorfismos de las cuatro proteínas del sistema complemento: C2, factor B, C4A y C4B.

Desde el punto de vista estructural, las moléculas de las clases I y II son glicoproteínas de la superficie celular que se

extienden de un lado a otro de la membrana plasmática y terminan en el citoplasma (51).

Los productos de los genes de las series alélicas HLA-A, B y C se encuentran prácticamente en todas las células nucleadas y plaquetas, pero existe una variación cuantitativa de su expresión en las células de los diversos tejidos (48).

Las moléculas de la clase II solo se encuentran en células accesorias del sistema inmune, como los monocitos, macrófagos, células de Langerhans, en los linfocitos B y en ciertos endotelios vasculares.

Los productos del gen de clase I son esenciales para el reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos T citotóxicos. Estos linfocitos pueden ser identificados con el anticuerpo monoclonal OK T8 (48).

Aquellos linfocitos que utilizan moléculas de clase II suelen pertenecer a la subpoblación helper y pueden identificarse mediante el anticuerpo monoclonal OK T4. Es decir las células T pueden reconocer un antígeno únicamente si la célula presentadora de antígeno expresa molécula de clase II sobre su superficie.

La distribución histórica limitada de las moléculas de clase II sirve habitualmente para regular la respuesta inmune, en el sentido de que las células T facilitadoras reconocen únicamente

antígenos presentes en las células inmunocompetentes.

Dado que las células acinares tiroideas carecen de moléculas de clase II en su superficie, no pueden presentar sus antígenos a las células T facilitadoras para generar respuestas inmunes frente a antígenos propios. Sin embargo, las células tiroideas en los pacientes con enfermedad de Graves sí expresan moléculas de clase II (expresión ectópica). El resultado es que las células T facilitadoras pueden reconocer antígenos tiroideos (receptor de TSH) y estimular a las células B para proliferar y producir inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (48).

El interferón gamma y posiblemente otras linfoquinas, son capaces de inducir a las células epiteliales para que expresen moléculas de clase II en su superficie (47). Cualquier tipo de agresión al tiroides (ej. infección vírica) podría producir inflamación y originar la producción de interferón gamma. Fig. 2.

ASOCIACION ENTRE HLA Y ENFERMEDAD AUTOINMUNE

La predisposición genética ligada al sistema HLA (antígenos leucocitarios humanos), parece ocasionar un defecto específico en una clona de linfocitos T supresores, específicos para cada enfermedad autoinmune órgano-específica. Al no instaurarse una

supresión por los linfocitos T supresores de los linfocitos T helper, estos interactúan con linfocitos B específicos y se produce la formación de anticuerpos (52).

Una de las características de región HLA es la tendencia de alelos específicos de loci genéticos diferentes a aparecer asociados en un determinado sujeto, mas o menos de lo que cabría esperar en base a sus frecuencias genéticas individuales. Un ejemplo es lo que sucede con los HLA-A1, HLA-B8 y HLA-DRW3; en muchas poblaciones caucásicas cabría esperar matemáticamente que apareciesen en el mismo individuo en aproximadamente un 1% de la población, pero de hecho aparece conjuntamente en un 10-15% de la misma. Esta tendencia de ciertos alelos a aparecer conjuntamente (desequilibrio de asociación o de linkage) es aplicable a la susceptibilidad genética a las enfermedades, incluyendo las de tipo autoinmune (53).

La argumentación de este hecho consiste en que el alelo HLA asociado a la enfermedad no esta directamente implicado en la patogenia, pero debido al desequilibrio de asociación con un alelo del "verdadero" gen que produce la susceptibilidad, el primero parecería estar involucrado en la enfermedad (54).

En la raza caucásica se ha observado que la enfermedad de Graves esta relacionada con el HLA-DR3 (55). Las observaciones

previas en las que se halló una asociación de la enfermedad con el HLA-B8, probablemente reflejaran un desequilibrio de asociación entre HLA-DR3 y HLA-B8.

No obstante, tan solo un 58% de pacientes con enfermedad de Graves posee el HLA-DR3, siendo el nivel en la población general alrededor del 20%. Además, el hecho de poseer este haplotipo no predice con certeza la aparición de la enfermedad en algún momento de la vida (55).

El riesgo relativo solo aumenta 6 veces si se posee el HLA-DR3; por el contrario, casi el 42% de los pacientes que desarrollan la EG son HLA-DR3 negativos (56).

Resulta evidente que el gen que produce susceptibilidad para la EG no es el DR3, pero podría ser un gen que se hallara muy próximo a él y que se encontrara en desequilibrio de asociación.

Se desconoce la forma en que este genotipo ocasiona una anomalía en una clona específica de linfocitos T supresores, así como la naturaleza molecular de esta alteración.

Se ha sugerido que el mecanismo operaría a través de la presentación del antígeno por la propia célula diana (57) o los macrófagos (58) a los linfocitos.

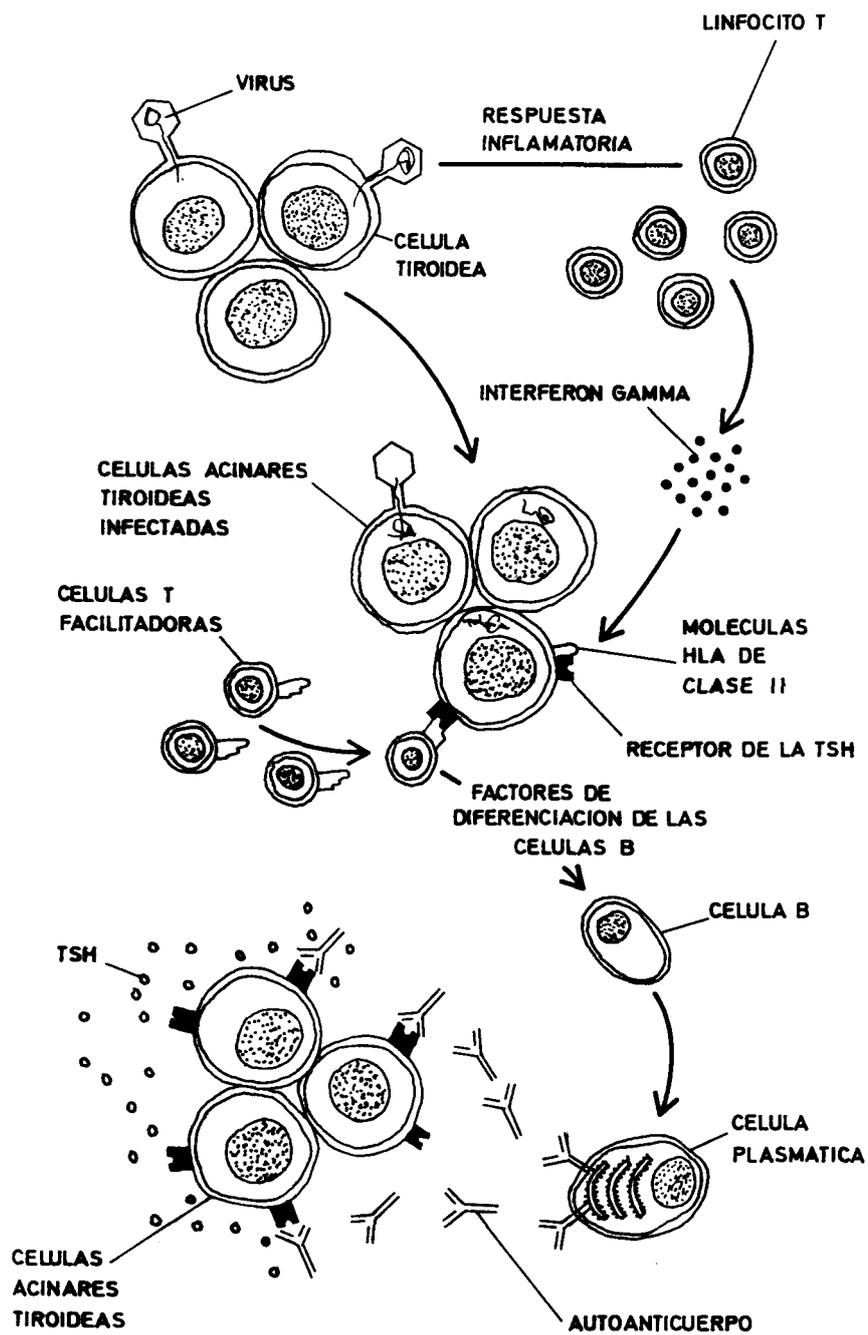


Fig. 2

I. b. 4: FACTORES AMBIENTALES

AGENTES INFECCIOSOS

La idea de que la infección actúe como "gatillo" desencadenante de la enfermedad tiroidea autoinmune (AITD), en personas predispuestas genéticamente es una teoría no demostrada.

Los virus han sido considerados durante mucho tiempo como agentes etiológicos de algunas enfermedades autoinmunes, incluyendo la diabetes mellitus insulín-dependiente (59).

Una elevada frecuencia de anticuerpos frente al virus influenza B ha sido descrita en pacientes con tirotoxicosis (60). Así mismo se han demostrado partículas virus-like en pacientes con tiroiditis de Hashimoto (61).

Evidencia serológica de infección stafilocócica o estreptocócica ha sido descrita en pocos pacientes con AITD (62).

Se ha encontrado una fuerte asociación de *Yersinia enterocolitica* con enfermedad tiroidea. Es un coccobacilo Gram negativo que causa diarrea, pero además hay una serie de síntomas que aparecen tras la infección aguda que sugieren enfermedad autoinmune, como son artralgias, artritis, eritema nudoso, carditis, glomerulonefritis e iritis (63). El estudio del suero obtenido a los tres meses del inicio de los síntomas muestra una alta frecuencia de anticuerpos antinucleares, antimusculo liso,

anti-células parietales, contra el epitelio renal y contra el epitelio tiroideo humano (63).

Antiguos trabajos de Lidman y col (64,65) muestra un 77% de sueros que contenían aglutininas contra varios serotipos de *Yersinia enterocolitica*, siendo positivos por inmunofluorescencia indirecta por unión del anticuerpo a membranas de glándulas tiroideas de pacientes con hipertiroidismo. Además se ha descrito una inusual frecuencia de anticuerpos aglutinantes contra *Y. enterocolitica* en pacientes con enfermedades tiroideas que no han conocido una infección previa con este organismo (66,67). Se ha descrito así mismo títulos de anticuerpos positivos en el 50 al 90% de pacientes con patología tiroidea, siendo mas elevados en la EG (68), aunque no hay una correlación entre el estado de la función tiroidea y los títulos de anticuerpos contra la *Yersinia enterocolítica*.

En el contexto de esta observación se debate la posibilidad de que la *Yersinia* contenga uno o mas antígenos que produzcan una reacción inmunológica cruzada con antígenos del tejido tiroideo humano.

Weiss y col (69) demostraron que la *Y. enterocolitica* tiene lugares de unión específicos para la TSH de mamíferos, semejantes al receptor de TSH en la glándula tiroidea humana. Además una

preparación de receptor-IgG purificada de pacientes con EG, produce una relativa inhibición de la unión de TSH a Y. enterocolítica, lo que sugiere una reactividad cruzada entre antígenos de tiroides humano y antígenos de Y. enterocolítica y que uno de estos antígenos cruzados parece ser el receptor de TSH (70).

Recientemente Sack y col (71) han mostrado la presencia de lugares específicos de unión para TSH en la membrana de Leishmania y algunas especies de Micoplasma, indicando que este fenómeno parece estar mas extendido de lo que se había descrito previamente.

En conclusión la cuestión de si los agentes infecciosos intervienen en la patogénesis de las AITD permanece incierto.

YODO: Efecto en la incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune

Hay evidencias que sugieren que el yodo de la dieta juega un importante papel en la expresión de la AITD. Estudios epidemiológicos demuestran que las AITD son mas comunes en áreas

con suficiente yodo que en las de endemia bociosa (72,73). Por ejemplo, el 25% de mujeres mayores residentes en Worcester, Massachusetts, un área con adecuado contenido en yodo tienen anticuerpos microsomales positivos, mientras que solo un 1% de mujeres en Reggio Emilia, Italia, un área con deficiencia relativa de yodo tienen anticuerpos positivos (74). El hipertiroidismo por EG es más frecuente en áreas con suficiente yodo que en áreas con deficiencia yodada (75).

La infiltración linfocitaria del tiroides en áreas de bocio endémico es más común después de la suplementación con yodo, así como la presencia de anticuerpos antitiroideos (76).

El mecanismo de acción del yodo en la estimulación de la autoinmunidad tiroidea es incierto. Mc.Gregor (77) y Weetman (78) han publicado que el yodo estimula a los linfocitos B para incrementar la producción de gammaglobulinas.

El yodo puede actuar induciendo AITD, intensificando la actividad de los linfocitos que han sido previamente estimulados por antígenos específicos tiroideos. El yodo también ha sido mostrado como estimulador de la actividad mieloperoxidasa en células epiteliales tiroideas, leucocitos y macrófagos (79). Los

macrófagos fagocitan tiroglobulina y el resultado es un aumento de los anticuerpos antitiroglobulina (80).

El yodo puede intensificar la capacidad presentadora de antígeno de la macrófagos, resultando un aumento de la actividad macrofágica, intensificando la estimulación linfocitaria y aumentando la incidencia de AITD (81). Además grandes incrementos de yodo aumentan el yodo contenido en la molécula de tiroglobulina con aumento en su inmunogenicidad (82).

Finalmente el yodo puede convertir a las células tiroideas en células presentadoras de antígeno (81).

Efecto del yodo en el curso de la enfermedad tiroidea autoinmune

Los suplementos de yodo incrementan la incidencia de hipertiroidismo en áreas con deficiencia yodada (83). Algunas personas que viven en estas áreas de endemia bociosa tienen un bocio multinodular de larga evolución, pudiendo alguno de esos nódulos hacerse autónomo cuando aumenta el aporte de yodo (84,85).

Hay pacientes con EG que no manifiestan la enfermedad hasta ser sometidos a una adecuada cantidad de yodo (hipertiroidismo subclínico).

El yodo como inductor de hipertiroidismo ha sido también descrito en áreas con suficiente yodo, ya que los pacientes son frecuentemente expuestos a dosis farmacológicas por contenerlo una gran variedad de drogas. Aunque algunos de los pacientes que desarrollan un hipertiroidismo inducido por yodo tienen un bocio multinodular subyacente (86), la administración del mismo puede producir hipertiroidismo en sujetos sin evidencia de enfermedad tiroidea (87,88).

El yodo afecta la tasa de recurrencia de la EG. Suplementos de yodo tras suspender la terapia antitiroidea aumentan la probabilidad de reactivación (89).

La tasa de remisión en la EG ha disminuido gradualmente conforme se ha incrementado el yodo en la dieta (90).

Además la tasa de recurrencia tras la tiroidectomía en áreas con alto contenido en yodo es mas elevada que en áreas con aporte normal (91).

Es mas probable la aparición de hipotiroidismo tras la terapia con antitiroideos en la EG en pacientes que residen en áreas deficientes en yodo que aquellos que tienen un normal aporte yodado (92).

STRESS

Aunque numerosos hechos anecdóticos asocian la AITD,

especialmente la EG con situaciones de stress, evidencias objetivas han sido difíciles de obtener (93). Tanto el stress psíquico como el stress físico han sido implicados (94).

El stress psicológico se ha descrito como factor desencadenante en pacientes jóvenes, mientras que el trauma físico es más común en pacientes por encima de los 50 años de edad (95).

Volpe (46) ha propuesto que el defecto subyacente en la AITD puede ser una deficiencia en los linfocitos T supresores antígeno específicos. Este deficit puede ser agravado por el stress.

Se ha propuesto que el stress rompe la vigilancia inmune. La hipótesis más atractiva lo ha relacionado con el eje hipófisis-adrenal. Es sabido que el stress produce una elevación de los corticosteroides (96), que ejercen profundos efectos en la función linfocitaria (97), aunque dentro de rangos fisiológicos (98,99).

Otra teoría implica al sistema nervioso autónomo en la inducción del hipertiroidismo. El tiroides posee terminales de nervios simpáticos (100). Las aminas liberadas afectan al flujo sanguíneo, a la permeabilidad capilar y a la hormonogénesis (101).

Sea cual sea el mecanismo de acción, el stress puede causar descompensación en personas genéticamente predispuestas e inducir la exacerbación de una enfermedad autoinmune.

I. c: TECNICAS DIAGNOSTICAS

Trasporte plasmático de las hormonas tiroideas.-

Las hormonas tiroideas son trasportadas desde el tiroides a sus lugares de acción en el plasma. La thyroxine-binding globulin (TBG), es la proteina transportadora mas importante, que liga aproximadamente el 70 y 80% de la T4 y T3 circulantes respectivamente. La unión de la tiroxina a la prealbumina y a la albúmina es poco importante.

En general se acepta, que solo una mínima fracción de la hormona libre atraviesa la membrana plasmática y afecta al metabolismo celular (102).

Expresión de la acción de la hormona tiroidea.-

Las hormonas tiroideas ejercen su acción entrando dentro de las células, donde se unen a las mitocondrias y a las proteinas nucleares, produciendo cambios en la fosforilación oxidativa, en el RNAm y en la síntesis proteica (103,104).

Estos cambios producen efectos muy extendidos, incluyendo calorigénesis y alteraciones lipídicas, en los carbohidratos y en el metabolismo proteico.

Existen evidencias considerables de que la T3 liberada desde el plasma o producida intracelularmente es particularmente

importante en la producción de estos efectos y que la T3 tiene alrededor de cuatro veces mas actividad que la T4 (105).

Regulación de la función tiroidea.-

La síntesis hormonal tiroidea es controlada predominantemente por los niveles circulantes de TSH, siendo esta regulada por un feedback negativo de T3 y T4 en el hipotálamo e hipófisis.

Dentro de la hipófisis, la deiodinación de T4 a T3 es un importante paso en el efecto inhibitorio de las hormonas tiroideas en la secreción de TSH (106). De la unión nuclear de la T3 resulta la síntesis de una proteína inhibitoria con decremento de la producción de TSH en respuesta al TRH (107).

Dos caminos han sido desarrollados en el diagnostico del hipertiroidismo: a) medida de niveles de hormonas tiroideas circulantes y b) medida de la respuesta del órgano diana.

Medida de hormonas tiroideas circulantes: T4 y T3 totales.-

Sensibles y específicos RIAs para medida en suero de T4 y T3 totales (TT4 y TT3), han sido desarrollados durante la última década.

Estos test tienen sus limitaciones, ya que pueden aparecer valores elevados en pacientes eutiroideos que tengan un

incremento plasmático de TBG como en el embarazo o en la toma de estrógenos (108).

Por el contrario, valores bajos de TT3 pueden aparecer en ciertos casos de enfermedades agudas o crónicas no relacionadas con el tiroides. Estos valores bajos son principalmente debidos a cambios en la tasa de producción y aclaramiento (108).

Indice de T4 libre en suero (FT4I). -

El FT4I ha sido ampliamente usado en un intento de corregir los valores de TT4 por cambios en la TBG y así evaluar la concentración de hormona libre. Resulto de gran ayuda en los casos con pequeños cambios en la TBG, como en el embarazo y en la toma de anovulatorios (109).

La relación TT4/TBG es también de interés en pacientes con un marcado exceso o deficiencia de TBG, como en algunas situaciones hereditarias (110). Además ninguno de estos índices es significativo en pacientes con enfermedades no tiroideas (111).

Métodos de diálisis para medida de hormonas libres. -

Métodos indirectos. -

Estos requieren dos medidas: a) la concentración total de T4 y T3 por RIA y b) el porcentaje de la concentración total que es libre, medido por diálisis con hormona radiactiva como marcador.

El producto de a) y b) es una estimación de la concentración de T4 o T3 libre.

Los métodos indirectos dan serios errores, ya que un alto porcentaje de impurezas radiactivas, tales como el yoduro, rápidamente se acumulan en los trazadores usados para esta técnica. Estas impurezas llevan a una estimación por encima del valor real de la fracción de hormona libre, aun cuando se realice la posterior purificación del dializado (112).

Métodos directos.-

En estos métodos la fracción de hormona libre en el dializado del suero es medida directamente usando un RIA altamente sensible. Los métodos directos usualmente dan valores mas bajos que los métodos indirectos y dan una mejor estimación de la concentración de hormona libre, ya que no se afectan por las impurezas que ocasionan los marcadores usados en la medición (113).

Medida de la respuesta del órgano diana.-

Estas medidas incluyen ocupación del receptor nuclear, excreción de sodio urinario, intervalo del tiempo sistólico y ritmo cardiaco (114,115).

La secreción de TSH por la hipófisis guarda una relación inversa a los niveles circulantes de T4 y T3 y su determinación es el método mas conveniente de medida de respuesta de órgano

diana. Para el diagnóstico de hipertiroidismo también se utiliza la medida de TSH tras TRH exógeno.

Test TRH.-

Se realiza la medida de TSH antes y tras la inyección intravenosa de 200 mcg de TRH.

Los efectos de la edad, sexo y dosis de TRH han sido documentados (116). En algunas circunstancias, el test TRH puede ser más fiable que la medida de T3 y T4, por ejemplo para discriminar entre eutiroidismo e hipertiroidismo en el embarazo o en la toma de contraceptivos orales, aunque la respuesta de la TSH está normalmente incrementada en estas circunstancias. Respuestas reducidas ocurren además de en el hipertiroidismo, en la insuficiencia renal crónica (117), pero sobre todo en enfermedades no tiroideas da una información fiable del estado tiroideo (118).

Determinación basal de TSH.-

Los métodos de RIA para la medida de TSH tienen dos inconvenientes que limitan su uso en la investigación del hipertiroidismo:

- 1) Limitada sensibilidad: una proporción de pacientes eutiroides tienen niveles indetectables de TSH, que son indistinguibles de los niveles suprimidos de TSH en la hiperfunción tiroidea.
- 2) Limitada especificidad: aunque la especificidad de los

RIAS, parece adecuada para altos niveles de TSH, son vulnerables a los niveles bajos (119).

Inmunoensayos para TSH con anticuerpos marcados.-

La introducción de inmunoensayos con anticuerpos marcados, ha proporcionado un mayor avance en la sensibilidad y especificidad en los ensayos de TSH: metodo RMA, ICMA, IFMA, IEMA.

Todos los ensayos son capaces de definir el limite inferior del rango eutiroidico y con pequeñas excepciones de discriminar entre valores eutiroidicos y niveles suprimidos en los pacientes hipertiroideos (120,121,122).

Seth et al (120), comparan la eficacia en diagnostico de TSH medida por RIA y IRMA en 188 pacientes. Con excepción de uno, todos los pacientes con hipertiroidismo o hipertiroidismo subclínico tuvieron niveles indetectables de TSH por IRMA. Por el contrario, con la utilización del RIA, 12 pacientes con hipertiroidismo presentaron niveles detectables y 2 pacientes eutiroidicos niveles indetectables de TSH.

Ningún paciente con enfermedad no tiroidea presento valores indetectables de TSH por ambos metodos.

Estos datos sugieren que la medida de TSH basal en suero por un método específico y sensible, puede no solo discriminar entre pacientes hipertiroideos y eutiroidicos, sino tambien el hipertiroidismo subclínico.

La determinación basal de TSH por uno de estos métodos, puede ser actualmente considerada como una alternativa al test TRH. Niveles de TSH detectables tienen la misma significancia que la respuesta normal al TRH y excluye el hipertiroidismo.

Factores que afectan la interpretación de estos test.-

Variación durante el día: En sujetos eutiroides alcanza sus niveles mas bajos entre las 13 y 19 horas y el máximo entre las 24 y las 4 horas (123).

Embarazo: Seth et al encuentran bajos niveles de TSH durante el primer trimestre de embarazos normales usando TSH IRMA (124).

Enfermedades no tiroideas: en condiciones de deprivación calórica y balance nitrogenado negativo, existen niveles bajos de hormonas totales y libres en presencia de eutiroidismo. Igual ocurre en la insuficiencia renal crónica (117).

Tras el ayuno prolongado, aparece un decremento de los niveles de TSH basales y pobre respuesta a TRH (126).

Los corticoides exógenos y endógenos suprimen TSH en sujetos normales (125).

Concentración de Tiroglobulina (Tg) en suero.-

Las concentraciones de Tg están elevadas en los pacientes con hipertiroidismo, cualquiera que sea su causa, así como en algunos pacientes con bocio endémico, bocio multinodular y algunos

tumores tiroideos benignos y malignos (127).

Los inmunoensayos para medida de Tg son difíciles de realizar, ya que se interfieren en presencia de anticuerpos antitiroglobulina.

Anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales.-

Los anticuerpos antitiroglobulina (AbTg) se miden comunmente por la técnica de la aglutinación de los glóbulos rojos. Títulos muy elevados sugieren tiroiditis autoinmune crónica. Cuando se presentan títulos muy elevados en la enf. de Graves, hay que sospechar una tiroiditis autoinmune crónica concomitante (128).

Se encuentran títulos bajos de AbTg en personas aparentemente sanas, particularmente personas ancianas y en otras enfermedades autoinmunes, como la anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, enfermedad de Addison, artritis reumatoide y diabetes mellitus.

Anticuerpos antimicrosomales (AbM) pueden demostrarse en suero por medio de gran variedad de técnicas; la mas comunmente utilizada es la hemaglutinación, que utiliza un antígeno microsómico solubilizado. Usando pruebas sensibles estos AbM aparecen en alrededor del 90% de Tiroiditis de Hashimoto y en títulos mas bajos en la mitad de pacientes con hipotiroidismo y en la enf. de Graves (129).

Anticuerpos contra el receptor de TSH.-

La presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH puede detectarse por distintos métodos:

- 1) Los que estudian el desplazamiento que las inmunoglobulinas patológicas son capaces de llevar a cabo sobre la TSH en su propio receptor y que tienen el inconveniente de que su positividad incluiría no solo los anticuerpos que estimulan el receptor, sino también los que lo bloquean (130) y que se conocen con el nombre genérico de TBII (thyroid binding inhibiting immunoglobulin).
- 2) Los que determinan su efecto biológico sobre fragmentos tiroideos u homogeneizado de tiroides, mediante la génesis de AMPc y que se conocen como TSAb (thyroid stimulating antibodies) (131).
- 3) Métodos que miden el estímulo de los anticuerpos sobre tiroides no humano en cultivos celulares.

I. d: ELEMENTOS TERAPEUTICOS EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES

A pesar de los avances farmacológicos de las últimas décadas, no disponemos en la actualidad de fármacos que influyan directamente en el responsable patogénico y la terapéutica actual está orientada a conseguir la reducción de las hormonas tiroideas, bien procurando la destrucción parcial de la glándula o bien interfiriendo en una o varias de las etapas del proceso de síntesis, liberación o conversión periférica de las hormonas tiroideas. Por otro lado no es excepcional en el tratamiento de la EG, tener que recurrir a más de un procedimiento terapéutico.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

TIOCARBAMIDAS

Atendiendo a su estructura básica existen 2 grupos:

- Derivados del tiouracilo: Metiltiouracilo, Propiltiouracilo y Benciltiouracilo.
- Derivados del Tioimidazol: Metimazol y Carbimazole.

Su acción antitiroidea es ejercida por inhibición de la organificación de yoduros; el mecanismo bioquímico íntimo no es conocido, pero parece producirse por disminución de la oxidación de varios substratos por inhibición de la peroxidasas intratiroideas (132, 133).

Si bien todas las tionamidas actúan disminuyendo la organificación del yodo, los derivados tiouracilicos y no así los tioimidazolicos, actúan además disminuyendo la desyodación de la tiroxina a tironina.

A concentraciones superiores a las terapéuticas, el propiltiouracilo (PTU) podría tener un efecto inmunosupresor y el carbimazole a dosis terapéuticas produce disminución de los receptores tiroideos a la TSH y de los anticuerpos antimicrosomales (134).

En la práctica clínica como derivado del tiouracilo se utiliza el PTU. El carbimazole y el metimazol son en realidad el mismo agente farmacológico, pues el carbimazole se transforma a nivel hepático en metimazol y como tal ejerce su acción.

En cuanto a efectividad farmacológica, el metimazol es unas 10 veces más potente que el propiltiouracilo (135).

La vida media plasmática del PTU es de hora y media y la del metimazol de 6 horas, pero ambas drogas se acumulan en el tiroides y su acción la ejercen durante periodos más largos (24 horas en el caso del metimazol y algo menos el del PTU) (136).

Es discutible por tanto las ventajas del excesivo fraccionamiento de la dosis diaria, lo que debemos tener en cuenta a la hora de facilitar la continuidad del tratamiento, sobre todo para dosis de mantenimiento.

Todas las tionamidas atraviesan la placenta. El metimazol y el carbimazol lo hacen con mas facilidad (137), lo que coloca al PTU en ventaja a la hora de elegir la droga para tratar la tirotoxicosis durante la gestación. Tambien son segregadas por la leche.

Las tionamidas actuan sobre la síntesis hormonal, pero no sobre su liberación; su efecto no es inmediato y hay un periodo de latencia, que como media es de aproximadamente dos semanas, alcanzándose el estado de eutiroidismo en un plazo medio de 6-8 semanas (138).

No existen diferencias significativas entre las tionamidas a la hora de influir sobre la vascularización o hiperplasia tiroidea.

Los efectos secundarios y reacciones tóxicas aparecen en un 2 a 5%, siendo la mayoría benignas y transitorias. El accidente mas grave es la agranulocitosis, que ocurre en un 0,02% de los casos durante las primeras semanas, apareciendo de forma brusca (139).

EFEECTO INMUNOSUPRESOR DE LAS DROGAS ANTITIROIDEAS

La historia natural de la enf. de Graves no tratada permanece incierta. En trabajos antiguos se habla de que la remisión espontánea de la enfermedad ocurre en el 30% de los pacientes, aunque no discriminaban entre verdadera curación y

posterior reactivación.

Weetman (140), considerando los datos obtenidos en el tratamiento de pacientes con propranolol (sin efecto inmunosupresor), sugiere que la remisión espontánea esperada del 30% en pacientes no tratados es errónea y desde luego mucho menor.

La remisión esperada con tratamiento antitiroideo varía con la duración del seguimiento y oscila entre el 40 y 60% (141).

¿ Esta alta tasa de remisiones se debe al tratamiento antitiroideo ?. Dos explicaciones son posibles: primero, la normalización de los niveles de hormonas tiroideas puede por ella misma influir en la historia natural de la enfermedad y segundo una influencia directa de las drogas antitiroideas en el proceso inmune.

Por la normalización de los niveles de hormonas tiroideas los antitiroideos controlan la enfermedad y subsiguientemente influyen en la historia natural. Volpe (142) ha sugerido que un estado mantenido y severo de tirotoxicosis puede tener un efecto aditivo en la función de los linfocitos T supresores.

Weetman (140) argumenta en contra de tal papel de las hormonas tiroideas porque en pacientes con adenoma toxico se observa una relación normal de linfocitos T supresores/helper y porque la restauración de niveles normales de T4 con Carbimazole no

modifica los niveles de anticuerpos.

En la evolución, hay que tener en cuenta la influencia de los factores ambientales, como el yodo de la dieta, que juega un importante papel en el curso de la enfermedad (89). La máxima recurrencia ocurre en el primer año después del cese de la terapia antitiroidea (143).

INFLUENCIA DE LOS ANTITIROIDEOS EN LOS NIVELES DE ANTICUERPOS

La demostración por Pinchera en 1969 (144) de que los niveles de LATS caían en respuesta al tratamiento antitiroideo, ha sido repetidamente confirmado usando bioensayos mas sensibles para detectar TSI (145). La caída en la actividad de los anticuerpos es organoespecífica (146). Mc.Gregor y col. (147) observaron niveles disminuidos de anticuerpos antimicrosomales en cultivos de linfocitos de sangre periférica de pacientes tratados con Carbimazole y no de aquellos que lo hicieron con Propanolol. Esta caída de los anticuerpos parece ocurrir independientemente de los

niveles circulantes de hormonas tiroideas.

Weetman y col (140) concluyen que los agentes antitiroideos probablemente ejercen un efecto inmunorregulador directo mediante la producción de alteraciones en las reacciones oxidativas dentro de las células productoras de anticuerpos, que residen principalmente dentro del tiroides.

Las células con sistema peroxidasa (células foliculares tiroideas, glándulas tiroideas, neutrófilos, monocitos y macrófagos), tienen la capacidad de concentrar selectivamente el Metimazol (148).

Los macrófagos o células presentadoras de antígeno (APC) juegan un papel central en la presentación del antígeno al linfocito. La concentración del Metimazol por estas células se asocia a una inhibición de la respuesta tiroidea autoinmune, porque esta droga tiene la habilidad de depurar los radicales oxigenados generados como parte de los procesos de activación de APC.

Las drogas antitiroideas, por inhibición de la capacidad de presentar el antígeno por los macrófagos, hacen que estas células no induzcan a las células linfoides a generar anticuerpos.

INFLUENCIA DE LOS ANTITIROIDEOS EN LA INMUNORREGULACION CELULAR

El trabajo de Volpe y col. (142) ha demostrado la clara evidencia de un defecto órgano-específico de las células T en la EG. La cuestión es saber el papel exacto de estas células T en la aparición de la enfermedad autoinmune, siendo responsable la generación de clones de células T antígeno-específicas derivadas del tiroides mas que de linfocitos de sangre periferica.

La observación inicial de una disminución en el número de células T supresoras-citotóxicas (OK T8) por Thielmans en 1981 (149) en pacientes con EG, ha sido confirmado por otros autores (150), así como alteraciones cualitativas de estas células (151,152).

En adicción a estos bajos niveles de células supresoras-citotóxicas en la EG, se ha observado un incremento en el número de células T Ia+ (activadas).

En pacientes tratados con drogas antitiroideas, los niveles de células OK T8 se aproximan a los niveles de los individuos normales, disminuyendo hasta rangos normales las celulas T activadas Ia+ (152).

TIOURACILOS Y LINFOCITOS INTRATIROIDEOS

Desde antiguo se conoce que el órgano diana en las enfermedades autoinmunes órgano-específicas puede ser lugar de infiltración linfocitaria. Esto es un claro ejemplo de que la glándula tiroidea y otros tejidos inmunes son los mayores lugares de síntesis de autoanticuerpos (153).

Se ha encontrado un predominio de células T frente a células B en glándulas tiroideas enfermas (154). En general, hay un predominio de células T helper/inducer en áreas de agregados densos linfocitarios, mientras que las células T supresoras/citotóxicas son más frecuentes en los espacios intersticiales, donde la densidad celular es baja (154).

Michie (155) prepara a los pacientes para la cirugía con Carbimazole o con Propanolol y observa una marcada disminución en la infiltración total de linfocitos en las glándulas tiroideas de pacientes tratados con Carbimazole, frente a los tratados solo con Propanolol.

BETA BLOQUEANTES

Muchos de los síntomas de la tirotoxicosis son semejantes a los producidos por la Epinefrina, lo que hizo suponer un aumento de la actividad adrenérgica en esta enfermedad, sin embargo las concentraciones plasmáticas y urinarias de catecolaminas son normales.

El mecanismo íntimo de esta mayor actividad adrenérgica parece ser debido a un aumento de los receptores beta adrenérgicos en los tejidos (156).

El propanolol ejerce su efecto bloqueando por un lado los receptores beta adrenérgicos y por otro disminuyendo la conversión periférica de T4 a T3 (157), lo que se manifiesta con la mejoría de signos y síntomas, taquicardia, palpitaciones, temblor, retacción palpebral, etc.

Los beta bloqueantes asociados a otros fármacos antitiroideos, resultan de gran utilidad, a dosis que oscilan entre 10 y 40 mg cada 8 horas, sobre todo en aquellos pacientes en los que la sintomatología adrenérgica es importante.

Los beta bloqueantes son utilizados también tras la terapia con I131, en los pacientes que por tiroiditis postradiación presentan una brusca liberación de hormonas tiroideas y como preparación quirúrgica (158).

Están contraindicados en el broncoespasmo, insuficiencia

cardiaca, diabetes mellitus y durante la gestacion (159).

DEXAMETASONA

Este esteroide es capaz de disminuir la secrecion hormonal y la conversion periferica de T4 en T3, con un aumento paralelo de la 3,3',5'-triyodotironina (rT3) (160).

Asi mismo ha sido descrito su efecto inmunosupresor, disminuyendo los niveles de TBII (161).

Es administrado a una dosis de 2mg/6h, estando justificado su empleo en los casos en que se pretende un control rapido de la tirotoxicosis, por ejemplo pre-cirugia.

OTROS

- Perclorato y pertenectato.
- Tiocianato.
- Yoduros.
- Carbonato de litio.

YODO RADIOACTIVO

El tratamiento del hipertiroidismo con I131 fue introducido por Hertz y Hamilton en el año 1942. Desde entonces su uso se ha ido incrementando, constituyendo en la actualidad un pilar fundamental en el tratamiento de la tirotoxicosis (162,163).

El tiroides en la EG es mas radiosensible que la glandula tiroidea adenomatosa o el tiroides normal. Se ha sugerido que esta radiosensibilidad sea de naturaleza autoinmune (164). Esta mayor radiosensibilidad, unido a que la captacion de radioyodo es muy homogenea por toda la glandula, origina un efecto terapeutico importante con dosis de I131 no muy elevadas.

No obstante, el uso de la radioterapia metabolica continua siendo un tema de permanente controversia. Por una parte, existe un creciente temor a las radiaciones ionizantes. Por otro lado, se ha publicado trabajos que recogen los resultados de 30 años de experiencia en el tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo. De ellos merece mencion, tanto por el numero de enfermos estudiado como por el tiempo de seguimiento, el del Grupo Cooperativo de tratamiento de la tirotoxicosis, en el que no se observa un aumento en la incidencia de leucemia o carcinoma tiroideo post-radioterapia (165).

Mecanismo de accion .-

Cuando se administra yodo radiactivo, este sigue su ruta metabolica habitual, de forma que el tiroides lo atrapa activamente en una gran proporcion, acumulandose sobre todo en el coloide folicular. A partir de esta localizacion se irradia selectivamente al resto del tiroides, ya que su efecto terapeutico se consigue fundamentalmente por su irradiacion Beta de 609 Kev, que penetra solo unos pocos milímetros en los tejidos (166).

El efecto ionizante de la radiacion Beta origina alteraciones en la celula tiroidea, produciendo un deterioro progresivo de su funcion. Existen diversas teorias que intentan explicar dicho efecto:

- 1) Produccion de endoarteritis obliterante, lo que ocasiona una restriccion del aporte sanguineo al tiroides y como consecuencia se produce la muerte o la reduccion de la funcion de la celula folicular.
- 2) Otra hipotesis sugiere que la capacidad reproductiva es mas radiosensible que la capacidad funcional. De esta manera, cuando el tiroides recibe dosis mayores a varios cientos de rads, se observa una disminucion progresiva de la funcion tiroidea, debido a la muerte de las celulas foliculares, que no es compensado con

por la proliferación de las células supervivientes. Este proceso es muy lento debido a que la vida media de la célula tiroidea es muy larga (1-2 años) (167).

3) Daño o muerte de la célula tiroidea por efecto directo de la radiación.

Posiblemente todos estos mecanismos intervengan en la disminución de la función tiroidea tras el radioyodo, secuenciándose en el tiempo.

CANCER Y RIESGO GENETICO TRAS RADIOYODO

Inducción de neoplasias tiroideas.-

Existe acuerdo en reconocer que el efecto carcinogénico de la irradiación externa es de 10 a 70 veces mayor que el de la irradiación interna (168).

El temor a los efectos carcinogénicos del I131, surgen de varias situaciones, en las que se ha comprobado un aumento en la incidencia de neoplasias tiroideas tras la exposición del tiroides a diversos tipos de radiación, como la explosión atómica de las islas Marshall, tras la cual hubo una alta incidencia de nódulos benignos y malignos (169), particularmente en niños menores a 10 años en el momento de la exposición.

Igualmente se ha comprobado el desarrollo de neoplasias

tiroideas en sujetos que durante su infancia fueron sometidos a radioterapia de cabeza, cuello o mediastino (170).

Es por tanto que estos datos no son comparables a la irradiación con I131.

Efecto carcinogénico del I131.-

Estudios epidemiológicos han intentado evaluar los efectos carcinogénicos del yodo radiactivo.

Holm (171) evaluó la aparición de cancer de tiroides en 10.133 pacientes que recibieron una dosis diagnostica de I131, seguidos entre 12 y 25 años. 8 pacientes desarrollaron cancer de tiroides, mientras que el número esperado en base al estudio de un grupo control era de 8,3.

El desarrollo de neoplasias tiroideas después del tratamiento del hipertiroidismo con I131, ha sido objeto de diversos trabajos, destacando el del Grupo Cooperativo de tratamiento de la tirotoxicosis (165). El estudio comprende 34.684 pacientes hipertiroideos. De ellos 21.717 fueron tratados con I131, 11.732 mediante cirugía y 1.238 con antitiroideos. La aparición de cancer de tiroides en los pacientes tratados con I131, fue la sexta parte de la esperada, en base a la incidencia encontrada en la cirugía.

Parece ser que cuando el tiroides recibe dosis elevadas de radiación (5.000-10.000 rads), la célula tiroidea o muere o queda incapacitada para reproducirse.

La posibilidad de que el tratamiento con I131 pudiera conducir a la aparición de leucemia, ha sido objeto de diversos estudios, siendo uno de los objetivos del Grupo Cooperativo. Se compararon 18.000 pacientes tratados con radioyodo frente a 10.000 pacientes tratados quirúrgicamente, no encontrando entre ambos grupos diferencias estadísticamente significativas en la tasa de aparición de leucemias, en relación a la edad, sexo y tipo de leucemia (165).

Infertilidad y efectos genéticos.-

Uno de los hechos que ha limitado la utilización de I131 en el tratamiento del hipertiroidismo de pacientes jóvenes, es el temor a la infertilidad y a las alteraciones genéticas postradiación.

Safa y Freitas , evalúan a largo plazo los efectos de la terapia con radioyodo en un grupo de niños. Ambos concluyen que no hubo diferencias significativas en cuanto a fertilidad, número de abortos y estado de la descendencia con respecto a la población general (172, 173).

Sarker (174), estudia un grupo de niños tratados con altas dosis de I131 por cáncer de tiroides. La historia reproductiva y

el estado de salud de la descendencia de este grupo, tampoco difiere significativamente de la población general.

Hipotiroidismo post-I131.-

El hipotiroidismo es la principal complicación del tratamiento con I131.

En 1970 se publicaron los resultados del Grupo Cooperativo de tratamiento de la tirotoxicosis. 11.000 pacientes fueron tratados con una dosis única de I131 y 5.200 fueron tratados mediante cirugía. La tasa de hipotiroidismos fue del 35% en el caso del yodo, frente a un 25% en el caso de la cirugía. Por el contrario, el número de recidivas es mayor en el grupo tratado con cirugía. En ambos grupos de pacientes, la mayor incidencia de hipotiroidismos ocurrió a los dos años siguientes al tratamiento (165).

En general, la utilización de dosis bajas de radioyodo conlleva menor tasa de hipotiroidismos en los primeros años, a expensas de un mayor número de reactivaciones. Dosis más elevadas son más efectivas para el control rápido del hipertiroidismo, a expensas de una mayor tasa de hipotiroidismo precoz (175).

La incidencia de hipotiroidismo tardío no difiere significativamente cuando se utilizan dosis pequeñas y fraccionadas de cuando se utiliza una dosis única (176).

Efecto del radioyodo sobre los niveles de TBII.-

Mukthar y col en 1975 (177), son los primeros en estudiar el efecto del tratamiento en los niveles de anticuerpos contra el receptor de TSH.

La terapia con yodo radiactivo causa un leve incremento de los niveles de TBII en los primeros meses después de su administración (178). Aunque el mecanismo exacto del incremento de los anticuerpos antireceptor después de la terapia con I131 no es conocido, Siegel en 1977 demuestra que la irradiación tiene un efecto deletéreo mas marcado en las células B y en las T supresoras y mínimo sobre las células T helper (179). Esta hipótesis se basa en que las células T supresoras se destruyen después del tratamiento con I131, mientras que las células T helper, radiorresistentes, mantienen su función, resultando un incremento en la síntesis de anticuerpos antireceptor de TSH.

Otra explicación posible para el efecto del yodo radiactivo sobre los niveles de anticuerpos, es que la irradiación cause una liberación de antígenos tiroidea a la circulación y secundariamente resulte un incremento en los niveles de TBII (179).

TRATAMIENTO QUIRURGICO

La tiroidectomía subtotal es un medio efectivo de tratamiento en la EG. Las variantes técnicas incluyen la lobectomía subtotal, dejando una porción de ambos lobulos en el polo superior o inferior de la glándula (180), o la combinación de la lobectomía total en un lado y subtotal en el contralateral.

El poder conseguir la situación de eutiroidismo antes de la tiroidectomía, ha transformado totalmente los acontecimientos peri-operatorios de la EG.

Complicaciones de la tiroidectomía.-

Aunque baja, la incidencia de complicaciones es significativa y ha sido recogida en múltiples trabajos (181,182).

El riesgo de muerte es aproximadamente del 0,6%, la incidencia de hemorragia postoperatoria es de 0,2 a 2%, la crisis tirotóxica del 0,25 a 1,7% y el fracaso respiratorio agudo es del 0,8%.

La lesión del nervio recurrente laríngeo oscila alrededor de un 3-5%, pero la parálisis permanente ocurre en solo un 1% de los casos.

La incidencia de hipoparatiroidismo varia en función de la cantidad de tiroides resecado. La hipocalcemia transitoria ocurre en un 0-13% de los casos. El mecanismo de esta complicación es

complejo e incluye la reducción de la masa glandular, el deterioro del aporte sanguíneo al tejido remanente, incrementada retención de calcio en el hueso y supresión de la glándula paratiroidea en relación con el hipertiroidismo (183). El hipoparatiroidismo permanente aparece en solo un 3,5% de los casos.

Función tiroidea después de la tiroidectomía subtotal.-

El factor mas importante concerniente a la función tiroidea postoperatoria es el tamaño del remanente tiroideo. Tolf y col (184), obtienen una alta significancia estadística al correlacionar el tamaño del remanente tiroideo, entre 7,1 y 4,8 gr. y un alto incremento de hipotiroidismo.

La persistencia o recurrencia del hipertiroidismo es observada en un 6-12% segun las series, en relacion al tamaño tiroideo respetado y al tiempo de seguimiento (185).

La viabilidad de las células del tejido residual no se afecta por el procedimiento quirúrgico, a menos que exista una tiroiditis, por lo que el hipertiroidismo postquirurgico tiene unas características distintas al desarrollado despues de la terapia con radioyodo. Aparece con mas frecuencia en los primeros dos años tras la intervencion, siendo posteriormente cada vez menos frecuente.

La persistencia de una moderada elevación de TSH varios meses después de la tiroidectomía, no sugiere una afectación irreversible, ni la necesidad de terapia sustitutiva.

Efecto de la tiroidectomía parcial sobre los niveles de TSI.-

Es difícil evaluar los efectos de cirugía "per se" en la evolución de las TSI, puesto que los pacientes reciben terapia antitiroidea antes de la tiroidectomía.

Se ha observado un incremento de TSI en el periodo postoperatorio inmediato (1-10 días) y un gradual descenso hasta hacerse indetectables 1 a 12 meses después (186).

Tras la tiroidectomía subtotal, una porción de glándula tiroidea permanece in situ y puede ser capaz por la constante presentación del antígeno de estimular la producción de anticuerpos. Por otra parte, los linfocitos intratiroideos son la mayor fuente de producción de anticuerpos frente al receptor de TSH, por lo que los niveles de estos últimos probablemente decrezcan mas rapidamente después de la cirugía por este motivo.

Títulos elevados de TSI trás la tiroidectomía, posiblemente mantienen el eutiroidismo a través de la estimulación del tejido tiroideo remanente.

Nosotros a la vista de las controversias que presenta el seguimiento de la EG, hemos querido valorar a medio y largo plazo, el efecto de las distintas terapéuticas sobre el curso de la EG, atendiendo a todos los marcadores etiopatogénicos de la enfermedad.

II. OBJETIVOS .

Los objetivos del presente trabajo son:

- II.1.- ESTUDIAR la evolución de parámetros de función tiroidea, Tiroglobulina e Inmunoglobulinas frente al receptor de TSH en pacientes con Enfermedad de Graves-Basedow sometidos a distintas modalidades terapéuticas: antitiroideos, I131 y cirugía.
- II.2.- VALORAR que tratamiento es mas efectivo en el control de la tirotoxicosis a corto y largo plazo.
- II.3.- ESTUDIAR que parámetros o pruebas diagnósticas discriminan pacientes remitidos de reactivados.
- II.4.- VALORAR si el factor genético interviene en la predisposición de remisión o reactivación.

III. MATERIAL Y METODOS .

IIIa. MATERIAL. -

Controles y pacientes han sido distribuido en los siguientes grupos:

IIIa1. GRUPO I. -

Considerado como grupo control, constituido por 15 pacientes (16 hembras y 4 varones), de edad media 28.6 años (rango entre 18 y 50). Todos ellos fueron voluntarios sanos, a los que se descartó patología tiroidea, mediante anamnesis, exploración clínica y pruebas de función tiroidea.

IIIa2. GRUPO II. -

Constituido por 35 pacientes, 31 hembras y 4 varones, de edad media 34,75 años (rango de 13-72), diagnosticados de enf. de Graves por historia clínica, aumento difuso de la glándula tiroidea y/o oftalmopatía y pruebas de función tiroidea.

Todos se encuentran en estado de tirotoxicosis, con un tiempo de evolución medio de la sintomatología de 20,9 meses, siendo sometidos a terapia con tionamidas (Carbimazole) y Betabloqueantes posteriormente tras el diagnóstico.

Las características clínicas generales que incluyen edad, sexo, tamaño de la glándula tiroidea, tiempo de evolución de la sintomatología y grado de afectación ocular aparecen en la Tabla I.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON ENF. DE GRAVES
SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON ANTITIROIDEOS (GRUPO II).

Pacientes nº /edad/sexo (años)	Grado de bocio	Función tiroidea	Evolución Hipertiroidismo (meses)	Grado Exoftalmos
1/54/H	III	Hiperfuncion	3	I
2/57/H	I	"	2	I
3/25/H	II	"	6	IIIa
4/16/H	II	"	6	IIb
5/19/H	III	"	2	I
6/42/H	I	"	12	I
7/36/H	II	"	24	I
8/54/H	II	"	24	I
9/27/H	II	"	24	IIa
10/72/V	NO	"	4	IIIc
11/70/H	NO	"	4	I
12/18/H	II	"	24	II
13/65/H	II	"	3	I
14/25/H	II	"	3	IIIb
15/23/H	III	"	24	I
16/21/H	II	"	3	I
17/25/H	I	"	6	-
18/44/H	I	"	1	-

H=Hembra

V=Varón

Tabla I

CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON ENF. DE GRAVES SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON ANTITIROIDEOS (GRUPO II).

Pacientes nº/edad/sexo (años)	Grado de bocio	Función tiroidea	Evolución Hipertiroidismo (meses)	Grado Exoftalmos
19/14/V	II	Hiperfuncion	6	IIa
20/36/H	III	"	2	I
21/38/V	I	"	24	I
22/23/H	NO	"	7	IIIa
23/52/V	I	"	12	IIa
24/13/H	II	"	12	-
25/39/H	II	"	4	-
26/36/H	I	"	10	IIIa
27/24/H	II	"	10	IIIb
28/22/H	II	"	42	IIb
29/38/H	I	"	12	IIb
30/30/H	II	"	48	IIb
31/32/H	NO	"	8	I
32/24/H	I	"	48	-
33/17/H	I	"	6	-
34/56/H	I	"	60	I
35/39/H	II	"	20	I

H=Hembra

V=Varón

Tabla I (Cont)

IIIa3. GRUPO III. -

Formado por 30 pacientes, 25 hembras y 5 varones, de edad media 48,66 años (rango entre 21 y 79).

Diagnosticados de enf. de Graves, se encontraban en estado hipertiroideo, con un tiempo medio de evolución de la sintomatología de 30,74 meses.

Siete pacientes eran de reciente diagnóstico, no habiendo recibido previamente tratamiento alguno y 21 habían sufrido reactivaciones previas, siendo tratados durante las mismas con antitiroideos.

A todos los pacientes se les administró una dosis terapéutica de I131, adicionándose a las 48-72 horas del radioyodo antitiroideo de síntesis (carbimazole).

Las características clínicas generales de este grupo se recogen en la tabla II.

IIIa4. GRUPO IV. -

Constituido por 15 pacientes, 13 hembras y 2 varones, de edad media 29,66 años, con rango entre 14 y 56 años.

Diagnosticados de enf. de Graves, se encuentran en estado hipertiroideo. El tiempo de evolución medio de los síntomas clínicos fue de 25,93 meses.

Fueron tratados con tionamidas (carbimazole a dosis entre 30 y 45 mg/día) y betabloqueantes (propranolol entre 60 y 120 mg/día), hasta alcanzar el estado de eutiroidismo previo a la realización de cirugía tiroidea.

Cuatro pacientes habían sufrido reactivaciones previas. Tres recibieron una pauta convencional de antitiroideos y un paciente había recibido radioterapia metabólica 3 meses antes.

Las características clínicas generales se recogen en la tabla III.

IIIa5. GRUPO V. -

Constituido por 19 pacientes, 17 hembras y 2 varones, con una edad media de 37,05 años (rango entre 19 y 56), diagnosticados de enf. de Graves Basedow, en estado de eutiroidismo sin tratamiento al menos 18 meses antes de la inclusión en el estudio (tiempo medio sin tratamiento 26,21 meses).

Todos los pacientes de este grupo habían sufrido al menos una reactivación (rango de 1 a 3) durante la evolución de su enfermedad, recibiendo tratamiento con antitiroideos y betabloqueantes.

Las características clínicas generales se recogen en la tabla IV.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON ENF. DE GRAVES
SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON I131 (GRUPO III).

Pacientes nº/edad/sexo (años)	Grado de bocio	Función tiroidea	Evolución Hipertiroidismo (meses)	Grado Exoftalmos
1/22/H	NO	Hiperfuncion	2	I Ib
2/39/H	II	"	36	I
3/78/H	I	"	48	I
4/30/H	II	"	3	-
5/49/H	II	"	1	-
6/45/H	NO	"	48	IIIb
7/53/H	II	"	4	-
8/63/H	NO	"	36	IIIa
9/55/V	III	"	18	IIa
10/75/H	NO	"	5	I
11/54/H	I	"	1	I Ib
12/45/H	II	"	99	I
13/32/H	I	"	36	I
14/63/H	I	"	99	I Ib
15/43/V	II	"	8	I

H=Hembra

V=Varón

Tabla II

CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON ENF. DE GRAVES
SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON I131 (GRUPO III) (cont.)

Pacientes nº/edad/sexo (años)	Grado de bocio	Función tiroidea	Evolución Hipertiroidismo (meses)	Grado Exoftalmos
16/79/H	I	Hiperfuncion	24	I
17/47/H	II	"	2	I
18/44/H	II	"	12	IIb
19/44/H	III	"	24	I
20/51/V	I	"	8	IIa
21/21/H	II	"	15	I
22/38/H	NO	"	24	IIIb
23/38/H	II	"	72	I
24/38/H	II	"	72	IIIa
25/44/H	I	"	62	-
26/56/H	II	"	-	-
27/54/V	I	"	24	-
28/68/H	II	"	48	I
29/39/H	II	"	-	-
30/53/V	I	"	-	-

H=Hembra

V=Varón

Tabla II (Cont)

CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON ENF. DE GRAVES SOMETIDOS A CIRUGIA (GRUPO IV).

Pacientes nº/edad/sexo (años)	Grado de bocio	Función tiroidea	Evolución Hipertiroidismo (meses)	Grado Exoftalmos
1/47/H	IV	Hiperfuncion	90	IIb
2/19/H	II	"	24	-
3/56/H	III	"	9	IIIc
4/22/H	III	"	60	IIa
5/23/H	II	"	14	-
6/ 4/H	II	"	12	IIa
7/15/H	II	"	30	IIa
8/50/H	III	"	24	-
9/22/H	IV	"	16	IIb
10/32/H	III	"	8	-
11/27/H	II	"	18	-
12/28/H	II	"	24	I
13/28/V	III	"	16	II
14/31/H	II	"	20	-
15/31/V	III	"	24	I

H=Hembra

V=Varón

Tabla III

CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON ENF. DE GRAVES
 REMITIDOS CON REACTIVACIONES PREVIAS (GRUPO V).

Pacientes n /edad/sex (años)	Grado de bocio	Evolución Hipertiroidismo (meses)	Grado Exoftalmos	Tiempo sin tto (meses)
1/20/H	I	84	IIa	24
2/31/H	II	72	-	24
3/35/H	II	72	-	18
4/19/H	I	84	IIa	24
5/52/H	II	96	IIa	36
6/24/H	I	120	-	36
7/41/H	II	60	IIb	36
8/34/H	I	36	IIa	24
9/26/H	II	72	IIa	24
10/37/V	II	120	-	36
11/44/H	I	48	IIb	24
12/56/H	I	36	-	18
13/47/H	II	48	IIa	24
14/38/H	I	36	-	18
15/47/H	NO	60	I	24
16/42/H	II	60	I	24
17/45/H	I	48	IIa	36
18/29/H	I	60	-	24
19/37/V	I	60	I	24

H=Hembra

V=Varón

Tabla IV

IIIa6. GRUPO VI. -

Formado por 20 pacientes, 18 hembras y 2 varones, de edad media 37,45 años (rango de 20 a 67).

Diagnosticados de enf. de Graves, se encuentran en estado de eutiroidismo tras una pauta convencional de antitiroideos y betabloqueantes. La suspensión del tratamiento se había realizado al menos 24 meses antes de la inclusión en el estudio (tiempo medio sin tratamiento 30,05 meses).

Durante la evolución de su enfermedad no habían sufrido ninguna reactivación.

Las características clínicas generales de este grupo se recogen en la tabla V.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE PACIENTES CON ENF. DE GRAVES
 REMITIDOS SIN REACTIVACIONES PREVIAS (GRUPO VI).

Pacientes nº/edad/sexo (años)	Grado de bocio	Evolución Hipertiroidismo (meses)	Grado Exoftalmos	Tiempo sin tto (meses)
1/22/H	II	48	IIb	30
2/55/H	I	50	-	36
3/29/H	I	48	-	36
4/47/H	II	60	IIa	48
5/36/H	II	36	I	18
6/22/H	NO	36	IIa	18
7/38/H	II	36	-	24
8/32/H	NO	36	I	18
9/32/H	NO	36	I	18
10/25/H	I	24	-	9
11/32/H	II	36	-	18
12/49/H	II	48	IIa	28
13/38/H	NO	48	I	36
14/39/V	NO	24	I	11
15/52/H	II	60	-	48
16/67/H	I	36	-	24
17/32/H	II	24	IIa	12
18/21/V	I	36	IIa	19
19/58/H	I	60	-	48
20/39/H	NO	120	I	102

Tabla V

IIIb. METODOS. -

IIIb1. Esquema terapéutico y de seguimiento.

La terapia con antitiroideos se inició con una dosis media de 45 mg/día de carbimazole. Posteriormente se redujo la dosis a 15 mg/día, una vez alcanzado el eutiroidismo. La duración media del tratamiento fue de 12-18 meses.

En todos los pacientes en estado de tirototoxicosis (Grupos II, III y IV), se determinaron los niveles de TT4, FT4, TT3, Tg, TBII antes de iniciar cualquier modalidad terapéutica: antitiroideos, yodo radioactivo o cirugía. Pretratamiento se determinaron también los anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales, para descartar aquellos pacientes con AbTg positivos.

En el grupo II se determinaron TT4, FT4, TT3, Tg y TBII a los 6, 12, 24 y 36 meses de iniciar la terapia con antitiroideos.

En el grupo III se determinaron estos mismos parámetros bioquímicos e inmunológicos a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses tras la administración del radioyodo y en el grupo IV, sometido a tratamiento quirúrgico, al mes y a los 3, 6, 12 y 24 meses posttiroidectomía. En el periodo postoperatorio se midió TSH junto a los anteriores parámetros.

En los grupos V y VI (pacientes remitidos sin tratamiento), se determinaron niveles de hormonas tiroideas, TSH basal y tras 300 mcg de TRH, AbTg, AbM, Tg, TBII y Tipaje HLA.

IIIb2. Valoración de la morfología y tamaño de la glándula tiroidea.

La valoración clínica del tamaño tiroideo se cataloga en diferentes grados, según las recomendaciones de la O.M.S. (Ginebra 1968-70) y Perez y col (1960) (187):

- Grado I: tiroides de tamaño normal
- Grado II: aumento de la glandula palpable y no visible
- Grado III: aumento visible y palpable de la glándula
- Grado IV: aumento notable de la glándula (200gr)

Dentro de cada caso se diferencia entre bocio difuso y bocio nodular.

La morfología del tiroides se determina mediante la gammagrafia con Tc-99 y se comprueba la distribución uniforme del isótopo en todos los casos que cursan con aumento de glándula tiroidea.

IIIb3. Clasificación clínica de la oftalmopatía hipertiroidea.

Los síntomas y signos oculares, se clasifican según las recomendaciones de la Asociación Americana para el estudio del tiroides (Werner modificada, 1969-77) (188). Tabla VI.

La protusión ocular se mide en mm, mediante exoftalmometro de Helder, por dos observadores independientes, recogiendo como dato final el valor medio de ambas mediciones.

CLASIFICACION DE LA OFTALMOPATIA EN LA ENFERMEDAD DE GRAVES

RECOMENDACION DE LA ASOCIACION AMERICANA DEL TIROIDES.

(Modificada de Werner, 1977) Tabla VI.

Clase	Grado	
0	-	No sintomas ni signos fisicos
1	-	Solamente signos
2		Afectacion partes blandas con sintomas y signos
	0	Ausentes
	a	Minimas
	b	Moderadas
	c	Marcadas
3		Protusion 3 mm o mas por encima del limite superior de normalidad con o sin sintomas
	0	Ausentes
	a	3-4 mm por encima de la normalidad
	b	5-7 mm por encima de la normalidad
	c	8 o mas mm por encima de la normalidad
4		Afectacion de los musculos extraoculares (Diplopia u otros sintomas o signos)
	0	Ausente
	a	Limitacion de movimientos extremos
	b	Limitacion evidente del movimiento
	c	Fijacion de uno o ambos globos oculares

Clase	Grado	
5		Afectación corneal (lagofthalmos)
	0	Ausente
	a	Punteado de la córnea
	b	Úlcera
	c	Necrosis, perforación
6		Perdida de visión (afectación de nervio óptico)
	0	Ausente
	a	Palidez de la papila, defecto en el campo visual; visión 20/20 - 20/60
	b	Igual, pero con visión 20/70 - 20/200
	c	Ceguera v.g. imposibilidad de percibir la luz; visión < 20/200.

IIIb4. Pruebas de función tiroidea.

La valoración de la función tiroidea se realiza mediante medida de TT4, TT3 y FT4.

- TT4 y FT4: mediante Kit SPAC T4, para medida de T4 total y libre, suministrado por Mallinckrodt Alemania.

El rango de normalidad del método para TT4 es de 5 a 15 mcg% y para FT4 de 0,55-1,75 ng/100ml.

- TT3: mediante Kit T3 RIABEAD suministrado por Abbott Laboratories. El rango de normalidad del método en nuestro laboratorio es de 0,90-2,25 ng/ml.

- TSH: La medida de TSH se realizó mediante Kit ELSA 2-TSH suministrado por CTS Bioindustries International.

El rango de normalidad del método para nuestro laboratorio es de 2-6 mIU/ml.

IIIb5. Medida de Tiroglobulina (Tg).

En la realización del RIA, se utiliza como tiroglobulina estándar la fracción 19S, obtenida a partir de tejido tiroideo humano, purificada cromatográficamente y suministrada por UCB Christiaens.

El rango de normalidad para este método según Ruiz de Almodovar y col (1982) (189) es de 0-22 ng/ml.

IIIb6. Medida de anticuerpos antitiroideos.

Tres autoanticuerpos distintos se detectan utilizando la técnica de inmunofluorescencia indirecta y como substrato tiroides de mono: 1) Anticuerpos frente a Tiroglobulina 2) frente a antígeno microsomal tiroideo 3) frente al antígeno del segundo coloide.

En la primera reacción los anticuerpos antitiroideos presentes en el suero reaccionan con sus antígenos tiroideos homólogos. Ello ocurre durante el periodo de incubación en el que el suero cubre la superficie del antígeno. En una segunda reacción y después de un lavado para eliminar los anticuerpos humanos no fijados, se añade el conjugado de globulina anti-humana e isocianato de fluoresceína. La superficie del antígeno es lavada a continuación para eliminar el exceso de conjugado y el resultado se visualiza mediante microscopio de fluorescencia.

Un resultado positivo se pone de manifiesto como una fluorescencia granular brillante del revestimiento epitelial de los folículos tiroideos (anticuerpos microsomales) o como una fluorescencia fibrosa en los folículos (tiroglobulina).

Títulos 1:10 o menos se considera negativo y positivo a partir de 1:20.

Este método (TA Test System) es suministrado por MARDX LETI (190).

IIIb7. Medida de anticuerpos frente al receptor de TSH.-

La técnica para la determinación de Inmunoglobulinas Inhibidoras de la unión de TSH, fue descrita por Smith y Hall en 1974 (191).

Se basa en el desplazamiento de TSH bovina marcada con I125 de su lugar de unión al receptor por los anticuerpos frente al receptor de TSH. Se realizó mediante kit THYBIA-Assay, suministrado por Mallinckrodt Radiodiagnostika.

Contenido y composición.

- a) Liofilizado de TSH bovina marcada con I125.
- b) Receptor de TSH liofilizado.
- c) Suero humano normal (control negativo).
- d) Suero humano con anticuerpos (control positivo)
- e) Solución de Polietilenglicol.

Material que se requiere.

- Agua destilada
- Micropipetas automáticas (50, 100, 1000 μ l)
- Pipeta 2,5 ml
- Vortex
- Pipeta Pasteur
- Centrífuga refrigerada (2500 x g)
- Contador Gamma

Procedimiento.

1) Se pipetea 50 mcl de suero normal, control positivo y sueros problema en sus respectivos tubos de incubación (por duplicado).

Para la determinación del enlace no específico (non-specific binding, NSB), se pipetea 50 mcl de suero normal (control negativo) en los 2 tubos del NSB.

2) Añadimos 100 mcl de receptor de TSH en los tubos de incubación. Para la determinación del NSB añadimos 100 mcl de agua destilada en lugar del receptor de TSH.

3) A continuación incubamos de 15 a 25 minutos a temperatura ambiente.

4) Tras la incubación pipeteamos 100 mcl de TSH-I125 en todos los tubos y agitamos en el Vortex, volviendo de nuevo a incubar durante 2 horas a temperatura ambiente.

5) Adicionamos 1000 mcl de Polietilenglicol (tampón) en cada uno de los tubos, mezclando en el vortex.

6) Se centrifuga durante 30 minutos en centrífuga refrigerada. Tras la centrifugación, se obtiene en el fondo de los tubos, un precipitado compuesto por el receptor+TSH-I125 o receptor+anticuerpo y un sobrenadante formado por TSH-I125 no fijada y desplazada del receptor por el anticuerpo.

7) Se aspira el sobrenadante y la actividad del precipitado se mide en el contador gamma.

Evaluacion.

El tanto por ciento de desplazamiento de TSH de su receptor, se calcula para cada paciente segun la formula :

$$(\%) = 1 - \frac{\text{cpm suero problema}}{\text{cpm control negativo}} \times 100$$

A este valor se le resta el NSB, obteniendo el resultado definitivo:

$$\text{NSB} = \frac{\text{cpm NSB}}{\text{actividad total}} \times 100$$

El coeficiente de variación intra-ensayo es 2,5% y el inter-ensayo es 9,9%.

Se consideran valores positivos de TBII a partir de 15%.

IIIb7. TIPAJE HLA. -

TIPAJE DE ANTIGENOS DE CLASE I.

La detección de los antígenos A, B y C, se hace por métodos serológicos. Se ha utilizado la técnica de microlinfocitotoxicidad mediada por anticuerpos.

Se trata de una reacción inmunológica de tipo II, en la que sus componentes son: antígeno (HLA de los linfocitos circulantes), anticuerpo (suero anti-HLA) y complemento de conejo.

Técnica.

1) Separación de células en gradiente de Ficoll.

Se extraen 50 cc de sangre periférica y se desfibrina mediante un método físico. Una vez desfibrinada y diluida, se pipetea la sangre en tubos cónicos de centrifuga graduados. Se echan hasta 5 cc de Ficoll y de sangre hasta llenar, resbalando por la pared del tubo para evitar que se mezclen, centrifugando a continuación durante 20 minutos a 2000 r.p.m.

A continuación se procede al lavado. Mediante una pipeta Pasteur y por aspiración, se obtienen las células de la interfase gradiente-Ficoll para el lavado. Se lavan los tubos con PBS.

En un microscopio de contraste de fases y utilizando una cámara Neubauer, se procede al conteo de las células.

2) Siembra.

En una placa Terasaky, que contiene los sueros anti A, B y C

se deposita un microlitro de suspensión celular en cada pocillo, incubando 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añade 5 ml de complemento de conejo. A los 120 minutos se procede a la lectura de resultados.

3) Lectura de resultados y asignación de especificidades.

Se realiza en el microscopio de fases invertido y binocular, a 200 aumentos.

Asignamos el valor 8 al 90-100% de muertes celulares; 6 al 75%; 4 al 50%; 2 al 25% y si están vivas todas las células se da el valor 0.

En función del resultado, definimos un antígeno HLA-A, B o C, cuando todos los sueros que definen esa especificidad producen un porcentaje de muerte celular de al menos el 50%.

TIPAJE DE ANTIGENOS DE CLASE II.-

La técnica para el tipaje de los HLA-DR, se realiza a partir de una población purificada de linfocitos B.

Técnica del tipaje.

1) Siembra.

La suspensión de linfocitos B a una concentración de 3.000.000 de células/ml, se siembra en las placas Terasaky que contienen la

batería de antisueros DR, añadiendo a continuación complemento de conejo.

2) Lectura de resultados y asignación de especificidades.

Se realiza a las 3 horas de haber incubado con el complemento y se utilizan los mismos criterios que para el tipaje de clase I.

Aquí el porcentaje de citotoxicidad no alcanza casi nunca el 100%, ya que la suspensión de linfocitos B en raras ocasiones es de pureza total.

IIIb8. Dosis administrada de I131.

Hemos utilizado dosis standar de I131 para el tratamiento de la enfermedad de Graves en función del grado de bocio:

- 5 mCi para los grados I y II.

- 10 mCi para los grados III y IV o en aquellos casos en los que se necesita un control rápido de la tirotoxicosis.

IIIb8. ANALISIS DE RESULTADOS. METODO ESTADISTICO.

1) En primer lugar se ha realizado la estadística descriptiva de cada una de las variables en cada grupo y subgrupos. El analisis ha consistido en :

a) Listado de los valores de las variables para cada uno de los casos del subgrupo.

b) Para cada variable:

- Recuento de frecuencias por valores, con tanto por ciento de incidencia teórico, válido (eliminando los casos perdidos) y acumulado.

- Histograma de barras horizontal con superposición de la curva de la distribución normal cuya media y varianza es la de la muestra.

Posteriormente se chequea la hipótesis de la normalidad de las muestras mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Este paso es imprescindible si se pretende hacer posteriormente un test de comparación de medias, ya que dicho test tiene en la normalidad de las muestras una hipótesis ineludible.

Se ha realizado el test para cada variable en cada subgrupo y también en cada uno de los grupos globales. El resultado del test viene expresado mediante el valor del estadístico Z de Kolmogorov-Smirnov y la probabilidad de dos colas, siendo la hipótesis nula: H_0 =la distribución es una normal.

Para la comparación de distribuciones entre cada par de grupos, cada par de subgrupos en cada grupo y cada par de subgrupos con el mismo tiempo de evolución, se ha usado un test no paramétrico (Mann-Whitney U-Wilcoxon), ya que los resultados del test de Kolmogorov-Smirnov eliminaban la hipótesis de normalidad para muchas de las muestras.

En el caso del analisis estadistico de variables discretas, se ha utilizado el test de Fisher.

Hemos utilizado un test de proporciones para comparar la tasa de reactivaciones en los pacientes con EG tratados con ATS, I131 o cirugia.

Se ha realizado un test de correlacion para estudiar la dependencia entre las distintas variables y parametros clinicos.

El nivel de significancia utilizado ha sido $p < 0.05$.

Se han utilizado como fuentes bibliograficas: Excerpta Medica, Clinical Endocrinology, Journal Clinical Endocrinology and Metabolism, Acta Endocrinologica (Copenh), Lancet, New England Journal of Medicine, Endocrine Reviews, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Medicina Clinica, Endocrinologia.

Las citas bibliograficas de esta memoria se han recogido en orden de aparicion en el texto, de acuerdo a las normas establecidas recientemente (192).

IV. RESULTADOS .

Se detallan los resultados obtenidos en el estudio de la función tiroidea, niveles de Tiroglobulina y TBII, en controles y pacientes con EC, sometidos a tratamiento con antitiroideos de síntesis (ATS), yodo radiactivo (I131) y cirugía, en las tablas VII-XXVIII, como media, desviación estándar y error estándar.

De forma individualizada y para cada una de las variables estudiadas, se recoge en el Apéndice 1.

IVa.- PACIENTES TRATADOS CON ATS (Grupo II)

1.- Dosis de ATS

Inicialmente se administra a todos los pacientes del grupo, 45 mgr/día de Carbimazole (CM); a los 6 meses, 27 pacientes (84,3%) están con dosis de mantenimiento (10-15 mgr), a los 12 meses 7 pacientes (21,2%) están sin tratamiento y 18 (54,5%) con dosis de mantenimiento. A los 24 meses, 13 pacientes (50%) están sin tratamiento y 2 (7,6%) con dosis de mantenimiento de antitiroideos. Al finalizar el tercer año de seguimiento, 14 pacientes (70%) están sin tratamiento.

2.- Función tiroidea

TT4 Total (TT4) (mcg%):

Si comparamos la TT4 pretratamiento con la del grupo control, obtenemos una alta significancia estadística ($p < 0.0000$).

Los niveles inicialmente elevados de TT4 ($19,6 \pm 4,2$), descienden a rangos eutiroideos a los 6 meses de instaurado el

tratamiento con CM ($10,3 \pm 4,7$), teniendo la diferencia una alta significancia estadística ($p < 0,0000$).

A los 24 meses ($14,9 \pm 7,3$), se mantiene el descenso significativo respecto a la basal ($p < 0,005$), pero hay un incremento significativo ($p < 0,05$) al comparar este resultado con los 6 ($10,3 \pm 4,7$) y 12 meses ($11,1 \pm 4,5$) y también frente al grupo control ($p < 0,05$).

A los 36 meses ($11,7 \pm 4,4$), se demuestra un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,001$) con los niveles basales, pero no con el resto de los meses. Fig 3.

T4 Libre (FT4) (ng%):

Los niveles pretratamiento de FT4 ($3,7 \pm 1,1$), significativamente elevados frente al grupo control ($p < 0,0000$), sufren un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,0000$) a los 6 meses ($1,2 \pm 0,8$) y 12 meses ($1,4 \pm 1,0$), así como a los 24 ($2,2 \pm 1,8$) ($p < 0,0005$) y 36 meses ($2,3 \pm 2,0$) ($p < 0,001$).

Se demuestra a los 24 y 36 meses un ascenso significativo cuando se comparan los resultados de FT4 con los obtenidos a los 6 meses ($p < 0,005$) y 12 meses ($p < 0,05$) y frente al grupo control ($p < 0,005$). Fig 4.

T3 Total (TT3) (ng/ml):

La TT3 basal ($3,9 \pm 0,9$), desciende significativamente a los 6

meses $(1,7 \pm 0,8)$ y 12 meses de tratamiento $(1,9 \pm 1,0)$ ($p < 0,0000$), y a los 24 $(2,6 \pm 1,8)$ ($p < 0,001$) y 36 meses $(2,5 \pm 1,4)$ ($p < 0,0005$). En este momento se demuestra un ascenso significativo ($p < 0,05$), frente a los valores de TT3 a los 6 meses.

Hallamos diferencia altamente significativa ($p < 0,0000$) al comparar los valores de TT3 pretratamiento y a los 12 ($p < 0,05$) y 36 meses ($p < 0,05$) con el grupo control. Fig 5.

GRUPO CONTROL: HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	8.42	1.10	1.30	4.60	7.40
std dev	1.57	0.22	0.31	5.17	3.37
std err	0.40	0.05	0.08	1.33	0.87

Tabla VII

GRUPO II (BASAL): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	19.61	3.76	3.96	205.17	22.39
std dev	4.16	1.09	0.92	264.50	16.39
std err	0.81	0.24	1.15	44.71	2.77

Tabla VIII

GRUPO II (6 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	10.35	1.25	1.77	221.25	22.12
std dev	4.69	0.89	0.79	276.97	18.80
std err	0.87	0.18	0.14	48.96	3.32

Tabla IX

GRUPO II (12 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	11.10	1.45	1.96	188.89	18.00
std dev	4.51	1.04	1.03	256.04	14.96
std err	0.81	0.19	0.18	44.57	2.60

Tabla X

GRUPO II (24 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	14.96	2.23	2.65	145.82	16.40
std dev	7.35	1.84	1.79	175.02	14.58
std err	1.56	0.36	0.35	35.00	2.91

Tabla XI

GRUPO II (36 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	11.72	2.32	2.50	285.37	10.74
std dev	4.39	2.01	1.39	387.61	11.59
std err	1.13	0.45	0.31	86.67	2.59

Tabla XII

GRUPO III (BASAL): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	21.34	3.81	4.30	176.54	16.23
std dev	5.27	1.80	1.11	211.27	12.78
std err	1.12	0.42	0.20	37.94	2.33

Tabla XIII

GRUPO III (3 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	9.71	1.20	1.63	305.39	23.64
std dev	4.44	0.64	0.74	337.41	15.42
std err	0.88	0.12	0.14	64.93	2.96

Tabla XIV

GRUPO III (6 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	9.48	1.23	1.69	235.97	22.95
std dev	3.66	0.72	0.76	292.15	15.69
std err	0.82	0.16	0.16	62.28	3.34

Tabla XV

GRUPO III (12 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	11.10	1.41	1.77	153.76	17.08
std dev	3.73	0.58	0.62	193.23	14.07
std err	0.76	0.11	0.12	37.89	2.75

Tabla XVI

GRUPO III (24 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	11.27	1.53	1.91	262.16	10.89
std dev	5.02	0.83	0.93	336.09	11.72
std err	1.15	0.16	0.18	67.21	2.39

Tabla XVII

GRUPO III (36 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	9.14	1.29	1.65	140.87	8.71
std dev	4.04	0.80	0.70	273.90	10.69
std err	1.08	0.17	0.15	59.77	2.33

Tabla XVIII

GRUPO IV (BASAL): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	21.06	4.90	3.98	306.33	32.89
std dev	2.02	1.20	0.90	288.26	15.34
std err	0.63	0.38	0.23	74.43	3.96

Tabla XIX

GRUPO IV (1 MES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	9.45	1.26	1.45	469.06	34.26
std dev	2.68	0.40	0.41	425.78	17.67
std err	0.69	0.10	0.10	109.93	4.56

Tabla XX

GRUPO IV (3 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	10.70	1.27	1.46	345.81	24.18
std dev	1.33	0.25	0.36	389.58	15.88
std err	0.37	0.07	0.10	100.59	4.10

Tabla XXI

GRUPO IV (6 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	11.66	1.78	1.90	302.53	22.23
std dev	3.60	1.00	0.73	381.69	16.27
std err	1.00	0.27	0.20	98.55	4.20

Tabla XXII

GRUPO IV (12 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	11.20	1.65	1.78	250.38	20.94
std dev	3.76	1.08	0.82	340.42	16.42
std err	1.04	0.30	0.23	87.89	4.24

Tabla XXIII

GRUPO IV (24 MESES): HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	10.78	1.58	1.69	190.80	17.16
std dev	3.18	0.84	0.81	276.47	14.17
std err	0.88	0.23	0.22	71.38	3.65

Tabla XXIV

REMITIDOS CON REACTIVACIONES: HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	9.51	1.19	1.38	63.44	19.91
std dev	1.19	0.17	0.29	47.16	11.89
std err	0.28	0.03	0.06	10.82	2.72

Tabla XXV

REMITIDOS SIN REACTIVACIONES: HORMONAS TIROIDEAS, Tg Y TBII

	TT4 (mcg%)	FT4 (ng%)	TT3 (ng/ml)	TG (ng/ml)	TBII (%)
media	10.08	1.31	1.53	63.75	10.76
std dev	1.35	0.21	0.34	93.88	10.68
std err	0.32	0.05	0.07	20.99	2.38

Tabla XXVI

REMITIDOS CON REACTIVACIONES: TSH Y TEST TRH-TSH

	TSH (mcU/ml)	TRH-TSH
media	2.46	0.26
std dev	0.52	0.45
std err	0.12	0.10

Tabla XXVII

REMITIDOS SIN REACTIVACIONES: TSH Y TEST TRH-TSH

	TSH (mcU/ml)	TRH-TSH
media	2.74	0.40
std dev	1.13	0.50
std err	0.26	0.11

Tabla XXVIII

NIVELES DE TT_4 EN PACIENTES CON E.G. TRATADOS CON ANTITIROIDEOS

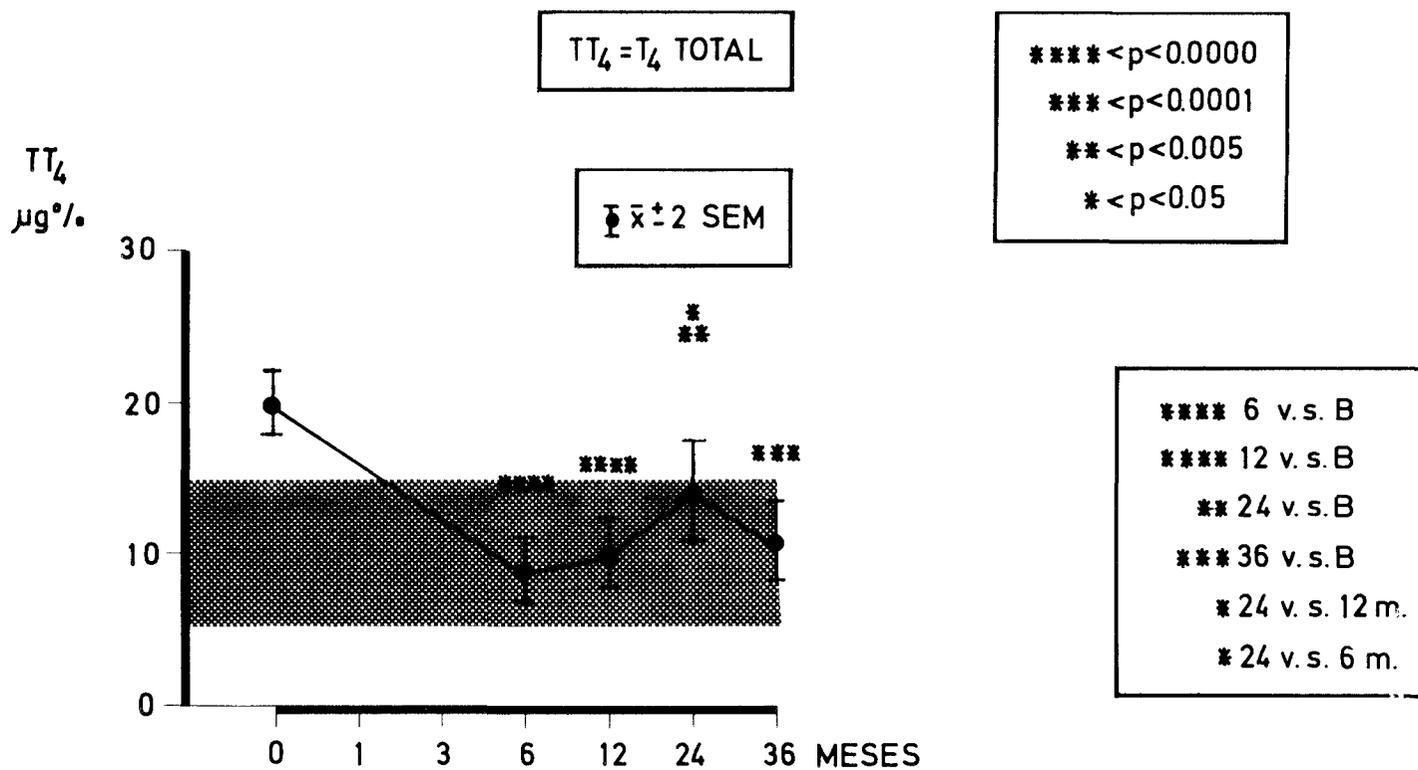


Fig. 3

NIVELES DE FT₄ EN PACIENTES CON E.G. TRATADOS CON ANTITIROIDEOS

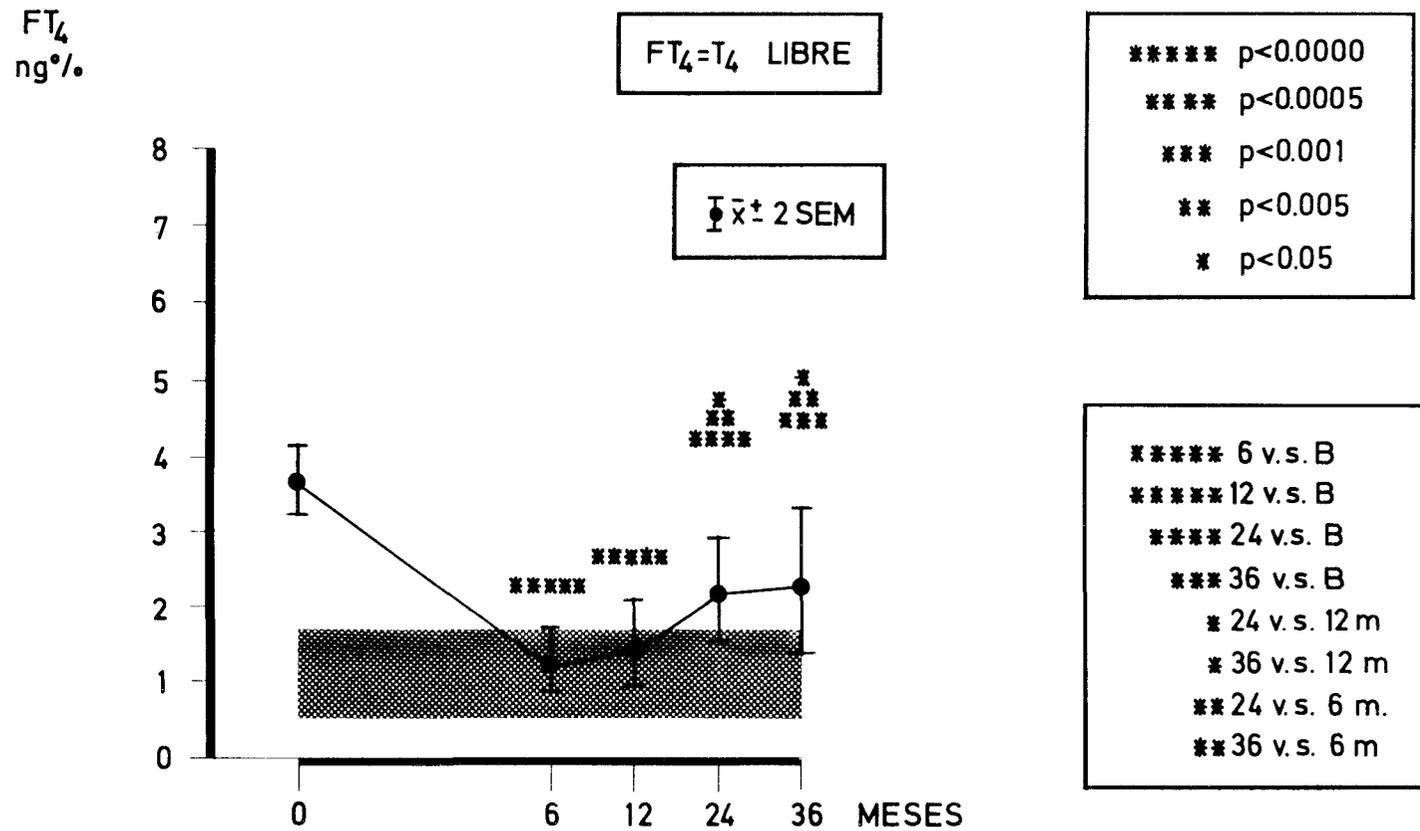


Fig. 4

NIVELES DE TT₃ EN PACIENTES CON E.G. TRATADOS CON ANTITIROIDEOS

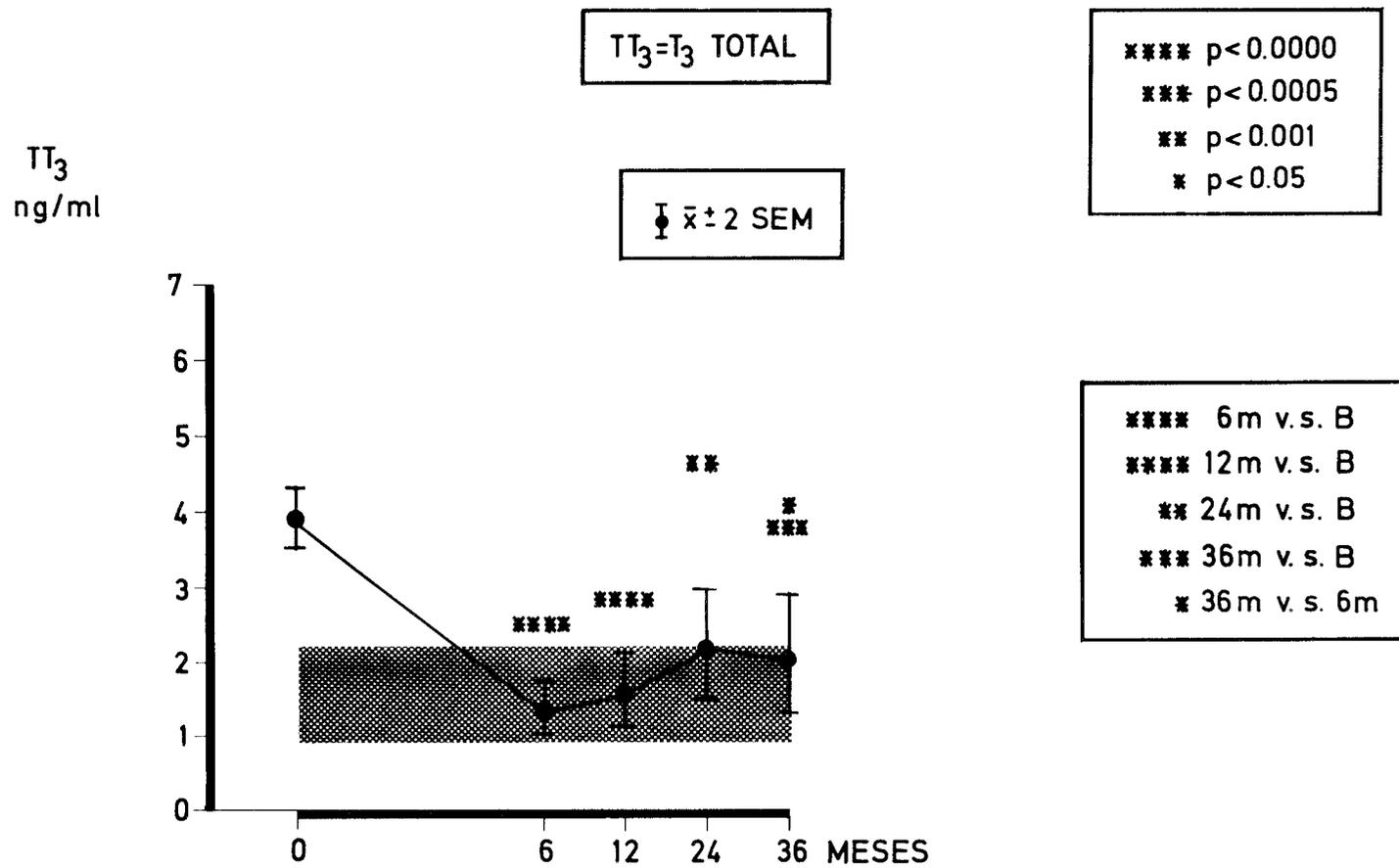


Fig. 5

3.- Tiroglobulina (Tg) (ng/ml):

Los valores basales de Tg se encuentran elevados (205,2±264,5), con diferencia estadística frente al grupo control ($p < 0.005$), no modificándose de forma significativa a los 6 meses (221,2±276,9), 12 meses (188,9±256), 24 meses (145,8±175) y 36 meses (285,4±387,6).

Al finalizar los 3 años se mantienen elevados los valores de Tg frente al grupo control, con significancia estadística ($p < 0.001$). Fig 6.

Pretratamiento, 14 pacientes muestran valores normales de Tg que se mantienen durante y tras la retirada de la medicación antitiroidea.

4.- Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH (TBII)(%):

Antes de iniciar tratamiento con CM, 21 de los pacientes que componen este grupo (60%), son TBII positivos.

Existe diferencia estadísticamente significativa al comparar los niveles de TBII pretratamiento ($p < 0.01$) y a los 6 meses de ATS ($p < 0.05$) con el grupo control.

Los valores elevados inicialmente (22,4±16,4), se mantienen así sin diferencia estadística a los 6 meses (22,1±18,8), 12 meses (18,0±14,9) y 24 meses (16,4±14,6).

A los 36 meses (10,7±11,6), se produce un descenso

significativo respecto a la basal ($p < 0.01$) y a los 6 meses ($p < 0.05$).

Observamos a partir del sexto mes una tendencia al descenso no significativa estadísticamente frente a valores basales, si bien a los 12, 24 y 36 meses no hallamos diferencia estadística frente al grupo control. Fig 7.

5.- Tasas de reactivación:

Al año de seguimiento encontramos un 24,2% de reactivaciones; 4 pacientes (12,1%), la presentaron con dosis mínimas de CM (5-10 mgr/día) y 4 pacientes (12,1%) inmediatamente después de la suspensión del tratamiento.

Al finalizar el segundo año, la tasa de reactivaciones se eleva al 42,3% y en el tercer año se reactivan el 30% de los pacientes.

NIVELES DE Tg EN PACIENTES CON E.G. TRATADOS CON ANTITIROIDEOS

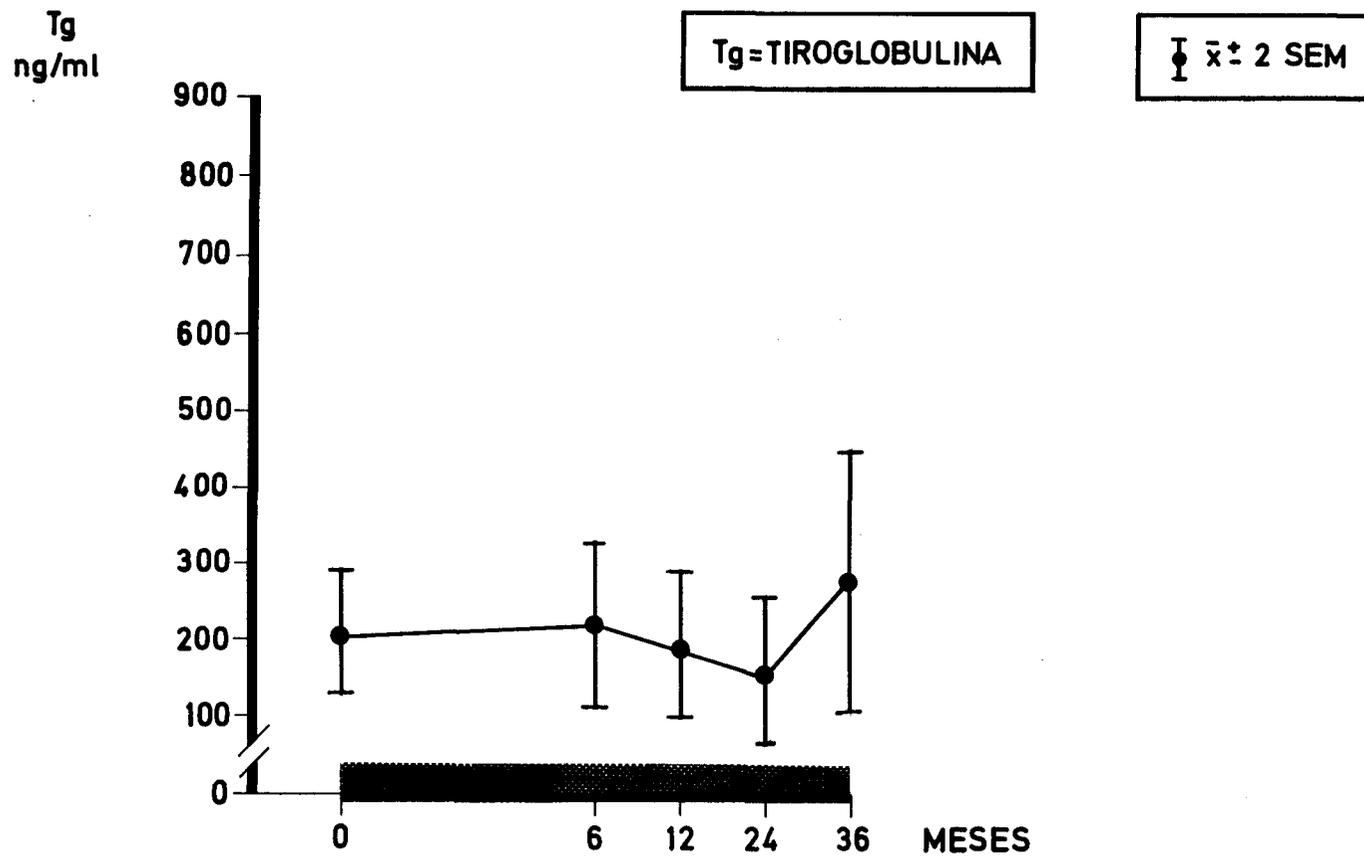


Fig. 6

NIVELES DE TBII EN PACIENTES CON E.G. TRATADOS CON ANTITIROIDEOS

TB II
%

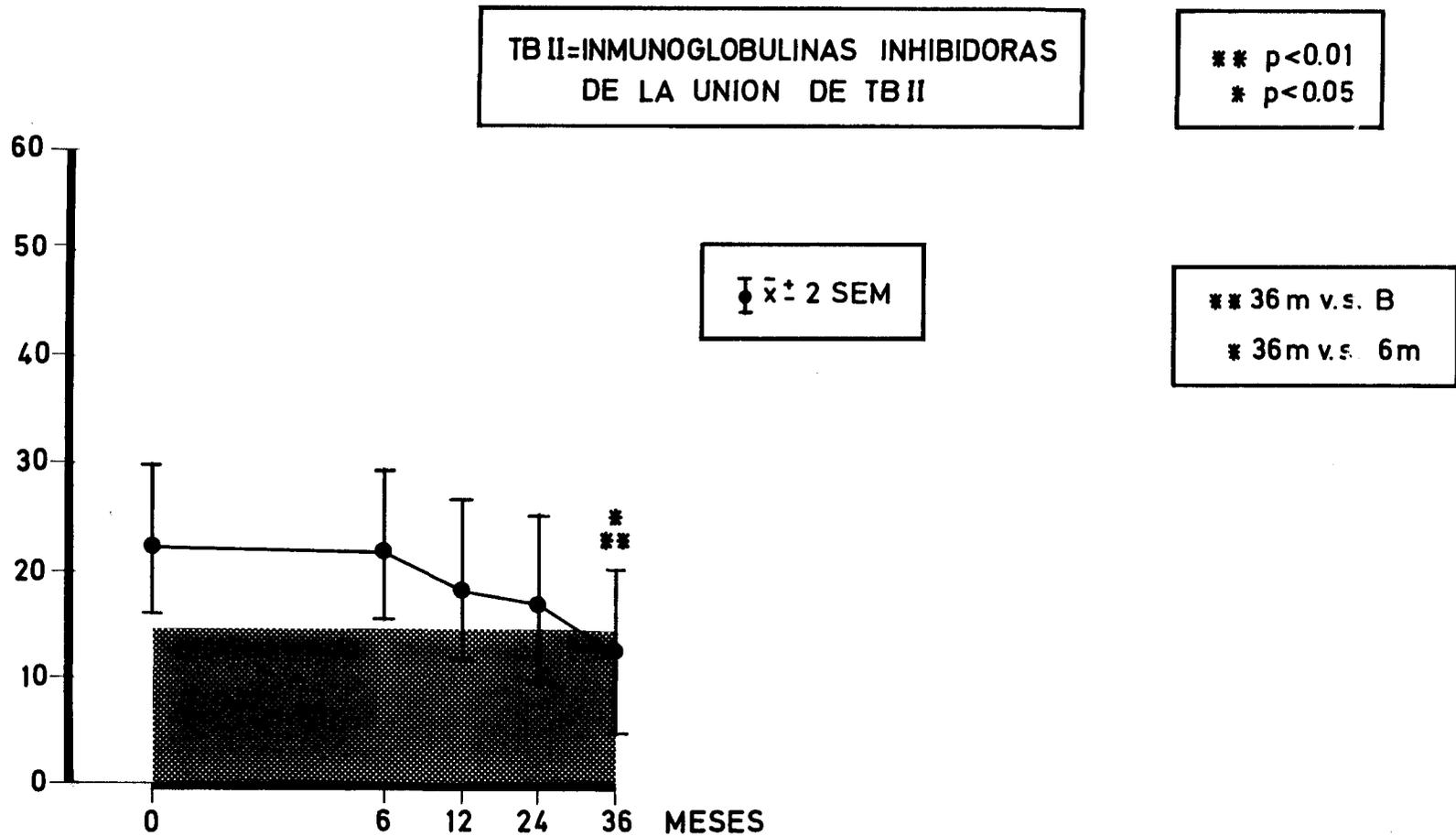


Fig. 7

IVb.-PACIENTES TRATADOS CON I131 (Grupo III).-

1.- Dosis de I131 y ATS:

A todos los pacientes que componen este grupo, se les administró una dosis de I131 variable en función del grado de bocio. A las 48-72 horas de la administración del radioyodo todos los pacientes iniciaron tratamiento con CM (30-45 mgr/día).

A los 6 meses, 18 pacientes (81,8%) están con dosis de mantenimiento (10-15%), a los 12 meses 12 pacientes (46,1%), continúan con dosis de mantenimiento de CM y 10 están sin tratamiento (38,46%).

A los 2 años, 21 pacientes (84%) están sin tratamiento y al finalizar los 36 meses el 90,4% (n=19).

2.- Función tiroidea.-

T4 Total (TT4)(mcg%):

Los niveles inicialmente elevados de TT4 (21,3±5,3), sufren un significativo descenso ($p < 0.0000$) a los 3 meses de la administración del radioyodo hasta rangos eutiroideos (9,8±4,4), que se mantiene a los 6 meses (9,4±3,7), 12 meses (11,1±3,7), 24 meses (11,3±5,0) y 36 meses (9,1±4,0), con alta significación

estadística con respecto a niveles basales ($p < 0.0000$).

A los 12 y 24 meses se observa un incremento de los valores de TT4 no significativo con respecto a niveles basales ni con el resto de los meses. Fig 8.

Cuando comparamos desde el punto de vista estadístico los valores de TT4 con el grupo control, solamente encontramos diferencia significativa con los valores pretratamiento ($p < 0.0000$).

T4 Libre (FT4) (ng%):

Existe diferencia estadística ($p < 0.0000$) al comparar los valores de FT4 antes de la administración del radioyodo con el grupo control.

Los niveles de FT4 pretratamiento ($3,8 \pm 1,8$), sufren un descenso significativo estadísticamente ($p < 0.0000$) a los 3 meses ($1,2 \pm 0,6$), 6 meses ($1,2 \pm 0,7$), 12 meses ($1,4 \pm 0,6$), 24 meses ($1,5 \pm 0,8$) y 36 meses postradioterapia ($1,3 \pm 0,8$).

A los 2 años observamos un incremento no significativo frente a valores basales ni al resto de los meses, aunque sí lo es con respecto al grupo control ($p < 0.05$). Fig 9.

T3 Total (TT3) (ng/ml):

Al igual que la T4, los niveles basales elevados de TT3

(4,3±1,1) desciende significativamente ($p < 0.0000$) hasta rangos eutiroides a los 3 meses de la administración de una dosis de I131 (1,6±0,7). Esta alta significancia estadística se mantiene a los 6 meses (1,7±0,7), 12 meses (1,7±0,6), 24 meses (1,9±0,9) y 36 meses de seguimiento (1,6±0,7). Fig 10.

Al comparar estadísticamente los valores de TT3 de este grupo con el grupo control, hallamos una alta significancia estadística pretratamiento ($p < 0.0000$) y a los 12 y 24 meses ($p < 0.05$).

NIVELES DE TT_4 EN PACIENTES CON E.G.

TRATADOS CON I_{131}

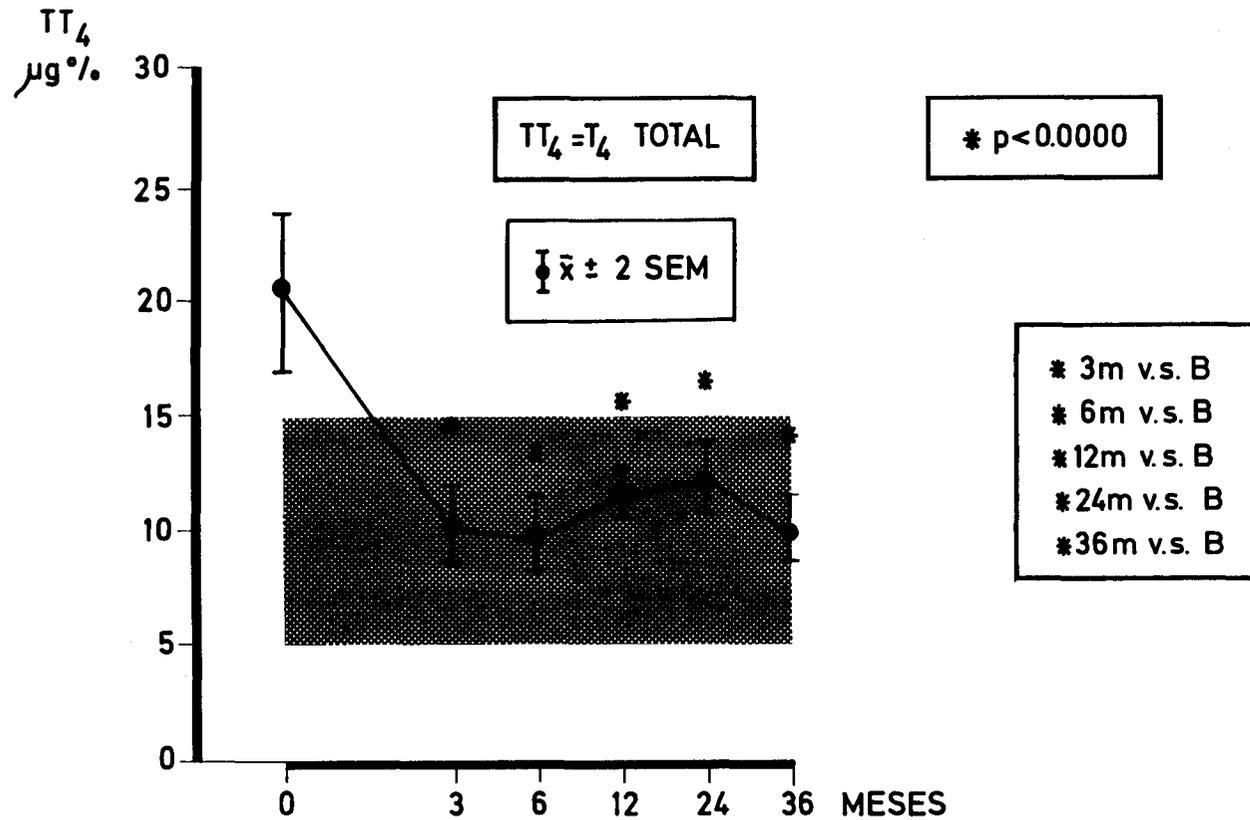


Fig. 8

NIVELES DE FT₄ EN PACIENTES CON E.G.

TRATADOS CON I₁₃₁

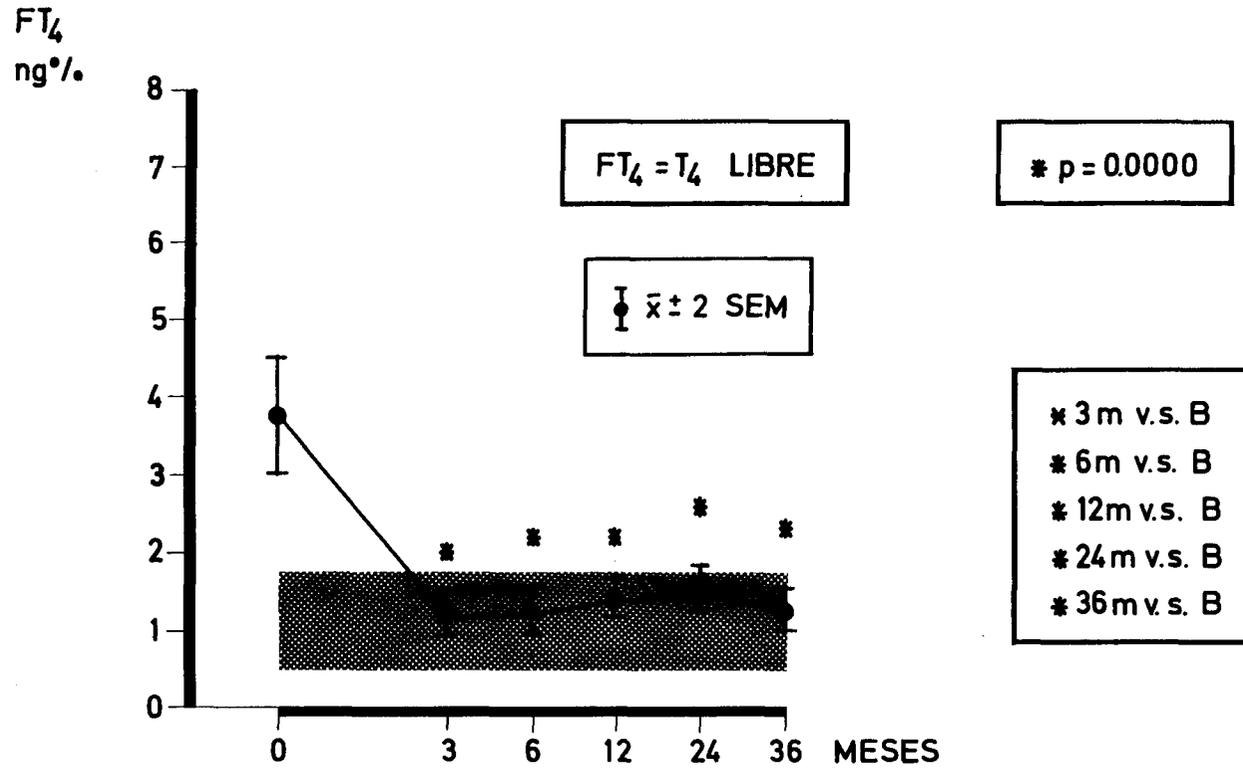


Fig. 9

NIVELES DE TT_3 EN PACIENTES CON E.G.

TRATADOS CON I_{131}

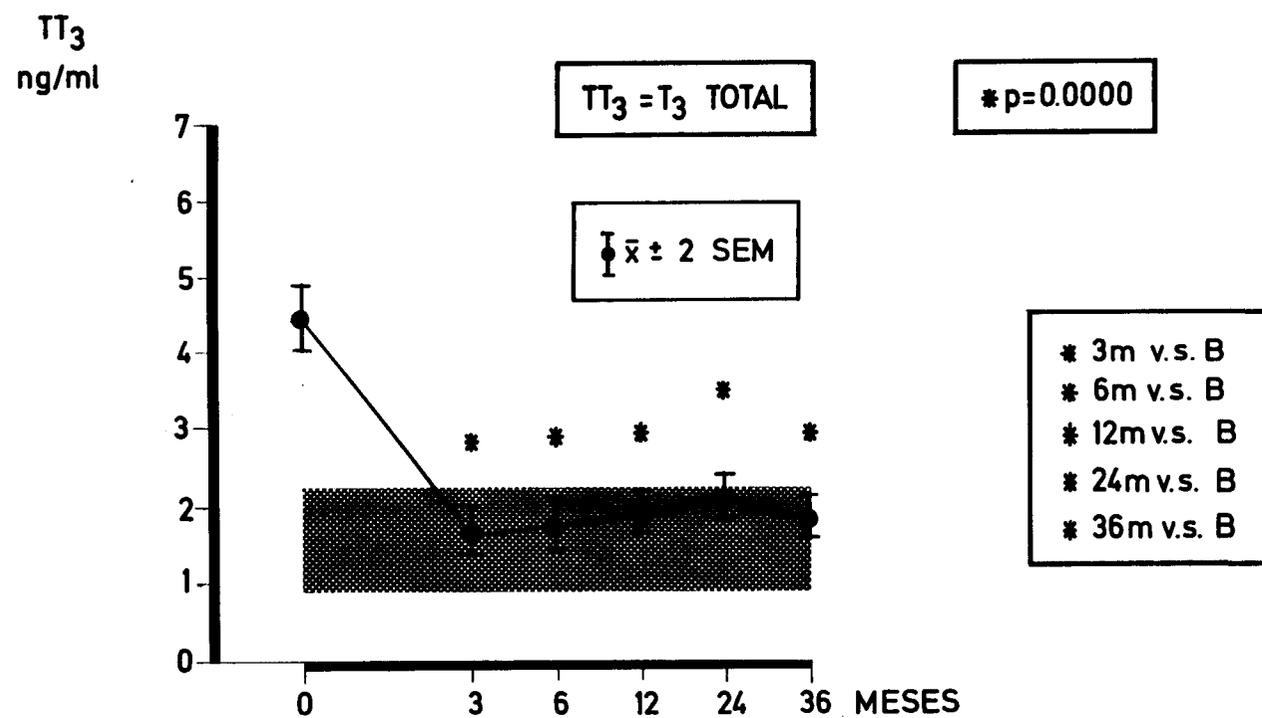


Fig. 10

3.- Tiroglobulina (Tg) (ng/ml):

Pretratamiento, los niveles de Tg se encuentran elevados (176,5±211,3), con diferencia altamente significativa frente al grupo control (p<0.0000), sufriendo un incremento no significativo a los 3 meses (305,4±337,4) y a los 24 meses de la administración del radioyodo (262,2±336,1).

A los 3 años, existe un descenso significativo de Tg (140,8±273,9) cuando se comparan los resultados con los obtenidos a los 3 meses (p<0.01) y a los 24 meses (p<0.05), pero no con niveles basales. Fig 11.

Existe diferencia estadísticamente significativa al comparar los valores de Tg tras la administración de radioyodo frente al grupo control en todos los meses de seguimiento.

4.- Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH (TBII) (%):

Previamente a la administración del radioyodo, 14 pacientes de los que componen este grupo son TBII positivos (46,6%).

Los niveles de TBII inicialmente elevados (16,2±12,8), sufren un ascenso no significativo a los 3 meses (23,6±15,4) y 6 meses (22,9±15,7). A partir de este momento se observa una tendencia al descenso, no significativo a los 12 meses (17,1±14,1).

A los 24 meses, existe una caída de los niveles de TBII hasta

su negativización (10,9±11,7), con significancia estadística frente a valores basales (p<0.005), a los 3 meses (p<0.001) y 6 meses (p<0.01).

A los 24 y 36 meses no hallamos diferencia significativa frente al grupo control.

Ocho pacientes TBII negativos pretratamiento, se positivizan a los 3 meses de la administración del radioyodo.

Al finalizar el tercer año persiste la negativización de TBII (8,7±10,7), significativa frente a la basal, 3, 6, 12 y 24 meses (p<0.01 y p<0.001). Fig 12.

5.- Tasas de reactivación:

A los 12 meses de seguimiento, encontramos un 15,3% de reactivaciones, ocurriendo la reactivación inmediatamente a la supresión del tratamiento.

Al finalizar el segundo año, la tasa de reactivaciones es del 16% y a los 36 meses se reactivan el 4,7% de los pacientes. Fig

Hipotiroidismo post-I131 aparece en un paciente (4,7%) en el tercer año de seguimiento.

NIVELES DE Tg EN PACIENTES CON E.G.

TRATADOS CON I131

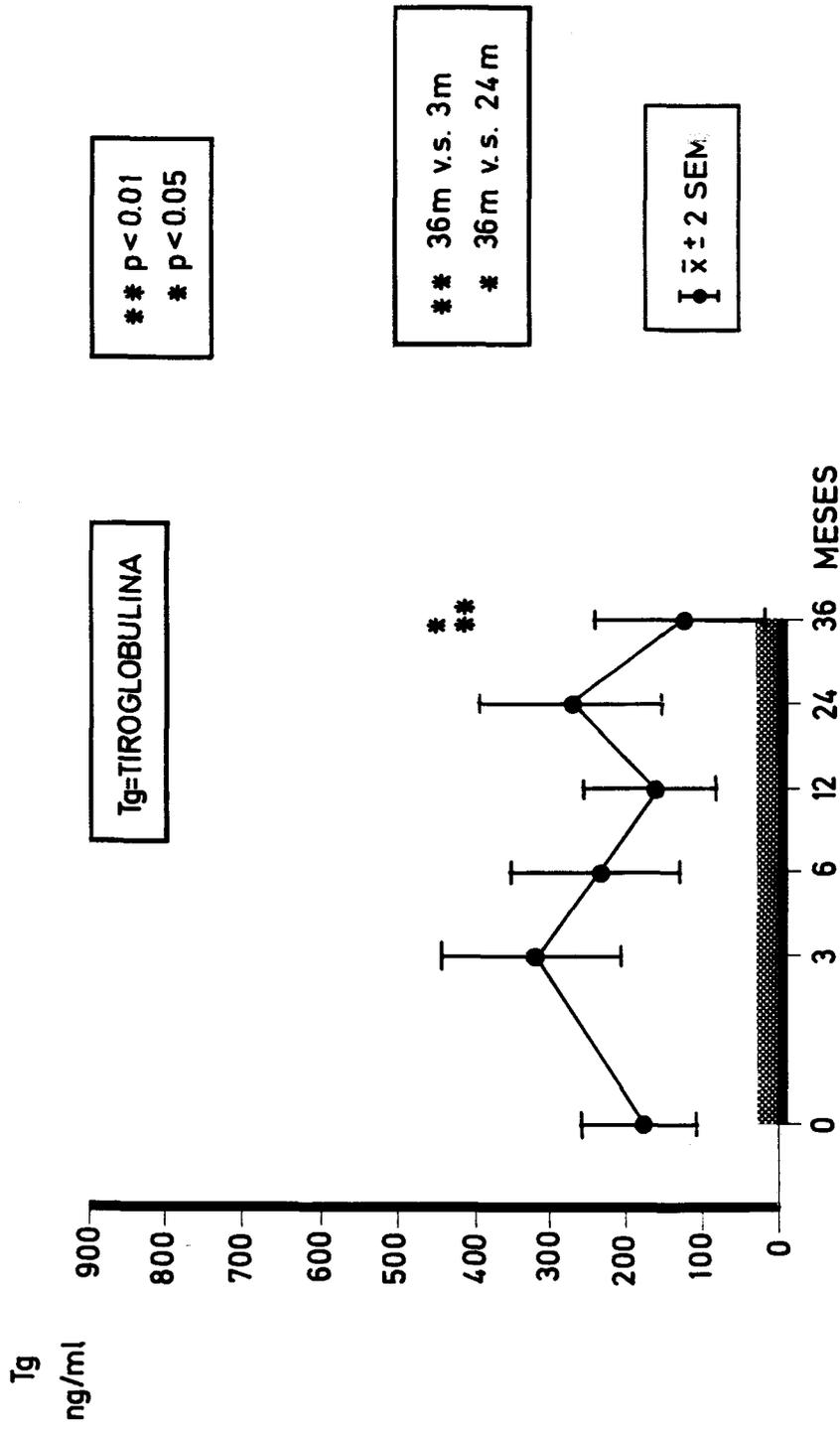


Fig. 11

NIVELES DE TBII EN PACIENTES CON E.G.

TRATADOS CON I₁₃₁

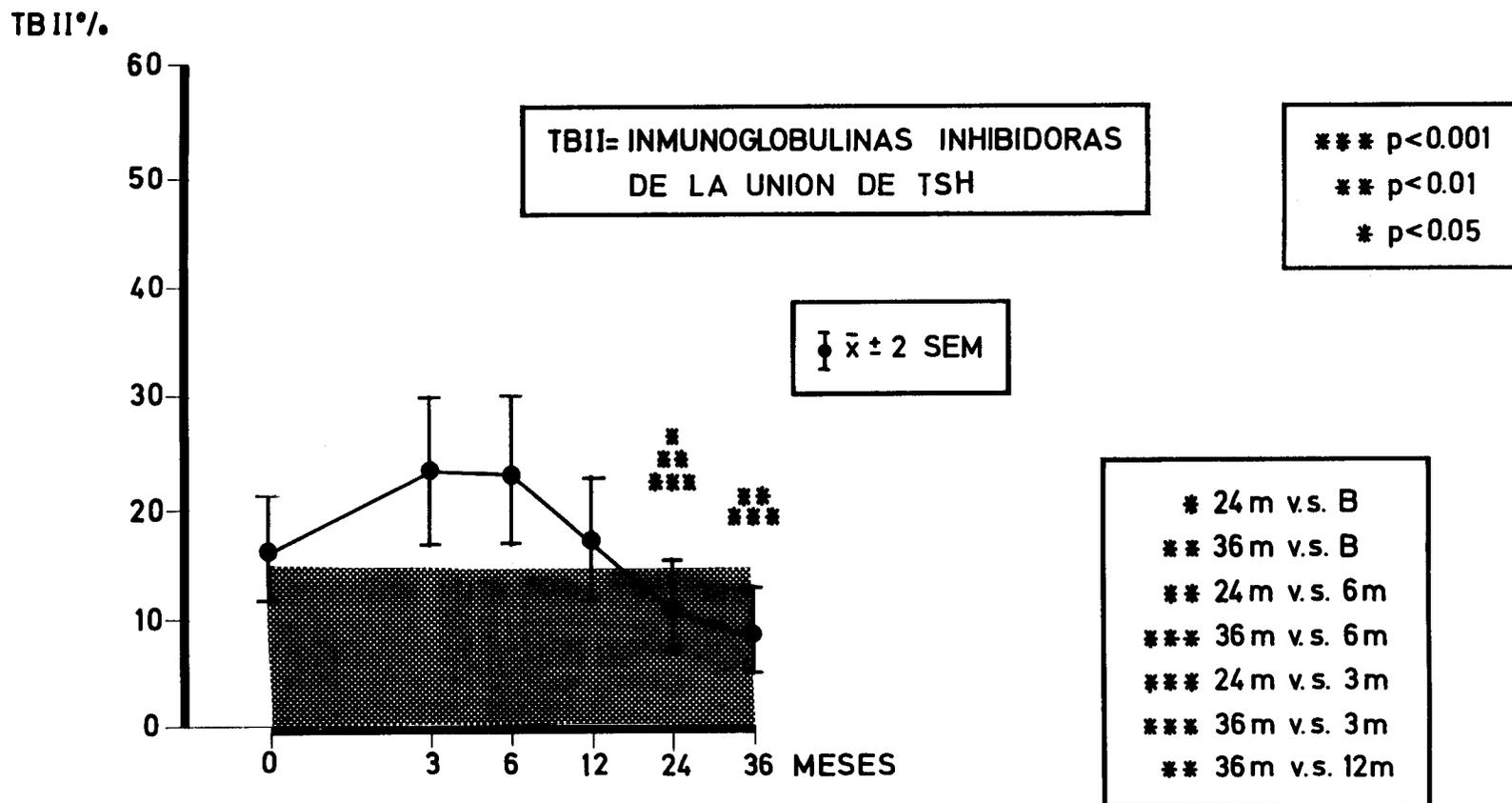


Fig. 12

IVc.-PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA TIROIDEA (Grupo IV).-

1.- Dosis de ATS:

Precirugía, todos los pacientes recibieron 45 mgr/día de CM y propanolol (60-120 mgr/día), hasta obtener el eutiroidismo.

2.- Función tiroidea:

TT4 Total (TT4)(mcg%):

Los niveles elevados de TT4 precirugía (21,1±2,0), desciende a rangos eutiroides al mes de la tiroidectomía (9,4±2,7), teniendo la diferencia una alta significancia estadística (p<0.0000).

A los 6 meses de la tiroidectomía, se produce un ascenso (11,7±3,6) no significativo frente a valores precirugía ni frente al resto de los meses, manteniéndose la disminución significativa con respecto a niveles basales (p<0.0001). A los 3 meses (10,8±1,3), 12 meses (11,2±3,8) y 24 meses (10,8±3,2) se mantiene el descenso significativo (p<0.0001) de la TT4 frente a valores precirugía. Fig 13.

Frente al grupo control, encontramos diferencia estadísticamente significativa en los niveles de TT4 precirugía (p<0.0000), a los 3 meses (p<0.05) y a los 6 meses de la tiroidectomía (p<0.05).

T4 Libre (FT4) (ng%):

Los niveles basales de FT4 ($4,9 \pm 1,2$), sufren un descenso estadísticamente significativo ($p < 0.0000$) al mes ($1,3 \pm 0,4$) y a los 3 meses del tratamiento quirúrgico ($1,3 \pm 0,2$).

A los 6 meses, se observa un ascenso ($1,8 \pm 1,1$) no significativo frente a valores basales ni al resto de los meses, aunque se mantiene el descenso estadístico con respecto a niveles precirugía ($p < 0.0001$). A los 12 meses ($1,6 \pm 1,1$) existe un descenso significativo frente a la basal ($p < 0.0005$), pero no frente al sexto mes. A los 24 meses se mantiene la diferencia estadística ($p < 0.0001$) con la FT4 pretratamiento ($1,6 \pm 0,8$). Fig 14.

Existe diferencia significativa al comparar los niveles de FT4 precirugía ($p < 0.0000$) y un mes ($p < 0.05$), 6 meses ($p < 0.05$) y 24 meses posttiroidectomía ($p < 0.05$) con el grupo control.

T3 Total (TT3) (ng/ml):

Obtenemos una alta significancia estadística ($p < 0.0000$) si comparáramos los valores de TT3 previos a la tiroidectomía con el grupo control.

La TT3 precirugía ($3,9 \pm 0,9$), disminuye a rangos eutiroides al mes del tratamiento quirúrgico ($1,4 \pm 0,4$) con alta significancia

estadística ($p < 0.0000$), disminución que se mantiene al tercer mes de seguimiento ($1,5 \pm 0,4$). A los 6 meses se observa un incremento ($1,9 \pm 0,7$) no significativo frente a la basal ni al resto de los meses, manteniéndose el descenso significativo frente a valores de TT3 precirugía ($p < 0.0001$).

A los 12 meses existe un descenso ($1,7 \pm 0,8$) no significativo con respecto al sexto mes, aunque sí frente a niveles basales ($p < 0.0001$). Al finalizar el segundo año se mantiene el descenso ($1,7 \pm 0,8$) significativo ($p < 0.0005$) con respecto a los valores de TT3 precirugía. Fig 15.

NIVELES DE TT₄ EN PACIENTES CON E.G. INTERVENIDOS

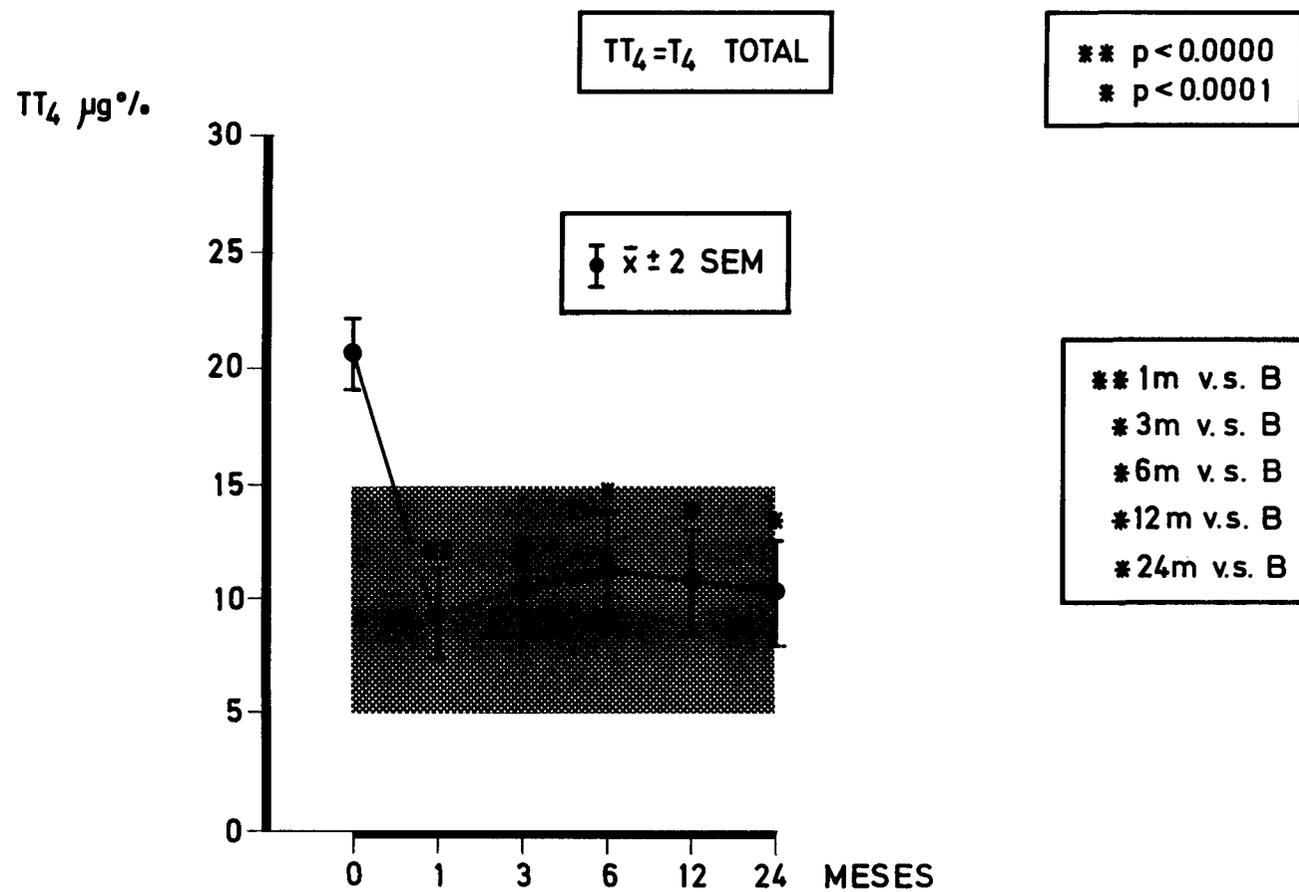


Fig. 13

NIVELES DE FT₄ EN PACIENTES CON E.G. INTERVENIDOS

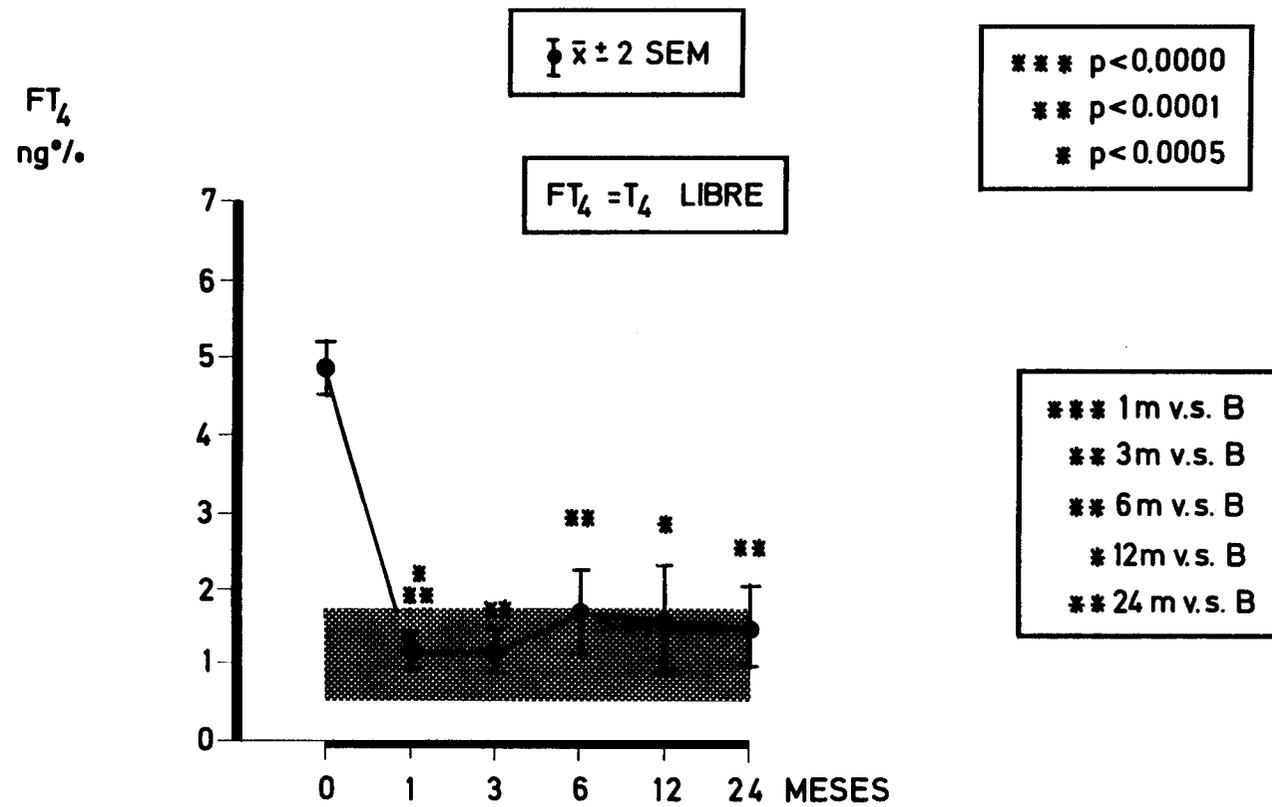


Fig. 14

NIVELES DE TT_3 EN PACIENTES CON E.G. INTERVENIDOS

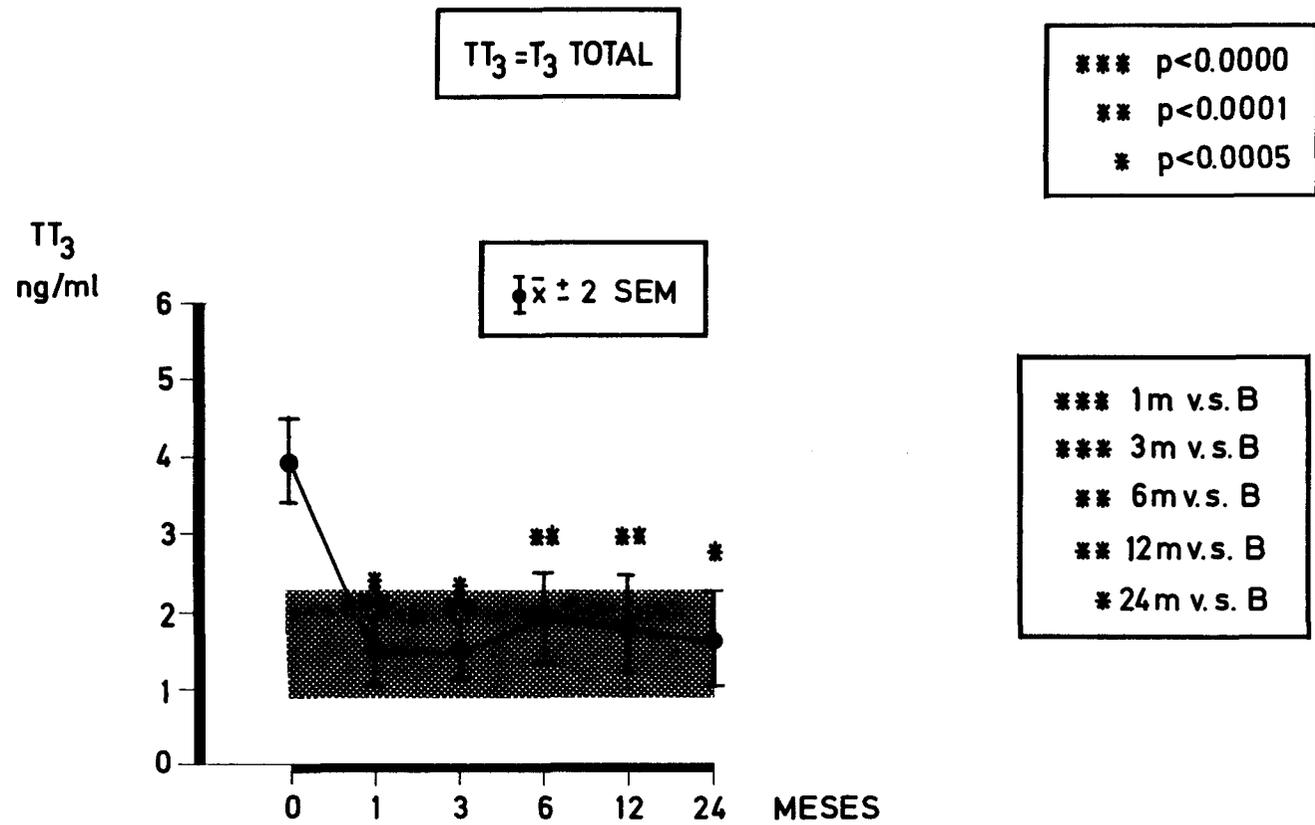


Fig. 15

3.- Tiroglobulina (Tg) (ng/ml):

Los valores precirugía de Tg se encuentran elevados (306,3±288,3), con significancia estadística frente al grupo control ($p < 0.01$), observándose al mes de la tiroidectomía un incremento (469,1±425,8) no significativo frente a niveles basales ni al resto de los meses.

A los 3 meses (345,9±389,5) y a los 6 meses (302,5±381,7), no existen diferencias significativas con respecto a la basal, pero sí con el grupo control ($p < 0.005$).

A los 12 meses (250,4±340,4) y 24 meses (190,8±276,5) observamos un descenso significativo frente al primer mes postcirugía ($p < 0.05$), pero no frente a valores pretratamiento, manteniéndose la diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control ($p < 0.005$). Fig 16.

4.- Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH (TBII) (%).-

Antes de la tiroidectomía 13 pacientes son TBII positivos (86.6%).

Los valores basales elevados de TBII (32,9±15,3), que muestran una alta significancia estadística si los comparamos con el grupo control ($p < 0.0000$), sufren un incremento (24,3±17,7) no significativo al mes de la cirugía, observándose a partir de

entonces una tendencia al descenso, que alcanza significancia estadística ($p < 0.05$) al sexto mes ($22,2 \pm 16,3$) frente al primer mes.

A los 12 meses ($20,9 \pm 16,4$), existe diferencia significativa ($p < 0.05$) frente a valores basales y 1 mes tras cirugía. Al finalizar el segundo año de seguimiento ($17,2 \pm 14,2$), observamos un descenso significativo ($p < 0.01$) con respecto al mes postcirugía, si bien los TBII no llegan a negativizarse, manteniéndose elevados frente al grupo control con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Fig 17.

5.- Tasas de reactivación:

A los 6 meses tras la tiroidectomía, 2 pacientes se reactivan (13,3%). A los 12 meses encontramos igualmente un 13,3% de reactivaciones y al 24 meses la tasa de reactivaciones disminuye al 6,6%.

Hipotiroidismo postcirugía aparece en 2 pacientes (13,3%) al mes de la cirugía, no apareciendo nuevos casos en los posteriores meses de seguimiento.

NIVELES DE Tg EN PACIENTES CON E.G. INTERVENIDOS

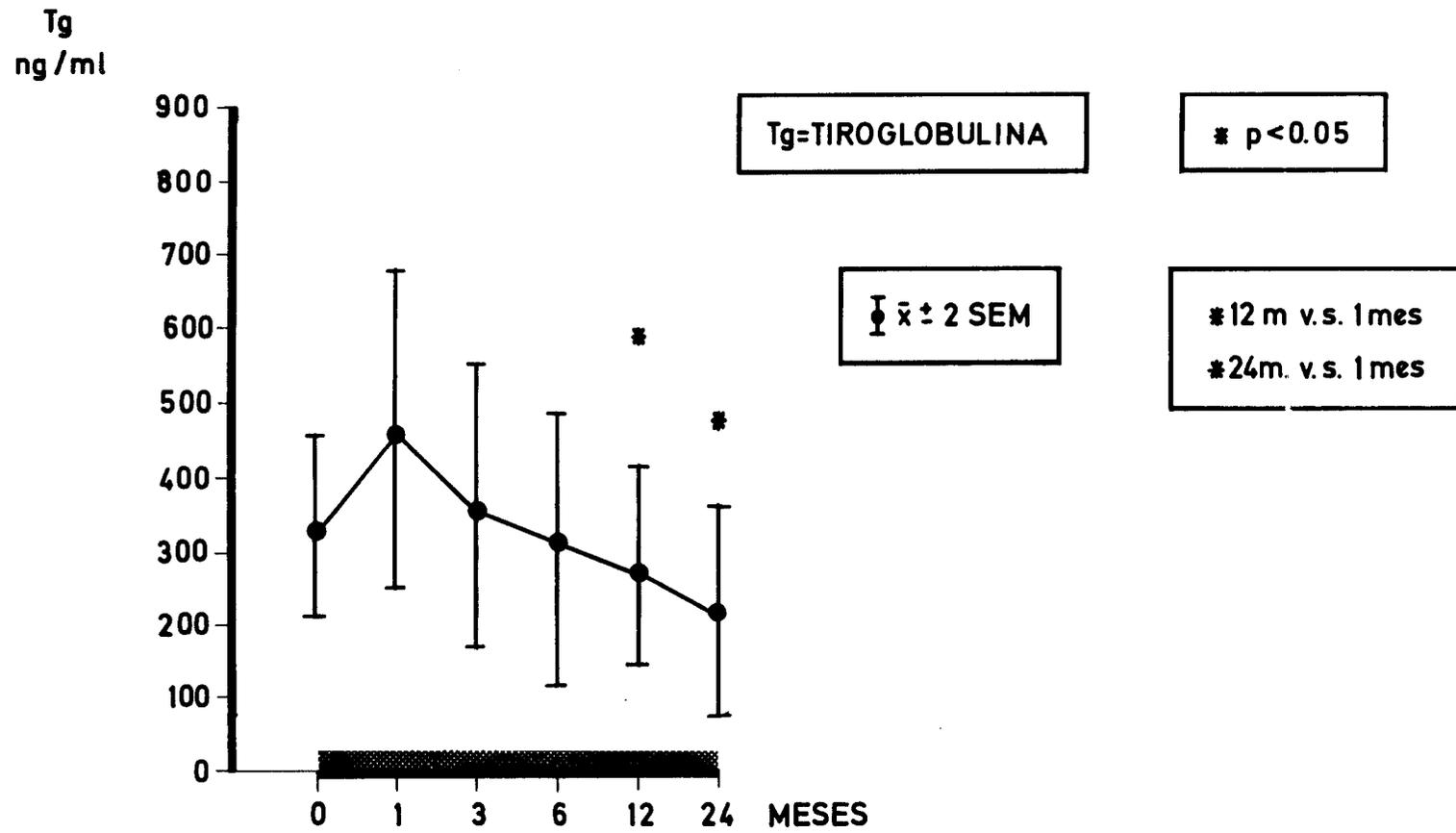


Fig. 16

NIVELES DE TBII EN PACIENTES CON E.G. INTERVENIDOS

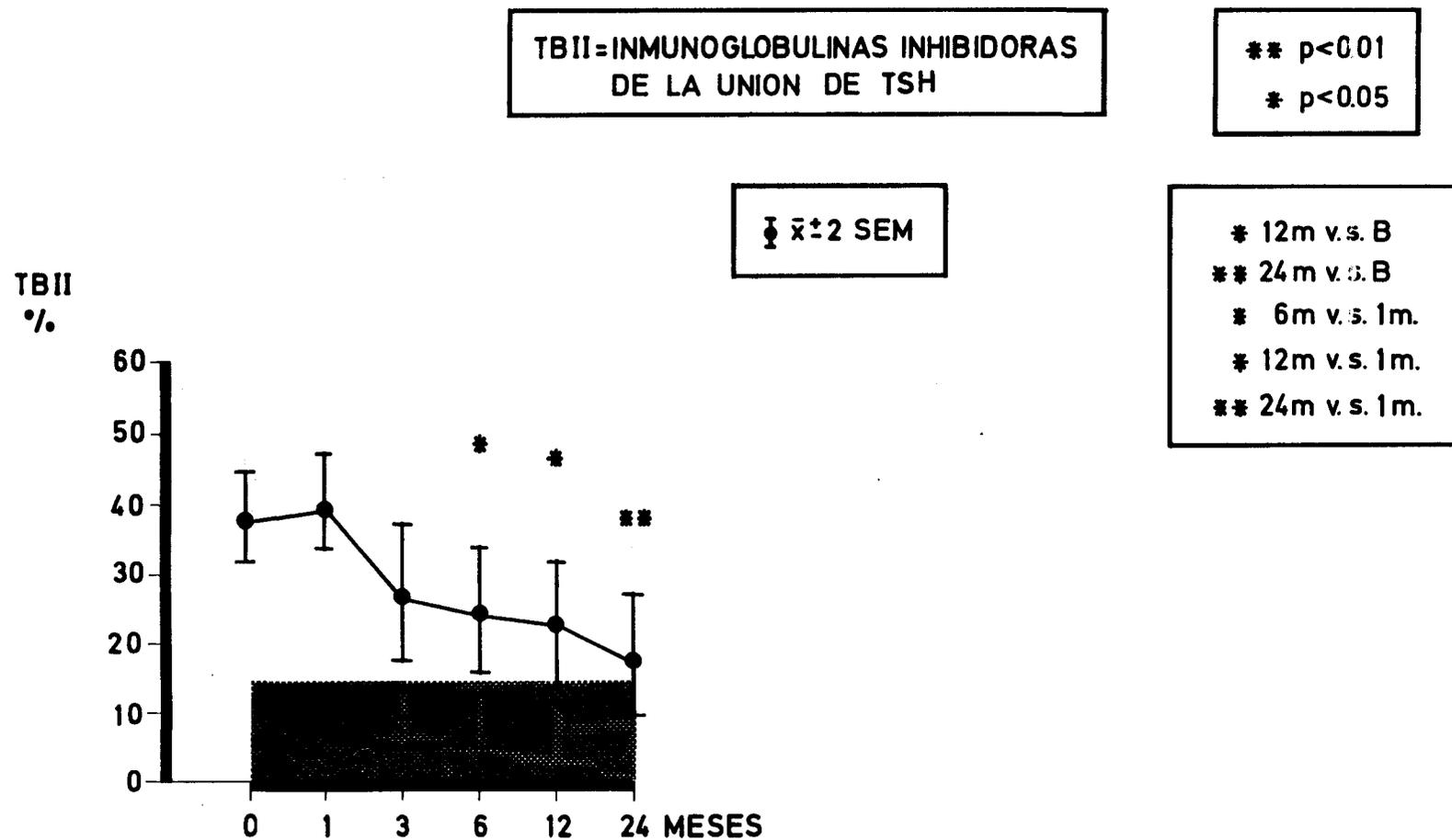


Fig. 17

IVb.-Comparación de cada variable entre cada una de las modalidades terapéuticas en los mismos tiempos de evolución.-

1.- T4 Total (TT4)(mcg%):

En estado basal, los niveles de TT4 en los grupos tratados con I131 ($21,3 \pm 5,3$) o cirugía ($21,1 \pm 2,0$) están más elevados que los tratados con ATS ($19,6 \pm 4,2$), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

En las tres modalidades terapéuticas, la TT4 se mantiene en rangos eutiroides a partir del sexto mes de seguimiento hasta finalizar el periodo de observación, sin diferencia significativa entre grupos. Sin embargo se observa un incremento a los 24 meses en el grupo tratado con ATS ($14,9 \pm 7,3$) no significativo frente al grupo tratado con I131 ($11,3 \pm 5,0$) o cirugía ($11,2 \pm 3,8$). Fig 18.

2.- T4 Libre (FT4)(ng%):

Los niveles más elevados de FT4 pretratamiento, corresponden al grupo tratado con cirugía ($4,9 \pm 1,2$), con diferencia estadística ($p < 0.05$) frente al tratado con I131 ($3,8 \pm 1,8$) o ATS ($3,7 \pm 1,1$). Al sexto mes existe diferencia significativa ($p < 0.01$) al comparar el grupo tratado con cirugía ($1,8 \pm 1,1$) frente al tratado con I131 ($1,2 \pm 0,7$).

A los 12 y 24 meses no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre grupos. A los 36 meses, los valores de FT4 están elevados significativamente ($p < 0.01$) en el grupo tratado con ATS ($2,3 \pm 2,0$) frente al tratado con I131 ($1,3 \pm 0,8$). Fig 19.

3.- T3 Total (TT3) (ng/ml):

Los niveles de TT3 pretratamiento se encuentran elevados sin diferencia estadística entre grupos. A los 6 y 12 meses, la TT3 se mantiene en rangos eutiroides en las tres modalidades terapéuticas sin diferencia estadísticamente significativa.

A los 3 años de seguimiento encontramos un descenso significativo ($p < 0.05$) en el grupo tratado con I131 ($1,6 \pm 0,7$) frente al de ATS ($2,5 \pm 1,4$). Fig 20.

4.- Tiroglobulina (Tg) (ng/ml):

Los niveles basales de Tg se encuentran elevados en los tres grupos de pacientes, sin diferencia significativa.

A los 6, 12, 24 y 36 meses, los valores de Tg tras los distintos tratamientos, continúan elevados sin diferencia estadística entre grupos. Fig 21.

5.- Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH (TBII) (%):

Los niveles basales mas elevados de TBII corresponden al grupo tratado con cirugía (32,9±15,3), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) frente al tratado con ATS (22,4±16,4) o I131 (16,2±12,8) ($p < 0.001$).

A los 6 y 12 meses los niveles de TBII tras los distintos tratamientos continúan elevados, si bien no hallamos significancia estadística entre grupos. A los 24 meses de seguimiento encontramos una negativización de TBII en el grupo tratado con I131 (10,9±11,7) frente a los tratados con ATS (16,4±14,6) o cirugía (17,2±14,2) con diferencia estadística ($p < 0.05$). A los 36 meses observamos una negativización de TBII en el grupo tratado con ATS (10,7±11,6) y I131 (8,7±10,7) sin diferencia significativa entre grupos. Fig 22.

EVOLUCION DE TT_4 EN PACIENTES CON ENF. DE GRAVES SOMETIDOS A

DISTINTOS TRATAMIENTOS

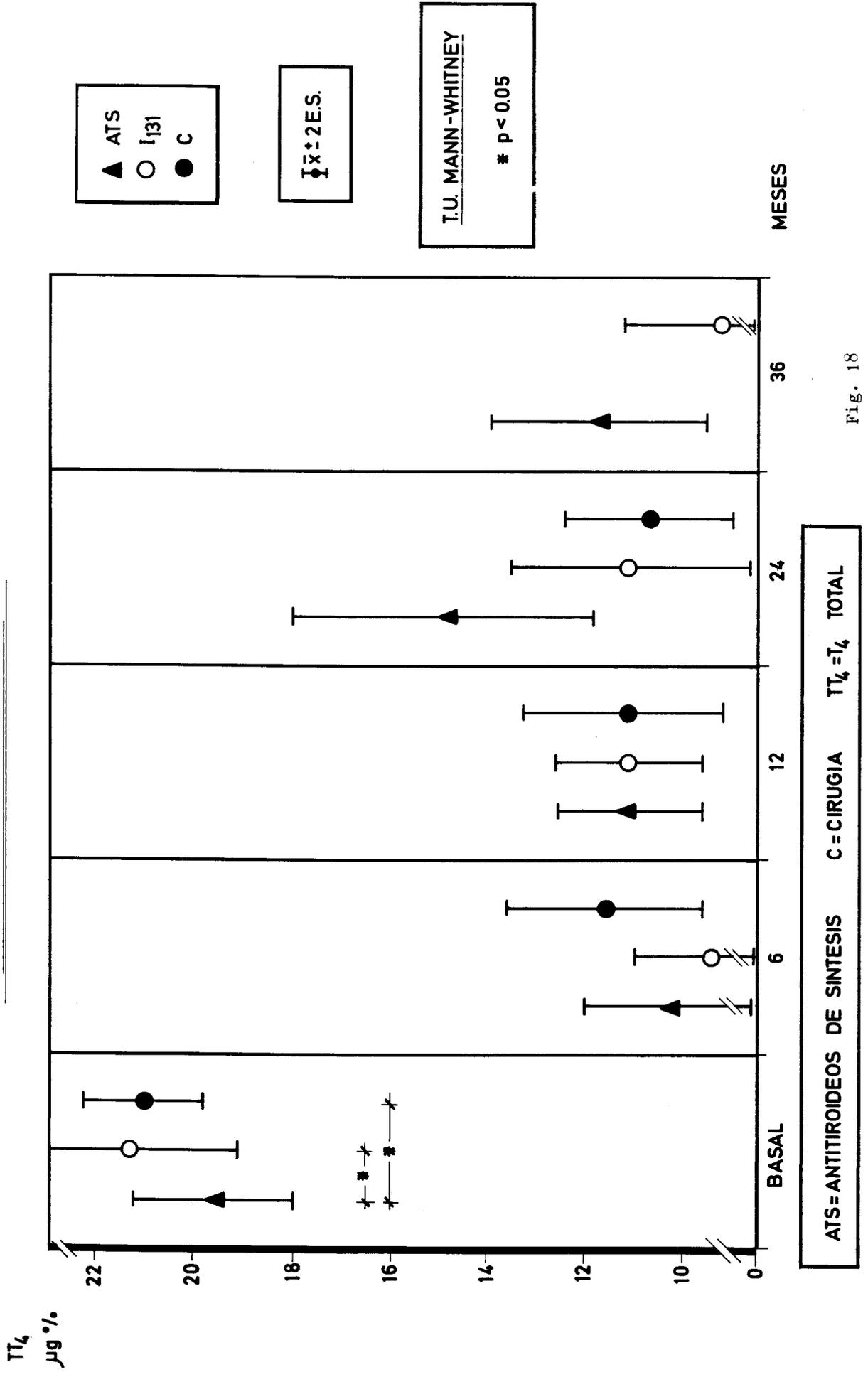
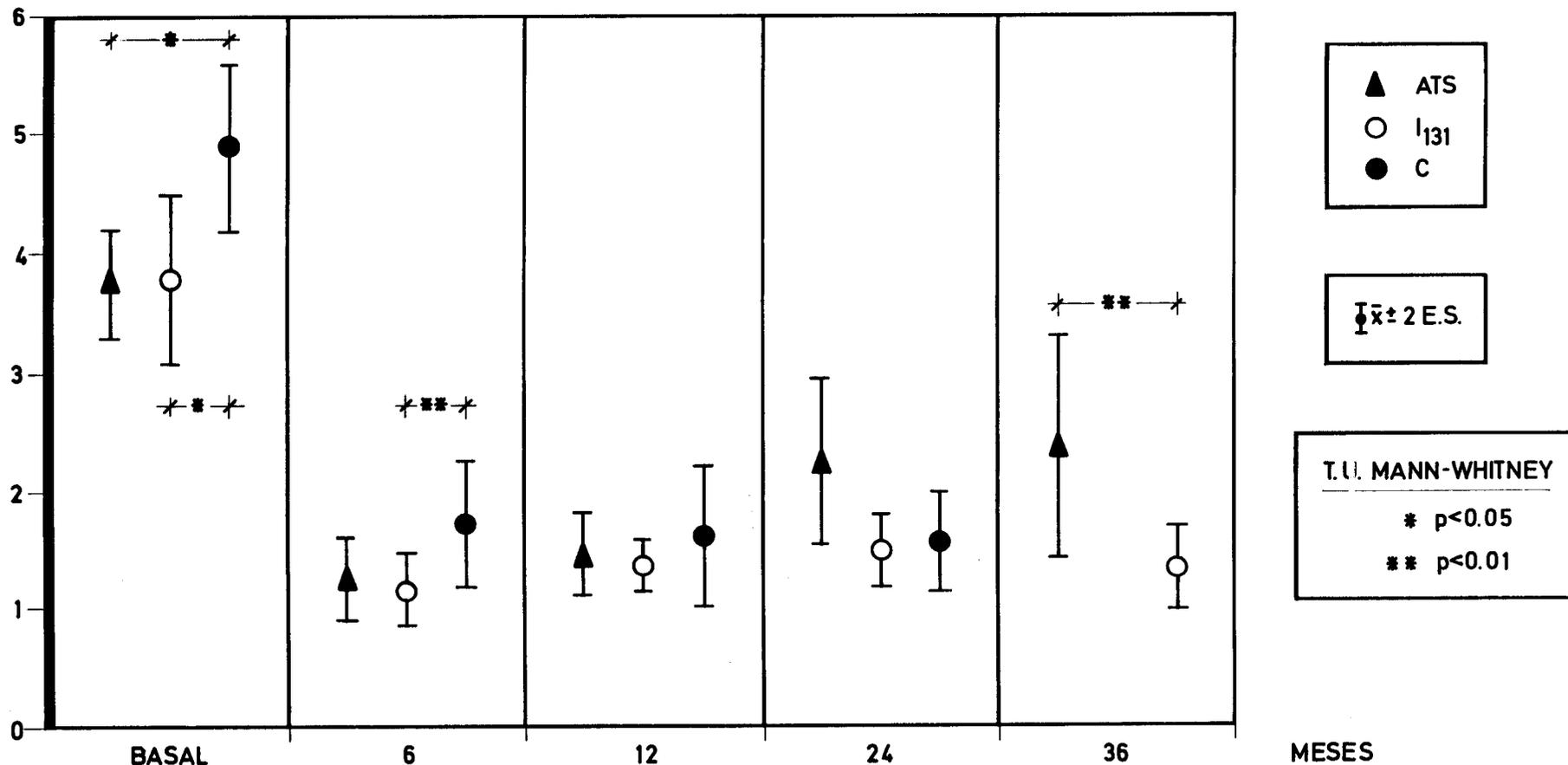


Fig. 18

EVOLUCION DE FT₄ EN PACIENTES CON ENF. DE GRAVES SOMETIDOS A DISTINTOS TRATAMIENTOS

FT₄
ng%.



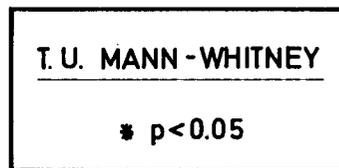
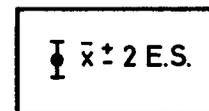
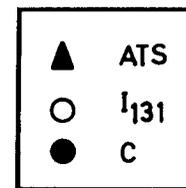
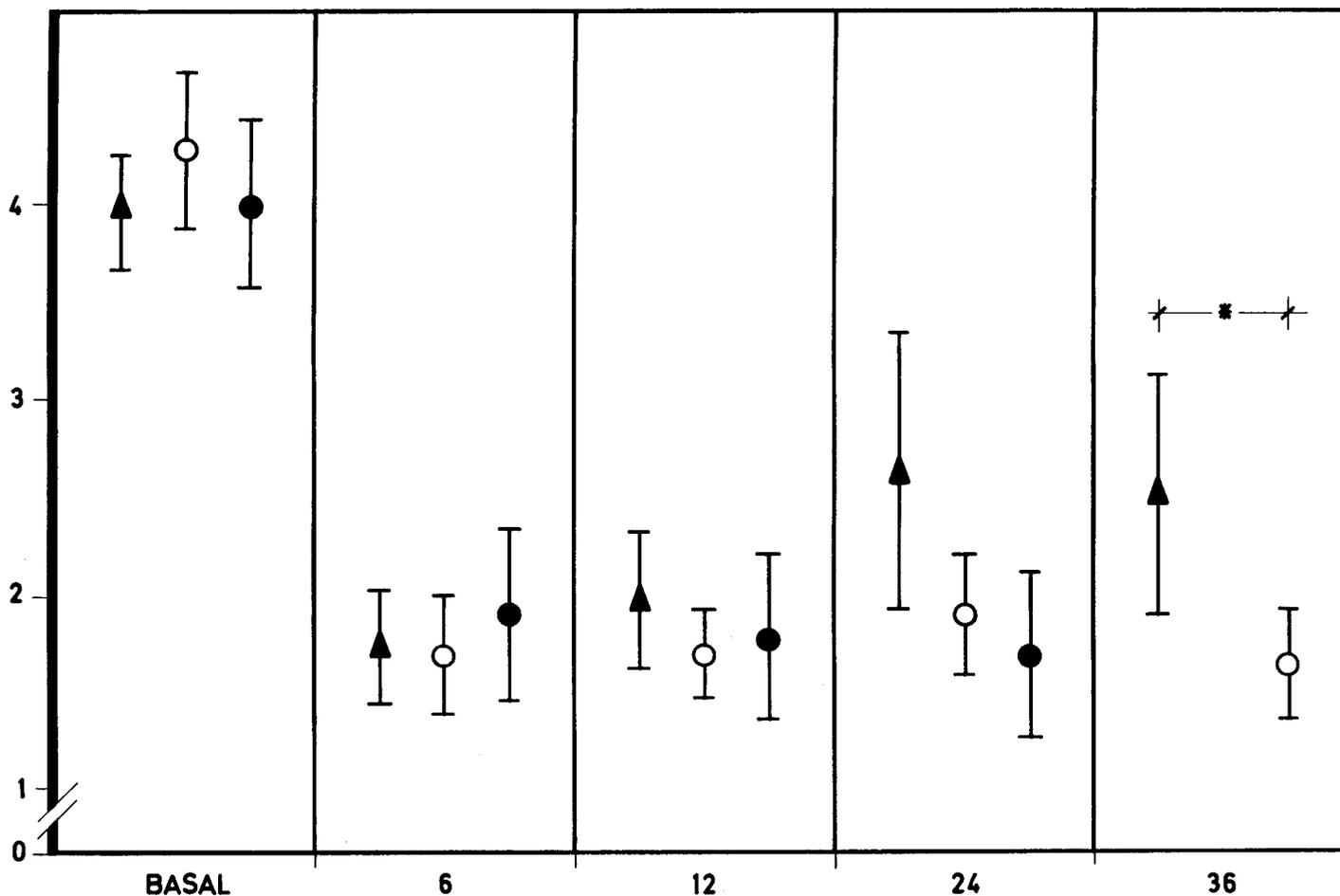
ATS=ANTITIROIDEOS DE SINTESIS C=CIRUGIA FT₄=T₄ LIBRE

Fig. 19

EVOLUCION DE TT_3 EN PACIENTES CON ENF. DE GRAVES SOMETIDOS A

DISTINTOS TRATAMIENTOS

TT_3
ng/ml



ATS = ANTITIROIDEOS DE SINTESIS C = CIRUGIA $TT_3 = T_3$ TOTAL

Fig. 20

EVOLUCION DE Tg EN PACIENTES CON ENF. DE GRAVES SOMETIDOS A

DISTINTOS TRATAMIENTOS

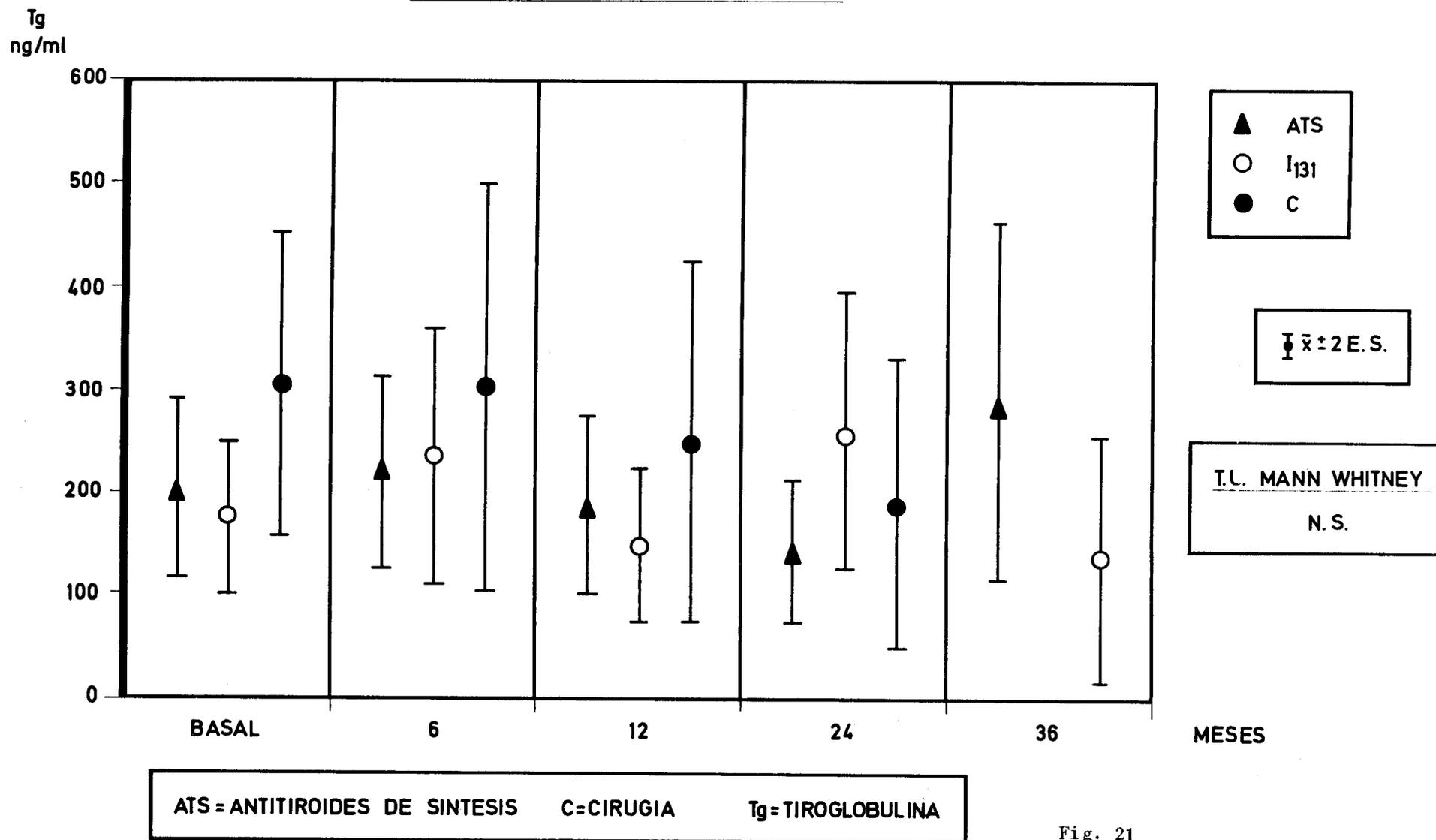


Fig. 21

EVOLUCION DE TBII EN PACIENTES CON ENF. DE GRAVES SOMETIDOS A

DISTINTOS TRATAMIENTOS

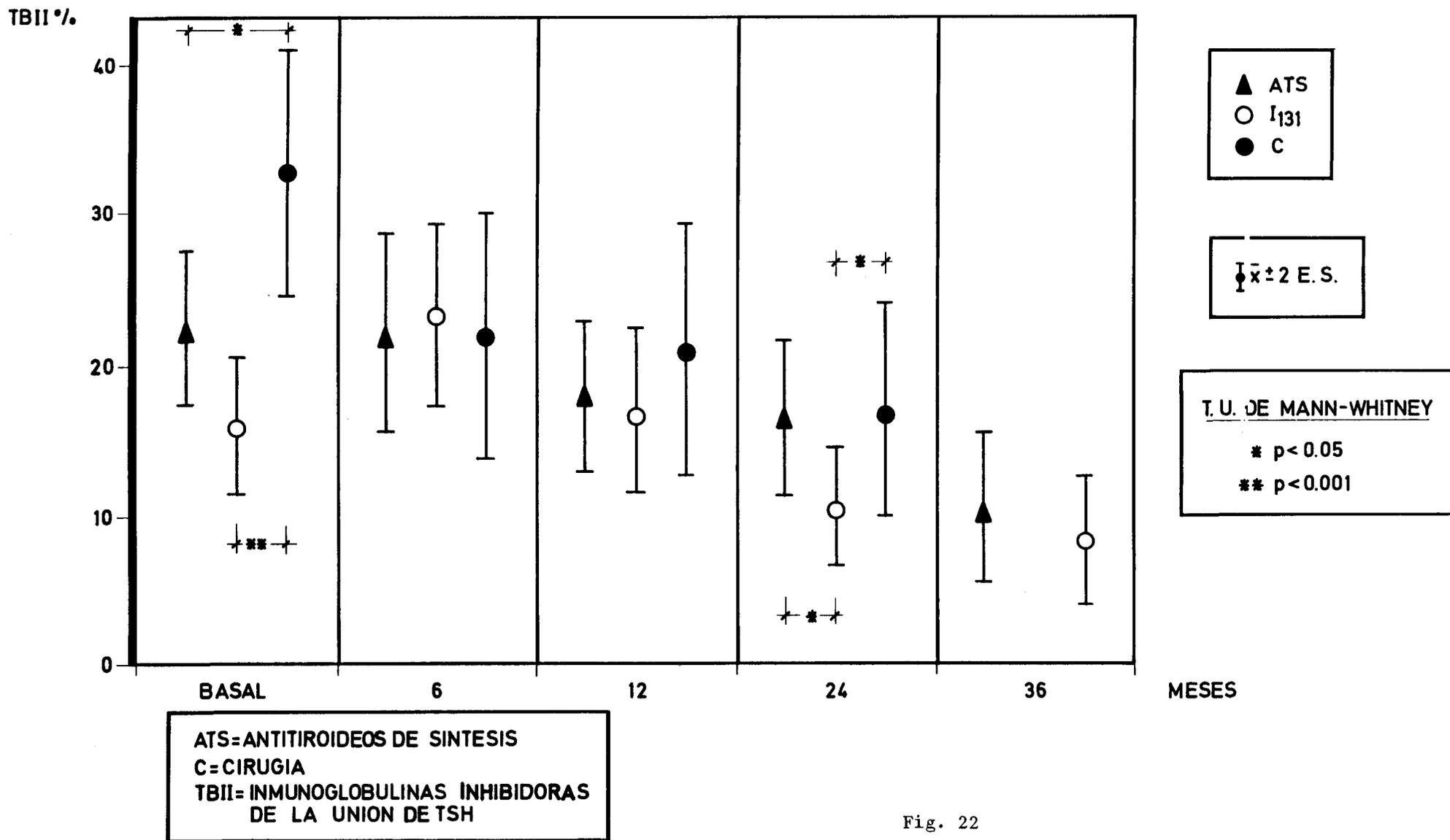


Fig. 22

IVe.-PACIENTES REMITIDOS SIN TRATAMIENTO. -

Comparamos los parametros de función tiroidea (TT4, FT4, TT3), TSH basal y tras TRH, Tg, TBII y Tipaje HLA en pacientes remitidos sin tratamiento, con y sin reactivaciones durante la evolución de su enfermedad (Grupos V y VI).

1.- Función tiroidea:

T4 Total (TT4)(mcg%):

Al comparar los niveles de TT4 en el grupo de pacientes remitidos con reactivaciones previas (9,5±1,2) y sin reactivaciones (10,1±1,35), no obtenemos diferencia estadísticamente significativa. Fig 23.

No encontramos diferencia significativa al comparar los valores de TT4 de los grupos V y VI frente al grupo control.

T4 Libre (FT4)(ng%):

El grupo V presenta una FT4 de 1,2±0,2 ng%, sin diferencia estadística frente al grupo VI (1,3±0,2). Fig 24.

Encontramos diferencia, aunque con baja significancia estadística ($p < 0.05$), al comparar los valores de FT4 del grupos VI con el grupo control.

T3 Total (TT3)(ng/ml):

Los resultados de TT3 no difieren significativamente al

comparar los grupos V ($1,4 \pm 0,3$) y VI ($1,5 \pm 0,3$). Fig 25.

Al comparar desde el punto de vista estadístico los niveles de TT3 de los grupos V y VI frente al grupo control, no hallamos diferencia estadísticamente significativa.

2.- TSH basal (mcU/ml):

El valor de TSH basal no discrimina ambos grupos de pacientes, siendo el valor $\bar{X} \pm SD$ en el grupo V de $2,5 \pm 0,5$ y en el grupo VI de $2,7 \pm 1,1$ no mostrando diferencias estadísticamente significativas.

3.- Test TRH-TSH:

Al comparar los resultados del test TRH-TSH en el grupo de pacientes remitidos con reactivaciones ($0,3 \pm 0,4$) y sin reactivaciones ($0,4 \pm 0,5$), no hallamos significación estadística.

4.- Tiroglobulina (Tg) (ng/ml):

Encontramos valores elevados de Tg en el grupo de pacientes que había sufrido reactivaciones ($63,4 \pm 47,2$), al igual que en los pacientes que habían permanecido en remisión ($63,7 \pm 93,9$), sin diferencia estadística entre ambos. Fig 26.

Al comparar los niveles de Tg de ambos grupos de pacientes

remitidos frente al grupo control, encontramos que existe diferencia estadística ($p < 0.005$) con el grupo V.

5.- Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH (TBII) (%):

Los niveles de TBII sí difieren significativamente entre ambos grupos de pacientes. En el grupo V encontramos valores más elevados ($19,9 \pm 11,9$), frente al grupo VI ($10,7 \pm 10,7$), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,007$). Fig 27.

Hallamos diferencia significativa ($p < 0.005$) al comparar los valores de TBII del grupo control frente al grupo V.

6.- Tipaje HLA:

Al analizar los distintos haplotipos del sistema de histocompatibilidad, hallamos diferencia significativa para DR3 y DR4.

En la Fig 28, mostramos los resultados del haplotipo DR3 en los Grupos V y VI. Los pacientes que no habían sufrido reactivaciones durante la evolución de su enfermedad, resultaron negativos en el 100% de los casos para DR3. Por el contrario, los pacientes con reactivaciones (Grupo V), presentan un alto porcentaje de positividad para el haplotipo DR3 (78,95%), mostrando la diferencia significancia estadística (T de

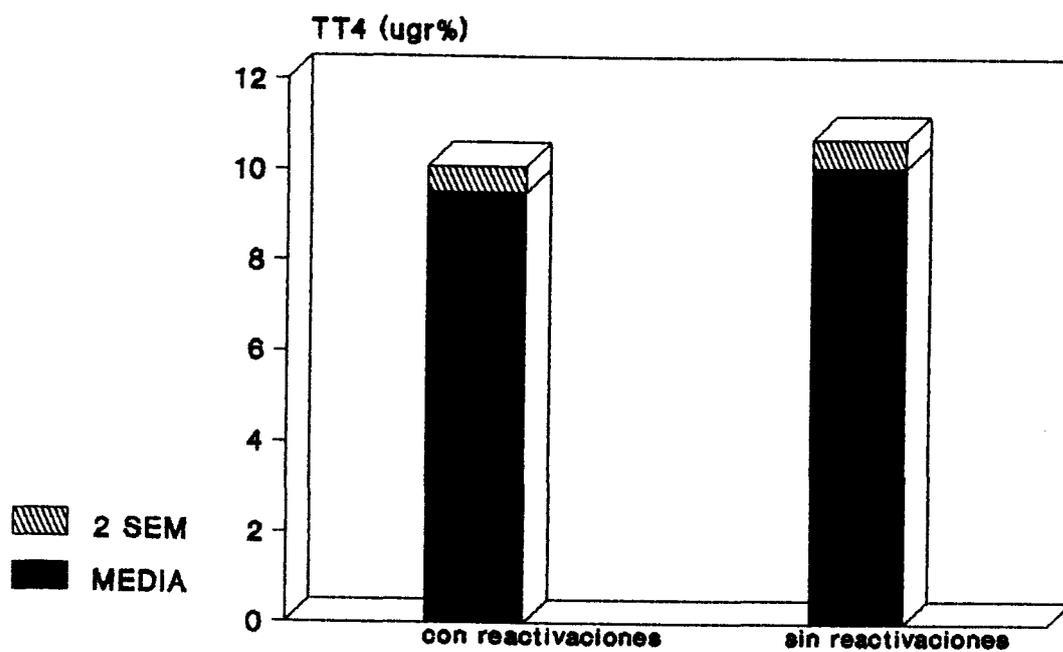
Fischer=0,05). Frente al grupo control existe diferencia significativa ($p < 0.0005$) en la frecuencia de presentación del haplotipo DR3 en el grupo V.

Se encuentra una asociación fuertemente significativa entre la positividad del antígeno DR3 y la aparición de reactivaciones.

Se puede estimar 141 veces (OR=141,22) (Intervalo de confianza=19,25-1036,26) más frecuente la reactivación en pacientes DR3 positivos que negativos.

Los resultados para el haplotipo DR4 se muestra en la Fig 29. Los pacientes del grupo V fueron en todos los casos DR4 negativos, mientras que un 20% de los pacientes del Grupo VI son positivos, siendo la diferencia estadísticamente significativa (T de Fischer=0,06).

**NIVELES DE TT4 EN PACIENTES CON EG
REMITIDOS CON Y SIN
REACTIVACIONES PREVIAS**



TEST U DE MANN-WHITNEY
n.s.

Fig. 23

**NIVELES DE FT4 EN PACIENTES CON EG
REMITIDOS CON Y SIN
REACTIVACIONES PREVIAS**

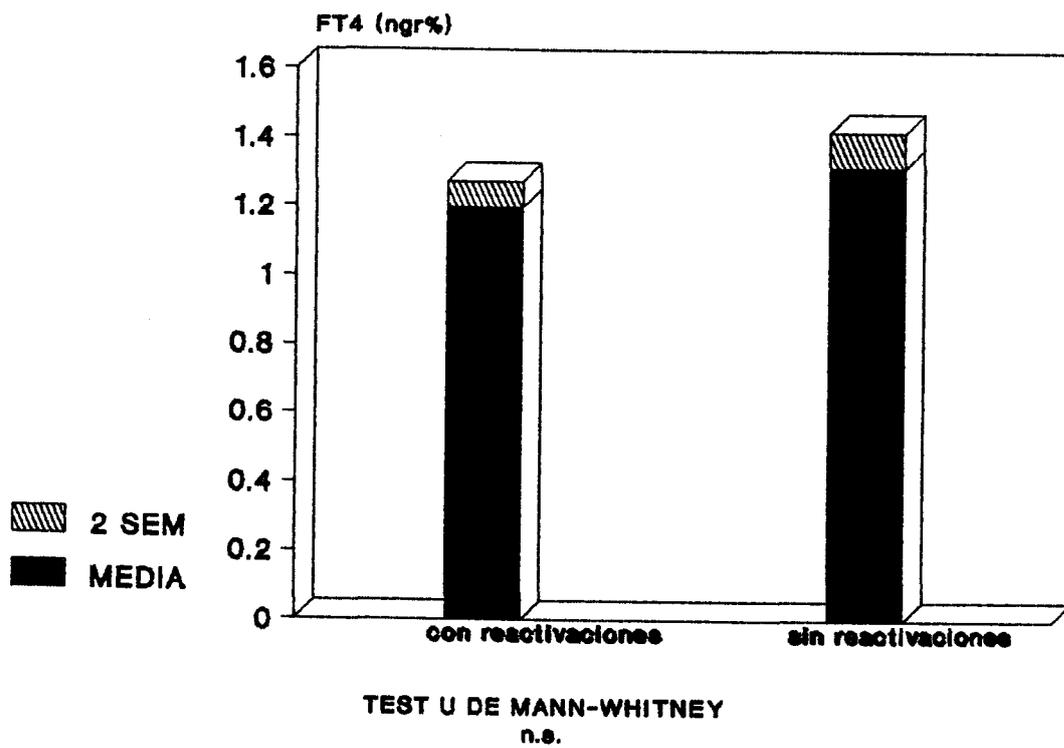
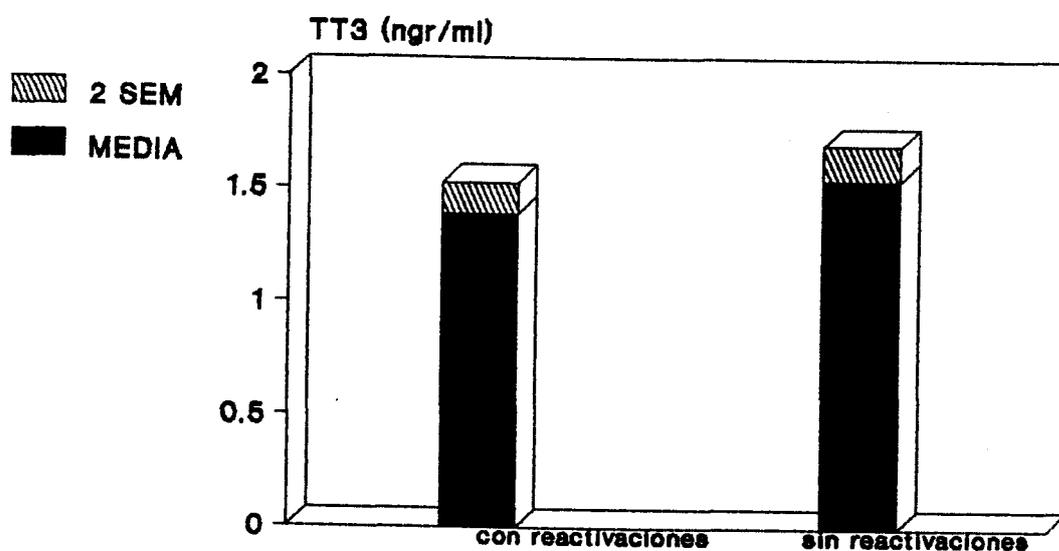


Fig. 24

NIVELES DE TT3 EN PACIENTES CON ENF. DE GRAVES REMITIDOS CON Y SIN REACTIVACIONES PREVIAS



TEST U DE MANN-WHITNEY
n.s.

Fig. 25

NIVELES DE Tg EN PACIENTES CON ENF. GRAVES REMITIDOS CON Y SIN REACTIVACIONES PREVIAS

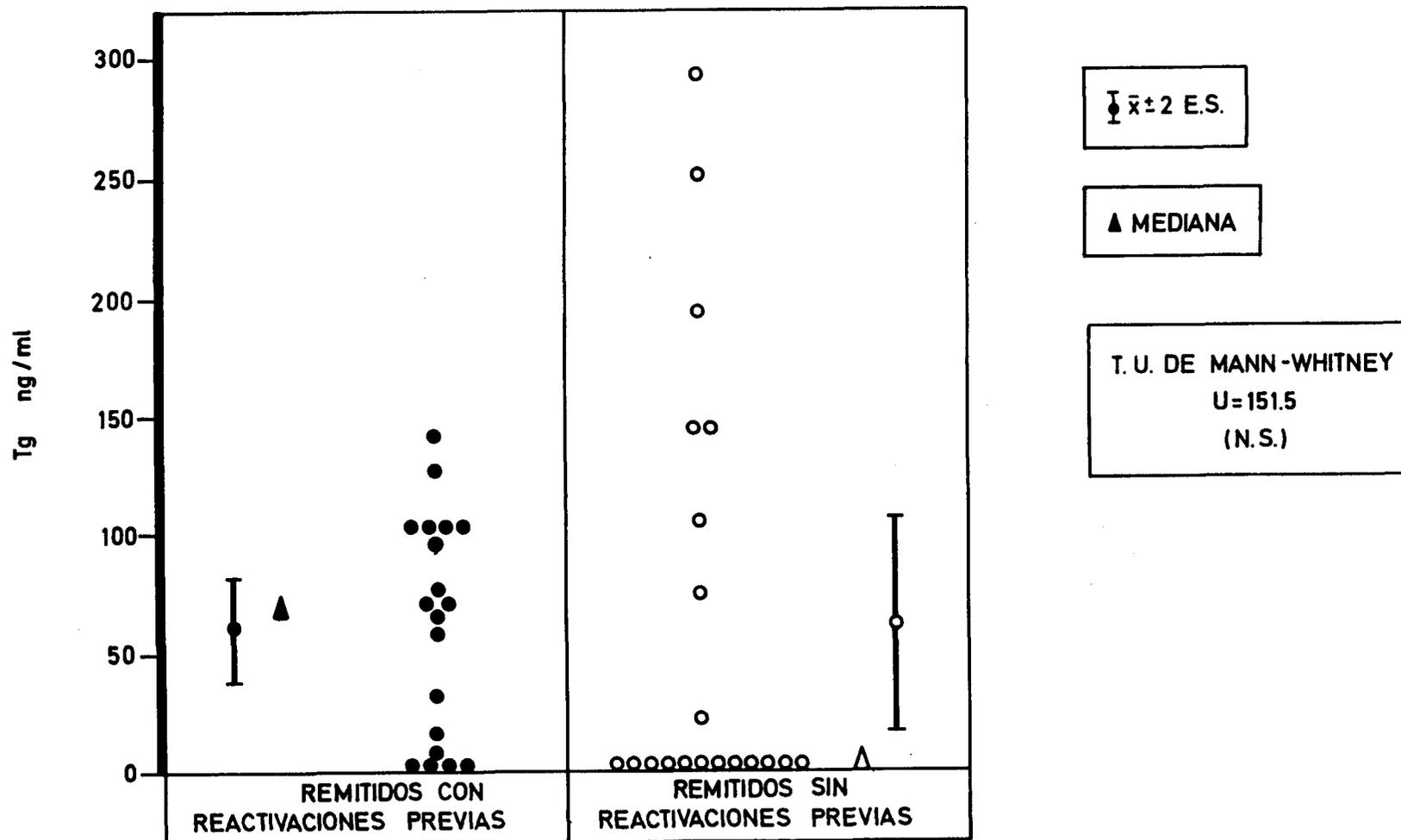
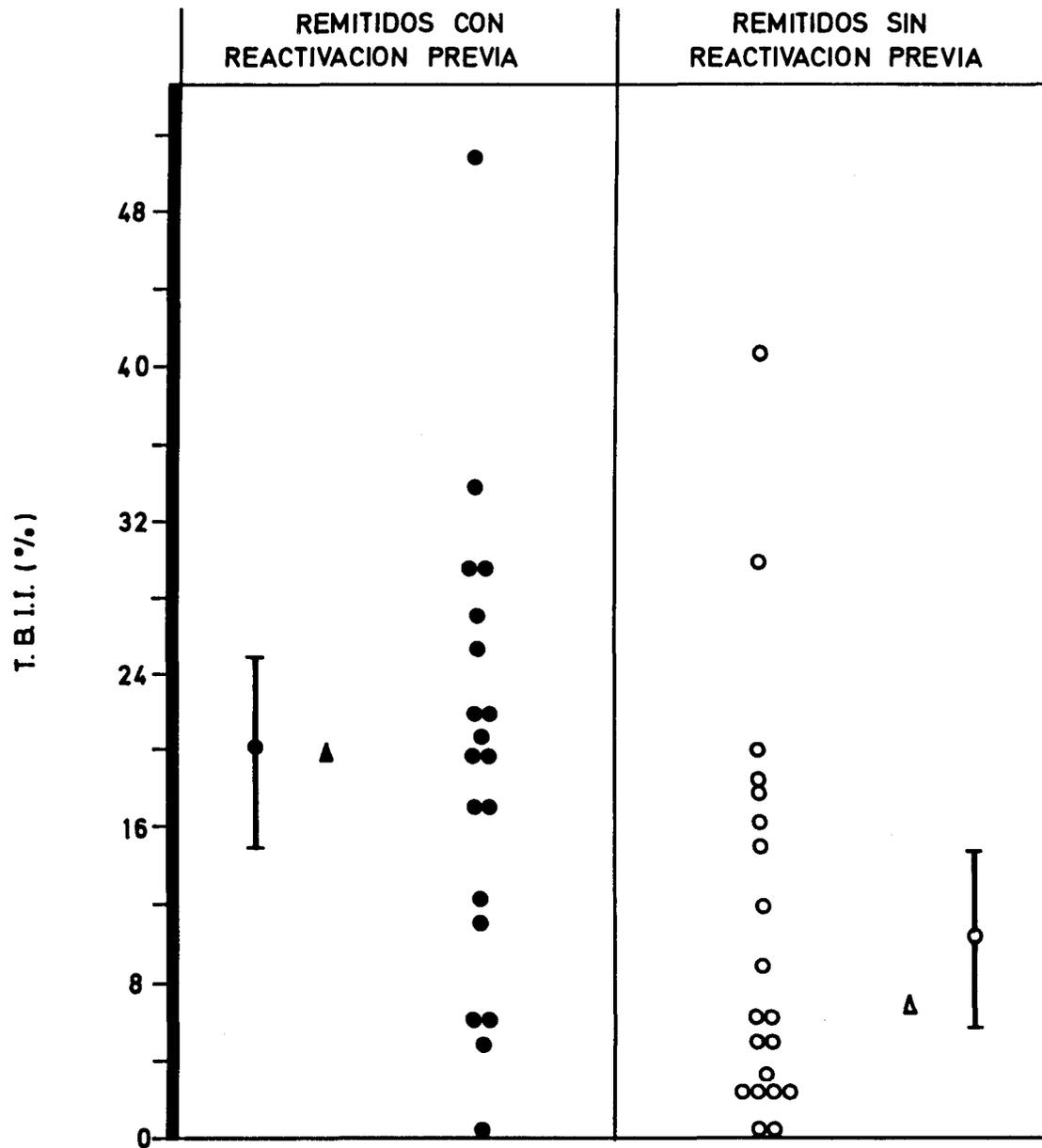


Fig. 26



NIVELES DE TBII EN PACIENTES CON ENF. GRAVES REMITIDOS CON Y SIN REACTIVACIONES PREVIAS

Fig. 27

HLA-D_{R3} EN PACIENTES CON ENF. DE GRAVES
REMITIDOS: CON Y SIN REACTIVACIONES
PREVIAS

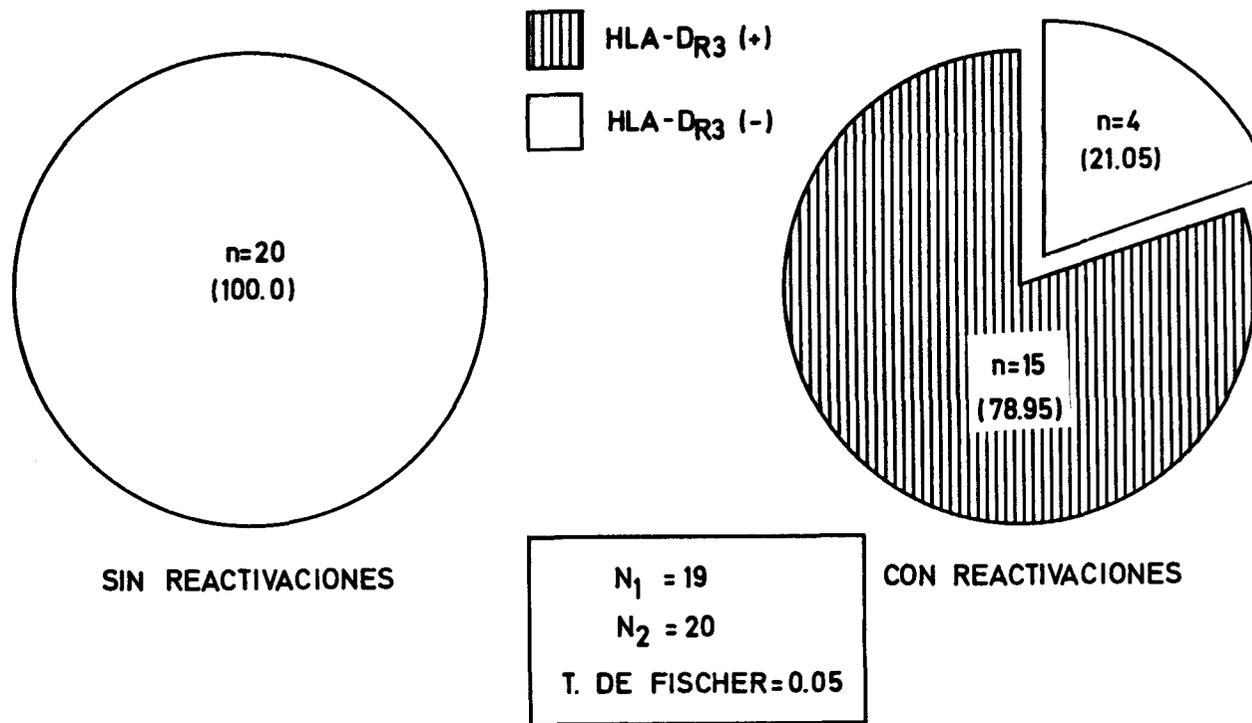


Fig. 28

HLA-DR₄ EN PACIENTE CON ENF. DE GRAVES
REMITIDOS: CON Y SIN REACTIVACIONES PREVIAS

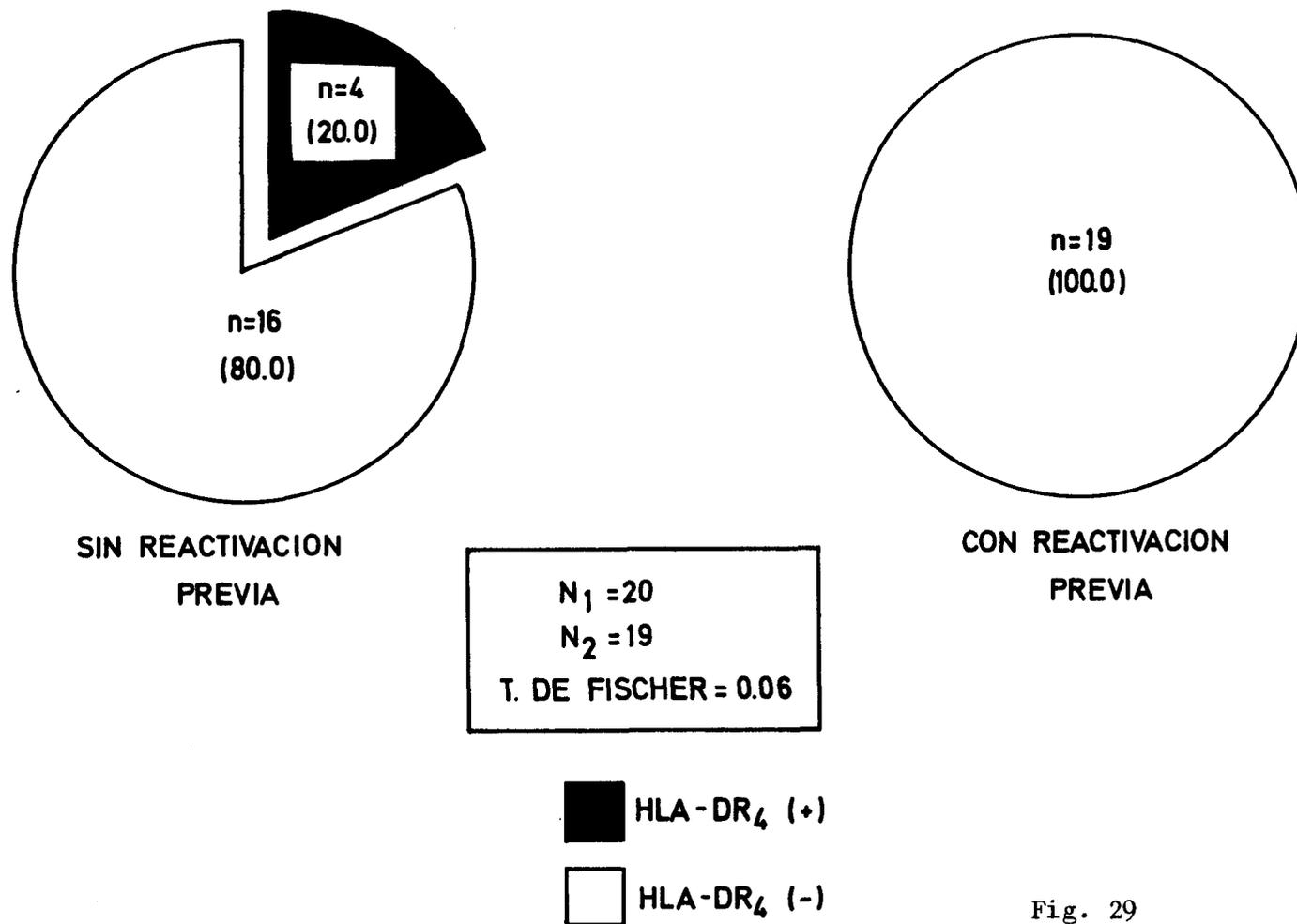


Fig. 29

Se realizó un test de correlación de las variables: TT4, FT4, TT3 y los parámetros clínicos: grado de bocio y exoftalmos, con los niveles de Tg y TBII en cada grupo de pacientes (Grupos II a VI). Los resultados de los coeficientes de correlación para cada grupo se muestran en las tablas XXIX-XXXIII.

En ninguno de los grupos existe una correlación significativa, ya que en ningún caso el coeficiente de correlación se acerca a 1 o a -1.

GRUPO ANTITIROIDEO

CORRELACION	TBII	TG
TT4	-0,1984	0,2832
TT3	0,2059	0,3381
FT4	-0,3535	0,3484
BDCID	-0,0969	-0,0510
EXDFTALMOS	-0,2139	-0,0861

Tabla XXIX

GRUPO I131

CORRELACION	TBII	TG
TT4	0,1042	-0,0123
TT3	-0,0013	-0,0341
FT4	0,0990	0,2771
BDCID	-0,0435	0,2066
EXOFTALMOS	0,1478	-0,1865

Tabla XXX

GRUPO CIRUGIA

<i>CORRELACION</i>	<i>TBII</i>	<i>TG</i>
<i>TT4</i>	<i>0,3181</i>	<i>-0,1728</i>
<i>TT3</i>	<i>0,4489</i>	<i>0,1176</i>
<i>FT4</i>	<i>-0,1102</i>	<i>0,6001</i>
<i>BOCID</i>	<i>0,2498</i>	<i>-0,1271</i>
<i>EXDFTALMOS</i>	<i>-0,1935</i>	<i>0,7088</i>

Tabla XXXI

GRUPO REMITIDOS SIN REACTIVACIONES

CORRELACION	TBII	TG
TT4	-0,1575	-0,3506
TT3	0,6804	-0,4124
FT4	0,3678	-0,8450
BDCIO	0,5083	-0,5011
EXOFTALMOS	0,5083	-0,2013

Tabla XXXII

GRUPO REMITIDOS CON REACTIVACIONES

CORRELACION	TBII	T6
TT4	-0,3415	0,2619
TT3	0,3328	-0,5510
FT4	0,1790	-0,4475
BDCIO	0,0053	0,3125
EXOFTALMOS	-0,1176	0,0896

Tabla XXXIII

IVf.-TASAS DE REACTIVACION TRAS LAS DISTINTAS PAUTAS DE TRATAMIENTO: ANTITIROIDEOS, I131 Y CIRUGIA.

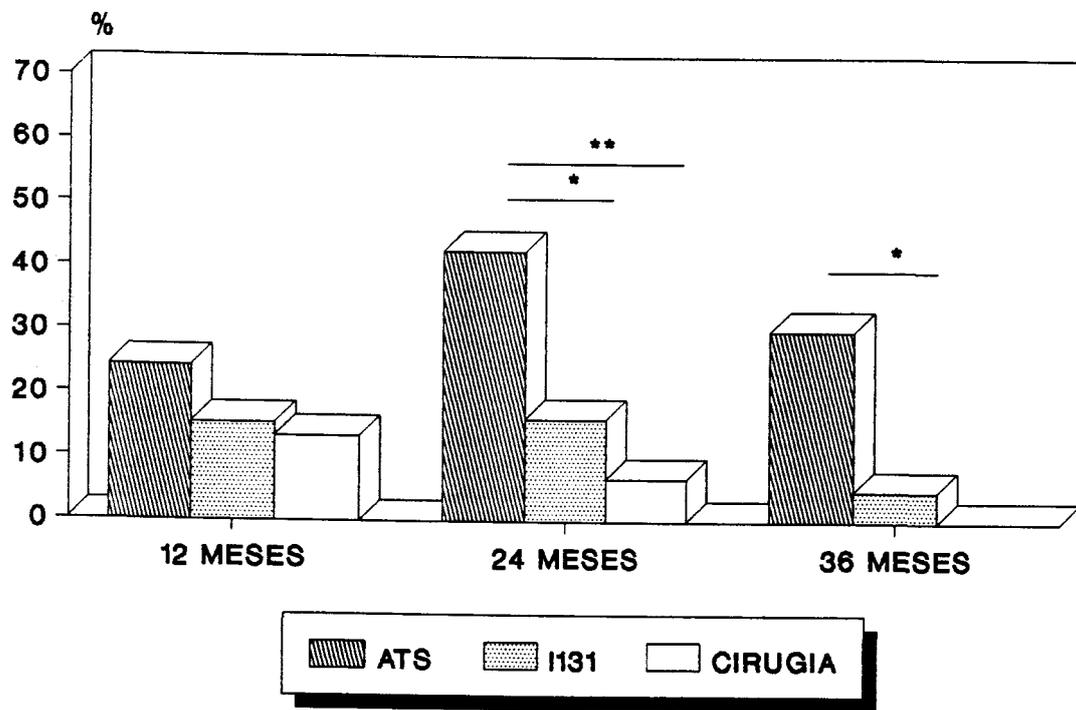
Se ha comparado mediante un test de proporciones, la tasa de reactivaciones en los grupos de pacientes tratados con Antitiroideos, yodo radiactivo o Cirugía, a los 12, 24 y 36 meses de seguimiento. Fig 30.

A los 12 meses no encontramos diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes que se reactivan entre ninguno de los grupos.

A los 2 años hallamos un mayor porcentaje de reactivaciones en los pacientes tratados con Antitiroideos (42,3%), con diferencia estadística ($p < 0,01$) frente a los pacientes tratados con I131, que muestran un porcentaje de reactivaciones del 16%. Igualmente encontramos diferencia estadística ($p < 0,007$) al comparar la tasa de reactivaciones de los pacientes tratados con antitiroideos frente a los que han sido sometidos a tiroidectomía (13,3%).

A los 36 meses de seguimiento continua siendo mas elevada la tasa de reactivaciones en el grupo tratado con antitiroideos (30%), frente a los tratados con I131 (4,7%), con una significancia estadística de $p < 0,01$.

PORCENTAJES DE REACTIVACION ATS/I131/CIRUGIA



* $p < 0,01$

** $p < 0,007$

Fig. 30

V. D I S C U S I O N .

La EG es una enfermedad autoinmune organoespecifica y como en el resto de las enfermedades autoinmunes existe un considerable desconocimiento sobre su patogenia, en la que se implican factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

La evolucion clínica de la EG, es notablemente fluctuante e impredecible y no disponemos todavía de un marcador biológico y/o inmunológico aislado que nos permita decir que la enfermedad ha curado en aquellos pacientes a los que se les ha retirado el tratamiento.

Nosotros hemos querido valorar la influencia de los distintos tratamientos empleados en la evolución de la EG.

Los resultados indican que los niveles de Tg sufren una importante elevación en pacientes en estado de tiroitotoxicosis y que se mantiene elevada tras alcanzar el eutiroidismo e incluso tras la retirada del tratamiento antitiroideo.

Sin embargo, hay pacientes que pretratamiento muestran niveles normales de tiroglobulina, que se mantienen durante y tras la retirada del tratamiento con antitiroideos.

De los pacientes con tiroglobulina normal, un 42,8% sufren reactivaciones durante el seguimiento.

De nuestros resultados se deduce que los niveles de Tg circulantes no van a ser un buen índice de actividad tiroidea

ni guarda relación con la duración del tratamiento ni con el estado clínico del paciente.

El aumento de Tg en pacientes hipertiroideos en actividad, no sometidos a tratamiento, ha sido descrito por múltiples autores (193-195). Sin embargo cuando se estudian los niveles de Tg en el curso de la evolución y tratamiento de la EG, los resultados son escasos.

Torriagini y col (196) encuentran niveles de Tg mas elevados en pacientes hipertiroideos en actividad y sometidos a tratamiento que en los pacientes remitidos. Igualmente Kawamura y col (197), estudiando los niveles de Tg en pacientes con EG remitidos y reactivados, indican que esta pudiera ser un buen marcador en la fase temprana de reactivación de la enfermedad tiroidea.

En el presente trabajo, al comparar los valores de Tg en pacientes eutiroideos sin tratamiento que habian sufrido reactivaciones durante la evolucion de su enfermedad, frente a aquellos que habian permanecido en remision, no encontramos diferencias estadísticamente significativa, si bien en ambos grupos permanece elevada, a pesar de estar sin tratamiento al menos 18 meses antes de la inclusión en el estudio.

No hemos encontrado modificaciones en los niveles de Tg tras I131 o Cirugía, si bien a los tres meses de la administración del

radioyodo, observamos un incremento no significativo con respecto a valores basales, que pudiera justificarse por la destrucción celular producida por la radiación, con salida de Tg a la circulación (198).

Igualmente ocurre en el grupo de pacientes con EG sometidos a cirugía, observandose al mes de la tiroidectomía, un incremento no significativo frente a valores pretratamiento que podría explicarse por el mismo mecanismo.

Como comentamos anteriormente los TBII se implican en fenómenos asociados a la etiopatogenia de la EG. Aunque los TBII se han descrito en algunos casos de tiroiditis autoinmune, su presencia es casi exclusiva de la EG.

En pacientes hipertiroideos en actividad, la positividad de TBII es variable. A la vista de nuestros resultados constatamos que el porcentaje de pacientes con TBII positivos antes de iniciar cualquier forma de tratamiento, fue del 60% para los tratados con ATS, para el que lo hizo con I131 fue del 46,6% y del 86,6% para el de cirugía.

En la literatura, estos porcentajes varían ampliamente. Mukhtar y col (177) encuentran hasta un 100% de positividad en pacientes no tratados, McGregor y col (199) un 78,9%, Kuzuya y col (200) un 62,5%, Schleusener y col (201) un 50% y Gossage y col (202) un 70,3%.

El menor porcentaje de positividad de TBII en el grupo tratado con I131, podría explicarse porque un alto numero de los pacientes que componen este grupo, habian sufrido reactivaciones previas, siendo tratados con antitiroideos a largo plazo, que pudieran ejercer un efecto inmunosupresor, como ya ha sido demostrado (146,203,204).

Por el contrario, los pacientes que iban a ser tiroidectomizados, presentan el mas alto porcentaje de positividad para TBII. Esto pudiera estar en relación con el mayor grado de bocio de estos pacientes y la precocidad en instaurar el tratamiento.

Drexhage y col (205) encuentran correlación positiva entre TBII y grado de bocio, asi como entre TBII y factor de crecimiento tiroideo (TGI).

Pinchera y col (206), utilizando un bioensayo simultaneo para TBII y TGI, concluyen que TBII y TGI estan estrechamente asociados en pacientes con EG, sugiriendo que el mismo autoanticuerpo es responsable de la estimulación del sistema adenil-ciclasa y del crecimiento. Otra alternativa sería que en la EG existen dos autoanticuerpos, que actuan separadamente y que casi invariablemente se hayan juntos en el suero.

Hemos pretendido estudiar el efecto que la terapéutica especifica aplicada a nuestros pacientes, ejerce sobre la función

tiroidea y sobre los niveles de TBII, que nos orienten hacia la forma de tratamiento mas idónea y resolutive.

En primer lugar demostramos que con los antitiroideos de síntesis se produce una caída en los niveles de TBII a partir de los 6 meses tras la terapia con antitiroideos, que no alcanza significancia estadística hasta los 3 años de seguimiento.

Mukhtar (177) fue probablemente el primero en estudiar el efecto del tratamiento en los niveles de TBII.

La influencia de los antitiroideos en los niveles de autoanticuerpos, puede explicarse según las distintas teorías, bien por la normalización en los niveles de hormonas tiroideas o por la influencia directa de estas drogas en el proceso inmune.

Los argumentos a favor del efecto inmunorregulador directo de las drogas antitiroideas, se derivan de las siguientes observaciones:

- En pacientes tratados con tionamidas, los anticuerpos estimulantes del tiroides y los anticuerpos antitiroideos tienden a declinar con el tiempo (144,207,208).

- En pacientes tratados quirurgicamente despues de largo tiempo de tratamiento con antitiroideos, los linfocitos intratiroides tienden a reducirse (20) y tambien el timo regresa (210).

- Tras la terapia con tionamidas, el porcentaje de linfocitos T supresores (que esta disminuido en pacientes no tratados) se acerca a la normalidad (204).

- Existe un incremento en la tasa de remisión en los pacientes tratados con antitiroideos frente a los tratados con betabloqueantes o frente a las remisiones espontaneas (211,212).

Las tionamidas actuan sobre las células mononucleadas de la sangre periferica (207). Tienen un efecto en las celulas presentadoras de antigeno (213), por interferencia en las reacciones oxidativas dentro de las células (214).

McGregor (146) demostro que las tionamidas actuan solamente sobre los anticuerpos antitiroideos, sin que otros anticuerpos como anticélulas parietales o antinucleares se modifiquen durante el tratamiento. Esto implica que los antitiroideos actuan localmente sobre las celulas inmunes que hay dentro del tiroides y habla en contra de que el hipertiroidismo tenga un efecto generalizado en la formacion de anticuerpos.

McLachlan (215) observo que los linfocitos intratiroides tomados de glándulas extirpadas quirurgicamente de pacientes con EG tratados previamente con antitiroideos, no crecen en cultivo. Esto sugiere que las tionamidas producen algun cambio en el "microambiente" del tiroides que se mantiene semanas despues de suspendido el tratamiento y que inhibe el crecimiento de linfocitos intratiroides en cultivo.

Por el contrario, Weetman y col (211) no pudieron ejercer un efecto sobre la función linfocitaria en sujetos normales sometidos a tratamiento con un exceso de hormona tiroidea, ni tampoco inducir reactivaciones en pacientes con EG en remisión después de la terapia con antitiroideos, al aportar hormona tiroidea exógena.

Bagnasco (216) no pudo demostrar cambios en las células T de pacientes con adenoma. Sin embargo en pacientes con EG no tratados, aparece una reducción en el número y función de los linfocitos T (217), que vuelven a la normalidad después de la terapia con antitiroideos (204,217), si bien estos pueden permanecer disminuidos tras la remisión (42).

En trabajos más recientes (218) se ha publicado una reducción de linfocitos OK T8 (supresores/citotoxococ) en pacientes con bocio nodular tóxico. Además, Gerstein (219) ha mostrado una reducción de linfocitos T en pacientes con EG no tratada, más marcada en aquellos pacientes con hipertiroidismo más severo.

Según Volpe (220), existen evidencias de un defecto órgano-específico en los linfocitos T supresores en la AITD, incluida la EG. La precipitación en la enfermedad autoinmune ocurre pues en personas predispuestas, por alguna influencia adversa que afecta a la función de estos linfocitos, como puede ser el stress, infección, trauma, drogas y envejecimiento (221).

Una vez iniciado, el hipertiroidismo per se puede potenciar la enfermedad y el efecto de los TSAb que han sido generados,

determina una estimulación de la función del tireocito, incluyendo efusión antigénica que a su vez incrementa la activación de linfocitos T.

A menos que esta secuencia sea interrumpida, la enfermedad puede perpetuarse. Una reducción de los iniciales factores ambientales y una restauración de la función tiroidea normal, mejora la alteración inmune. La reducción de TSAb produce como consecuencia una reducción de la estimulación tiroidea y una reducción de la presentación de antígenos por las propias células tiroideas.

Finalmente, la mayor evidencia en contra del efecto del estado tiroideo como desencadenante de la alteración inmune, es que los efectos inmunosupresores de metimazol en la producción de anticuerpos, pueden ocurrir en pacientes con EG y tiroiditis de Hashimoto que se encuentran en estado de eutiroidismo (211).

Tras la terapia con antitiroideos (carbimazole), observamos un nuevo ascenso significativo de las hormonas tiroideas a los 24 meses de seguimiento, coincidiendo con el máximo porcentaje de reactivaciones.

Sin embargo cuando comparamos los niveles de hormonas tiroideas a los dos años de la terapia con antitiroideos, I131 o cirugía, no hallamos diferencia estadísticamente significativa.

En nuestro estudio, no observamos un aumento paralelo de TBII a los 24 meses de seguimiento, coincidiendo con el mayor porcentaje de reactivaciones encontrado en los pacientes con EG tratados con carbimazole.

Estudios con monitorización de Inmunoglobulinas frente al receptor de TSH durante una pauta de tratamiento con ATS, indican que una proporción substancial de pacientes que sufren una reducción de TBII hasta valores normales, vuelven a presentar títulos elevados y una reaparición de la enfermedad (203).

McGregor y col (212) opinan que un índice de reactivación tras la terapia antitiroidea sería la presencia de TBII positivos al finalizar la terapia, no dando valor a la determinación de este parametro inmunológico pretratamiento.

En nuestro trabajo, los pacientes BII negativos pretratamiento se mantienen así durante la terapia con antitiroideos. Sin embargo observamos que un 14,2% de pacientes TBII negativos se reactivan tras la suspensión del tratamiento.

Resultados similares han sido publicados, y así, Bech y col (222) miden TBII a los dos años del cese de la terapia con ATS, encontrando reactivaciones tanto en los pacientes TBII positivos como negativos y concluyen que aunque los TBII positivos predicen reactivación, no es un índice pronóstico ideal tras la retirada de la medicación.

Si repasamos la literatura, observamos que el valor pronóstico de los niveles de TBII permanece controvertido.

Van Ouwerkerk y col (223) publican que no existe ningún parámetro clínico, bioquímico o inmunológico que medido durante la fase de tirotoxicosis no tratada, pueda predecir si el paciente remitirá o se reactivará tras la terapia con ATS. Igualmente la medida de TBII al finalizar el tratamiento médico, no predice el que el paciente pueda reactivarse.

El descenso de los TBII con las drogas antitiroideas ha sido descrito por múltiples autores. Gossage y col (202), estudian durante dos años pacientes con EG a los que clasifican retrospectivamente en dos grupos según se reactiven o permanezcan en remisión tras una pauta de tratamiento con antitiroideos mas hormona tiroidea durante 18 meses. El valor medio de TBII no muestra diferencia significativa entre ambos grupos, si bien valores mas elevados corresponden a los pacientes que se reactivan. De forma individual, durante el tratamiento con

carbimazole, los TBII disminuyen de forma mas importante en los pacientes que permanecen en remisión.

Mas recientemente Wilson y col (224) encuentran igualmente que los TBII disminuyen siempre con los antitiroideos, pero que permanecen por encima de valores normales en pacientes que se reactivan y sugiere que un alto porcentaje (74%) de pacientes con TBII negativos al finalizar el tratamiento permanecerá en remisión por un mínimo de tres años.

En el grupo de pacientes tratados con antitiroideos, encontramos una tasa de reactivación de 24,2% coincidiendo con la retirada de la medicación, un 42,3% al segundo año de seguimiento y un 30% al finalizar el periodo de observación a los 36 meses.

Las tasas de reactivación al suspender la terapia con antitiroideos encontradas en la literatura son discrepantes. Esto puede ser debido a las diferencias en la duración del tratamiento, el mantenimiento de la dosis, el periodo de seguimiento y los suplementos de yodo.

Porcentajes de reactivación del 30% (225), 45% (226), 51% (227) y 58% (228), son referidos a pacientes que recibieron un régimen de tratamiento semejante al de nuestros enfermos.

Schleusener y col (229) publican recientemente, que el 50% de los pacientes se reactiva inmediatamente o poco tiempo después de suspender la terapia con antitiroideos y que al finalizar los dos

años de seguimiento, el 78% de todos los pacientes se ha reactivado.

En el mismo periodo de observación otros autores han encontrado un 66% de reactivaciones (223).

Trabajos mas antiguos aportan resultados controvertidos, al afirmar que el mantenimiento del tratamiento durante mas de dos años, tiene como resultado una elevada tasa de remisión (230).

Por el contrario, diversos autores en estudios mas recientes (225,231-233), niegan que la terapia prolongada rinda mejores resultados a la hora de valorar remisión o reactivación.

Otra cuestión controvertida concierne a la mejor dosis de antitiroideos a emplear: Romaldini (228) encuentra diferencias en las tasas de reactivación entre los pacientes que reciben dosis de 40 mg y los que reciben 25 mg/día de metimazol.

Schleusener (229), evalua retrospectivamente pacientes que fueron tratados durante menos de 9 meses o mas de 16 o que recibieron permanentemente tratamiento con 40 mg/día de metimazol, no hallando diferencia significativa con los que siguieron una pauta de tratamiento similar a la utilizada en nuestro trabajo.

Hedley y col. (234) en un reciente estudio llevado a cabo en 434 pacientes con EG, tratados con diferentes pautas de

tratamiento antitiroideo, encuentra que la reactivación puede ser esperada en un 40% de pacientes en el año siguiente de la suspensión del tratamiento. Una vez superada esta fase de máximo riesgo, a los 5 años se encuentra un 58% de reactivaciones y un 61% a 10 años, con un incremento insignificante a los 15 años.

En el grupo tratado con radioyodo, encontramos un 46,6% de positividad para TBII previo a la administración de I131. A los 3 meses, los niveles de TBII sufren una elevación, no significativa con respecto a valores pretratamiento y posteriormente comienzan a declinar de forma paulatina a partir del sexto mes, si bien esta disminución no se hace significativa hasta los 24 meses en que se negativizan.

Hay que destacar 8 pacientes TBII negativos pretratamiento, que se positivizan a los 3 meses de la administración del radioyodo.

Estos resultados son similares a los encontrados por Atkinson y col (235), que hallan igualmente una caída de los niveles de TBII a los 2 años de tratamiento con I131.

Estos mismos hallazgos quedan refrendados en trabajos antiguos, en los que se muestra un aumento transitorio postradioterapia de LATS (144,236) o de la actividad adenil-

ciclasa en tiroides humano (222), pero en otros casos los resultados han sido contradictorios (237,238).

El incremento de TBII despues de I131, es compatible con la teoría de que el tejido dañado por el radioyodo cause una suelta de antígeno, con el correspondiente incremento en la síntesis de Inmunoglobulinas.

Es posible que el incremento en la síntesis de TBII, tenga lugar solo en aquellos pacientes con un defecto previo en el sistema inmune.

Además, las células T supresoras son particularmente sensibles al efecto de la radiación (239). La radiación tiene su máximo efecto deletéreo sobre las células B y sobre las T supresoras, y un efecto mínimo sobre las células T helper (240).

Estudiando la evolución de TBII tras los distintos tratamientos, observamos como es a partir de los 2 años, cuando significativamente el grupo de pacientes tratados con I131, va a tener unos niveles de TBII menores que los tratados con ATS o Cirugía.

En nuestro estudio, hipotiroidismo tras I131 apareció en un paciente (4,7%) en el tercer año de seguimiento. Todos nuestros pacientes recibieron ATS entre las 48-72 horas de la administración del radioyodo.

Se discute si la utilización o no de antitiroideos tras la administración de I131, pudiera modificar la evolución posterior

de estos pacientes. Así Velkeniers y col (243) estudian una amplia serie de pacientes tratados con I131, de los cuales unos siguen posteriormente tratamiento con ATS y otros no y revisan retrospectivamente la incidencia de recidiva o de hipotiroidismo, después de un seguimiento medio de 5,5 años (rango de 2-7). Los pacientes tratados con I131+ATS, muestran una alta tasa de reactivaciones (50%) y un bajo porcentaje de hipotiroidismo (7,1%). Por el contrario los pacientes que solo recibieron I131, únicamente presentan un 11,1% de reactivaciones, mientras que el 23% fueron hipotiroideos.

Los fármacos antitiroideos se prescriben de forma preparatoria y/o después del tratamiento con I131, para reducir la frecuencia de tiroiditis postradiación, facilitar el restablecimiento del eutiroidismo y prevenir un hipotiroidismo permanente (244,245). Sin embargo se ha demostrado que los fármacos antitiroideos producen una radioresistencia en la glándula tiroidea cuyo mecanismo no está claro (246).

En el seguimiento realizado durante la terapia con I131, sólo detectamos hipotiroidismo en un paciente al tercer año (4,7%). Estos resultados pueden contrastar con los de otros autores en relación con la utilización de dosis bajas de radioyodo.

La frecuencia de hipotiroidismo tras dosis de I131 para el tratamiento de la EG, que aparecen en la literatura, es variable.

Goolden y col (241) encuentran una elevada proporción de hipotiroidismo tardío: a los 15 años un 53% y una incidencia acumulativa de 3% cada año, que coincide con otras series como la de Sridama (242), que encuentra un 72,7% de hipotiroidismo a 11 años de seguimiento.

Tras la tiroidectomía subtotal, la actividad inmune en nuestros pacientes sufre un incremento al mes de la intervención, no significativo con respecto a valores basales, disminuyendo después de forma progresiva, alcanzando significancia a los 2 años de seguimiento. De cualquier forma, los niveles de TBII a los 24 meses permanecen positivos en un 40% de pacientes.

Comparativamente, se observa en el grupo de pacientes tratados con cirugía, mayor actividad inmune que los tratados con I131 o ATS. Igualmente los niveles de FT4 más elevados pretratamiento, corresponden al grupo de pacientes sometidos a tiroidectomía, lo que pudiera estar en relación con el mayor tamaño tiroideo.

Benker y col (247), encuentran que los niveles de TBII se correlacionan positivamente con la severidad de la oftalmopatía, el tamaño del bocio y los niveles séricos de T3 total y libre.

En nuestro estudio, no hemos hallado correlación positiva entre parámetros clínicos, bioquímicos e inmunológicos en los grupos de pacientes tratados con ATS, I131 o Cirugía.

Si consideramos al tiroides como el mayor lugar de producción de autoanticuerpos tiroideos (248,249), ésto puede explicar que en glándulas mas grandes, se produzcan mas anticuerpos, si bien el tamaño tiroideo puede ser un efecto de la capacidad estimulante de las inmunoglobulinas dirigidas al receptor de TSH.

A pesar del incremento observado en los TBII al mes de la tiroidectomía, ningún paciente previamente negativo se hace positivo tras la intervención.

Se ha descrito ampliamente en la literatura, que los anticuerpos antireceptor de TSH, pueden aumentar en el periodo postoperatorio inmediato (1-10 dias) y que posteriormente sufren un gradual descenso hasta hacerse indetectables de 1-12 meses después (250,251).

En nuestros pacientes, observamos una caída significativa de los niveles de TBII a los 24 meses postcirugía, si bien como grupo continúan siendo positivos al finalizar el periodo de seguimiento.

Esto es posible explicarlo porque una porción de glándula tiroidea permanece in situ, con capacidad presentadora de antígeno y por tanto de estimular la producción de anticuerpos.

Por otra parte, los linfocitos intratiroideos son el lugar más importante de producción de anticuerpos antirreceptor de TSH, lo que explicaría la caída de los niveles de TBII después de la tiroidectomía, encontrada por algunos autores (249,252,253).

De cualquier forma, la persistencia de TBII después de la tiroidectomía subtotal, particularmente en pacientes que desarrollan un hipotiroidismo, sugiere que la síntesis de estos anticuerpos debe realizarse en otros lugares fuera del tiroides, como en linfocitos del timo, médula ósea u nódulos linfáticos (215,254,255).

Después de la tiroidectomía se produce en estos lugares una cantidad constante de TBII e incluso aumentada, debido a la liberación de antígenos tiroideos durante la cirugía. Gradualmente el "pool" de antígeno aprovechable decrece y como resultado disminuye la síntesis de autoanticuerpos (252).

Steel (256) observa que pacientes inicialmente negativos para TBII, en el periodo postoperatorio inmediato se transforman en

TBII positivos.

En nuestro estudio, todos los pacientes que sufren reactivación tras la tiroidectomía, son TBII positivos, excepto uno con título negativo que se reactivó a los 24 meses.

Nuestra tasa de reactivación al finalizar los 2 años de seguimiento, se eleva a un 33,3%, de ellos, el 13,3% aparece a los 6 meses, otro 13,3% a los 12 meses y un 6,6% a los 24 meses.

Steel y col (256), encuentra una tasa de reactivación del 7,6% y un 30,7% de hipotiroidismo, si bien su estudio solo cubre 6 meses posttiroidectomía.

De acuerdo con este autor, aunque los niveles de TBII persistan positivos tras la tiroidectomía subtotal, no predicen reactivación, ya que si bien el mayor porcentaje de pacientes reactivados son TBII positivos, hay pacientes que se mantienen remitidos durante el periodo de observación y por otro lado hay pacientes TBII negativos que se reactivan.

De nuestros datos obtenemos un 13,3% de hipotiroidismo postcirugía, que aparece precozmente al mes de la intervención. Estos pacientes eran TBII positivos precirugía y continúan positivos al mes posttiroidectomía.

Hay autores que afirman que el hipotiroidismo postcirugía aparece en pacientes con TBII indetectable después de la tiroidectomía y que por el contrario los pacientes con TBII

positivos serian los que se reactivarían, aunque no todos (256).

Desde luego es evidente que la habilidad del cirujano junto al estado del tejido residual son elementos determinantes de la reactivación.

La Tg previamente elevada antes de la tiroidectomía subtotal, sufre un incremento no significativo con respecto a valores basales y posteriormente un descenso progresivo, significativo a partir de los 12 meses, aunque se mantiene por encima de rangos normales durante todo el estudio.

Diversos autores (257,258), estudiando los niveles de Tg inmediatamente después de la intervención quirúrgica, encuentran que existe un aumento transitorio de los niveles circulantes, que rapidamente desciende aproximadamente sobre una o dos semanas de la intervención.

Por el contrario Torriagini y col (4), demuestran en sus trabajos un rápido descenso en los niveles de Tg circulantes después de la tiroidectomía subtotal, que llega a ser indetectable en muchos casos a los 3 o 4 meses de la intervención quirúrgica.

En un intento de valorar la remisión y predecir la recaída de la EG, se han empleado diversos parámetros y pruebas diagnósticas.

En nuestro estudio, hemos querido valorar que parámetros bioquímicos y/o inmunológicos, medidos una vez interrumpido el tratamiento con antitiroideos, puede discriminar pacientes que se reactivan de los que permanecen en remisión.

Los anticuerpos antirreceptor de TSH, han sido frecuentemente investigados como parámetro para la predicción clínica de la EG.

Nosotros encontramos como grupo, niveles de TBII significativamente mas elevados en los pacientes que han sufrido reactivaciones durante la evolución de su enfermedad. De cualquier manera, hay que destacar, que en ambos grupos existen pacientes con valores de TBII considerados negativos.

Podemos afirmar, de acuerdo con otros autores (259), que mientras los TBII pueden ser usados para predecir casos de reactivación, su utilización es pobre para predecir casos de remisión.

Schleusener (229), evaluando 391 pacientes, encuentran que la presencia de TBII al finalizar la terapeutica, se correlaciona estadísticamente con una alta tasa de reactivación. Sin embargo el pronóstico en un paciente individual no es posible, lo que coincide con nuestros resultados.

De igual forma, la medida de TBII antes de comenzar la terapia con antitiroideos, no permite realizar una predicción fiable a

posteriori.

Weetman y col (212), muestran que la reactivación en la EG debe ser esperada en los pacientes que poseen el haplotipo DR3 y TBII positivos al finalizar el tratamiento. Estos dos marcadores independientemente predicen reactivación y al utilizarlos de forma conjunta aumenta su valor pronóstico.

Parece existir una base genética implicada en la capacidad de remisión o reactivación de la EG.

La importancia del sistema HLA como predictor de reactivación, ha sido descrito por otros grupos (260,261), aunque no es un hallazgo unánime, quizás relacionado con la dosis y el tiempo de la terapia (227).

Estos autores concluyen que los pacientes con HLA DR3 pueden producir una reacción inmunológica más severa y persistente que los que no poseen este antígeno de histocompatibilidad con la misma enfermedad.

Una posible explicación, es que existiera una alteración en las células presentadoras de antígeno en los pacientes DR3(+) (261), produciendo así una resistencia al efecto inhibitorio de los antitiroideos en la presentación antigénica (227).

Un segundo factor a tener en cuenta, sería la producción de anticuerpos en una localización distinta al tiroides. Así, en los pacientes en que esto ocurra debe esperarse la reactivación más

prontamente que en los que el tiroides contribuye predominantemente a la síntesis de autoanticuerpos, debido a que la inmunosupresión directa por concentración de los antitiroideos dentro de la glándula es menor (227).

Es conocido que los caucásicos con EG, muestran una alta prevalencia del antígeno HLA B8 y DR3 (262-264).

La determinación del estado HLA como un método para predecir el curso clínico, fue propuesto por Bech en 1977 (265) y posteriormente por otros autores (208), ya que encuentran diferencia significativa en la frecuencia de presentación del antígeno HLA Dr3 en pacientes remitidos y reactivados.

Según nuestros resultados hallamos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de pacientes eutiroideos sin tratamiento (Grupos V y VI), en la frecuencia de presentación del antígeno HLA DR3. Los pacientes que en el curso de su enfermedad se han reactivado, presentan el antígeno DR3 en el 79% de los casos. Por el contrario, los pacientes que permanecen en remisión, fueron en todos los casos negativos para DR3.

Madec y col (42), encuentran que los pacientes con EG que permanecen en remisión, son DR3 negativos, y son estos pacientes los que normalizan la relación linfocitaria OKT4/OKT8.

Uno y col (266), muestran un incremento en la prevalencia de HLA DR5 en pacientes con EG, aunque una elevada frecuencia de este

haplotipo, ha sido descrito en otras enfermedades autoinmunes (267), especialmente en la tiroiditis autoinmune (268,269), anemia perniciosa (270), artritis reumatoide juvenil (271) y en la tiroiditis postparto (272).

Schleusener y col (261), apuntan que existe una heterogenicidad inmunogénica en la EG. Estudian dos grupos de pacientes con bocio difuso tóxico:

- Grupo I con oftalmopatía y/o TBII positivos
- Grupo II sin oftalmopatía y TBII negativos.

Los pacientes del grupo I que se reactivan, muestran una elevada frecuencia del haplotipo DR3 y B8, mientras que el grupo II, muestra una elevada frecuencia del antígeno DR5. Por el contrario, los pacientes que permanecen en remisión, no muestran antígenos HLA que se diferencien del grupo control en ninguno de los grupos y sugieren que ciertos genes de la región HLA DR3/B8, pueden jugar un papel regulador en la producción de TBII.

Wilson (224) de acuerdo con estudios previos, encuentra una alta incidencia del haplotipo DR3 en pacientes con EG. Sin embargo no encuentra asociación entre la presencia de este antígeno y la reactivación después del tratamiento con carbimazole. Concluye que, el estado HLA y TBII evaluados a los 6 y 12 meses de suspendido el tratamiento, sólo predice la remisión o la reactivación en una minoría de pacientes, es decir que la

determinación concomitante de TBII y HLA DR3, no empeora un pronóstico individual de remisión. Sin embargo, para este autor, la exclusiva medida de TBII a los 12 meses de la retirada de la terapia, puede ser un método más exacto para predecir casos de remisión o reactivación en los 3 próximos años.

Nosotros no hemos podido encontrar que la frecuencia de presentación del haplotipo B8 ni DR5, diferencie pacientes remitidos y reactivados.

Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico europeo, para valorar la predicción de reactivación después del tratamiento con antitiroideos en pacientes con EG.

En este estudio, Schleusener y col (229) encuentran una prevalencia del 34% para HLA B8 y 39% para DR3 en pacientes con EG, significativamente superior a los individuos normales. Según este mismo autor, la prevalencia de HLA B8 y DR3 en sujetos controles es de 18 y 20% respectivamente (261).

En pacientes con EG se han publicado prevalencias de 44-53% para HLA B8 (273,264) y de 51-64% para DR3 (263,264,273).

Schleusener y col (229) no hallan diferencias significativas en la frecuencia de presentación del antígeno HLA DR3, B8 y DR5 entre los pacientes que se reactivan y los que permanecen en remisión.

Existen trabajos menos recientes (227,264,274), que indican que ninguno de los tres antígenos HLA testados: B8, DR3 y DR5,

permiten una fiable predicción en el curso clínico individual.

En nuestro estudio encontramos que el haplotipo DR4 discrimina pacientes remitidos y reactivados. Sin embargo no hemos podido contrastar nuestros resultados con los de otros autores.

El test TRH como marcador predictivo, ha sido estudiado por diversos autores (275,276) demostrando que los pacientes con un test TRH anormal después de la retirada del tratamiento, se reactivan significativamente más, que aquellos con una respuesta normal de TSH al TRH.

Esto es válido para el reciente estudio de Schleusener (229), que encuentra que el 89% de los pacientes que en el futuro se reactivaran, muestran un test TRH-TSH negativo al finalizar la terapia con antitiroideos.

En nuestro estudio, al valorar los resultados del test TRH-TSH en los pacientes eutiroideos sin tratamiento con y sin reactivaciones durante la evolución de su enfermedad, no hallamos diferencia estadísticamente significativa.

Otro punto sobre el que tratamos de incidir, es si los niveles circulantes de Tg, pueden ser un marcador de remisión o reactivación de EG después de la interrupción del tratamiento antitiroideo, como postulan diversos autores (277-279) y como había sido encontrado anteriormente por nuestro propio grupo en un número reducido de pacientes (280).

En nuestro actual trabajo no hemos podido encontrar que los niveles séricos de Tg discriminen entre los pacientes que han sufrido reactivaciones y aquellos que han permanecido en remisión tras la retirada de la medicación antitiroidea, si bien hay que destacar, que ambos grupos mantienen unos niveles de Tg por encima de los considerados normales, con diferencia significativa con el grupo control en aquellos pacientes que se reactivaron.

El grupo de Kawamura (279), estudia que los niveles de Tg en pacientes con EG remitidos y reactivados, afirmando que ésta pudiera ser un buen marcador en la fase temprana de reactivación de la enfermedad tiroidea.

Uller y Van Herle (277) y Gardner y col (278), publican que la remisión de la EG es más frecuente en pacientes con bajos niveles de Tg antes de ser sometidos a tratamiento.

Tampoco hemos podido encontrar que los niveles de hormonas tiroideas (TT4, TT3, FT4) y TSH basal, sean parámetros fiables que discriminen entre pacientes remitidos y reactivados.

Por tanto, solamente podemos deducir que los niveles de TBII y el haplotipo HLA DR3, pueden ser considerados como marcadores de remisión o reactivación después de la interrupción del tratamiento antitiroideo, si bien el pronóstico en un paciente individual, en la clínica diaria es difícil.

VI. CONCLUSIONES .

CONCLUSIONES:

- 1.- Cualquier terapia adecuadamente prescrita y a corto plazo, es efectiva para controlar la hiperfunción tiroidea.
- 2.- El tratamiento con antitiroideos produce una tasa de reactivaciones superior a la obtenida con I131 o Cirugía, con un pico máximo de incidencia a los 24 meses.
- 3.- Constatamos una negativización de los títulos de TBII a los dos años del tratamiento con I131 y no para antitiroideos o cirugía.
- 4.- La Tiroglobulina sérica no sería un buen índice de actividad por su variabilidad en patología tiroidea, no guarda relación con la terapéutica empleada, ni discrimina pacientes remitidos y reactivados en la EG.
- 5.- La medida de TBII y antígeno HLA-DR3 manifiesta en nuestro estudio valor predictivo de reactivación en la Enfermedad de Graves.

- 6.- La cirugía subtotal del tiroides, se convierte en una terapéutica efectiva en pacientes reactivados, y aunque no se demuestra una negativización de los títulos de TBII a medio-largo plazo, desconocemos por el momento su valor clínico.
- 7.- Los marcadores de remisión para el hipertiroidismo, no deben centrarse en un único elemento ni separarse de la evolución clínica, del ambiente, ni de la carga genética que el paciente pueda aportar.
- 8.- La imprevisible evolución clínica del hipertiroidismo, justifica todavía el que haya que seguir a los pacientes a largo plazo, correlacionando parámetros bioquímicos e inmunológicos ante la posible remisión total de la enfermedad.

VII. R E S U M E N .

RESUMEN. -

La Enfermedad de Graves-Basedow (EG) es un trastorno autoinmune órgano-específico, en el que se implican factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

Hemos querido valorar la evolución de parámetros bioquímicos e inmunológicos, en pacientes con EG sometidos a antitiroideos, I131 o cirugía y estudiar la influencia que las distintas terapias puedan tener en la evolución fluctuante de estos pacientes.

Finalmente, hemos evaluado que parámetros pueden discriminar pacientes que se reactivan de los que permanecen en remisión tras la retirada del tratamiento.

Observamos que cualquier terapia (antitiroideos, I131 o cirugía), adecuadamente prescrita y a corto plazo es efectiva para controlar el hipertiroidismo.

A los 2 años de seguimiento tras la terapia con antitiroideos, obtenemos el máximo porcentaje de reactivaciones (42,3%), con diferencia estadística ($p < 0.01$) frente a los pacientes tratados con I131, que muestran un porcentaje de reactivaciones del 16%. Igualmente encontramos diferencia significativa ($p < 0.007$) al comparar la tasa de reactivaciones de los pacientes tratados con antitiroideos frente a los que han sido sometidos a tiroidectomía (13,3%).

La Tiroglobulina sérica no se ha mostrado como un buen índice de "actividad tiroidea". Aparece elevada en el hipertiroidismo no tratado, no se modifica tras los distintos tratamientos y no discrimina pacientes remitidos de reactivados.

Los niveles de Inmunoglobulinas Inhibidoras de la unión de TSH (TBII), aparecen elevados pretratamiento y tienden a declinar a largo plazo tras las distintas terapias empleadas, destacando que un 40% de pacientes permanecen con titulos elevados de TBII a los 2 años de la tiroidectomía.

En un intento de valorar la remisión y predecir las recaídas de la EG, hemos determinado parametros bioquimicos, inmunológicos y antígenos de histocompatibilidad en pacientes con EG eutiroideos, sin tratamiento al menos 18 meses antes de la inclusión en el estudio, diferenciandolos en dos grupos en función de si habían sufrido reactivaciones o habían permanecido en remisión durante la evolución de su enfermedad. Solamente los niveles de TBII y los antígenos HLA DR3 y DR4, discriminarían ambos grupos de pacientes. Por tanto, solo estos parámetros podrían ser considerados como "marcadores de reactivación" una vez interrumpido el tratamiento, si bien el pronóstico en un paciente individualizado es difícil y por el momento impredecible.

VIII. BIBLIOGRAFIA .

- 1.- WENER SC. (1978): Diseases of the thyroid. In: The Thyroid. Werner Sc. and Ingbar SH. (eds), 391-393.
- 2.- BASEDOW VON CA. (1840): Exophtalmos durch hypertrophic des Zell-gewebes. Augenhohle Wochenschr Gesamt, 13, 197-208.
- 3.- McKenzie JM. (1980): Thyroid stimulating antibody (TSAb) in Graves disease In: Oppenheimer JH (ed) Thyroid Today. 3, 5.
- 4.- DREXHAGE HA., BOTTAZZO GF., DONIACH D. et al. (1980): Evidence for thyroid growth stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid disease. Lancet, 2, 287-292.
- 5.- ALEXANDER WD., HARDEN RMcG., KOUTRAS DA. et al. (1965): Influence of iodine intake after teatment with antithyroid drugs. Lancet, 2, 866- 870.
- 6.- MARTINO E., SAFRAN M., AGHINI-LOMBARDI F. et al. (1984): Enviromental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. Ann. Intern. Med., 101, 28-31.
- 7.- HANAFUSA T., PUJOL-BORREL R., CHIORATO L. et al. (1983): Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves disease : Relevance for autoimmunity. Lancet, 2, 1111-1115.
- 8.- BOTAZZO GF., DEAN BM. (1984): Evidence for the expression of class II and increased class I molecules in pancreatic islets in type I diabetes. Diabetologia, 27, 259-264.

- 9.- PARRY CH. (1825): Diseases of the heart. Enlargement of the thyroid gland in connection with enlargement and palpitation of the heart. Collection from the unpublished medical writings, Vol II, p 11. London:Underwoods.
- 10.- GRAVES RJ. (1835): New observed affection of the thyroid gland in females. Clinical lectures. London Medicine and Surgery, 7, 516-517.
- 11.- HERTZ S. and OASTLER (1936): Assay of blood and urine for thyrotropic hormone in thyrotoxicosis and myxoedema. Endocrinology, 20, 520-525.
- 12.- TOLIS G., BIRD C., BERTRAND G. et al. (1978): Pituitary hyperthyroidism. Case report and review of the literature. Am. J. Med., 64, 177-179.
- 13.- ADAMS DD. and PURVES HD. (1956): Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. Proceedings of the University of Otago Medical School, 34, 11-12.
- 14.- ADAMS DD. and KENNEDY TH. (1962): Association of the long acting thyroid stimulator with the gamma globulin fraction of serum. Proceeding of the University of Otago Medical School, 40, 6-10.

- 15.- ADAMS DD. and KENNEDY TH. (1967): Occurrence in thyrotoxicosis of a gamma globulin which protects LATS from neutralisation by an extract of thyroid gland. J. Clin. Endocrinol. Metab., 27, 173-177.
- 16.- MEEK JC., JONES AE., LEWIS VJ. et al. (1964): Characterisation of the long-acting thyroid stimulator of Graves disease. Proceeding of the National Academy of Sciences (USA), 52, 342-349.
- 17.- DIRMIKIS S., JUSTICE S. and MUNRO DS. (1975): Association of the long-acting thyroid stimulator protector with the immunoglobulin G fraction of serum from patients with thyrotoxicosis. Biochimica et Biophysica Acta, 379, 239-246.
- 18.- CLAGUE R., MUKHTAR E., PYLE G et al. (1976): Thyroid stimulating immunoglobulins and the control of thyroid function. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43, 550-556.
- 19.- ZAKARIJA M., MCKENZIE JM., BANOVAC K. (1980): Clinical significance of assay of thyroid stimulating antibody in Graves disease. Ann. Int. Med., 93, 28-31.
- 20.- BAKER JR., LUKES YG., SMALLRIDGE RC. et al. (1983): Partial characterization and clinical correlation of circulating human immunoglobulins directed against thyrotropin binding sites in guinea pig fat cell membranes: Development of a direct enzyme immunoassay. J. Clin. Invest., 72, 1487-1891.

- 21.- IRVINE WJ. and STEWART AG. (1967): Prognostic significance of thyroid antibodies in the management of thyrotoxicosis. In: Irvine WJ. (ed). Thyrotoxicosis, London, 111-122.
- 22.- HAMADA N., ITO K., MIMURA T. et al. (1987): Retrospective reevaluation of the significance of thyroid microsomal antibody in the treatment of Graves disease. Acta Endocrinologica (Copenh), 114, 328-335.
- 23.- PITTMAN C. AND MENEFFEE J. (1988): Fisiopatologia de la enfermedad de Graves. Hospital Practice, 3, 7-22.
- 24.- HEYMA P. and HARRISON LC. (1984): Precipitation of the thyrotropin receptor and identification of thyroid autoantigens using Graves disease immunoglobulins. J. Clin. Invest., 74, 1090-1093.
- 25.- KAJITA Y., RICKARDS C., BUCKLAND P. et al. (1984): The structure of the TSH receptor. 60th Meeting of the American Thyroid Association, New York.
- 26.- POWELL-JONES CH., SALTIEL AR., THOMAS GG. et al. (1981): Dissociation kinetics of the thyrotropin receptor complex: Characterization of a slowly dissociable component. Mol. Cell. Endocrinol., 24, 219-222.

- 27.- MACCHIA E., FENZI GF., MONZANI F. et al. (1981): Comparison between thyroid stimulating and TSH binding inhibiting immunoglobulins of Graves disease. Clin. Endocrinol., 15, 175-178.
- 28.- CARAYON P., ADLER G., ROULIER R. et al. (1983): Heterogeneity of the Graves immunoglobulins directed toward the thyrotropin receptor adenylate cyclase system. J. Clin. Endocrinol. Metab., 56, 1202-1206.
- 29.- ORGIAZZI J., WILLIAMS DE., CHOPRA IJ. et al. (1976): Human thyroid adenil-cyclase stimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves disease. Clin Endocrinol., 15, 175-178.
- 30.- KOIZUMI Y., ZAKARIJA M., McKENZIE JM. (1982): Solubilization, purification and partial characterization of thyrotropin receptor from bovim and human thyroid glands. Endocrinology, 110, 1381-1387.
- 31.- TATE RL., SCHWARTZ HI., HOLMES JM. et al. (1975): Thyrotropin receptors in thyroid plasma membranes: Characteristics of thyrotropin binding and solubilization of thyrotropin receptor activity by tryptic digestion. J. Biol. Cherm., 250, 6509-6512.

- 32.- ZAKARIJA M. and MCKENZIE JM. (1978): Isoelectric focusing of thyroid stimulating antibody of Graves disease. Endocrinology, 103, 1469-1471.
- 33.- KRISS JP. (1968): Inactivation of long-acting thyroid stimulator (LATS) by ant-Kappa and anti-Lambda antisera. J. Clin. Endocrinol. Metab., 28, 1440-1443.
- 34.- REES SMITH B. (1981): Thyrotropin receptor antibodies. In: Receptor Regulation. Chapman and Hall (ed). London. 13, 216-244.
- 35.- BURMAN K. and BAKER J. (1985): Immune mechanisms in Graves disease. Endocrine Reviews, 6, 183-232.
- 36.- BAGNASCO M., CANONICA GW., FERRINI S. et al. ((1983): T lymphocyte subpopulations in Graves disease: Relationship with clinical conditions. Acta Endocrinologica, 102, 213-216.
- 37.- BALAZS CS., STENSKY V., KOSMA L. et al. (1984): Specific suppressor T cell function in a patient with Graves disease and her healthy identical twin. Clin. Endocrinol., 20, 683-685.
- 38.- HALLENGREN B., FORSGREN A. (1982): Suppressor T lymphocyte function in Graves disease. Acta Endocrinologica (Copenh), 101, 354-357.

- 39.- LUDGATE ME., RATANACHAIYAVONG S., WEETMAN AP. et al. (1984): Analysis of T cell subsets in Graves disease: Alterations associated with carbimazole. Br. Med. J., 288, 526-528.
- 40.- MADEC AM., ALLANIC H, GENETEC N. et al. (1986): T lymphocyte subsets at various stages of hyperthyroid Graves disease: Effect of carbimazole treatment and relationship with thyroid stimulating antibody levels or HLA status. J. Clin. Endocrinol. Metab., 62, 117-120.
- 41.- SRIDAMA V., PACINI F., DE GROOT LJ. (1982): Decreased suppressor T lymphocytes in autoimmune thyroid diseases detected by monoclonal antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab., 54, 316-320.
- 42.- MADEC AM., ALLANIC N., GENETEC M. et al. (1986): T lymphocyte subsets at stages of hyperthyroid Graves disease: Effect of Carbimazole treatment and relationship with thyroid stimulating antibody levels or HLA status. J. Clin. Endocrinol. Metab., 62, 117-121.
- 43.- BONNYNS M., BENTIN J., DEVETTER G. et al. (1983): Heterogeneity of immunoregulatory T cells in human thyroid autoimmunity: Influence of thyroid status. Clin. Exp. Immunol., 52, 629-632.

- 44.- GRUBECK-LOBBENSTEIN B., DERFLER K., KASSAL H. et al. (1985): Immunological features of nonimmunogenic hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 60, 150-156.
- 45.- WEETMAN AP., LUDGATE M., MCGREGOR AM. et al. (1984): Effect of triiodothyronine on normal human lymphocyte function. J. Clin. Endocrinol. Metab., 101, 81-85.
- 46.- VOLPE R. (1986): Autoimmune thyroid disease: a perspective. Mol. Biol. Med., 3, 25-30.
- 47.- AGUAYO J., IITAKA M, ROW VV. et al. (1988): Studies of HLA-DR expression on cultured human thyrocytes: Effect of antithyroid drugs and other agents on interferon gamma-induced HLA-DR expression. J. Clin. Endocrinol. Metab., 66, 903-908.
- 48.- DAVIES TF. and PACCININI LA. (1987): Intratiroidal MHC class II antigen expression and thyroid autoimmunity. In Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Wall jr. (ed). Toronto, 247-268.
- 49.- BOTTAZZO GF., PUJOL-BORREL R., HANAFUSA T et al. (1983): Role aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. Lancet, 2, 1115-1119.

- 50.- BOTTAZZO GF., DEAN EM. (1984): Evidence for the expression of class II and increased class I molecules in pancreatic islets in type I diabetes. Diabetologia, 27, 259-262.
- 51.- KVIST S., WIMAN K., CLAEISSON L. et al. (1982): Membrane insertion and oligomeric assembly of HLA-DR histocompatibility antigens. Cell, 29, 61-69.
- 52.- FARID NR. (1986): Graves disease. In: HLA in endocrine and metabolic disorders. Farid NR. (ed). New York, 85-95.
- 53.- STENSZKY V., KOZMA L., BALAZS CS. et al. (1983): Role of HLA antigens in the manifestation and course of Graves disease. Mol. Biol. Med., 3, 53-56.
- 54.-STENSZKY V., KOZMA L., BALAZS CS. et al. (1985): The genetic of Graves disease: HLA and disease susceptibility. J. Clin. Endocrinol. Metab., 61, 735-738.
- 55.- GRUMET F., PAYNE R., KONISHI J et al. (1975): HLA antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Graves disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 39, 1115-1119.
- 56.- BAUR MP., NEUGEBAUER M., DEPPE H. et al. (1984): Population analysis on the basis of deduced haplotypes from random families. In: Albert ED. et al (ed). Histocompatibility testing. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 333-341.

- 57.- FARID NR., BEAR JC. (1981): The human major histocompatibility complex and endocrine disease. Endocrine Reviews, 2, 50-72.
- 58.- SCHWARTZ RH. (1984): The role of gene products of the major histocompatibility complex in T cell activation and cellular interaction. In: Paul WE (ed). Fundamental Immunology, Raven Press, New York, 379-390.
- 59.- WEISS M., INGBAR SH., WINBLAD S. et al. (1983): Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in *Yersinia enterocolitica*. Science, 219, 1331-1335.
- 60.- JOASOO A., ROBERTSON P., MURRAY IPC. (1975): Viral antibodies and thyrotoxicosis. Lancet, 2, 125-127.
- 61.- VOLPE R. (1986): Pathogenesis of autoimmune thyroid disease. In: Ingbar SH, Braverman LE (ed): The thyroid: A fundamental and clinical text. Philadelphia, 747-761.
- 62.- VALTONEN VV., RUUTU P., VARIS K. et al. (1986): Serological evidence for the role of bacterial infections in the pathogenesis of thyroid diseases. Acta Med. Scand., 219, 105-108.
- 63.- GRIPENBERG M., MIETTINEN A., KURKI P. et al. (1978): Humoral immune stimulation and antiepithelial antibodies in *Yersinia* infections. Arthritis Rheum., 21, 904-906.

- 64.- LIDMAN K., ERIKSSON U., FAGRAEUS A. et al. (1974): Antibodies against thyroid cells in Yersinia Enterocolitica infection. Lancet, 2, 1449-1453.
- 65.- LIDMAN K., ERIKSSON U., NORBERG R. et al (1976): Indirect immunofluorescence staining of human thyroid by antibodies occurring in Yersinia Enterocolitica infections. Clin. Exp. Immunol., 23, 429-433.
- 66.- BECK K., CLEMENSEN O., LARSEN JH. et al. (1978): Thyroid disease and Yersinia. Lancet, 1, 1060-1065.
- 67.- WEISS M., RUBINSTEIN E., BOTTONE EJ. et al. (1983): Yersinia enterocolitica antibodies in thyroid disorders. Irs. J. Med. Sci., 15, 553-556.
- 68.- SHENKMAN L., BOTTONE EJ. (1976): Antibodies to Yersinia enterocolitica in thyroid disease. Ann. Intern. Med., 85, 735-739.
- 69.- WEISS M., INGBAR SH., WINBLAD S. (1983): Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in Yersinia enterocolitica. Science, 219, 1331-1334.
- 70.- INGBAR SH., WEISS M., CUSHING G. et al. (1986): A possible role of bacterial antigens in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. In: Pinchera A. (ed): Proceeding of Thyroid Autoimmunity: 30th Anniversary: Memories and Perspectives. Pisa, 24-29.

- 71.- SACK J., BURMAN KD., DWYER D. et al. (1986): Thyroid binding proteins in Leishmania: serum antibodies in patients with autoimmune thyroid disease directed against parasitic membrane antigens. Clin. Res., 34, 433.
- 72.- ASAMER H., RICCABONA G., HOLTHAUS N. (1968): Immunohistologic findings in thyroid disease in an endemic goitre area. Arch. Klin. Med., 215, 270-273.
- 73.- HEADINGTON JT., TANTAJUMROON TT. (1967): Surgical thyroid disease in northern Thailand. Arch. Surg., 95, 157-159.
- 74.- MEYERS B., GIONET M., ABREAU C. et al. (1986): Iodine intake probably affects the incidence of hypothyroidism and Hashimoto thyroiditis in elderly women. In: Program of the 33rd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, 909-911.
- 75.- MCGREGOR AM., WEETMAN AP., RATANACHAIYAVONG S. et al. (1985): An influence on the development of autoimmune thyroid disease. In: Hall r., Kobberling J. (ed): Thyroid Disorders Associated with Iodine Deficiency and Excess. New York, Raven Press, 209-215.
- 76.- BOUKIS MA., KOUTRAS DA., SOUVATZOGLOU A. et al. (1983): Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57, 859-864.

- 77.- MCGREGOR AM., WEETMAN AP., RATANACHAIYAVONG S. et al. (1985): Iodine: An influence on the development of autoimmune thyroid disease. In: Hall r., Kobberling j. (eds): Thyroid disorders associated with iodine deficiency and excess. New York, Raven Press, 1362-1384.
- 78.- WEETMAN AP., MCGREGOR AM., AMPBELL H. et al. (1983): Iodine enhances Ig synthesis by human peripheral blood lymphocytes in vitro. Acta Endocrinologica (Copenh), 103, 210-214.
- 79.- FERGUSON MM., ALEXANDER AD., CONNELL JMC. et al. (1984): The peroxidase activity in relation to iodine, 17 beta-estradiol and thiourelone drug uptake in human polymorphoneutrophils. Biochem. Pharmacol., 83, 575-580.
- 80.- WEETMAN AP., MCGREGOR AM., HALL R. (1983): Thyroglobulin uptake and presentation by macrophages in experimental autoimmune thyroiditis. Immunology, 50, 315-322.
- 81.- ALLEN EM., APPEL MC., BRAVERMAN LE. (1986): The effect of iodine ingestion on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the diabetes-prone BB/W rat. Endocrinology, 118, 1977-1982.

- 82.- SUNDICK RS., HERDEGEN D., BROWN TR. et al. (1986): Thyroiditis induced by dietary iodine may be to the increased immunogenicity of highly iodinated thyroglobulin. In: Drexhage HA., Wiersinga WM. (eds): The thyroid and Autoimmunity. Amsterdam, Elsevier, 213-230.
- 83.- CONNOLLY RJ., VIDOR GI., STEWART JC. (1970): Increase in thyrotoxicosis in endemic goiter area after iodination of bread. Lancet, 1, 500-504.
- 84.- FRADKIN JE., WOLFF J. (1983): Iodine induced thyrotoxicosis. Medicine (Baltimore), 62, 1-6.
- 85.- KOHN LA. (1976): The Midwestern American epidemic of iodine induced hyperthyroidism in the 1920. Bull NY Acad. Med., 52, 770-774.
- 86.- RAJATANAVIN R., SAFRAN M., STOLLER WA. et al. (1984): Five patients with iodine induced hyperthyroidism. Am. J. Med., 77, 378-381.
- 87.- VAGENAKIS AG., WANG C., BURGER A. et al. (1972): Iodine induced thyrotoxicosis in Boston. N. Engl. J. Med., 287, 523-529.
- 88.- SAVOIE JC., MASSIN JP., THOMOPOULOS P. (1975): Iodine induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 685-690.

- 89.- ALEXANDER WD., HARDEN RM., KOUTRAS DA. et al. (1965): Influence of iodine intake after treatment with antithyroid drugs. Lancet, 2, 866-872.
- 90.- GREER MA. (1980): Antithyroid drugs in the treatment of thyrotoxicosis. Thyroid Today, 3, 1-9.
- 91.- THJODLEIFSSON B., HEDLEY AJ., DONALD D. et al (1977): Outcome of subtotal thyroidectomy for thyrotoxicosis in Iceland and northeast Scotland. Clin. Endocrinol., 7, 367-372.
- 92.- AZIZI F. (1985): Enviromental iodine intake affects the response to methimazole in patients with diffuse toxic goiter. J. Clin. Endocrinol. Metab., 61, 374-378.
- 93.- MORRILLO E., GADNER LI. (1980): Activation of latent Graves disease in children. Clin. Pediatr., 19, 160-166.
- 94.- MORRILLO E., GADNER LI. (1979): Bereavements as an antecedent factor in thyrotoxicosis of childhood: Four case studies with a survey of possible metabolic pathways. Psychosom Med., 42, 545-548.
- 95.- FORTEZA ME. (1975): Precipitating factors in hyperthyroidism. Geriatrics, 28, 123-127.
- 96.- RILEY V. (1981): Psychoneuroendocrine influences on immunocompetence and neoplasia. Science, 212, 1100-1107.

- 97.- CLAMAN HN. (1972): Corticosteroids and lymphoid cells. N. Engl. J. Med., 287, 388-392.
- 98.- CUPPS TR., FUCI AS. (1982): Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. Immunol. Rev., 65, 133-138.
- 99.- SAXON A., STEVENS RH., RAMER SJ. et al. (1978): Glucocorticoids administered in vivo inhibit human suppressor T lymphocyte function and diminish B lymphocyte responsiveness in vitro immunoglobulins synthesis. J. Clin. Invest., 61, 922-929.
- 100.- MELANDER A., SUNDLER F. (1973): Appearance of amine-containing mast cells in the mouse thyroid induced by the human long acting thyroid stimulator (LATS). Endocrinology, 92, 1362-1369.
- 101.- MELANDER A. (1977): Aminergic regulation of thyroid activity. Importance of the sympathetic innervation and of the mast cells of the thyroid gland. Acta Med. Scand., 201, 257-262.
- 102.-HOFFENBERG R. and RAMSDEN DB. (1983): The transport of thyroid hormones. Clinical Sciences, 65, 337-342.
- 103.- SHAMBAUGH GE. (1978): Chemistry and actions of thyroid hormones: biologic and cellular effects. In: Werner SC. and Ingbar SH. (eds). The thyroid, 115-124.

- 104.- OPPENHEIMER JH., SCHWARTZ HL., JUMP DB. et al. (1984): Recent studies of thyroid hormone action at the hepatocellular level. Hormone and Metabolic Research, Supplement series, 14, 6-15.
- 105.- RALL JE. (1978): Mechanism of action of T4. In: Wernwe Sc. and Ingbar SH. (eds). The Thyroid, 151-172.
- 106.- KAPLAN MM. (1984): The role of thyroid hormone deiodination in the regulation of hypothalamo pituitary function. Neuroendocrinology, 38, 254-260.
- 107.- REICHLIN S. (1978): Neuroendocrine control. In: Werner SC. and Ingbar SH. (eds). The Thyroid, 151-172.
- 108.- BRAVERMAN LE. and VAGENAKIS AG. (1979): The thyroid. Clinics in Endocrinology and Metabolism, 8, 621-639.
- 109.- JANSSON R., FORBEG R., LEVIN K. (1984): Free thyroxin index and direct measurements of free thyroxin compared for evaluating postpartum autoimmune thyroid dysfunction. Clinical Chemistry, 30, 903-905.
- 110.- WILKIE TJ. (1983): Free thyroid hormone index, thyroid hormone/thyroxine-binding globulin ratio, triiodothyroxine uptake and thyroxine binding globulin compared for diagnostic value regarding thyroid function. Clinical Chemistry, 29, 74-79.

- 111.- BRAUN B., MULLER MJ., SEITZ HJ. et al. (1983): Clinical value of free thyroxin measurements. Clinical Chemistry, 29, 2057-2060.
- 112.- EKINS RP. (1979): Methods for the measurement of free thyroid hormone. In: Ekins RP, Faglia G, Penisi F. and Pinchera A. (eds). International Symposium on free thyroid hormones. Amsterdam: Excerta Medica, 72-92.
- 113.- EKINS RP. (1983): The direct immunoassay of free (non protein bound) hormones in body fluids. In: Hunter Wm. and Corrie JET. (eds). Immunoassays for Clinical Chemistry. Edinburgh, 319-343.
- 114.-BELL GM., SAWERS JC., DOIG A. et al. (1983): The effect of minor increments in thyroxine on heart rate and urinary sodium excretion. Clinical Endocrinology, 18, 511-516.
- 115.- BELL GM., TODD WTA., FORFAR JC. et al. (1985): End organ responses to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. Clinical Endocrinology, 22, 83-89.
- 116.- TORRES E., ESCOBAR F., VILCHEZ R. et al. (1979): Evolution of TRH test and SHBG in treatment of Graves disease. Endocrinology, 7 th International Conference. London.

- 117.- BECKETT GJ., HENDERSON CJ., ELWES R. et al. (1983): Thyroid status in patients with chronic renal failure. Clinical Nephrology, 19, 172-178.
- 118.- LAMBERG BA and GORDIN A. (1978): Abnormalities of thyrotrophin secretion and clinical implications of the thyrotrophin releasing hormone stimulation test. Annals of Clinical Research, 10, 171-183.
- 119.- ADAMS DD., KENNEDY TH., UTIGER RD. (1972): Comparison of bioassay measurements of serum thyrotrophin (TSH) and study of TSH levels by immunoassay of serum concentrates. J. Clin. Endocrinol. Metab., 34, 1074-1079.
- 120.- SETH J., KELLETT HA., CALDWELL G. et al. (1984): A sensitive immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone: a replacement for the thyrotrophin releasing hormone test?. B. Med. J., 289, 1334-1336.
- 121.- RHYS J. and KESTON JONES M. (1984): An automated immunoradiometric assay for human thyrotrophin. Clinical Chemistry, 30, 1393-1398.
- 122.- RODDIS MJ., BURRIN JM., JOHANNSEN A. et al. (1985): Serum thyrotrophin: a first-line discriminating test of thyroid function. Lancet, i, 277-278.

- 123.- WEHMANN RE., NISULA BC. (1984): Radioimmunoassay of human thyrotrophin: analytical and clinical developments. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 20, 243-283.
- 124.- EKINS RP., EDWARDS P., JACKSON T. et al. (1984): Interpretation of labelled analog free hormone assay. Clinical Chemistry, 30, 491-493.
- 125.- CONDLIFFE PG. and WEINTRAUB BD. (1979): Pituitary thyroid stimulating hormone and other thyroid stimulanting substances. In: Gray CH. and James VHT. (eds). Hormones in blood. London, 500-574.
- 126.- VINIK AI., KALK WJ., McLAREN H. et al. (1975): Fasting blunts the TSH response to synthetic thyrotropin-releasing hormone (TRH). J. Clin. Endocrinol. Metab., 40, 509-511.
- 127.- PACINI F., PNCHERA A., GRASSO L. et al. (1977): Serum thyroglobulin in various thyroid disorders. Ann. Endocrinol., 38, 51-55.
- 128.- IRVINE WJ., MCGREGOR AG., STUART AE. (1962): The prognostic significance of thyroid antibodies in the managemnt of thyrotoxicosis. Lancet, 2, 843-847.

- 129.- HAMADA N., ITO K., MIMURA T. et al. (1987): Retrospective revaluation of the significance of thyroid microsomal antibody in the treatment of Graves disease. Acta Endocrinologica (Copenh), 114, 328-335.
- 130.- MCKENZIE JM., ZAKARIJA M., SATO A. (1978): Humoral immunity in Graves disease. Clin Endocrinol. Metab., 7, 31-36.
- 131.- RAPOPORT B., FILETTI S., Takay n. et al. (1982): Studies on the cyclic AMP response to thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) and thyrotropin (TSH) in human thyroid cell monolayers. Metabolism, 31, 1159-1164.
- 132.- RICHARDS JB. and INGBAR SH. (1959): The effects of propylthiouraci and perchlorate on the biogenesis of thyroid hormon. Endocrinology, 65, 198-192.
- 133.- MARCHANT B., LEES JFH. (1978): Antithyroid drugs. Pharmacol Ther., 3, 505-509.
- 134.- McMURRAY JF., GILLILAND PF., RATLIFF CR et al. (1975): Pharmacodynamics of propylthiouracil in normal and hyperthyroid subjects after a single oral dose. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41, 362-366.

- 135.- NAKASHIMA T., TAUROG A., RIESCO G. (1978): Mechanism of action of thiourelene antithyroid drugs: Factors affecting intrathyroidal metabolism of propylthiouracil and methimazole in rats. Endocrinology, 103, 2187-2193.
- 136.- PITTMAN JA., BESCHI RJ., SMITHERMAN TC. (1971): Methimazole: Its absorption and excretion in man and tissue distribution in rats. J. Clin. Endocrinol. Metab., 31, 182-187.
- 137.- MUTJABA Q. and BURROW GN. (1975): Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. Obst. Gynecol., 46, 282-288.
- 138.- MORTIMER CH., ANDERSON DC., LIENDO CP. et al. (1977): Thyrotoxicosis: Relations between clinical state and biochemical changes during carbimazol treatment. Br. Med. J., 1, 138-144.
- 139.- WIBERG JJ., NUTTALL FQ. (1972): Methimazole toxicity from high doses. Ann. Intern. Med., 77, 414-420.
- 140.- WEETMAN AP., HOLT ME., CAMPBELL AK. et al. (1984): Methimazole and generation of oxygen radicals by monocytes: potential role in immunosuppression. Br. Med. J., 288, 518-520.
- 141.- SOLOMON DH., BECK JC., VANDERLANN WP. et al. (1953): Prognosis of hyperthyroidism treated by antithyroid drugs. J. Am. Med. Ass., 152, 201-205.

- 142.- STRAKOSCH CR., WENZEL BE., ROW VV. et al. (1982): Immunology of autoimmune thyroid disease. N. Engl. J. Med., 307, 1499-1507.
- 143.- HERSHMAN JM., GIVENS JR., CASSIDY CE. et al. (1966): Long-term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs. J. Clin. Endocrinol. Metab., 26, 803-807.
- 144.- PINCHERA A., LIBERTI P., MARTINO E. et al. (1969): Effects of antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and the antithyroglobulin antibodies. J. Clin. Endocrinol., 29, 231-238.
- 145.- FENZY G., HASHIZUME K., ROUDEBUSH CP. et al. (1979): Changes in thyroid stimulating immunoglobulins during antithyroid drugs. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48, 572-576.
- 146.- MCGREGOR AM., REES SMITH B., HALL R. et al. (1982): Specificity of the immunosuppressive action of carbimazole in Graves disease. Br. Med. J., 284, 1750-1751.
- 147.- MCGREGOR AM., PETERSEN MM., McLACHLAN SM. et al. (1980): Carbimazole and the autoimmune response in Graves disease. N. Engl. J. Med., 303, 302-307.
- 148.- WEETMAN AP., GUNN C., HALL R. et al. (1984): The accumulation of ³⁵S methimazole by monocytes and macrophages. Acta Endocrinologica, 107, 366-370.

- 149.- THIELEMANS C., VANHAELST L., De WAELE M. et al. (1981): Autoimmune thyroiditis; a condition related to a decrease in T suppressor cells. Clin. Endocrinol., 15, 259-263.
- 150 SRIDAMA V., PACINI F., De GROOT LJ. (1982): Decreased suppressor T lymphocytes in autoimmune thyroid disease detected by monoclonal antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab., 54, 316-319.
- 151.- BONNYNS M., BENTIN J., DEVETHER G. et al. (1983): Heterogeneity of immunoregulatory T cells in human thyroid autoimmunity; influence of thyroid status. Clinical and Experimental Immunology, 52, 629-634.
- 152.- LUDGATE ME., MCGREGOR AM., WEETMAN AP. et al. (1984): Analysis of T cells subsets in Graves disease; alteration associated with carbimazole. Br. Med. J., 288, 526-530.
- 153.- TOTTERMAN TH. (Distribution of T, B and thyroglobulin binding lymphocytes infiltrating the gland in Graves disease, Hashimoto thyroiditis and de Quervain thyroiditis. Clinical Immunology and Immunopathology, 10, 270-277.
- 154.- WARFORD A., McLACHLAN SM., MALCOLM AJ. et al. (1984): Characterization of lymphoid cells in the thyroid of patients with Graves disease. Clinical and Experimental Immunology, 57, 626-632.

- 155.- MICHIE W., BECK JS., MAHAFFY RG. et al. (1967): Quantitative radiological and histological studies of the thymus in thyroid disease. Lancet, 1, 691-695.
- 156.- LANDSBERG L. (1977): Catecholamines and hyperthyroidism. Clin. Endocrinol. Metab., 3, 697-675.
- 157.- LUMHOLTZ IB., SIERSBACK NK. (1978): Effect of propranolol in extrathyroidal metabolism of thyroxine and 3,3',5 triiodothyroxine evaluated by noncompartmental kinetics. J. Clin. Endocrinol. Metab., 47, 587-591.
- 158.- McLARTHY DG., BROWNLIE BE. (1973): Remission of hyperthyroidism during treatment with propranolol. Brit. Med. J., 2, 332-335.
- 159.- BLANDSTONE R., HORDF. (1975): Propranolol administration during pregnancy: effects on the fetus. Journal Pediatric, 86, 982-984.
- 160.- DUICK DS., WARREN DW., NICOLOFF JT. et al. (1974): Effect of single dose dexamethasone on the concentration of serum triiodothyronine in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 39, 1151-1154.

- 161.- OBIOLS G., MESA M., SIMO C. et al. (1988): Efecto del carbimazole y de la dexametasona sobre las inmunoglobulinas inhibidoras de la union de la TSH en la enfermedad de Graves-Basedow. Rev. Clin. Esp., 183, 401-404.
- 162.- HERTZ S., ROBERTS A. (1942): Aplicacion of radioactive iodine in therapy of Graves disease. J. Clin. Inves., 21, 624-627.
- 163.- HAMILTON JG., LAWRENCE JH. (1942): Recent clinical development in the therapeutic application of radio-phosfofous and radioiodine. J. Clin. Inves., 21, 624-626.
- 164.- MALONE JF., CULLEN MJ. (1976): Two mechanism for hyperthyroidism after I131 Therapy. Lancet, 2, 73-75.
- 165.- DOBYNS BM., SHELINE GE., WORKMAN JB. et al. (1974): Malignan and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism. A report of Cooperative Thyrotoxicosis Followup Study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 38, 976-998.
- 166.- RAWSON RW., LEEPER RD. (1965): Treatment of thyroid cancer with radioactive iodine. In: Nuclear Medicine. Bland WH. (ed), New York, 740-742.
- 167.- GREIG WR., SMITH FB., ORR JS. et al. (1970): Comparative survivals of rat thyroid cells in vivo after I131, I125 and X irradiations. Brit. J. Radiol., 43, 542-548.

- 168.- MAXON HR., THOMAS SR., SAENGER RL. et al. (1977): Ionizing irradiation and the induction of clinically significant disease in the human thyroid gland. Am. J. Med., 63, 967-978.
- 169.- CONARD RA., DOBYNS BM., SUTOW WW. (1970): Thyroid neoplasia as late effect of exposure to radioactive iodine in fallout. Jama, 214, 316-324.
- 170.- RETETOFF S., HARRISON J., KARANFILSKI BT. (1975): Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in the infancy and childhood. N. Engl. J. Med., 292, 171-175.
- 171.- HOLM LE., LUNDELL G., WALLINDER G. (1980): Incidence of malignant thyroid tumors in human after exposure to diagnostic doses of iodine 131. Retrospective cohort study. J. Natl. Cancer Inst., 64, 1055-1059.
- 172.- SAFA AM., SCHUMACHER OP., RODRIGUEZ A. (1975): Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (I131) for hyperthyroidism. N. Engl. J. Med., 292, 167-171.
- 173.- FREITAS JE., SWANSON BP., GROSS MD. et al. (1979): Iodine-131: Optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents?. J. Nuc. Med., 20, 847-850.

- 174.- SARKAR SD., BEIERWALTES WH., COWLEY BJ. (1976): Subsequent fertility and birth histories of children and adolescent treated with I131 for thyroid cancer. J. Nucl. Med., 17, 460-464.
- 175.- GLENNON JA., GORDON ES., SAWIN CT. (1972): Hypothyroidism after low dose I131 treatment of hyperthyroidism. Annals of Internal Medicines, 76, 1037-1042.
- 176.- GOOLDEN AW., FRASER TR. (1969): Treatment of thyrotoxicosis with low doses of radioactive iodine. British Medical Journal, 3, 442-443.
- 177.- MUKHTAR ED., SMITH BR., PYLE GA. et al. (1975): Relation of thyroid-stimulating immunoglobulins to thyroid function and effects of surgery, radioiodine and antithyroid drugs. Lancet, 1, 713-716.
- 178.- FELDT-RASMUSSEN U., BECH K., DATE J. et al. (1982): Thyroid stimulating antibodies, thyroglobulin antibodies and serum proteins during treatment of Graves disease with radiiodine or propylthiouracil. Allergy, 37, 161-165.
- 179.- JEEVANRAM RK., SHAH DH., AJAY KUMAR BS. et al. (1983): Synthesis of thyroglobulin in thyroid carcinoma patients after radioiodine therapy. Cancer, 52, 2240-2244.

- 180.- BRADLEY EL., LIECHTY H. (1983): Modified subtotal thyroidectomy for Graves disease: A two institution study. Surgery, 94, 955-959.
- 181.- FORTER RS. (1978): Morbidity and mortality after thyroidectomy. Sur. Gynecol. Obstet., 146, 423-428.
- 182.- PALESTINI N., VALORI MR., CARLIN R. et al. (1985): Mortality, morbidity and long-term results in surgically treated hyperthyroid patients. Review of 597 cases. Acta Chir. Scand., 151, 509-516.
- 183.- MICHIE W., DUNCAN T., HAMER-HODGES DW. et al. (1971): Mechanism of hypocalcemia after thyroidectomy for thyrotoxicosis. Lancet, 1, 508-511.
- 184.- TOFT AD., IRVINE WJ., SINCLAIR I. et al. (1978): Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis. N. Engl. J. Med., 298, 643-648.
- 185.- SUGRUE D., McEVOY M., FEELY J. et al. (1980): Hyperthyroidism in the level of Graves: Result of treatment by surgery, radio-iodine and carbimazole in 837 cases. Q. J. Med., 49, 51-57.

- 186.- TENG CS., YEUNG RTT. (1980): Changes in thyroid stimulating antibody activity in Graves disease treated with antithyroid drug and its relationship to relapse: A prospective study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 50, 144-148.
- 187.- PERZ C. (1960): Endemic goiter. Ginebra. Kelby (ed), Who Press, 325.
- 188.- WERNER SC. (1969): Classification of the eye changes of Graves disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 29, 982-984.
- 189.- RUIZ DE ALMODOVAR M., OLEA N., VILLALVA J. et al. (1982): Tiroglobulina y cancer de tiroides III. Metodologia radioinmunoanalitica. Radiologia, 24, 429-435.
- 190.- BALFOUR BM., DONIACH D., ROITT M. et al. (Fluorescent antibody studies in human thyroiditis. Autoantibodies to an antigen of the thyroid colloid from thyroglobulin. Brit. J. Exp. Path., 42, 307-311.
- 191.- SMITH BR., HALL R. (1974): Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves disease. Lancet, ii, 427-431.
- 192.- COMITE INTERNACIONAL DE EDITORES DE REVISTAS MEDICAS. (1989): Requisitos uniformes para el envio de manuscritos a revistas biomedicas. Revista Clinica Española, 2, 88-95.

- 193.- FELD-RASMUSEN V., BECK J., DATE K. (1979): Serum thyroglobulin in patients with toxic and non-toxic goitres compared to sex and age matched control subjects. Acta Endocrinol. (kbh), 91, 264-270.
- 194.- WILKINS TJ., SWANSON BECK J., GUUN A. et al. (1980): Autoantibodies in thyrotoxicosis: a quantitative study of their behaviour in relation to the course and outcome of treatment. J. Endocrinol. Invest., 3, 5-14.
- 195.- ULLER R., VAN HERLE A. (1978): Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46, 747-755.
- 196 .- TORRIAGINI G., DONIACH D., RIT IM. (1969): Serum thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease. J. Clin. Endocrinol., 29, 305-314.
- 197.- KAWAMURA S., BECH K., DATE J. (1983): Serum thyroglobulin changes in patientes with Graves disease treated with longterm antithyroid drug therapy. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 56, 507-512.
- 198 .- JEEVANRAM RK., SHAH DH., AJAY KUMAR BS. et al. (1983): Synthesis of thyroglobulin in thyroid carcinoma patients after radioiodine therapy. Cancer., 52, 2240.

- 199.- Mc GREGOR AM., PETERSEN MM., CAPIFERRI R. et al. (1979): Effects of radioiodine on thyrotrophin binding inhibiting immunoglobulins in Graves disease. Clin. Endocrinol., 11, 437.
- 200.- KUZUYA N., CHIU SC., IKEDA H. et al. (1979): Correlation between thyroid stimulators and 3,5,3-triiodothyroxine suppressibility in patients during treatment for hyperthyroidism with thionamide drugs: Comparison of assay by thyroid stimulating and thyrotropin displacing activities. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48, 706.
- 201 .- SCHLEUSENER H., KOTULLA P., FINKE R. et al. (1978): Relationship between thyroid status and Graves disease-specific immunoglobulins. J. Clin. Endocrinol. Metab., 47, 379.
- 202 .- GOSSAGE AAR., CRAWLEY JCW., COPPING S. et al (1983): Thyroid function and immunological activity during and after medical treatment of Graves disease. Clin. Endocrinol., 11, 437.
- 203.- KENDALL-TAYLOS P. (1984): Editorial: Are antithyroid drugs immunosuppressive?., British Medical Journal., 288, 509-511.
- 204.- LUDGATE ME., McGREGOR AM., WEETMAN AP. et al. (1984): T cell subset analysis in Graves disease: alterations associated with carbimazole therapy. British Medical Journal., 288, 526-530.

- 205.- BLIDDAL H., HEGEDUS L., HANSEN JM. et al. (1987): The relationships between serum T3 index, thyroid volume and thyroid stimulating, TSH receptor binding and thyroid growth stimulating antibodies in untreated Graves disease. Clin. Endocrinol., 27, 75-84.
- 206.- MARCOCCI C., VITTI P., LOPEZ G. et al. (1989): Simultaneous assay of thyroid adenylate cyclase and growth stimulating antibodies using FRTL-5 cells. Evidence suggesting their identity in patients with Graves disease. Clin. Endocrinol., 30, 109-119.
- 207.- MCGREGOR AM., PETERSEN MM., McLACHLAN SM. et al. (1980): Carbimazole and the autoimmune response in Graves disease. N. Engl. J. Med., 303, 302-307.
- 208 .- MCGREGOR AM., REES SMITH B., HALL R. et al. (1980): Prediction of relapse in hyperthyroid Graves disease. Lancet, 1, 1101-1103.
- 209 .- BECK JS., EMSLIE WH., HARLITZ TB. et al. (1975): The influence of preoperative drug treatment on the histological appearance and in vitro I131 uptake of human hyperplastic thyroid gland. Clin. Endocrinol., 4, 459-475.

- 210 .- SIMPSON JG., GRAY ES., MICHIE W. et al. (1975): The influence of preoperative drug treatment on the extent of hyperplasia of the thymus in primary thyrotoxicosis. Clin. Experimental Immunology., 22, 249-255.
- 211 .- WEETMAN AP. & MCGREGOR AM. (1984): Autoimmune thyroid disease: developments in our understanding. Endocrine Reviews., 5, 309-355.
- 212.- WEETMAN AP., MCGREGOR AM. & HALL R. (1984): Evidence for an effect of antithyroid drugs on the natural history of Graves disease. Clin. Endocrinol., 21, 163-172.
- 213.- WEETMAN AP., MCGREGOR AM., & HALL R. (1983): Methimazole inhibits thyroid autoantibody production by an action on accessory cells. Clin. Immunology and Immunopathology., 28, 39-45.
- 214 .- WEETMAN AP., HOLT ME., CAMPBELL AK. et al. (1984): Methimazole inhibits oxygen radical generation by monocytes: a potential role of immunosuppression. B. Med. J., 288, 518-520.
- 215.- McLACHLAN SM., PEGG CAS., ATHERTON MC. et al. (1985): The effect of carbimazole on thyroid autoantibody synthesis by thyroid lymphocytes. J. Clin. Endocrinol. Metab., 60, 1237-1242.
- 216.- BAGNASCO M., CANONICA GW., FERRINI S. et al. (1983): T lymphocyte subpopulations in Graves disease: relationship with clinical conditions. Acta Endocrinologica., 102, 213-219.

- 217 .- VOLPE R. (1985): Autoimmune thyroid disease. In Autoimmunity and Endocrine Disease (ed r. Volpe), pp. 109-286. Marcel Dekker, New York and Basel.
- 218 .- GRUBECK-LOEBENSTEIN R., DERFLER K., KASSAL H. et al. (1985): Immunological features of nonimmunogenic hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 60, 150-155.
- 219 .- GERSTEIN HC., IWATANI Y., IITAKA M. et al. (1986): Enumeration of T lymphocyte subsets in Graves disease: decreased suppressor cells in severe hyperthyroidism. Proceedings 9th International Thyroid Congress. Plenum Press, New York.
- 220.- VOLPE R., KARLSSON A., JANSSON R. et al. (1986): Evidence that antithyroid drugs induce remissions in Graves disease by modulating thyroid cellular activity. Clin. Endocrinol., 25, 453-462.
- 221.- VOLPE R. (1986): Autoimmune Thyroid disease: a perspective. Molecular Biology and Medicine, 3, 25-51.
- 222.- BECH K. and MADSEN N. (1980): Influence of treatment with radioiodine and propylthioracil on thyroid stimulating immunoglobulins in Graves disease. Clin. Endocrinol., 13, 417-424.

- 223.- Van OUWERKERK EM., KRENNING EP., DOCTER R. et al. (1987): Cellular and humoral immunity in patients with hyperthyroid Graves disease before, during and after antithyroid drug treatment. Clin. Endocrinol., 26, 385-394.
- 224.- WILSON R., McKILLOP JH., HENDERSON N. et al. (1986): The ability of serum thyrotrophin receptor antibody (TRAb) index and HLA status to predict long-term remission of thyrotoxicosis following medical therapy for Graves disease. Clin. Endocrinol., 25, 151-156.
- 225.- MENGW., MENG S., STOWHAS H. et al. (1982): Ergebnisse der thyreostatischen langzeittherapie der hyperthyreose-einflü der struma der orbitopathie und der behandlungsdauer. Dtsch Gesundh.-Wesen 37, 1956-1959.
- 226.- THALASSINOS NC., OAKLEY NW and RUSSELL FRASER T. (1974): Five-year follow-up of thyrotoxicosis treated with antithyroid drugs. Endokrinologie, 63, 325-330.
- 227.- ALLANIC H., FAUCHET R., LORCY Y. et al. (1983): A prospective study of the relationship between relapse of hyperthyroid Graves disease after antithyroid drugs and HLA haplotype. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57, 719-722.

- 228 .- ROMALDINI JH., BROMBERG N., WERNER RS. et al. (1983): Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Graves hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 57, 563-570.
- 229.- SCHLEUSENER H., SCHWANDER J., FISCHER C. et al. (1989): Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves disease. Acta Endocrinologica (Copenh), 120, 689-701.
- 230.- TAMAI H., NAKAGAWA T., FUKINO et al. (1980): Thionamide therapy in Graves disease: relation of relapse rate to duration of therapy. Ann. Int. Med., 92, 488-490.
- 231 .- BOUMA DJ., KAMMER H. and GREER MA. (1982): Follow-up comparison of short term versus 1-year antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 55, 1138-1142.
- 232.- MADEC AM., LAURENT MC., LORCY Y. et al. (1984): Thyroid stimulating antibodies: an aid to the strategy of treatment of Graves disease?. J. Clin. Endocrinol., 21, 247-255.
- 233.- BENKER G., REINWEIN D., CREUTZIG H. et al. (1987): Effects of high and low doses of methimazole in patients with Graves thyrotoxicosis. Acta Endocrinologica (Copenh), 281, 312-317.

- 234.- HEDLEY AJ., YOUNG RE., JONES SJ. et al. (1989): Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves disease: Long-term follow-up of 434 patients. Clinical Endocrinology, 31, 209-218.
- 235.- ATKINSON S., MCGREGOR AM., KENDALL-TAYLOR P. et al. (1982): Effect of radioiodine on stimulatory activity of Graves immunoglobulins. Clin. Endocrinol., 16, 537-543.
- 236.- WASNICH RD., GRUMET FC., PAYNE RO. et al. (1973): Graves ophthalmopathy following external neck irradiation for non-thyroidal neoplastic disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 37, 703-713.
- 237.- MCKENZIE JM. and McCULLAGH FP. (1968): Observations again a causal relationship between the LATS and ophthalmopathy in Graves disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 28, 1177-1182.
- 238 .- VOLPE R., DESBARATS-SCHONBAUM ML., SCHONBAUM E. et al. (1969): The effect of radioablation of the thyroid gland in Graves disease with high levels of long-acting thyroid stimulator. American Journal of Medicine, 46, 217-226.
- 239.- MCGREGOR AM., McLACHLAN SM., REES-SMITH B. et al. (1979): Effect of irradiation on thyroid autoantibody production. Lancet, 2, 442.

- 240.- SIEGEL FP. and SIEGAL M. (1977): Enhancement by irradiated T cells of human plasma cell production: Dissection of helper and suppressor functions in vivo. J. Immunol., 118, 642.
- 241.- GOOLDEN AW. and STEWART JS. (1986): Long-term results from graded low dose radioactive iodine therapy for thyrotoxicosis. Clin. Endocrinol., 24, 217-222.
- 242.- SRIDAMA V., McCORMICK M., KAPLAN EL. et al. (1984): Long-term follow-up study of compensated low-dose I131 therapy for Graves disease. N. Engl. J. Med., 311, 426-432.
- 243 .- VELKENIERS B., CYTRYN R., VANHAELST L et al. (1988): Tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo: reconsideracion de la terapeutica coadyuvante con farmacos antitiroideos. The Lancet (Ed. Esp.), 13, 217-219.
- 244.- SOLOMON DH. (1986): Treatment of Graves hiperthyroidism. En: Ingbar sh. Braverman LE, Werner SC, ed. The thyroid. A fundamental and clinical text. Filadelfia, Lippincott CY, 987-1014.
- 245 .- HALNON KE. (1983): Risk from radioiodine treatment of thyrotoxicosis. Br. Med. J., 287, 1821-1822.

- 246 .- STEINBACH JJ., DONOGHUE GD., GOLDMAN JK. (1979): Simultaneous treatment of toxic diffuse goiter with I131 and antithyroid drugs: a prospective study. J. Nucl. Med., 20, 1263-1267.
- 247.- BENKER G., KOTULLA P., KENDALL-TAYLOR P. et al. (1989): TSH binding inhibiting antibodies in hyperthyroidism: relationship to clinical signs and hormone levels. Clin. Endocrinol., 30, 19-28.
- 248 .- KENDALL-TAYLOR P., KNOX P., STEEL AJ. et al. (1984): Evidence that thyroid stimulating antibody is produced in the thyroid gland. Lancet, i, 654-656.
- 249.- McLACHLAN SM., PEGG CA., ATHERTON MC. et al. (1986): TSH receptor antibody syntesis by thyroid lymphocytes. Clin. Endocrinol., 24, 223-230.
- 250.- BECH K., FELDT-RASMUSSEN U., BLIDDAL H. et al. (1982): The acute changes in thyroid stimulating immunoglobulins, thyroglobulin and thyroglobulin antibodies following subtotal thyroidectomy. Clin. Endocrinol., 16, 235.
- 251.- TENG CS., YEUNG RT., KHOO RK. et al. (1980): A prospective study of the changes in thyroglobulin binding inhibitory immunoglobulins in Graves disease treated by subtotal thyroidectomy or radioactive iodine. J. Clin. Endocrinol. Metab., 50, 1005.

- 252.- WEETMAN AP., MCGREGOR AM., RENNIE DP. et al. (1982): Sites of autoantibody production in rats with thyroiditis. Immunology, 46, 465.
- 253.- McLACHLAN SM., MCGREGOR AM., REES-SMITH B. et al. (1979): Thyroid autoantibody synthesis by Hashimoto's thyroid lymphocytes. Lancet, 1, 162.
- 254 .- WEETMAN AP., MCGREGOR AM., WHEELER MH. et al. (1984): Extrathyroidal sites of autoantibody synthesis in Graves disease. Clin. Exp. Immunol., 56, 330-336.
- 255.- ATHERTON MC., McLACHLAN SM., PEGGCA. et al. (1985): Thyroid autoantibody synthesis by lymphocytes from different lymphoid organs: fractionation of B cells on density gradients. Immunology, 55, 271-279.
- 256.- STEEL NR., TAYLOR JJ., YOUNG ET. et al. (1987): The effect of subtotal thyroidectomy with propranolol preparation on antibody activity in Graves disease. Clin. Endocrinol., 26, 97-106.
- 257 .- HJORT T. (1961): Determination of serum thyroglobulin by hemagglutination inhibition test. The Lancet, 1, 1262-1264.
- 258.- FELDT-RASMUSSEN. (1978): Thyroglobulin of varying molecular sizes with different disappearance rates in plasma following subtotal thyroidectomy. Clin. Endocrinol., 9, 205-214.

- 259.- GOSSAGE AA. and MUNRO DS. (1985): Pathogenesis of Graves disease. Clinics in Endocrinology and Metabolism, 14, 297-330.
- 260.- TENG CS., YEUNG RT., KAWA A. et al. (1981): Thyrotrophin binding inhibitory immunoglobulins and HLA-DRW3 two prognostic factors in Graves disease. Australia and New Zealand Journal of Medicine, 11, 383-385.
- 261.- SCHLEUSENER H., SCHERNTHANER G., MAYR WR. et al. (1983): HLA-DR3 and HLA-DR5 associated thyrotoxicosis: two different types of toxic diffuse goiter. J. Clin. Endocrinol. Metab., 56, 781-785.
- 261b.-LENGRAND L., RIVAT_PERRAN L., HUTTIN C. et al. (1982): HLA and Bm linked genes affecting the degradation rate of antigens (sheep red blood cells) endocytosed by macrophages. Human Immunology, 4, 1-14.
- 262.- GRUMET PC., PAYNE RO., KONOSHI J. et al. (1974): HLA antigens as markers for disease susceptibility and autoimmunity in Graves disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 39, 1115-1119.
- 263.- FARID NR. (1981): Graves disease: In: Farid nr (ed). HLA in Endocrine and Metabolic disorders. Academic Press, New York, London, San Francisco. 85-143.

- 264.- DAHLBERG PA., HOLMLUND G., KARLSSON FA. et al. (1981): HLA-A, B, C and DR antigens in patients with Graves disease and their correlation with signs and clinical course. Acta Endocrinol. (Copenh), 97, 42-47.
- 265.- BECH K., LUMHOLTZ B., NERUP J. et al. (1977): HLA antigens in Graves disease. Acta Endocrinol. (Copenh), 281, 312-317.
- 266 .- UNO H., SASAZUKI T., TAMAI H et al. (1981): Two major genes, linked to HLA and Gm, control susceptibility to Graves disease. Nature, 292, 768.
- 267.-SVEJGAARD A., MORLING N., PLATZ P., RYDER LP. et al. (1981): HLA and disease association with special reference to mechanism. Trasplant Proc., 8, 913.
- 268 .- FARID NR., SAMPSON L., MOENS H. et al. (1981): The association of goitrous autoimmune thyroiditis with HLA-DR5. Tissue Antigens, 17, 265.
- 269.- WEISSEL M., HOFER R., ZASMETA H et al. (1980): HLA-DR and Hashimoto thyroiditis. Tissue Antigens, 16, 256.
- 270 .- THOMSEN M., JORGENSEN F., BRANDSBORG M et al. (1981): Association of perniciosus anaemia and intrinsic factor antibody with HLA-d. Tissue Antigens, 17, 97.

- 271.- GLASS D., LITVIN D., WALLACE K. et al. (1980): Early onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated with human leukocyte antigen DRw5, iritis and antinuclear antibody. J. Clin. Invest., 66, 426.
- 272.- FARID NR. (1981): Thyroiditis. In: Farid NR (ed) HLA in endocrine and metabolic disorders. Academic Press, New York, 145.
- 273.- ALLANIC H., FAUCHER R., LORCY Y. et al. (1980): HLA and Graves disease: an association with HLA-DRw3. J. Clin. Endocrinol. Metab., 51, 863-867.
- 274 .- WEETMAN AP., RATANACHIVAVONG S., MIDDLETON GW. et al. (1986): Prediction of outcome in Graves disease after carbimazole treatment. Q. J. Med., 228, 409-419.
- 275.- MENG W., STOWHAS H., MANNCHEN E. et al. (1983): Prospektive studie zur frage der erkennung einer remission und zur einschätzung der prognose bei thyreostatisch behandelter hyperthyreose. Dtsch Gesundh-Wesen, 38, 365-369.
- 276 .- DAHLBERG PA., KARLSSON FA., JANSSON R. et al. (1985): Thyrotrophin releasing hormone testing during antithyroid drug treatment of Graves disease as an indicator of remission. J. Clin. Endocrinol. Metab., 61, 1100-1104.

- 277 .- ULLER R. and VAN HERLE A. (1978): Effect of therapy on serum thyroglobulin levels in patients with Graves disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46, 747-755.
- 278 .- GADNER DF., ROTHMAN J., UTIGER RD. (1979): Serum thyroglobulin in normal subjects and patients with hyperthyroidism due to Graves disease effects of T3, iodine, I131 and antithyroid drugs. Clin. Endocrinol., 11, 585-594.
- 279.- KAWAMURA S., BECH K., DATE J. (1983): Serum thyroglobulin changes in patients with Graves disease treated with longterm antithyroid drug therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 56, 507-512.
- 280.- FERNANDEZ ML., GONZALEZ A., CAMPOS MM. et al. (1987): Estudio y seguimiento de niveles de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y sensibilizacion celular in vitro, en la evolucion y tratamiento de la enfermedad de Graves. Endocrinologia, 34, 199-202.

IX. A P E N D I C E I .

PACIENTE

GRUPO CONTROL: TIPAJE HLA

1	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
2	B8+	DR3-	DR5-	DR4+
3	B8-	DR3-	DR5-	DR4+
4	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
5	B8-	DR3+	DR5-	DR4-
6	B8+	DR3-	DR5-	DR4-
7	B8-	DR3-	DR5+	DR4-
8	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
9	B8-	DR3+	DR5-	DR4-
10	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
11	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
12	B8+	DR3-	DR5-	DR4+
13	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
14	B8+	DR3-	DR5-	DR4+
15	B8-	DR3-	DR5-	DR4-

PACIENTE REMITIDOS SIN REACTIVACIONES: TIPAJE HLA

1	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
2	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
3	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
4	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
5	B8-	DR3-	DR5+	DR4+
6	B8-	DR3-	DR5+	DR4+
7	B8-	DR3-	DR5-	DR4+
8	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
9	B8-	DR3-	DR5+	DR4-
10	B8+	DR3-	DR5-	DR4-
11	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
12	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
13	B8+	DR3-	DR5-	DR4-
14	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
15	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
16	B8+	DR3-	DR5-	DR4+
17	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
18	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
19	B8+	DR3-	DR5-	DR4-
20	B8-	DR3-	DR5-	DR4-

PACIENTE REMITIDOS CON REACTIVACIONES: TIPAJE HLA

1	B8+	DR3+	DR5-	DR4-
2	B8-	DR3+	DR5-	DR4-
3	B8-	DR3+	DR5-	DR4-
4	B8-	DR3+	DR5+	DR4-
5	B8+	DR3-	DR5-	DR4-
6	B8-	DR3+	DR5-	DR4-
7	B8+	DR3+	DR5-	DR4-
8	B8-	DR3+	DR5+	DR4-
9	B8+	DR3+	DR5-	DR4-
10	B8-	DR3+	DR5-	DR4-
11	B8+	DR3+	DR5-	DR4-
12	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
13	B8+	DR3+	DR5-	DR4-
14	B8-	DR3+	DR5+	DR4-
15	B8-	DR3+	DR5-	DR4-
16	B8-	DR3-	DR5-	DR4-
17	B8-	DR3-	DR5+	DR4-
18	B8+	DR3+	DR5-	DR4-
19	B8-	DR3+	DR5-	DR4-

GRUPO: ATS.

TIEMPO DE EVOLUCION: Basal.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	25.80	5.30	—	3.00	3.60
2	20.00	5.20	—	29.00	9.90
3	18.00	3.50	—	260.00	2.00
4	—	4.80	—	1000.00	18.00
5	—	4.20	—	7.00	40.00
6	—	3.60	—	73.00	41.00
7	24.45	3.96	3.52	610.00	12.60
8	34.60	4.10	5.97	294.00	28.00
9	17.60	4.20	4.80	11.00	32.50
10	16.80	2.90	3.00	6.00	3.00
11	17.60	3.50	5.00	3.00	33.00
12	—	3.10	—	236.00	5.00
13	—	4.80	—	638.00	54.00
14	—	5.20	—	384.00	22.00
15	18.20	5.10	—	3.00	53.00
16	18.00	5.30	4.60	802.00	30.00
17	—	—	—	—	—
18	17.50	2.30	2.60	127.00	.10
19	18.60	3.20	3.60	5.00	52.00
20	17.60	3.60	3.20	3.00	10.00
21	24.60	5.20	3.60	53.00	30.00
22	15.10	3.80	2.60	3.00	41.00
23	16.20	3.40	3.10	94.00	10.00
24	22.50	4.60	5.10	562.00	19.00
25	—	4.50	—	3.00	5.30
26	20.20	4.02	—	442.00	37.00
27	20.60	4.60	4.30	103.00	25.00
28	21.00	3.80	4.30	500.00	3.60
29	18.60	3.60	3.40	342.00	30.00
30	—	2.20	—	68.00	17.00
31	13.90	3.70	2.00	3.00	39.00
32	17.50	3.90	3.20	35.00	35.00
33	18.90	4.01	—	366.00	29.40
34	17.09	1.30	2.24	3.00	4.20
35	—	4.20	—	12.00	3.60
36	19.00	3.90	5.20	98.00	4.90

GRUPO: ATS.

TIEMPO DE EVOLUCION: 6 meses.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	9.00	1.80	—	3.00	3.00
2	18.50	3.60	2.90	46.00	10.00
3	12.20	1.70	—	369.00	.10
4	2.41	1.55	.35	1000.00	17.00
5	11.20	—	—	3.00	12.00
6	10.00	1.20	.70	50.00	2.00
7	—	—	—	—	—
8	17.60	3.20	2.90	339.00	64.00
9	6.40	1.40	.65	3.00	30.00
10	9.30	1.01	.80	3.00	9.00
11	7.40	1.70	.72	3.00	31.00
12	—	2.00	—	158.00	3.00
13	3.60	1.00	.30	726.00	45.00
25	—	1.90	—	3.00	4.00
14	—	.97	—	256.00	40.00
15	6.90	.94	.82	424.00	37.00
16	3.60	.69	.21	1000.00	25.00
17	—	—	—	—	—
18	7.60	1.10	.62	478.00	2.00
19	12.20	2.02	1.40	3.00	63.00
20	6.40	1.92	.74	3.00	5.00
21	18.10	2.40	1.70	59.00	18.00
22	19.20	3.60	2.90	16.00	59.00
23	7.40	.94	.90	234.00	8.00
24	11.40	1.50	1.30	456.00	16.70
27	9.70	1.68	.92	194.00	24.20
28	8.40	1.78	1.20	342.00	4.20
29	10.80	2.01	1.20	257.00	39.40
30	13.00	1.60	—	46.00	6.60
31	20.80	3.69	3.40	3.00	35.40
32	9.60	1.90	1.45	29.00	27.00
33	10.00	1.72	—	215.00	28.20
26	9.60	1.30	1.10	356.00	35.60
34	8.10	1.23	.89	3.00	3.60

GRUPO: ATS.

TIEMPO DE EVOLUCION: 1 año.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	10.40	1.40	.72	3.00	2.50
2	13.50	3.60	1.60	124.00	5.00
3	8.60	1.60	1.20	1000.00	10.00
4	4.20	1.00	.40	648.00	18.00
5	6.80	1.60	.85	3.00	22.00
6	7.40	1.04	1.10	50.00	7.00
7	9.58	1.45	.82	291.00	5.50
8	9.00	1.70	1.40	311.00	35.00
9	9.20	1.90	.81	3.00	37.00
10	6.50	.95	.84	3.00	14.00
11	7.20	1.02	1.00	3.00	12.00
12	19.60	3.10	—	68.00	4.20
13	20.60	3.90	4.20	894.00	54.00
14	21.60	5.00	4.60	184.00	38.00
15	6.90	1.60	.85	485.00	10.00
16	19.60	4.20	3.70	247.00	36.00
19	14.50	2.27	—	62.00	30.00
20	11.40	1.36	1.30	3.00	2.00
21	16.90	2.90	2.30	12.00	8.00
23	7.10	1.15	.90	147.00	4.00
24	9.80	1.40	1.10	272.00	10.00
25	—	2.01	—	3.00	5.00
27	12.30	2.02	1.10	183.00	26.40
28	11.00	1.03	.92	100.00	2.20
29	11.30	2.03	1.30	245.00	44.00
30	8.40	1.53	.80	33.50	17.00
31	14.60	3.50	2.20	3.00	43.60
32	9.02	1.20	.90	9.00	20.00
33	11.50	1.65	—	237.00	26.30
26	10.10	1.40	1.10	502.00	32.30
34	7.52	1.23	1.10	3.00	2.60
35	—	1.63	—	4.00	4.00
37	8.20	1.54	1.52	98.00	6.40

GRUPO: ATS.

TIEMPO DE EVOLUCION: 2 años.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	10.20	1.60	1.10	3.00	4.00
33	9.40	1.62	1.02	233.00	6.00
3	7.20	1.60	.85	140.00	10.00
4	6.80	1.02	1.30	461.00	11.00
5	23.20	4.80	4.30	3.00	60.00
6	11.20	1.00	1.30	55.00	2.00
7	16.40	3.60	1.65	342.00	24.00
8	24.00	5.20	4.20	3.00	42.00
9	8.20	.94	1.02	3.00	6.00
10	35.00	7.50	8.95	442.00	22.00
26	22.30	5.50	4.60	75.00	4.50
12	12.00	1.60	1.30	652.00	13.00
13	—	.95	.70	3.00	36.00
31	25.00	4.90	3.90	206.00	39.00
14	8.70	1.80	1.20	169.00	9.00
15	18.20	4.01	3.20	6.00	10.00
35	—	1.36	1.33	6.70	8.20
20	13.50	1.70	1.20	139.00	6.60
23	13.00	1.49	1.40	91.00	6.00
7	—	1.30	1.53	119.00	11.50
24	7.90	1.57	1.42	3.00	15.00
25	18.40	3.60	3.20	158.00	12.00
27	7.45	1.30	1.04	20.00	2.30
28	14.30	3.10	1.57	310.00	27.00
29	16.90	3.30	2.50	3.00	23.00
32					

GRUPO: ATS.

TIEMPO DE EVOLUCION: 3 años.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
23	11.50	1.86	1.20	89.00	5.10
7	—	5.00	7.20	350.00	1.00
24	—	1.74	1.42	75.00	6.20
25	10.20	1.26	1.10	4.00	4.00
27	19.40	4.01	3.50	158.00	12.00
28	10.40	1.64	.98	20.00	2.40
29	9.60	2.01	.99	186.00	33.00
32	10.00	1.48	1.30	3.00	17.00
1	—	1.37	1.58	29.50	19.40
33	9.60	2.02	1.51	105.00	6.60
3	12.50	3.10	1.62	1000.00	5.20
4	17.90	5.00	6.90	1000.00	18.60
6	9.40	1.70	.92	20.00	2.10
8	—	2.10	1.60	925.00	9.90
9	—	4.90	3.20	10.00	47.00
10	7.62	1.47	1.79	3.00	6.60
12	21.20	4.80	6.01	642.00	6.00
13	6.40	1.10	.90	1000.00	7.00
15	7.82	1.90	1.30	85.00	2.20
20	12.40	1.72	1.50	3.00	3.50

GRUPO: I-131.

TIEMPO DE EVOLUCION: Basal.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	23.60	5.00	4.01	12.00	30.00
2	21.40	4.60	4.90	362.00	10.00
3	22.00	3.20	—	947.00	6.10
4	23.00	4.30	—	125.00	2.30
5	19.80	3.60	—	352.00	12.00
6	13.20	3.20	1.50	39.00	26.00
7	20.60	3.60	2.90	32.00	4.30
8	—	4.60	—	407.00	2.00
9	—	5.10	—	235.00	16.00
10	24.80	5.20	4.80	66.00	3.00
11	22.60	4.30	3.60	13.00	2.60
12	—	4.60	—	10.00	8.20
13	32.60	6.67	6.38	96.00	15.00
14	19.40	3.90	3.20	170.00	51.00
15	—	4.05	—	3.00	21.00
16	—	3.60	—	492.00	12.00
17	12.30	3.50	1.50	3.00	.50
18	—	4.20	—	42.00	10.00
19	24.00	5.40	4.30	150.00	20.00
20	—	5.60	—	56.00	32.00
21	19.60	4.20	3.70	247.00	36.00
22	19.40	3.20	2.40	67.00	8.00
23	25.00	5.20	4.60	3.00	43.00
24	—	4.50	—	469.00	18.00
25	14.50	2.27	2.35	30.00	—
26	18.50	3.20	2.60	6.00	10.00
27	18.60	3.60	—	131.00	10.00
28	—	3.00	—	227.00	9.00
29	19.10	5.20	4.30	12.00	30.00
30	35.00	7.50	8.95	442.00	22.00
31	20.60	3.20	2.63	227.00	17.00

GRUPO: I-131.

TIEMPO DE EVOLUCION: 3 meses.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	10.20	1.70	.86	57.00	35.00
2	9.60	2.01	1.30	20.50	51.00
3	13.00	1.25	1.52	213.00	43.00
4	3.60	.62	.70	280.00	2.00
5	.42	1.20	1.00	346.00	14.70
6	9.60	2.01	1.30	455.00	23.50
7	11.00	1.80	1.40	42.00	1.60
8	12.00	1.30	.92	453.00	26.00
9	.30	.99	.30	1000.00	18.60
10	11.20	1.50	1.20	124.00	25.00
11	10.60	.94	1.75	12.00	22.00
12	—	3.20	—	45.00	22.00
27	10.20	2.10	—	405.00	10.00
28	—	1.30	.83	1000.00	8.00
15	—	1.80	—	10.00	25.00
16	9.50	1.85	1.40	943.00	4.00
17	7.40	1.10	1.00	3.00	3.70
18	11.60	1.30	1.20	465.80	30.00
19	10.00	1.82	.85	241.00	39.00
20	11.70	2.01	1.10	92.00	44.00
31	8.70	1.22	.80	201.00	3.20
23	3.60	.52	.20	3.00	47.00
21	6.70	1.00	.90	635.00	42.00
25	14.00	2.00	1.90	—	—
26	11.20	2.00	1.10	18.30	6.00
13	18.70	1.80	2.00	124.00	19.40
29	9.50	1.30	1.01	57.00	35.00
30	18.60	4.20	3.50	1000.00	37.70
24	—	—	—	—	—

GRUPO: I-131.

TIEMPO DE EVOLUCION: 6 meses.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	8.90	1.40	1.35	77.00	51.00
2	4.20	1.01	.35	8.50	43.00
3	—	—	—	—	—
26	12.00	1.00	.80	13.00	2.00
5	3.20	.99	.60	346.00	14.70
6	18.30	4.00	3.50	300.00	26.00
7	7.60	1.20	.74	23.00	2.00
8	9.00	1.60	1.20	330.00	26.00
9	13.60	2.90	1.60	1000.00	38.00
11	11.20	1.90	1.40	44.00	18.60
12	—	1.40	—	56.00	19.00
15	9.40	1.90	1.20	303.00	22.00
27	7.40	2.01	—	642.00	6.50
16	12.30	1.80	1.30	550.00	3.50
17	7.20	2.02	1.40	3.00	2.00
18	13.60	2.00	2.30	8.00	28.00
19	4.00	.56	.40	892.00	48.00
31	—	—	—	—	—
23	10.60	1.20	1.50	3.00	25.00
24	—	2.60	—	180.00	22.00
13	6.77	1.00	.63	63.00	12.00
14	10.20	2.10	1.20	188.00	15.00
29	8.40	1.20	.90	77.00	51.00
20	11.80	1.49	1.10	85.00	29.60

GRUPO: I-131.

TIEMPO DE EVOLUCION: 1 año.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	6.40	1.20	.82	11.00	35.00
2	7.20	1.60	.90	6.00	28.00
3	10.00	1.50	1.20	823.00	27.00
4	8.90	1.20	1.70	117.00	4.00
5	13.60	2.80	1.55	264.00	16.70
6	10.20	1.65	1.20	241.00	44.00
7	8.60	1.20	.99	69.00	.40
8	11.30	1.50	1.40	33.00	2.00
9	13.40	1.94	1.55	537.00	15.00
10	8.70	1.45	1.20	27.00	14.00
11	11.60	1.63	1.30	18.00	13.60
12	19.40	2.30	2.60	36.00	19.00
27	17.20	1.99	1.99	241.00	7.40
20	—	—	—	74.00	11.20
15	8.90	1.75	1.20	152.00	18.00
16	10.20	2.01	1.50	96.00	3.00
17	7.40	1.02	.99	3.00	2.00
18	9.20	1.40	1.05	3.00	22.00
19	20.20	3.90	3.20	290.00	55.00
31	7.60	1.50	.90	19.00	3.20
21	11.20	2.10	1.20	27.00	14.00
13	—	1.14	1.00	140.00	26.30
24	9.20	1.90	1.30	406.00	19.00
14	8.60	1.30	1.00	130.00	.10
28	15.40	2.40	2.50	224.00	9.20
29	12.10	2.00	1.20	11.00	35.00

GRUPO: I131.

TIEMPO DE EVOLUCION: 2 años.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	7.20	1.25	.99	4.00	25.00
2	10.60	1.70	1.20	286.00	19.00
3	8.40	1.30	1.00	1000.00	16.20
4	11.00	1.50	1.01	43.00	3.00
5	4.20	1.20	.36	1000.00	1.00
6	20.40	4.20	3.80	134.00	32.00
7	9.40	1.60	1.20	70.00	1.00
9	21.60	4.00	3.20	1000.00	25.00
10	6.70	2.01	1.10	7.00	5.00
11	18.40	3.60	2.90	93.00	2.00
12	11.00	1.60	1.10	17.00	2.00
17	7.80	2.10	1.50	849.00	2.50
27	10.69	1.54	1.43	292.00	2.50
18	11.20	1.80	1.20	143.00	3.60
19	—	1.86	1.52	155.00	36.60
31	—	1.30	1.10	50.00	0.0
21	19.80	3.90	3.20	260.00	22.00
24	8.20	1.50	1.30	241.00	23.00
28	8.50	1.36	.85	544.00	4.60
15	—	1.00	1.63	163.00	5.60
29	7.92	1.30	1.10	4.00	25.00
20	—	1.22	1.97	88.00	0.0
8	—	2.01	1.30	18.00	2.50
16	11.20	1.60	1.30	55.00	2.40
23	—	1.49	1.21	38.20	—

GRUPO: I131.

TIEMPO DE EVOLUCION: 3 años.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	8.20	1.90	1.20	4.00	11.40
2	10.00	1.50	1.10	10.00	13.00
3	9.82	2.00	1.41	82.00	10.40
4	7.56	.99	1.00	6.00	2.50
5	.30	.56	.30	856.00	2.00
6	12.10	1.30	1.00	352.00	42.00
7	8.50	1.40	.72	70.00	1.30
9	19.40	4.20	4.60	1000.00	32.00
10	8.50	1.65	1.30	7.00	15.00
11	—	2.00	1.20	36.00	1.10
12	12.00	1.74	1.50	17.00	5.00
14	7.40	1.10	.95	130.00	.10
15	—	1.82	1.35	84.00	4.50
16	8.40	1.65	1.20	7.40	2.00
17	7.60	1.98	1.10	3.00	.60
18	8.20	.99	1.20	3.00	4.20
22	—	1.10	.89	18.00	5.72
24	—	1.89	1.20	46.00	15.00
28	—	1.93	1.21	68.00	3.61
27	—	1.58	1.30	121.00	1.00
23	—	1.41	1.45	38.00	10.60

GRUPO: Cirugia.

TIEMPO DE EVOLUCION: Basal.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	—	3.90	—	124.00	52.00
2	23.20	4.80	4.30	3.00	60.00
3	21.90	5.20	7.60	1000.00	30.50
4	19.70	3.90	5.60	471.00	23.00
5	16.40	4.10	—	3.00	36.00
6	—	4.20	—	83.00	29.60
7	—	3.86	—	3.00	32.40
8	—	1.40	—	544.00	8.20
9	—	3.62	4.01	425.00	55.00
10	22.60	4.90	5.20	552.00	38.20
11	20.90	3.50	4.20	312.00	29.40
12	19.60	3.26	3.50	518.00	19.60
13	21.90	4.50	5.90	162.00	9.50
14	22.40	3.90	4.50	392.00	25.00
15	22.00	4.80	4.22	3.00	45.00

GRUPO: Cirugía.

TIEMPO DE EVOLUCION: 1 mes.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	10.60	1.50	1.26	1000.00	68.00
2	3.68	.79	.41	18.60	55.00
3	9.40	1.22	1.00	1000.00	35.00
4	11.02	2.00	1.53	205.00	29.50
5	9.21	1.66	1.57	152.00	32.00
6	10.60	1.24	1.32	25.40	27.00
7	12.00	1.46	1.50	89.00	29.70
8	8.64	1.90	1.22	1000.00	14.60
9	11.20	1.35	1.50	1000.00	62.00
10	11.40	1.84	1.50	1000.00	42.00
11	9.60	1.60	1.72	535.00	29.00
12	2.90	.54	.35	455.00	21.00
13	10.60	1.30	1.10	24.00	0.0
14	9.64	1.94	1.60	520.00	27.20
15	11.40	1.52	1.41	12.00	42.00

GRUPO: Cirugía.

TIEMPO DE EVOLUCION: 3 meses.

	TT4 (mg%)	TT3 (ng/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	9.60	1.70	1.22	742.00	42.00
2	—	—	—	24.00	33.00
3	11.02	1.74	1.10	886.00	17.00
4	8.90	1.10	.94	80.00	23.00
5	12.40	1.00	.99	55.00	17.00
6	11.50	2.00	1.70	14.80	14.30
7	9.45	1.40	1.50	7.00	18.40
8	12.20	1.70	1.44	892.00	7.50
9	13.00	2.02	1.60	940.00	58.00
10	10.92	1.10	1.30	850.00	39.00
11	9.20	1.00	1.40	325.00	18.40
12	—	—	—	154.00	10.60
13	9.40	1.22	1.00	3.00	0.0
14	10.40	1.34	1.00	204.00	19.51
15	11.20	1.72	1.40	10.40	45.00

GRUPO: Cirugía.

TIEMPO DE EVOLUCION: 6 meses.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	18.90	3.60	4.20	842.00	38.00
2	—	—	—	3.00	27.00
3	12.40	1.84	1.50	756.00	25.00
4	9.20	1.90	1.30	25.00	20.00
5	10.60	1.39	1.51	55.00	17.00
6	11.20	1.27	1.40	9.00	14.60
7	9.51	1.94	1.20	5.00	18.00
8	11.90	1.92	1.64	848.00	5.50
9	12.10	2.04	1.54	756.00	60.00
10	19.50	3.20	3.80	895.00	40.00
11	7.92	1.10	.94	154.00	9.50
12	—	—	—	69.00	8.50
13	8.64	1.25	1.17	10.00	0.0
14	9.62	1.60	1.45	86.00	10.40
15	10.20	1.74	1.50	25.00	40.00

GRUPO: Cirugía.

TIEMPO DE EVOLUCION: 1 año.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	9.82	2.00	1.70	682.00	38.00
2	—	—	—	3.00	13.80
3	10.90	1.74	1.22	655.00	22.00
4	7.95	1.10	.95	18.00	36.00
5	8.90	1.50	1.16	9.50	13.00
6	10.00	1.50	1.40	12.00	10.20
7	9.64	1.60	1.37	6.20	16.40
8	11.20	1.55	1.39	624.00	3.90
9	19.60	3.90	4.30	1000.00	57.00
10	12.10	1.10	1.02	513.00	28.30
11	8.30	1.21	.99	89.00	10.00
12	—	—	—	59.00	9.40
13	10.00	1.76	1.24	3.00	0.0
14	8.40	1.10	.99	60.00	11.20
15	18.90	3.10	3.80	22.00	45.00

GRUPO: *Cirugía.*

TIEMPO DE EVOLUCION: 2 años.

	TT4 (mg%)	TT3 (mg/ml)	FT4 (mg%)	TG (mg/ml)	TBII (%)
1	13.50	2.13	2.60	524.00	42.00
2	—	—	—	3.00	10.30
3	9.50	1.41	1.10	540.00	18.50
4	10.10	1.28	1.20	12.00	29.00
5	9.60	1.10	.90	5.00	9.68
6	9.70	2.00	1.62	25.00	13.20
7	8.52	1.60	1.42	8.00	12.30
8	20.20	4.20	4.00	722.00	6.20
9	12.40	1.74	1.50	695.00	48.00
10	10.40	1.20	1.40	200.00	15.90
11	8.52	1.33	1.00	54.00	6.50
12	—	—	—	29.00	7.19
13	9.60	1.20	1.10	3.00	0.0
14	8.51	1.56	1.45	32.00	6.70
15	9.68	1.27	1.30	10.00	32.00

GRUPO: Remitidos con Reactivaciones Previas.

	<i>TT4 (mg%)</i>	<i>TT3 (mg/ml)</i>	<i>FT4 (mg%)</i>	<i>TG (mg/ml)</i>	<i>TBII (%)</i>
1	8.60	1.30	1.20	3	27.00
2	11.20	1.50	1.25	78	17.00
3	10.30	2.01	1.30	104	5.20
4	9.20	1.00	1.10	128	6.20
5	8.75	1.30	1.41	62	19.90
6	11.40	1.42	1.30	105	22.40
7	9.40	1.03	0.95	146	1.00
8	—	1.00	1.31	98	6.40
9	8.65	1.20	0.99	4	51.00
10	—	1.83	1.32	3	11.00
11	10.07	1.75	1.34	18	34.00
12	9.75	1.51	1.43	72	29.50
13	9.40	1.50	1.30	69	17.93
14	7.33	1.00	1.20	3	22.30
15	10.40	1.10	0.99	33	19.40
16	9.40	1.30	0.82	100	20.40
17	11.40	1.64	1.00	72	12.30
18	7.71	1.43	1.24	104	25.40
19	8.74	1.55	1.25	3	30.00

GRUPO: Remitidos sin Reactivaciones Previas.

	<i>TT4 (mg%)</i>	<i>TT3 (mg/ml)</i>	<i>FT4 (mg%)</i>	<i>TG (mg/ml)</i>	<i>TBII (%)</i>
1	—	1.20	—	3	2.30
2	8.70	1.85	1.40	3	6.00
3	9.50	2.00	1.50	3	2.00
4	11.00	1.70	1.43	3	16.30
5	12.20	1.47	0.99	107	1.00
6	11.40	1.92	1.50	3	4.70
7	10.20	2.01	1.40	295	17.00
8	9.30	1.80	1.20	194	30.00
9	7.20	1.00	1.30	75	2.50
10	—	1.70	—	3	4.70
11	10.00	1.10	1.50	3	2.20
12	9.60	2.01	1.60	3	6.60
13	11.10	1.30	0.72	3	3.50
14	9.78	1.25	1.40	24	18.50
15	—	—	—	—	—
16	10.90	1.20	1.35	3	9.00
17	10.20	1.40	1.52	3	41.00
18	8.90	1.99	1.20	145	20.00
19	8.40	1.30	1.10	146	1.00
20	12.67	1.25	1.27	3	15.00
21	10.50	1.30	1.30	253	12.00