

Estado actual de la Fisiopatología del tiroides ⁽¹⁾

Prof. Dr. J. de la Higuera Rojas

Profesor de la Facultad de Medicina de Granada

El progreso de la Medicina, incesante y creciente, como consecuencia del avance de la técnica en las últimas décadas, es especialmente notable en el campo de la Endocrinología, que en un principio se asentaba casi exclusivamente en hechos clínicos y anatomopatológicos. Dentro de las glándulas de secreción interna, ha sido la tiroidea una de las más afectadas por los nuevos conocimientos, tanto en lo referente a su fisiología como en sus aspectos patológico y clínico. Hemos adquirido nuevas nociones acerca de la manera como se forman sus diversas hormonas, sabemos algo más sobre la forma de su transporte, nos vamos acercando al conocimiento del modo de actuar y ha entrado dentro del dominio de la clínica una serie de acontecimientos en relación con las llamadas enfermeda-

des por autoinmunización o de plasmocitividad (JIMÉNEZ DÍAZ) que pueden abrir un camino fructífero en el conocimiento de la génesis de un gran número de procesos morbosos que asientan en la glándula tiroidea.

Para adentrarnos en toda esta serie de procesos y explicarnos de una manera lógica los progresos realizados en este campo de la Endocrinología, parece obligado hacer un breve recuerdo de la fisiología de la glándula tiroidea.

Como sabemos, la función tiroidea está íntimamente relacionada con el metabolismo del yodo, hasta el punto de que se habla de trampa tiroidea para el yodo, pues este halógeno, al penetrar en nuestro organismo, ha de caer dentro de la glándula tiroidea. Las hormonas tiroideas, por otra parte, tienen un factor común: el de conte-

(1) Conferencia pronunciada el 1-11-62, en el Seminario Médico del I. E. G.

ner en su molécula una cantidad, variable según cada una de ellas, del elemento yódico.

El yodo que penetra con los alimentos, y tras la actividad digestiva pasa la barrera intestinal, bien como yodo ion (I^-), o como yoduro sódico (INa), y circulando por la sangre llegará a la glándula tiroidea, en donde se concentrará en gran manera, como demostraron CHAIKOFF y POCHIN con la ayuda de los isótopos radiactivos (I^{131}). La cuantía de yodo en la sangre constituye un primer eslabón en el mecanismo regulador de la función glandular, ya que su elevación sanguínea determina un descenso en el poder de captación tiroidea y una depresión de la iodemia, un incremento de dicho poder de captación y de su acumulación como coloide, constituyendo la reserva tiroidea.

El paso del yodo al folículo tiroideo se ve favorecido por la presencia de la hormona tiroestimulante (TSH) y bloqueado por la presencia de grupos químicos del tipo SCN. Con posterioridad, y ya el yodo en el interior del folículo, se procederá a la unión con elementos del tipo del histidol y tirosil en presencia de un substrato y del oxígeno. La integración de estas fracciones ya yodadas dará lugar a la tiroglobulina, en cuya composición entran una cantidad y calidad constantes de aminoácidos, según cada especie animal, lo que le infiere una característica de especificidad. La cuantía de

yodo es, sin embargo, variable (ROCHE y MICHEL).

En un principio se creía que existía una sola hormona tiroidea (la tiroxina); hoy sabemos que estas hormonas son diversas, y se han podido aislar más de diez, diferenciables tanto en su cuantía yódica como en su disposición estructural, y que serán vertidas a la circulación por las venas tiroideas. La formación de estas hormonas se hará tras la fragmentación de la tiroglobulina por la acción de una serie de fermentos del tipo de la catepsasa, oxidasas, deshalogenasa, que traerá como consecuencia la proteolisis y la desiodización de los aminoácidos. La acción de esta sustancia, de tipo fermentativo, estaría fomentada por la acción de la hormona tiroestimulante, que, como ya dijimos antes, también fomenta la entrada de yodo en los folículos tiroideos.

La secreción del tiroides está regulada por una serie de dispositivos, de los que citaremos los más conocidos y aceptados.

Un primer mecanismo de dicha regulación sería el de la cuantía de sangre circulante (mecanismo vascular), en cuyo juego entraría a formar parte la propia cifra de las hormonas circulantes. La elevación de estas cifras de hormonas tiroideas traería consigo una vasoconstricción que decrecería el riego sanguíneo de la glándula y disminuiría su actividad secretora. Junto a este mecanismo vascular habría otro de naturaleza hormonal. La hormona

tireoestimulante sería la que fundamentalmente estimularía la actividad glandular. Otras hormonas, por vía directa o indirecta, podrían actuar regulando la actividad tiroidea.

En opinión de algunos autores existiría un dispositivo nervioso intratiroideo que permitiría la regulación de la secreción. La actividad eléctrica en la fase secretora ha podido ser medida últimamente.

En líneas generales podemos decir que constituirían mecanismos estimuladores de primer grado:

- a) El descenso de la cuantía de hormonas tiroideas circulantes.
- b) El descenso del consumo de oxígeno.
- c) Los agentes de tipo «stressantes».

Serían mecanismos frenadores:

- a) El aumento de la cuantía de hormonas tiroideas.
- b) Los estímulos que partirían de los tejidos por exceso de actividad.
- c) El aumento del consumo de oxígeno.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA HORMONA TIROIDEA

Como hemos dicho antes, lo que realmente define la estructura de la tiroglobulina en cada especie animal es la cuantía en proporciones determinadas de los diversos aminoácidos que la

componen. El contenido en iodo es una variable que estaría en función de una serie de elementos, tanto exógenos como endógenos. Entre estos factores modificadores del contenido en iodo figurarían las diversas estaciones del año, el tipo de alimentación, el ciclo sexual, etc. (ROCHE, MICHEL y LISITZKY). Esta especificidad de la tiroglobulina nos va a explicar algunos fenómenos referentes a los posibles efectos perjudiciales que pudiesen tener extractos tiroideos heterólogos en el desencadenamiento de enfermedades por inmunización. Ahora bien, esta tiroglobulina ha de originar por desglosamiento una serie de hormonas tiroideas, entre las que hay que resaltar, por la intensidad de sus efectos, a la tiroxina y a la tri-iodotironina, entre las que, como veremos, existe una estrecha relación.

Para PITT-RIVERS, la tiroxina, al actuar sobre los órganos efectores, perdería un átomo de iodo y se convertiría en tri-iodotironina, que, en última instancia, sería, para este autor, la hormona activa.

El efecto de las hormonas tiroideas —tanto desde el punto de vista clínico como experimental— nos viene dado por una elevación de las cifras del metabolismo basal, y como una consecuencia, un aumento del consumo de oxígeno. BOEKELMANN observa una relación proporcional entre esta elevación del metabolismo basal y la cuantía de potasio intracelular. El aumento de este catión en la intimidad de las

células las hace más sensibles a la presencia de la adrenalina, que por su acción daría origen a un aumento del consumo de oxígeno (CERJEIRO SANTALÓ). La relación potasio intracelular/potasio extracelular sería el origen de una energía, cuyo nivel de potencial se elevaría al aumentar el numerador o decrecer el denominador. Si administramos potasio (con lo que aumentamos el denominador), decrecemos esta energía, y la respiración celular puede quedar bloqueada, hasta el punto de resultar ineficaz tanto la administración de tiroxina como la de adrenalina.

NIEMANN sugiere que el anillo terminal de la tiroxina podría sufrir la transformación en estructura quinódica, con un radical libre intermedio, y de esta manera actuar como un aceptor alternante de electrones.

La relación posible de la tiroxina sobre los fermentos fermentativos ha sido estudiada con objeto de aportar datos sobre una posible acción de la hormona tiroidea. En el cuadro hipertiroideo se han demostrado elevados los sistemas de la succino-oxidasa, aminoácido-oxidasa, coenzima A, citocromo-oxidasa, arginasa y hexoquinasa muscular y de la amilasa (BARKER). Otra serie de sistemas fermentativos que también han sido estudiados no han demostrado alteración alguna.

El estudio de las estructuras celulares, tras la acción de la tiroxina, ha permitido observar un aumento de la

actividad mitocondrial, lo que se ha relacionado con un posible efecto sobre la facilitación para esterificar el fosfato inorgánico y transformarlo en compuestos que contengan enlaces de gran energía.

La acción de las hormonas tiroideas sobre la cuantía de colessterina es un hecho conocido de todos, y se ha tratado de comprobar si alguna de las nuevas hormonas conocidas podría reducir la tasa de colessterina sin actuar de modo simultáneo sobre la elevación del metabolismo basal. Ello ha sido demostrado por diversos autores (BAUER y colaboradores, etc.), con la finalidad de su aplicación terapéutica en caso de arterioesclerosis. No está claro que su utilización sea de utilidad en dichos casos, puesto que tampoco lo es que la arterioesclerosis sea consecuencia del aumento de las cifras de colessterina. Más porvenir parece tener, en este campo, la d-tiroxina.

Si bien la tiroxina es capaz de aumentar el consumo de oxígeno de todos los tejidos, el tiroideo no responde en este mismo sentido, constituyendo de esta forma un dispositivo más de la regulación de la secreción hormonal. Si disminuye el nivel de tiroxina en el organismo, aumentaría, de modo paradójico, el consumo de oxígeno en los acinis tiroideos y, como consecuencia, el trabajo específico de la glándula, y así, de este modo, produciría mayor cuantía de moléculas de tiroxina, que llegarían a compensar el déficit de la hormona circulante.

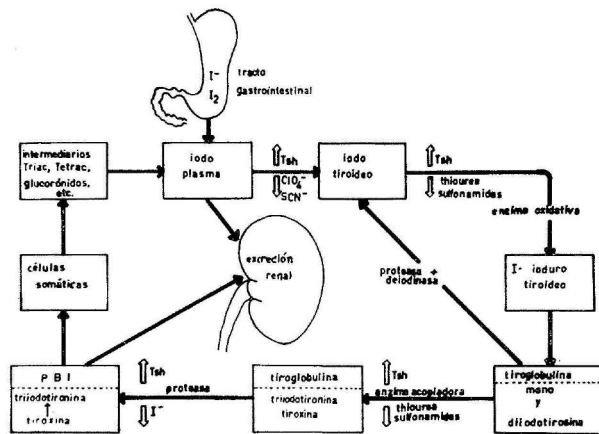


Fig. 1.—Principales vías metabólicas del yodo (Stanbury y McGirr)

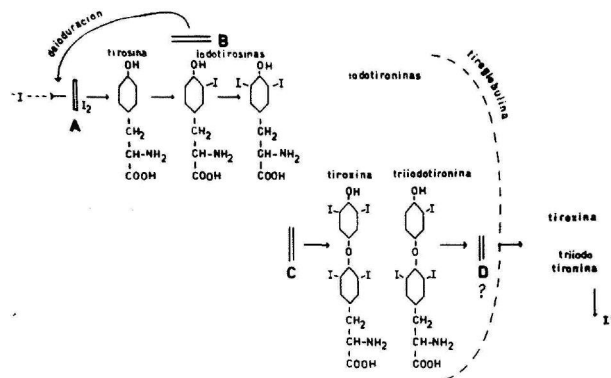


Fig. 2.—Principales alteraciones en el metabolismo de los compuestos iodados (Courvoisier)

- A) Anomalía en la transformación de I mineral a I orgánico.
- B) Anomalía de desiodización de las iodotirosinas.
- C) Anomalía de transformación de las diiodotirosinas a iodotirosinas.
- D) Secreción de proteína iodada anormal probablemente debida al trastorno en la síntesis o en la degradación de la tiroglobulina.

TRANSPORTE DE LA HORMONA

Aunque habitualmente lo hacen las globulinas merced a función Benhold, hay casos patológicos en que podrían ser vehiculizadas por otras fracciones proteicas. Tal es el caso descrito por TAMAKA y STARR, que observaron el caso de un individuo que había padecido una hepatitis y que tenía una ausencia de tiroxina en el campo electroforético de las globulinas, detectándose la tiroxina marcada en el campo de las albúminas.

En el terreno experimental, pero de inmediata aplicación a los hechos conocidos en la clínica, KALANT y colaboradores encuentran en ratas hechas nefróticas por suero antirriñón una correlación muy estrecha entre grado de proteinuria y el déficit de la función tiroidea, lo que evidentemente podemos relacionar con defectuoso transporte, dado el déficit proteico en la sangre. Quizá, como opinan FIASCHI y ANDREOLI, ello se debería al déficit de alfa globulina encargada del transporte de los elementos más simples de las hormonas tiroideas.

AFECCIONES TIROIDEAS POR AUTOINMUNIZACION

Los nuevos conceptos sobre la posibilidad de la existencia de enfermedades por autoagresión ha venido a derribar la clásica teoría preconizada por EHRLICH como terror «autotoxi-» y que durante más de sesenta

años nos ha venido imponiendo la imposibilidad de la autosensibilización.

El reconocimiento actual de la existencia de procesos morbosos en los que la autoagresión juegue un papel preponderante nos obliga a recapitular sobre estos hechos y hacer una revisión—aun cuando sea superficial y panorámica—del estado de esta cuestión.

La misma base de los elementos encargados de la defensa orgánica están en pleno período revisionista.

La hipótesis que, durante tantos años, se venía admitiendo del papel jugado por las células del diseminado sistema reticuloendotelial no es admitida hoy de modo unánime. Se piensa en estos tiempos que la actividad inmunitaria asienta de modo primordial en las células linfocitarias, en los histiocitos y en las células plasmáticas, y de aquí que se las denomine con el adjetivo común de células inmunocompetentes. La gran capacidad de migración de estos elementos hace posible su colonización y proliferación en zonas que podemos considerar claves, dentro de los procesos inmunitarios (folículos linfáticos, pulpa esplénica, etcétera).

Asimismo ha sufrido modificaciones el concepto de la propia génesis de los anticuerpos. PAULING pensó en que, ante la presencia del antígeno, la célula inmunitaria formaría a troquel su antídoto, anticuerpo. Recientemente, Sir MACFARLANCE BURNET crea su teoría clonal de la inmunidad, en la

que piensa en la existencia preformada de poblaciones celulares en la que cada una de ellas tendría la posibilidad de producir un mínimo repertorio de anticuerpos o quizá uno solo (RoF). Ello daría lugar a una mutación constante de las células inmunitarias, con la finalidad de tener siempre células capaces de originar el anticuerpo específico. Sería en los linfocitos en donde recaería la posibilidad de llegar a convertirse en la célula específica. Esto traería como corolario obligado el que en un organismo llegasen a originarse auténticos clones prohibidos que podrían dar lugar a autoagresiones y destrucciones de sus propios tejidos. Como sabemos, en nuestro organismo caminan paralelamente el mal y el remedio, y por ello existiría también la posibilidad protectora de la destrucción de estos clones prohibidos, con la finalidad primordial de mantener la homeostasis. Este poder defensivo orgánico se ve debilitado conforme la vida avanza, y si conjuntamente la aparición de los clones agresivos se incrementa con la experiencia vivida, no es de extrañar que en el viejo se vaya perdiendo la solidaridad celular y sean focos de células más heterogéneas los que vayan invadiendo este organismo senil. Si la teoría de PAULING puede considerarse como una teoría instructiva, ya que el antígeno enseña a la célula fabricadora de anticuerpos a darle su respuesta, la teoría de BURNETT es, desde el punto de vista conceptual, una teoría electiva, puesto que

el antígeno elige entre el amplio repertorio de linfocitos aquel más adecuado para la producción de un anticuerpo.

Otro concepto que ha nacido con estas nuevas ideas inmunitarias basadas en hechos claros de experimentación es lo que acontece con los injertos mal tolerados. En líneas generales, el organismo trata de eliminarlos y en su mayor parte lo consigue. Pero si nosotros evitamos la reacción agresora defensiva contra el tejido extraño, debilitando o anulando la respuesta orgánica mediante la administración de antimitabólicos, con radiaciones, etc., podremos lograr que el injerto prospere, proliferando y dando lugar a anticuerpos contra el organismo que lo soporta, originándose un cuadro especial (enclenquizante, lo llama ROFF), la desmedrosis, «runt diseases» o enfermedad homóloga. Es posible que en el organismo puedan originarse tejidos que se vuelvan extraños contra él, que de esta forma actuarían como injertos tolerados. Así opina DAMESHEK, que incluye dentro de estos cuadros a la mononucleosis infecciosa, la leucemia linfoide y la leucosarcomatosis. Para BURNETT podrían incluso volverse extrañas ciertas sustancias como la gammaglobulina, hecho que para él sería fundamental en el caso del lupus eritematoso.

Veremos cómo estos hechos tienen una inmediata aplicación en este conjunto de enfermedades que afectan a la glándula tiroidea.

Tanto en el mixedema primario co-

mo en la tiroiditis subaguda viral, como en ciertos casos de tireotoxicosis, DONIACH y ROITT (1957), DONIACH y HUDSON, ROITT y colaboradores, etcétera, encuentran la presencia de anticuerpos circulantes.

ROSE y WITEBSKY realizan la siguiente experiencia:

Extirpan un lóbulo tiroideo, hacen una papilla y, tras su disolución en suero salino, lo van inyectando en el animal a intervalos periódicos. Tras algún tiempo se originan una serie de alteraciones en el lóbulo tiroideo restante que recuerdan notablemente al cuadro anatomopatológico que se presenta en la llamada enfermedad de Hashimoto. En todos estos procesos citados hay un rasgo anatomopatológico común, cual es la infiltración del tiroides por linfocitos y células plasmáticas. Las células plasmáticas serían, como opina ROF, una manifestación morfológica de una fase—la productiva—en la formación de los anticuerpos. De esta forma se demostraría la posibilidad de una autoagresión orgánica que, desde el punto de vista evolutivo, puede caminar hacia dos polos bien opuestos. O bien predominan los factores defensivos y de compensación orgánica, con una mayor liberación de hormona tiroestimulante ante el hecho del fracaso de la función tiroidea—como consecuencia de la agresión—y proliferación del tejido de la glándula restante, dándose origen a un bocio. O bien predomina el factor destructivo y ofensivo, llegándose a una

abolición funcional que traería como consecuencia un cuadro de mixedema.

En las experiencias realizadas con nuestro colaborador el Dr. ESTEBAN, hemos podido apreciar la realidad de esta respuesta, que, estudiada más detenidamente en el tiempo, ha logrado demostrar la realidad de estos hechos y la curva bifásica de su evolución. Hay un primer estadio de respuesta hiperfuncional tiroidea (que consideramos está en relación con la actividad compensadora de la hormona hipofisaria tiroestimulante), manifestada por una elevación del metabolismo basal y un descenso de la colesterinemia, y un segundo estadio de fracaso de la función del tiroides «per se» o por agotamiento de la función hipofisaria.

En los tipos de enfermedades citadas se han podido poner de manifiesto una serie de «tests» que demuestran la existencia de una autoinmunización o, al menos, la presencia de agentes de tipo inmunitario.

1) *Precipitinas*.— Los «tests» de aglutinación han sido realizados por WITEBSKY, ROSSE y SCHULMAN, que obtienen títulos oscilantes entre el 1/20 y el 1/256, y por ROITT y DONIACH. Los estudios realizados siguiendo la evolución de la enfermedad con el citado «test» han podido demostrar cómo los títulos de aglutinación descendían después de la extirpación de la glándula afectada.

2) *Hemaglutinación con hemáticos tanados*.—La sensibilización de la cu-

bierta del hematíe por el ácido tánico ha servido a ROITT y DONIACH para poner de manifiesto la presencia de agentes de tipo inmunitario. Se trata posiblemente del procedimiento más sensible, quizá en detrimento de la especificidad. En nuestras manos no ha dado buenos resultados, aunque hemos de hacer la salvedad de que quizá el tiempo de experimentación en nuestros animales fuese poco prolongado. En manos de ROITT y DONIACH su sensibilidad ha sido tan extrema como para obtener resultados positivos en diluciones tan elevadas como del 1/2.500.000.

3) *Fijación del complemento.* — También utilizado por ROITT y DONIACH con buenos resultados.

4) *Cooprecipitación con globulina radiactiva.* — Método más elegante, pero del mismo valor que los citados anteriormente.

5) «*Tests cutáneo*» (BUCHANAN, ANDERSON, GOUDIE y GRAY). — Daría un resultado positivo en todos aquellos que tuviesen anticuerpos tiroideos circulantes. Su acción sería explicable por un fenómeno similar al de ARTHUS.

También ha sido descrito por GOUDIE un «test» de difusión en agar.

Estos «tests» son más acusados en los casos de tiroiditis y de enfermedad de Hashimoto y se encontrarían en menor cuantía en los casos de tireotoxicosis, en donde tampoco se presentarían de manera constante.

Conforme la edad del individuo

avanza es más frecuente encontrar reacciones inmunitarias de las citadas. GOUGIE, ANDERSON y GRAY encuentran en ancianas de más de sesenta años, de una manera bastante frecuente, la presencia de anticuerpos, que serían muchas veces la expresión de la existencia de islotes de tiroiditis subclínicas.

Con estas ideas es hoy día posible explicarnos ciertos casos de cretinismo familiar no bociógeno como la expresión del paso a través de la placenta de anticuerpos que conducirían a una atrofia tiroidea fetal (SUTHERLAND y colaboradores). STUART y ALLAN (1958) piensan que a consecuencia de un aumento de la permeabilidad de la membrana basal de los folículos tiroideos se podría escapar una cierta cantidad de tiroglobulina que podría actuar como auténtico antígeno.

Además del antígeno globulina, se admite hoy que podrían existir otros localizados—como opinan BELYAVIN y DE TROTTE—en los microsomas y que tendrían un mayor tamaño.

Hay que pensar, sin embargo, en la posibilidad de que lo que consideramos como causa sea realmente la consecuencia de la enfermedad tiroidea. Es decir, que sin negar la posibilidad de la presencia de anticuerpos, que de una manera objetiva podemos poner de manifiesto con las diversas técnicas citadas, hay que pensar que efectivamente están presentes, pero que si ello es un indicio de la salida de la tiroglobulina del interior del folículo, esta sa-

lida puede ser una consecuencia de afecciones tiroideas que, asentando o afectando la membrana basal, producen la salida de su contenido, y entonces el organismo, *de modo secundario*, y ante la presencia de este antígeno (de una sustancia extraña, puesto que, encerrada en el foliculo, no había sido presentada a los elementos inmunocompetentes), reaccione, como es su norma, con la producción del correspondiente anticuerpo.

En un principio se pensó que la alteración encontrada a nivel del tiroides sería consecuencia de la reacción antígeno-anticuerpo. STUART y ALLAN creen demostrar lesiones en las membranas basales de los folículos tiroideos. A través de ellos podría escaparse el coloide, y ello traería como consecuencia los procesos de auto-inmunización y las alteraciones histológicas.

El Dr. ESTEBAN realizó, con objeto de comprobar esta hipótesis, tinciones de reticulina en los tiroides de los animales de experimentación, sin que los resultados negativos quiten valor a esta teoría, ya que el tejido conjuntivo no tiene la misión de aislar el coloide, sino de servir de soporte al epitelio glandular, que es realmente quien constituye la pared de los folículos.

En contra de la exclusiva teoría de la reacción antígeno-anticuerpo parecen hablar los recientes trabajos de PULVERTAFF, DONIACH, ROITT y HUDSON, en los que observan cómo la adición de suero de enfermos de Ashimoto a cultivos de células tiroideas dan

origen a una degeneración celular y a una posterior atracción de linfocitos hacia esa zona.

El variado y complejo juego que los factores hormonales tienen en la génesis de los cuadros endocrinológicos llega a plantear el problema, a nuestro modo de ver de un extraordinario valor clínico, de la influencia del factor hipofisario en la génesis de estos cuadros finales, tras pasar por muy distintos estadios evolutivos.

Ya hace bastantes años que nosotros, con ORTIZ DE LANDAZURI, y basándonos en nuestra experiencia clínica y en las ideas de MAHAUX, publicamos un trabajo sobre «El factor hipofisario en la génesis y evolución del bocio». Del estudio de una numerosa estadística surgió la separación de un síntoma de gran valor clínico, cual era la cefalea biparietofrontal—antigua jaqueca pituitaria—, que de un modo casi constante se encuentra en los procesos distiroideos y que calificamos como secundaria a una hipertensión sealar que juzgamos ocasionada por la expresión clínica de un aumento de la función hipofisaria.

CRILE viene hace tiempo insistiendo en la gran influencia de la estimulación hipofisaria en la génesis de las alteraciones tiroideas, que pueden llegar a terminar finalmente en un carcinoma.

MAC CANISON ya produjo en ratas, a las que administraba tiuracilo, verdaderos bocios linfoides, y PURVES y colaboradores obtienen carcinomas ti-

roideos autónomos en ratas que son sometidas largo tiempo a la administración de drogas anti tiroideas.

Es, pues, evidente que en todos estos cuadros juega la hipófisis, como director del concierto endocrino, un papel fundamental, y nos explica, según su mayor o menor potencial estimulante y el modo diverso de reaccionar la glándula tiroidea, la notable variación de cuadros clínicos, según el grado funcional de las glándulas endocrinas puestas en juego.

CLINICA DE LA ENFERMEDAD DE ASHIMOTO

Conviene recordar que en esta enfermedad tiroidea se presenta un dolor difuso, acompañado de un gradual aumento de la glándula. Esta sintomatología está precedida, en la mayoría de las ocasiones, de una sensación de tensión en el cuello que se acompaña o no de una disfagia. Su presentación es predominante en la mujer entre los treinta y los cincuenta años. Completa el cuadro un acusado nervosismo y fatiga, una excesiva transpiración, palpitaciones y la citada sensación constrictiva de la zona cervical, independientemente del alcance que posteriormente vaya a tener el bocio. En ocasiones aparecen adenopatías y nódulos cervicales.

En cuanto a la anatomía patológica, hay que resaltar el predominio de cambios degenerativos, con falta de producción de coloide y destrucción de

los acinis. Se observan acúmulos de células linfoides, linfocitos y células plasmáticas.

EL CRETINISMO Y LOS FRACASOS DE LA FUNCION HORMONAL TIROIDEA

Es quizá problema fundamental previo al que hemos de referirnos, el de la definición adecuada de lo que aceptamos como cretinismo. Ya FONDERÉ, en el año 1800, exponía su concepto: «El bocio es el primer estadio de una enfermedad cuyo último grado es el cretinismo.» Con ello interrelacionaba ambos procesos morbosos. Poco después, la comisión nombrada por el rey de Sardinia (año 1848) definía el cretinismo como «un desarrollo imperfecto del organismo asociado con un grado mayor o menor de idiocia, observado en las áreas del bocio endémico». Con este concepto se unía la presentación del cretinismo de modo exclusivo a las zonas afectadas por una endemia bociosa. Hoy sabemos que hay que distinguir dos tipos de cretinismos: los que se presentan en dichas zonas afectadas por la endemia (cretinismo endémico) y aquel que aparece de modo aislado (cretinismo esporádico).

En el cretinismo endémico existirían una serie de síndromes que lo caracterizarían:

a) Alteraciones somáticas típicas, representadas por un cuadro de nansismo disarmónico.

b) Alteraciones neurológicas diversas, entre las que resaltaría la sordomudez.

c) Alteraciones esqueléticas varias, con una mayor presentación de coxoartrosis.

d) Asociación con hipertrofia bociosa en 1/3 de los casos.

e) Alteraciones en la glándula tiroidea muy similares a las que se presentan en las zonas endémicas de bocio.

Aunque se trata de procesos de una afectación familiar, no es determinada genéticamente. La acción terapéutica sólo consigue corregir la disfunción tiroidea, sin modificar el resto de la sintomatología (COSTA).

El cretinismo esporádico se caracteriza (COSTA) por aplasia, ectopia o por hormonopoyesis alterada de la glándula tiroidea. Clínicamente recuerda a los casos intensos de hipotiroidismo. Sería una enfermedad familiar determinada genéticamente. Las alteraciones somáticas y esqueléticas son debidas, en su mayor parte, al grado de hipofunción tiroidea que la enfermedad conlleva, y por ello ceden, aunque sea en parte, a la hormonoterapia tiroidea. A diferencia de lo que ocurre en los casos intensos de hipotiroidismo simple que se presenta en las primeras edades de la vida, los procesos patogénicos que ocasiona el cretinismo esporádico no son debidos exclusivamente a las alteraciones de la glándula,

sino que van asociados a errores del desarrollo y otras embriopatías.

STAMBURY y colaboradores, COURVOISIER y colaboradores, DEBRE y colaboradores, etc., han podido determinar la causa patogénica, que radicaría en alteraciones de los distintos escalones que sigue la glándula tiroidea para la elaboración de sus secreciones hormonales. De esta forma podríamos considerar hasta ahora cuatro tipos de cretinismo, según que el paso afectado radique en uno de los siguientes eslabones.

1) *Cretinismo ocasionado por un defecto de la formación del iodo orgánico.*—En estos casos se encontraría en el plasma una cuantía muy reducida del iodo ligado a las proteínas (PBI), aproximadamente 1 microgamma por 100 c. c. (STAMBURY). Si administramos una dosis alta de iodo, ésta se acumula de forma rápida en la glándula tiroidea. Dosis altas de tiocianato potásico desplazarían con una gran facilidad el iodo acumulado en la glándula.

Hay, pues, en estas circunstancias una gran dificultad para realizar la conversión del iodo inorgánico en orgánico, y de ahí la gran labilidad del iodo para retenerse en la glándula. Estudios químicos del tejido tiroideo han confirmado esta hipótesis (STAMBURY).

2) *Cretinismo por defecto de acoplamiento de las tirosinas.*—El contenido en PBI en el plasma es de unos 5-6 microgammas por 100 c. c. La ad-

ministración de iodo determina una fijación de éste en la glándula, fácilmente desplazable por la acción de los agentes bociógenos como el metimazol, y consiguientemente una mayor eliminación urinaria. El estudio del contenido en elementos iodados en la glándula arroja un aumento de las mono y di-iodotirosinas.

3) *Defecto de la deiodización de las tirosinas.* — El PBI se encuentra muy disminuído, aproximadamente 0,1 microgrammas por 100 c. c. La administración de iodo radiactivo (I^{131}) da lugar a una eliminación rápida en forma radiactiva, lo que nos indica un defecto en el poder de desplazamiento del existente en los núcleos bencénicos, tal y como ocurre en personas eutiroides.

4) *Producción de proteínas o polipéptidos iodados de estructura anormal.*—Se trata, en general, de individuos que tienen antecedentes bociosos y en los que es posible demostrar un defecto en la degradación de la tiroglobulina. Si a estos individuos se les administra tirosina radiactiva se elimina íntegra por la orina, lo cual nos indica un defecto simultáneo de la deiodización. Los elementos parciales de degradación de la tiroglobulina, que normalmente se originan por la acción de diversos agentes de tipo enzimático, están alterados. De esta forma, bioquímica y genéticamente, el hipotiroidismo debido a una anomalía congénita en la síntesis hormonal puede ser

comparado e incluido con las distintas alteraciones descritas en el metabolismo de los aminoácidos. Sería similar a la oligofrenia fenilpirúvica, ocasionada, como sabemos, por una inhibición de la función oxidativa que transforma la fenilalanina en tirosina y originándose secundariamente un exceso de ácido fenilpirúvico, similar igualmente a la tirosinosis consecuencia de un trastorno en la oxidación del ácido parahidroxifenilpirúvico, semejante también a la alcaptonuria y al albinismo que se debería, en este último caso, a un defecto de la transformación de la DOPA a melanina por un déficit de dopaoxidasa.

Debemos señalar en este apartado el hecho de que, sin presentarse casos de auténtico cretinismo, han podido observarse (BASTENIE y colaboradores), en ciertas zonas endémicas (región de Uele, en el Congo), sustancias tiroideas anormales en los estudios cromatográficos realizados en extractos de tiroides obtenidos por biopsia de individuos afectados por la endemia.

RECAPITULACION

Hemos revisado algunos de los aspectos de más interés en la fisiopatología tiroidea: formación, transporte y acción de las hormonas, las llamadas enfermedades por autoagresión que pueden afectar a la citada glándula y la significación etiológica de las alteraciones bioquímicas en la génesis del amplio y complejo problema, que com-

prende desde el bocio endémico hasta el caso extremo del cretinismo, ya sea esporádico o endémico.

Como en todos los problemas que de la Medicina tocamos, siempre hay esa raíz apasionante, con mezcla de conocimiento e ignorancia, que nos cautiva a todos los que sentimos una ardiente vocación por nuestra ciencia médica.

Surge, asimismo, en cualquier aspecto que nos interese su investigación, la segura convicción de que la Medicina hemos de hacerla entre todos, trabajando al unísono, pues la extrema complejidad de ella no permite retener en una mano las innumerables técnicas que la clínica e investigación requieren, ni es posible que una mente—por bien dotada que esté científicamente— pueda contener los vastos y crecientes conocimientos que la Medicina va adquiriendo.

La propia doctrina de las secreciones internas nos señala en su función armónica normal la necesidad de subordinación y de la integración. Asimismo, nos enseña que la ruptura de esta armonía puede dar lugar a situaciones en las que se consideren extrañas ciertas parcelas orgánicas, poniéndose en marcha el mecanismo de la autoagresión y originándose un proceso persistente y pernicioso que llegue a ocasionar profundos perjuicios a nuestra economía.

Tratemos de evitar esta tendencia del hombre a su autodestrucción, que si en el terreno biológico parece inevitable, en el campo de las relaciones

sociales, de la cultura, de la investigación y del progreso científico puede y debe evitarse, dándose entonces origen a una fuente inagotable de energía creadora.

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, GOUDIE y GRAY: *Lancet*, 1, 644, 1959.
 BARKER: *Physiol. Rev.*, 31, 205, 1951.
 BAUER y cols.: *J. Clin. End. & Met.*, 19, 490, 1959.
 BUCHANAN, ANDERSON, GOUDIE y GRAY: *Lancet*, 2, 928, 1958.
 BOEKELMANN: *Press. Med.*, 56, 23, 1948.
 BURNET: *Brit. Med. J.*, 2, 645, 1959.
 COSTA: «Year Book Endocrinology», «¿Qué es el cretinismo?», 1960-61.
 COURVASSIER y cols.: *Schweiz. Med. Wchnsch.*, 89, 973, 1959.
 CRILE: *Cáncer*, 10, 1119, 1957. *Sur. Gin Obst.*, 102, 161, 1956.
 CEREJEIRO SANTALÓ: *Rev. Clin. Esp.*, 57, 10, 1955.
 DEBRE y cols.: *Ann. Pediat.*, 34, 1493, 1958.
 DONTACH, HUDSON y ROITT: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 50, 946, 1957.
 ESTEBAN VELASCO: «Autoanticuerpos tiroideos: Estudio experimental. Tesis Doctoral». Granada, 1960.
 FIASCHI y ANDREOLI: *Folia End.*, 12, 200, 1959.
 GROSS y PITT-RIVERS: *Lancet*, 1, 261, 1951.
 HIGUERA: *Rev. Clin. Esp.*, 50, 84, 1953.
 HIGUERA y DURÁN: *Rev. Clin. Esp.*, 62, 392, 1956.
 KALANT, McINTHYRE y WILANSKI: *Endocrinology*, 62, 383, 1959.
 MAHAUX: «Essai de physiopathologie tiroïdopophysaire». París, 1947.
 MAC CARRISON: *Brit. Med. J.*, 1, 5, 1929.
 NIEMANN: *Fort. Chem. Org. Natur.*, 7, 167, 1950.
 ORTIZ DE LANDAZURI e HIGUERA: *Revista Clin. Esp.*, 32, 234, 1949.
 ORTIZ DE LANDAZURI, HIGUERA, MORA, PA-

- LENZUELA y LUCENA: *Rev. Luso-Española End. y Nut.*, 2, 5, 1949.
- PURVES, GRIESBACH y KENNEDY: *Brit. J. Cáncer*, 5, 301, 1951.
- PULVERTAFF, DONIACH, ROITT y HUDSON: *Lancet*, 2, 214, 1959.
- Biol.*, 147, 385, 1954.
- ROCHE, MICHEL y LISSITZKY: *C. R. Soc.*
- ROF CARBALLO: *Bol. Inst. Pat. Med.*, 2-3, 1961.
- STANBURY y MCGIRR: *Ann. J. Med.*, 22, 712, 1957.
- STUART y ALAN: *Lancet*, 2, 1204, 1958.
- SUTHERLAN y cols.: *New England J. Med.*, 263, 335, 1960.
- TAMAKA y STARR: *J. Clin. End. & Met.*, 19, 485, 1959.
- WITBESKI y ROSE: *J. Immunol.*, 76, 408, 1956.
- WITBESKI, ROSE y SCHULNANN: *Lancet*, 1, 828, 1958.