

BOCIO SIMPLE (1)

Dr. José María Sillero

Bien es sabido de todos que por bocio se entiende un aumento de tamaño del tiroides sin prejuzgar su estado funcional. Centraremos, pues, el problema sobre el desarrollo en volumen de la glándula, dejando intencionadamente a un lado los aspectos disfuncionales por exceso o defecto, hablando de bocio simple, en el sentido de DE GENNES, o tiroeosis, según la terminología de GILBERT-DREYFUS.

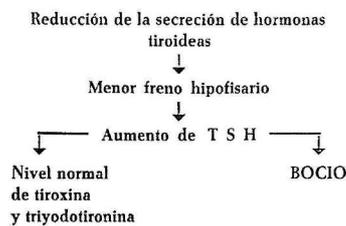
Etiopatogenia del bocio

Sólo de una forma puede crecer el tiroides hasta constituir un bocio clínicamente ostensible: bajo el influ-

jo de la hormona tireoestimulante. En la constelación endocrina, el tiroides se encuentra bajo el gobierno hipofisario a través de esa hormona, existiendo a su vez un mecanismo de contrabalance o "feed-back" merced al cual la tiroxina resulta frenadora pituitaria en el aspecto tirotrópico. Sentado este punto, la patogenia del bocio resulta unitaria: por causas diversas, la glándula tiroides es incapaz de segregar una cuantía normal de producto hormonal, lo que determina reactivamente la respuesta hipofisaria con hipersecreción de T S H, que con su triple modo de acción (exoftalmizante, proliferante y secretor) restablece un tenor tiroxi-

(1) Conferencia pronunciada en el Seminario de Estudios Médicos, durante el curso 59-60. (Iconografía personal).

co adecuado a costa de un incremento en el volumen de la glándula:



En la terminología de DREYFUS, el bocio simple es una "hiperplasia tiroidea compensadora".

El fallo hormonal tiroideo primario que pone en marcha esta cadena de acontecimientos no responde a una etiología única, sino que depende de una variada gama de factores de los cuales algunos son bien conocidos clásicamente al lado de otros de adquisición más reciente; de todos ellos nos ocuparemos a continuación.

1. Carencia yódica.

Es asenso general, aunque no absoluto, que la deficiencia en yodo del agua, suelo y alimentos resulta factor primordial en la génesis del bocio endémico. Este es el criterio sustentado por los clásicos (EGGENBERGER, WESPI, etc.) y el que mantienen actualmente investigadores de la talla de STANBURY y QUERIDO.

Las necesidades de yodo para el ser humano están cifradas en unos 200 microgramos diarios; por deba-

jo de esta cifra es grande el riesgo de bocio, que aparece en algunas regiones de endemia con frecuencias tales como del 75 por 100 de la población. Dentro de la región bociógena, en las zonas centrales el bocio está más difundido y suele ser grande, hipofuncional muchas veces; en las zonas periféricas, los bocios se encuentran más selectivamente en sujetos en pubertad, del sexo femenino y abundan los casos hiperfuncionales. Para el reconocimiento de una zona de endemia pueden tenerse en cuenta diversos módulos que indican su presencia y grado:

Bocio entre la población infantil escolar.

Talla de los habitantes. Frecuencia de enanos, cretinos y sordomudos.

Peso de tiroides extirpados en animales (preferentemente perros) u obtenidos de cadáveres humanos.

Yoduria media de la población, quizá el índice más fiel.

Los argumentos que fijan la influencia de la carencia yódica en la génesis del bocio endémico son sólidos:

a. Hallazgo (excepciones de SHORE y ANDREW, MAC CARRISON, LUNDE, HOGER, STAUB y otros) de un descenso del yodo en el medio ambiente (agua fundamentalmente) de la zona de endemia.

b. Reducción de la yoduria media de sus habitantes.

c. Eficacia de la terapia yódica (MARINE) en la profilaxis del bocio

endémico. Es el argumento de más peso.

Es cierto (sin pretensiones de entrar en discusión) que existen hechos contradictorios y que es muy posible que otros factores hayan de ser tenidos muy en cuenta en este tipo de bocio:

Presencia de otras sustancias en el medio que pueden interferir el metabolismo yódico, como el fluor y calcio. Sabemos que aquél compite con el yodo en su captación por el tiroides.

Alimentación en las zonas de epidemia. En la epidemia de bocio surgida entre los escolares de Tasmania, se hizo culpable al consumo de leche procedente de vacas alimentadas con vegetales ricos en vinil-tioxazolidona.

Constitución individual, medios de vida, higiene, etc.

De todos modos, no puede negarse a la carencia de yodo el valor de factor de realización; en este punto se encuentra de acuerdo incluso el italiano COSTA, que supone nuevas tesis en la explicación del cretinismo endémico.

2. *Bocio por anti-tiroideos.*

En este apartado deben incluirse sustancias de origen alimenticio o terapéutico capaces de frenar la función del tiroides y ocasionar la hipertiroestimulinia reactiva.

Fueron CLAWSON, CHESNAY y WEBSTER quienes en primer lugar,

en 1928, reconocieron la acción bociógena de la col sobre los animales de laboratorio. Para CHESNAY, el bocio endémico era algo así como "bocio de coles". Sucesivamente se han ido agrupando otra serie de alimentos causantes de bocio: coliflor, coles de Bruselas, soja, lechuga, lentejas, guisantes, nabos, zanahorias, apio y algún otro más no mencionado. En sujetos que siguen una alimentación unilateralmente vegetariana (como ha ocurrido con frecuencia entre prisioneros de guerra), el bocio de coles se ha mostrado habitual.

Los trabajos iniciados por MARINE (1930) y proseguidos ulteriormente por GREER, ETLINGER y AS-TWOOD, determinaron el aislamiento de sustancias bociógenas contenidas en estos alimentos: cianuros, tiocianatos, feniltiourea, aliltiourea y viniltioxazolidona. El estudio de estos cuerpos no fue banal, ya que condujo al descubrimiento fecundo de los anti-tiroideos de síntesis.

Diversos medicamentos, usados más o menos habitualmente, tienen acción bociógena:

Anti-tiroideos de síntesis y, entre ellos, derivados del tiouracilo, metilmercaptoimidazol, etc.

Tuberculostáticos, tales isoniacida y particularmente P A S.

Sulfadrogas (bocio aparecido entre los obreros que trabajan en su producción).

Capítulo aparte merece la amfenosa, sintetizada por ALLEN y CORVIN

con la fórmula 1-2 biaminofenil 2 metilpropanona HCl, porque representa el primer paso en el camino (proseguido con éxito por las espirolactonas) de conseguir un bloqueo en la síntesis de los esteroides corticales. Del mismo modo se comporta para con el tiroides, determinando su aumento de volumen.

3. *Bocio disenzimático.*

El concepto de disenzimosis ha calado hondo en la medicina actual, conforme ésta ha ido sosteniéndose más fuertemente en una bioquímica normal y patológica cada vez mejor conocida. En el campo de la Endocrinología existen diversos ejemplos de este tipo de trastorno patológico: es el caso del virilismo suprarrenal congénito, que responde a un fracaso de los sistemas fermentativos hidroxilantes en el carbono 21 (y quizá también en C11), derivando los esteroides hacia la síntesis de compuestos de acción androgénica, con imposibilidad de producción de hidrocortisona.

En patología tiroidea, ha sido ROSALIND PITT-RIVERS y su grupo, quien se ha ocupado más intensamente de poner de manifiesto los trastornos en la síntesis de hormonas tiroideas al fracasar determinados enzimas encargados de su regulación. Mas, antes de ocuparnos de este interesante tipo de bocios, es conveniente un recuerdo somero del ciclo intratiroideo del yodo y destino final

de las hormonas en el organismo (figura 1):

1. Concentración del yodo por el tiroides.—a. Captación del yodo ("Iodide trapping"). El yodo que en forma de yoduros penetra en la economía con los alimentos es atrapado por la glándula tiroides con gran avidez. Esta captación no es siempre uniforme, sino que, como han comprobado los estudios llevados a cabo con I131, depende esencialmente del nivel de yodo inorgánico circulante, estando precisamente en relación inversa a ese nivel. En efecto, cuando se administra en una rata una dosis de yodo marcado, del orden de un mgr., se aprecia un atrapamiento sólo del 5 al 10 por 100, en tanto que si se inyectan dosis trazadas de I131, más del 30 por 100 del mismo queda fijado a la glándula. La yodoterapia en el Basedow encuentra sobre esta base su razón de ser. Por lo mismo, ya tendremos ocasión de comentar cómo en el bocio endémico el quantum total de metaloide fijado es con mucho superior al normal. Por lo que antecede se deduce que el tiroides es el órgano más rico en yodo de nuestra economía, siendo su concentración en este elemento 500 veces más alta que la de la sangre que proporciona los yoduros. El yodo captado pasa a continuación a l interior del folículo tiroideo, comprobándose este tránsito de autorradiografía, según la técnica desarrollada entre otros por CARRIE, LEBLOND y GORMAN. La transferencia de yodo

al folículo es estimulada por la hormona tirotrópica.

b. Oxidación del yodo por el tiroides. La etapa subsiguiente ha de ser el paso del yodo-yoduro a yodo-yodato, que se lleva a cabo con el concurso de un fermento, la citocromoxidasa de O. Warburg, que puede ser inhibida por circunstancias tales como: ausencia de oxígeno, disminución de pH, exceso de yoduros, sustancias del tipo de los tiocianatos, cianuros y sulfuros. La medicación antitiroidea básica, representada por los derivados tiouracílicos y mercaptoimidazol, actúa más bien sobre la fase siguiente.

2. Formación de las hormonas tiroideas en el seno de la tiroglobulina. En el coloide contenido en las vesículas tiroideas, existe una proteína, la tiroglobulina, que descrita ya por OSWALD en 1899, ha podido ser aislada ahora en estado de pureza. En el seno de esta proteína, cuyo estudio no vamos a realizar, se lleva a efecto la síntesis hormonal en dos tiempos sucesivos:

a. Reacciones de sustitución. Mediante ellas, el halógeno se une a radicales aminados hipohistidol y principalmente tirosil, conduciendo a la formación de monoyodotirosina y 3,5-diyodotirosina, así como pequeñas cantidades de monoyodohistidina.

b. Reacciones de oxidación. La condensación oxidativa de moléculas de monoyodo y diyodotirosina acarrea

finalmente la aparición de hormonas tiroideas del tipo de la diyodotironina, triyodotironina y tetrayodotironina o tiroxina. Ulteriores modificaciones de éstas o sus predecesores condicionan la formación de las restantes hormonas: ácidos tiroacéticos, tiropirúvicos y tiropropiónicos.

3. La secreción tiroidea.—Para completar el ciclo hormonal tiroideo nos queda por considerar una última etapa: el mecanismo de secreción de las incretas a la sangre, que también requiere de dos procesos fermentativos:

a. Proteolisis. Acumuladas en forma de tiroglobulina, las futuras hormonas tiroideas requieren de enzimas proteolíticos capaces de digerir la gran molécula de la tiroglobulina: ha sido DE ROBERTIS quien puso en evidencia las cateptasas, cuyo efecto se encuentra íntimamente ligado a la secreción de T S H, bastando cantidades tan pequeñas como una milésima de unidad Junkmann-Schoeller para producir la licuación del coloide indiciaria de proteolisis en 20 minutos. Esta proteolisis ha sido estudiada por ROCHE, DEL TOUR, MICHEL y LISSITZKY en radiocromatografía sobre papel, demostrando que da lugar a la liberación de porcentajes considerables de monoyodo y diyodotirosina junto a las verdaderas hormonas que ulteriormente se encontrarán en sangre.

b. Desyodación. Por ello, los aludidos autores han postulado la presen-

cia final de otro grupo de fermentos, las desiodasas, encargados de la deshalogenación de monoyodo y diyodotirosina, con aprovechamiento ulterior del yodo liberado en la formación de nuevo material hormonal al iniciar otra vez el ciclo. La acción desyodante de estas enzimas significa un considerable ahorro de yodo al tiroides.

4. Circulación de las hormonas tiroideas.—Las hormonas tiroideas secretadas se encuentran en el plasma vinculadas a proteínas plasmáticas, especialmente a globulinas alfa-1 y alfa-2 (fracción interalfa), aunque también esta propiedad se refiere a la albúmina. La dosificación de hormonas tiroideas se realiza a partir del material yódico ligado a las proteínas, P B I (protein bound iodine), que vale normalmente de 4 a 8 gammas. Ulteriores perfeccionamientos técnicos han venido a introducir variantes en esta dosificación, que actualmente se verifica sobre el P B I-131, S P I (yodo precipitable del suero) y B E I (yodo butanol extractable), dando este último cifras algo inferiores (3,2 a 6,5 gammas), pero más exactas.

5. Destino final de las hormonas tiroideas.—El metabolismo periférico de estas hormonas puede ser calibrado por una serie de medidas de técnica difícil cuyo comentario se sale del marco general de nuestro trabajo: término medio del tiempo que tarda la tiroxina-I 131 en eliminar-

se del plasma; porcentaje del "turn-over" de tiroxina; distribución espacial de la tiroxina; velocidad de la degradación de la tiroxina en los tejidos... En éstos, de acuerdo con LARSON, TOMITA y ALBRIGHT se sostiene la existencia de sistemas desiodantes que convierten la tetrayodotironina en triyodotironina. El mecanismo último por el que las hormonas del tiroides elevan el metabolismo tisular es desconocido, aunque existen hipótesis sugerentes:

Facilitación de la disociación del O₂ en la hemoglobina oxidada.

Regulación del gradiente K extracelular, restableciendo el catión al interior de la célula.

Promoción de enlaces fosfóricos de alta energía.

En el esquema adjunto (figura 2) se aprecia claramente la relación de estas hipótesis entre sí en el marco del metabolismo celular íntimo.

Con PITT-RIVERS, STANBURY, QUERIDO etc., podemos considerar los siguientes errores metabólicos generantes de bocio:

1. Defectuosa incorporación del yodo a los radicales tirosínicos (déficit de la organificación del yodo).

2. Defecto en la condensación de moléculas tirosínicas para la formación de compuestos tironínicos.

3. Fracaso de la desyodación intratiroidea, con paso a sangre de grandes cantidades de monoyodo y diyodotirosina.

4. Podemos añadir, aunque no siempre se acompaña de crecimiento bocioso del tiroides, un cuadro que se conoce con el nombre de "insuficiencia metabólica" (HARRINGTON), en el que la clínica, metabolismo basal y demás pruebas comunes en el diagnóstico del hipotiroidismo abogan a su favor, en tanto que la exploración con dosis trazadoras de I 131 demuestra que el tiroides funciona normalmente. Trátase, al parecer, de un defecto en la desyodación periférica merced al cual la tiroxina no se convierte en triyodotironina, que sería la hormona tiroidea final; en efecto, la terapia con aquella no mejora el cuadro clínico, en tanto que pequeñas dosis de triyodotironina llevan resultado satisfactorio.

Digamos de paso que la desyodación tiroxinica se ve inhibida por la reserpina a altas dosis, que de este modo resulta útil medicación anti-tiroidea.

4. *Bocio de autoinmunización.*

También las enfermedades por autoinmunización, autoagresión (o auto-nocividad, como las llama J. DÍAZ) se encuentran hoy en primer plano. Sabemos que se entiende por tales procesos caracterizados por la aparición de anticuerpos dirigidos contra las propias estructuras de la economía, en verdadera contradicción con el concepto de "horror autotóxicus" clásicamente sostenido por EHRlich.

La Endocrinología nos ofrece algunos ejemplos de autoinmunización,

idea que tan óptimos frutos viene proporcionando en otros campos de la Medicina: es probable, aunque no seguro, que la atrofia cortical, causa de la mayoría de los casos de enfermedad de Addison (en contra del criterio clásico de tuberculosis suprarrenal) responda a una inmunización del organismo frente a la glándula. Es en cambio más verosímil el encaje de la enfermedad de HASHIMOTO en este campo.

En la enfermedad de Hashimoto, conocida también con el nombre de estrumitis linfomatosa, se ha demostrado la existencia de anticuerpos circulantes capaces de reaccionar con el tejido tiroideo (más específicamente con la tiroglobulina), ocasionando los aspectos anatomopatológicos característicos de la tiroiditis (infiltración linfocitaria, proliferación fibroblástica, presencia de células de ASKANAZY). En efecto, WHITE ha mostrado en un caso su presencia en el tiroides por la técnica de anticuerpos fluorescentes. La experiencia de ROSE y WITEBSKY es muy instructiva: extirpan en conejos un trozo de tiroides con el que obtienen un extracto que inyectado en los animales de experiencia determina la aparición de anticuerpos antitiroideos que provocan en último término lesiones muy semejantes a las ofrecidas por la enfermedad de Hashimoto. La presencia de precipitinas en esta enfermedad es actualmente uno de los puntales para asegurar el diagnóstico en ausencia de datos biopsicos. Esta

reacción, puesta a punto por OAKLEY y FULTHORPE, estriba en poner frente a frente suero del enfermo problema y una solución de antígeno tiroideo obtenido de tiroides extirpados durante intervenciones o en autopsias; en caso positivo, aparece una neta precipitación. WATSON BCHANAN y colaboradores han estudiado la respuesta dérmica de los enfermos de Hashimoto al extracto salino de glándula tiroides, encontrando un absoluto paralelismo con la precipitacion-reacción. Señalemos en último término y en la misma línea de hechos la disproteinemia con aumento de gammaglobulina plasmática y alteración de los test de floculación, especialmente oro coloidal.

La patogenia de la enfermedad de Hashimoto, en vías de esclarecimiento según lo que antecede, no puede considerarse sin embargo completamente resuelta; existen hechos y observaciones que complican la aceptación de la hipótesis propuesta:

a. Existencia de otros antígenos tiroideos capaces de reaccionar con el suero de los enfermos de estruma linfomatoso. Tal ocurre con el obtenido a partir de tiroides de sujetos afectados de tireotoxicosis, ubicado con toda probabilidad en los microsomas de las células foliculares, separable de la tiroglobulina por ultracentrifugación y capaz de dar lugar a reacciones de desviación de complemento con el suero de nuestros enfermos.

b. Capacidad del suero de los

afectos de Hashimoto para reaccionar con los extractos de tiroides de mono. No obstante, la inyección del suero de aquellos no se fija en la glándula del animal y, por ende, no determina lesiones capaces de recordar al Hashimoto humano.

c. Detección de anticuerpos anti-tiroideos en otras enfermedades distintas del Hashimoto: *tiroiditis* de DE QUERVAIN (que para DONIACH y ROITZ representa un paso previo a la inflamación linfomatoso), enfermedad de Basedow, bocio simple nodular y, especialmente, mixedema primitivo.

d. Los enfermos con Hashimoto son capaces de producir reacciones positivas a otros extractos orgánicos distintos del tiroideo. Además, padecen frecuentemente de otras afecciones en las cuales la autoinmunización juega algún papel: enfermedad de PAGET, hepatitis, reumatismos crónicos, etc.

Estos hechos no desvirtúan en gran modo la concepción autoinmunitaria del cuadro descrito por el clínico japonés.

¿Cuál es el mecanismo íntimo de la autoinmunización que conduce al Hashimoto? Las pruebas aducidas con anterioridad revelan que el organismo ha fabricado anticuerpos frente a la tiroglobulina; ello podría teóricamente depender de alteraciones estructurales de la molécula de este prótido, pero deponen en contra el que en la prueba de OAKLEY el antígeno

usado procede de tiroides normales. Por tanto, para que se formen autoanticuerpos no es necesario postular una heterogeneización de la tiroglobulina y, en términos más generales, de los constituyentes orgánicos objeto de agresión. Se supone que la incapacidad de los animales para formar anticuerpos contra sus propias estructuras en condiciones normales se basa en una "tolerancia inmunológica" adquirida en épocas precoces de la vida, antes de la maduración de la capacidad de respuesta inmunitaria. La exposición durante esa etapa vital al estímulo de un antígeno, debilita o suprime la reacción inmune a ese antígeno en etapas ulteriores de la vida. Este concepto de tolerancia inmunológica provee de bases racionales para explicar la formación de anticuerpos frente a componentes corporales normales, suponiendo que algunas estructuras no se desarrollan durante esa fase crítica y la exposición ulterior del organismo a ellas puede determinar la generación de anticuerpos. Así se explican las propiedades autoantigénicas del cristalino, caseína, extractos de cerebro. En el individuo normal no se encuentran anticuerpos frente a la tiroglobulina, pero como el organismo no es inmunológicamente tolerante a esta proteína, su suelta por parte del tiroides desencadena la formación de aquéllos.

La acción nociva de los autoanticuerpos es bien conocida: la azoospermia es el resultado de la inmuni-

zación de cobayos con esperma; la inyección de extractos de cerebro en los macacos ocasiona una encefalomiélitis según demostrara KABAT. Ya hemos hecho mérito a las experiencias de ROSE y WITEBSKY con tejido tiroideo homólogo en conejos.

Admitido lo que antecede, se puede suponer que extravasaciones limitadas de la tiroglobulina estimulan la invasión por tejido linfóide con formación local de anticuerpos. Bajo ciertas condiciones, es posible que la respuesta inmunitaria local sea suficiente como para lesionar gravemente el foliculo tiroideo con la consiguiente suelta por éstos de mayores cantidades de tiroglobulina. Cuando la cuantía de tiroglobulina puesta en libertad es suficiente, el organismo en general y las células del R. E. en particular, que no son tolerantes a esta proteína, precipitan una gran respuesta generalizada de anticuerpos. Así, el fenómeno que al principio es local se extiende a todo el organismo, conduciendo en último término a la hipertrofia linfomatosa difusa y daño progresivo de la glándula; la enfermedad de Hashimoto representa el último estadio de esta cadena de eventos. El tamaño que alcanza el tiroides depende de varios factores: variaciones individuales de la respuesta tiroestimulínica pituitaria, capacidad del tiroides para hipertrofiarse bajo la acción de la T S H e intensidad de la respuesta autoinmune (DONLACH y ROTT).

El bocio de la tiroidectomía parcial y el determinado por la terapia con yodo 161 pueden responder al mismo mecanismo.

Señalemos para terminar este capítulo la interesante afinidad que guarda el bocio linfadenóide con el denominado síndrome de SJÖGREN al que, como se sabe, se estima hoy de naturaleza colagenósica, para muchos autores integrable en el círculo de las manifestaciones clínicas del lupus crítematoso diseminado, con fenómeno L. E. positivo en bastantes casos. La histopatología de esta discretosis es muy semejante, por lo que a lesiones glandulares se refiere, a la de la enfermedad de Hashimoto, con infiltración linfoidea folicular, abundancia de células plasmáticas, presencia de células gigantes, y fibrosis; la afectación tiroidea no es, además, hecho excepcional en esta enfermedad (cuatro casos entre 28 de la estadística de HEATON). Desde luego, no se han demostrado autoanticuerpos en el Sjogren, pero la eventualidad de un fenómeno L. E. positivo nos permite considerar una comunidad patogénica al tener en cuenta el carácter de agresina nuclear que la sustancia L. E. ostenta.

5. *Bocio por aumento de las necesidades periféricas de hormona.*

Al hablar de bocio endémico ya se ha señalado su preponderante incidencia en el sexo femenino y especialmente en determinadas épocas de la vida de la mujer caracterizadas por

una elevada circulación estrogénica. Sin plantear en extenso las relaciones, todavía no dilucidadas por completo, entre tiroides y ovario, debemos no obstante subrayar que los estrógenos, de acuerdo con MAHAUX, ostentan un marcado carácter antitiroxínico, reduciendo las combustiones tisulares. Este antagonismo hormonal demanda un esfuerzo reactivo del tiroides, que a veces conduce al bocio. Así se explicarían los bocios de recrudescencia premenstrual, puberales, del embarazo y premenopausia, del mismo modo que la asociación bociofibroma, si se admite el origen hiperfolículo-líneo de estos tumores uterinos.

Anatomía patológica del bocio simple

Las imágenes histopatológicas del bocio oscilan entre la hiperplasia y la involución. Aquella se caracteriza por una disminución del coloide intrafolicular, aumento del número de células y de su volumen (así como del tamaño de sus núcleos, medido en unidades KERNKLASSEN), con inversión de la polaridad secretoria en el sentido de la excreción. La involución se manifiesta por fenómenos opuestos: crecimiento del coloide, denso y eosinófilo, dilatación de los acinis, aplastamiento de las células del revestimiento folicular. (Figuras 3, 4 y 5, correspondientes a un bocio nodular de nuestra clínica hospitalaria).

SELWIN TAYLOR (1958), en un tra-

bajo fundamental, nos ha dado cuenta de la patocronía del bocio endémico, comparando los hallazgos microscópicos con los que proporciona la autorradiografía. De este modo, logra esquematizar cinco fases en la evolución del bocio (figura 6):

I. Caracterizada clínicamente por un aumento difuso del tiroides, muy vascularizado; su capacidad para captar yodo 131 es amplia y la autorradiografía muestra un oscurecimiento uniforme, "en perdigonada", fruto de la hiperplasia difusa. Corresponde al bocio típico de la pubertad, que puede persistir durante años con estas características.

II. Aparecen en esta etapa áreas focales de hiperplasia y la autorradiografía muestra un ensombrecimiento localizado en pequeños nódulos. Hay unos (pocos pacientes) en que toda la capacidad del tiroides se concentra en una zona aislada, tratándose más bien en este caso de nódulos tóxicos en una glándula no tóxica, vecinos del bocio tóxico de PLUMMER.

III. La congestión vascular de los lóbulos tiroideos llega a su acmé y se produce disrupción hemorrágica de los mismos seguida de necrosis, correspondiendo en la autorradiografía a una fina cáscara de tejido tiroideo activo que rodea una zona clara carente de actividad.

IV. El nódulo formado en la etapa anterior, verdadero quiste he-

mático, puede resolverse según dos pautas:

Relleno de la zona por coloide que en autorradiografía no capta el yodo 131.

Formación en su seno de nuevos folículos que por lo general están también carentes de actividad hormonal.

V. Se llega en esta fase al bocio multinodular por multiplicación del ciclo aludido. La mayoría de los nódulos son incapaces de captar yodo 131, aunque algunos son suficientemente activos y suplen con su función las necesidades del organismo: hiperplasia tiroidea compensada. La autorradiografía muestra sólo algunas zonas de oscurecimiento aislado, en contraste con el ensombrecimiento difuso del bocio juvenil de la primera etapa.

LEWITT, a su vez, esquematizó no hace mucho tiempo la evolución anatomopatológica de los bocios con un sentido unitario, iniciándose la reacción tiroidea por la hiperplasia epitelial bajo el auspicio de la T S H y llegando en sus últimas fases a los bocios de Hashimoto y Riedel. El concepto autoinmunitario de estos últimos quiebra en parte la hipótesis del citado investigador.

Clinica del bocio

Se trata corrientemente (nueve veces sobre diez) de una mujer que viene a consultar por un aumento de

volumen del cuello, ya discreto, ora muy evidente, referido a uno de los lóbulos del tiroides o a la totalidad de la glándula. Su desarrollo ha sido a veces, de un modo bastante rápido por lo general insidioso y progresivo; tras una emoción, cambio climático o en ocasión de la pubertad. La enferma se queja frecuentemente de sensación de constricción en el cuello que no está ligada habitualmente al volumen del bocio, sino a fenómenos espasmódicos que desaparecen con sedativos. No hay a nivel del bocio ningún signo de eretismo vascular.

En la forma hiperplásica difusa, que es con mucho la más frecuente, la glándula está, en su conjunto, hipertrofiada en grados muy variables, pero guarda su forma habitual. A menudo, sobre todo al comienzo, el bocio se localiza en un solo lóbulo, más en el derecho, pudiendo permanecer predominante en él. Su consistencia es generalmente renitente y elástica, pero a veces resulta blanda, dando a la mano que palpa la impresión de fluctuación, lo que puede ser o no debido a la presencia de un quiste. En otros casos, sobre todo en sujetos de edad, la consistencia es dura, leñosa, y esta dureza debe siempre incitar a plantear la cuestión de un cáncer tiroideo. El volumen del bocio es muy variable; los bocios de gran tamaño y lobulados pertenecen casi siempre a la variedad endémica.

El bocio nodular es más frecuente en el adulto. Se manifiesta por una o varias pequeñas tumoraciones bien

circunscritas, cuyo carácter diferencial de los restantes tumores de cuello estriba en su ascenso con los movimientos de deglución.

Es frecuente que el bocio, sea de la variedad nodular o difusa, se vea acompañado de un cortejo de signos neurotóxicos, vasomotores o psíquicos, tales como el insomnio, inestabilidad del pulso y ligero temblor, por los cuales puede imponerse equivocadamente como una forma frustrada de enfermedad de Basedow. La coexistencia de estos pequeños signos nerviosos en el bocio simple se explica satisfactoriamente a través de la hipertiroestimulinia que, además de ser responsable del bocio, desencadena estas manifestaciones vegetativas.

Los signos de compresión de estructuras vecinas, representadas por disnea, disfagia, ronquera, extasis venosa yugular, síndromes de irritación simpática (BERNARD-HORNER y PARFOUR DE PETIT), habituales en los bocios de desarrollo mediastínico, no son en cambio frecuentes en el bocio simple, debiendo siempre hacer temer una degeneración maligna.

Las relaciones entre el bocio simple y el corazón son también interesantes. Comentemos en primer lugar el llamado por MARAÑÓN "síndrome de Ana Bolena", caracterizado por la asociación de tumoración tiroidea benigna a malformaciones congénitas, entre las cuales las cardíacas no son las más raras. Nació Ana Bolena en el condado de Wittshire, zona

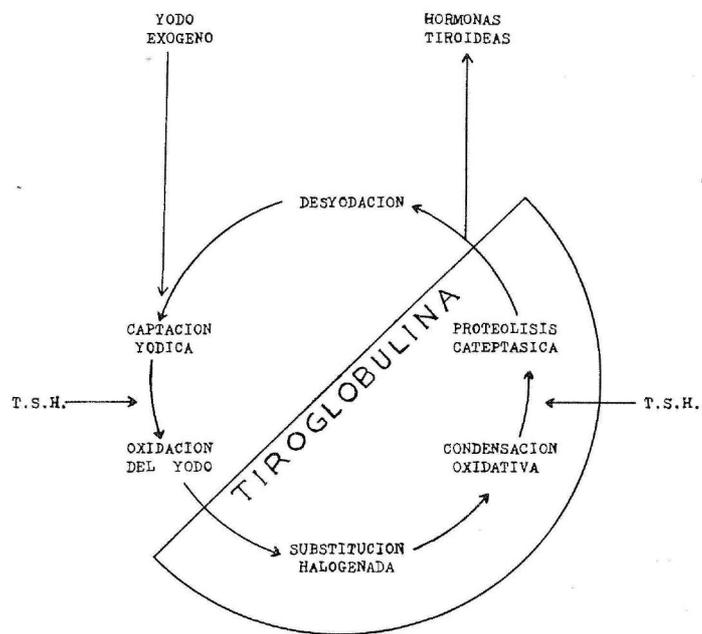


Figura 1
Ciclo intratiroideo del yodo

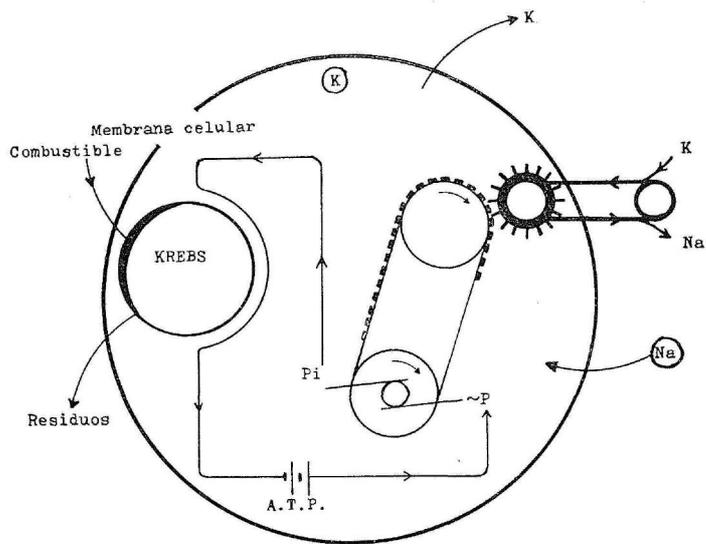


Figura 2
Bomba metabólica

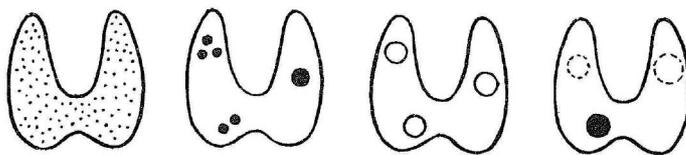


Figura 6
Evolución auto-radiográfica del bocio

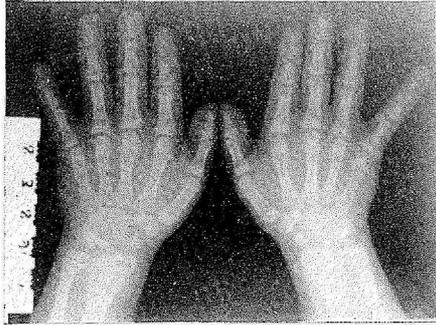


Figura 8

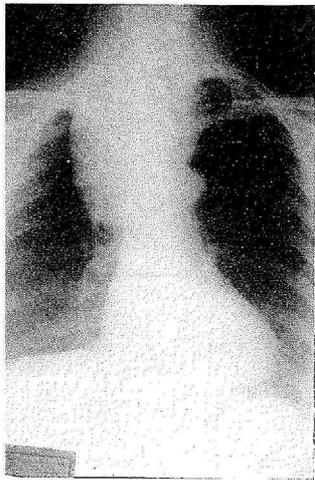


Figura 10

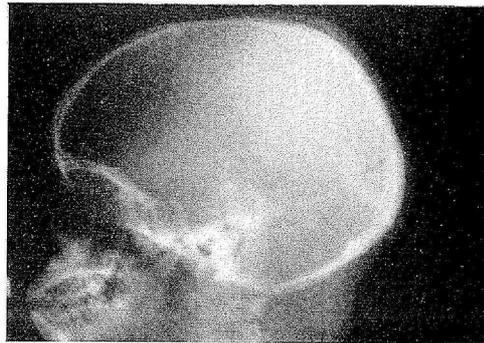


Figura 9

inglesa de endemia bociosa; su madre, lady Isabel Howard, era sordomuda; desde su nacimiento se hizo ostensible en ella la presencia de bocio y diversas malformaciones congénitas, siendo de destacar la polidactilia; su hija, Isabel, heredó la embriopatía y desarrolló una atresia vaginal que fue causa de su celibato (F. TASCÓN).

En las tireosis de larga fecha puede establecerse el denominado "corazón bocioso", que se atribuye (sin pleno convencimiento) a la posible compresión de las cadenas simpáticas cervicales y a la perturbación del retorno venoso, apareciendo entonces los signos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Mucho tiempo se ha debatido la cuestión de si el bocio simple predispone el cáncer de tiroides y con qué frecuencia esta transformación maligna tiene lugar. En conclusión, puede aceptarse que el bocio difuso no comporta riesgo de degeneración, en tanto que en el nodular el porcentaje de carcinomas se eleva a la estimable cifra del 7 por 100, según la estadística de CAVANAGH en el Sacred Heart Hospital de Spokane. La incidencia es mayor entre los pacientes jóvenes, menores de treinta años, en los que el bocio se ha comprobado maligno en el 37 por 100 de los casos. Es cierto que existen signos clínicos que deponen a su favor:

Endurecimiento del bocio.

Crecimiento rápido de un nódulo hasta entonces quiescente.

Adherencia a la piel.

Síntomas compresivos.

Adenopatía cervical satélite.

Síntomas generales de malignidad.

De todos modos, hay que subrayar que en la referida estadística de CAVANAGH nada menos que el 60 por 100 de los cánceres detectados eran nódulos que clínicamente y aún en el momento quirúrgico fueron considerados benignos. Así, pues, en más de la mitad de los casos el nódulo tiroideo maligno tiene apariencia banal; de este hecho se deducen consecuencias terapéuticas de primer orden.

Aspecto bioquímico del bocio simple

El examen del bocio simple bajo este ángulo nos ofrece resultados que resumimos a continuación:

Metabolismo basal normal, algunas veces moderadamente elevado o descendido.

Colesterolemia total variable.

Captación yódica por el tiroides muy activa: hasta el 80 por 100 de la dosis trazadora de yodo 131 administrada.

Disminución neta de la eliminación urinaria de yodo 131.

P B I normal.

P B I-131 no modificado inicialmente aunque de rápido descenso a las 24 horas.

Índice de conversión alto, de un 80 por 100.

Tratamiento del bocio

Tratamiento profiláctico.

Glosando una vez más a MARINE, repetiremos "que no hay enfermedad más fácil de prevenir que el bocio endémico", prevención que se consigue con facilidad mediante la administración de pequeñas cantidades de yodo a los habitantes de la región endemiada, especialmente embarazadas. Para evitar olvidos o negligencias, en la mayoría de los países en que la lucha contra el bocio se lleva a cabo con rigor, se recurre a la yoduración de la sal común; así por ejemplo en Polonia, cantidades tan pequeñas como 5 mgrs. de yoduro potásico por kilogramo de sal han servido para reducir drásticamente la incidencia de bocios. En los niños pequeños puede adicionarse el yodo a dulces y golosinas y en aquellas poblaciones en que la sal se prepara localmente el yodo se añade a las harinas.

Teniendo en cuenta los efectos indeseables del bocio endémico (cretinismo, sordomudez, gran frecuencia del cáncer de tiroides...) merece la pena pensar más seriamente de lo que se viene haciendo en nuestra Patria en una profilaxis colectiva de las zonas endémicas.

Tratamiento curativo.

En la hiperplasia tiroidea difusa el tratamiento lógico y de elección es-triba en suministrar al organismo una

cierta cantidad de sustancias tiroideas que bloqueen la emisión de T.S.H.; por lo general, son suficientes uno o dos mgrs. de tiroxina por día o cantidades equivalentes, proporcionalmente mucho más pequeñas, de triyodotironina, por otra parte la única hormona eficaz en la insuficiencia metabólica de Harrington. Mas si el bocio resulta rebelde, no hay que temer a dosis más altas de tiroxina hasta 3 e incluso 4 mgrs. diarios, que ordinariamente son bien tolerados, sobre todo si se añaden pequeñas cantidades de barbitúricos cuando se produce secundariamente taquicardia o inestabilidad del pulso. Es equivalente, y hasta ventajoso, el tratamiento con extracto tiroideo desecado a dosis medias de 5-10 cgrs. En cambio, no somos partidarios del tratamiento yódico, que siempre lleva implícito el riesgo de basedowificación secundaria.

En el bocio nodular nuestra experiencia, coincidente con la de la totalidad de los autores, es que todo tratamiento médico fracasa y, consecuentemente, sólo cabe plantear una actitud intervencionista. Ella puede estar justificada por razones de estética o por el carácter compresivo del bocio, siendo lo prudente la abstención y observación en los demás casos. De esta regla general quedan exceptuados los nódulos presentes en individuos de menos de treinta años, que a nuestro modo de ver deben ser sistemáticamente extirpados por el alto riesgo de malignidad que com-

portan; es natural que una actitud semejante sea tomada cuando el nódulo se endurece, aumenta rápidamente de volumen, adhiere a la piel y, en suma, adopta características sospechosas de degeneración maligna. En todo caso, la intervención indicada es la tiroidectomía subtotal, conduciendo en cambio al fracaso la actuación aislada sobre el nódulo.

En la enfermedad de Hashimoto parece lógico intentar siempre un tratamiento con esteroides, que en manos de WERNER ha dado buenos resultados, con reducción del tamaño de la tumoración, que se hace más blanda, y aumento del metabolismo basal. En la práctica, empero, sigue dominando la táctica de irradiación del tiroides o intervención quirúrgica, seguida de la opoterapia conveniente.

* * *

A continuación, queremos exponer con brevedad algunos ejemplos clínicos de nuestra casuística personal, que de un modo u otro guardan relación al contenido doctrinal más arriba expuesto.

CASO NUM. 1.

V. M. C., de catorce años, natural de Jaén. Su historia clínica se inicia en octubre de 1956 con diarrea indolora y líquida de gran número de deposiciones, bocio y protrusión de globos oculares. Fue diagnosticada de enfermedad de Basedow, mejorando

al seguir tratamiento con metilmercaptoimidazol.

Al cabo de un año aproximadamente, abandonado ya el tratamiento prescrito, empeora de nuevo con rapidez inusitada: otra vez aparece diarrea que va seguida de una pérdida progresiva de fuerzas hasta límites extremos. En este momento vemos por primera vez a la enferma, que presenta un cuadro clínico en el que destaca poderosamente una parálisis flácida, arrefléxica, que afecta a la musculatura de las cuatro extremidades y cuello, restando sólo discreta movilidad facial; la deglución es difícil y desde hace veinticuatro horas no ha habido micción ni defecación. La conciencia se conserva lúcida. Su temperatura es de 38,5°. El síndrome circulatorio es muy llamativo: taquicardia de 148 p/m. rítmica, con tonos muy vivos, eréticos y un soplo sistólico relativamente intenso (grado III) en todos los focos; su tensión arterial, de 130/0 mm. Hg., recuerda a la de la insuficiencia aórtica. Completan el cuadro un bocio muy evidente, pulsátil, con soplos, muy vascularizado por tanto; exoftalmos acusado, con mirada fija, siendo particularmente imposible la desviación del globo ocular hacia afuera; inquietud. Los exámenes complementarios practicados en este momento son:

Electrocardiograma (figura 6).

Potasio: 3,2 mE/l.

Colesterolemia: 135 mgr. por 100

Recuento hemático, normal.

Líquido cefalorraquídeo, ídem.

Creatina en orina (—). Creatinina, 1,5 gr.

Se instituyó tratamiento con anti-tiroideos, cardiotónicos, esteroides suprarrenales, ac. pantoténico, piridostigmina y potasio. Cuando fue posible, se le hizo un metabolismo basal (había mejorado mucho y el M. B. era de + 33 por 100). El restablecimiento de la enferma fué rápido, excepto por lo que se refiere a la parálisis de los m. o. e. y taquicardia. Ulteriormente el exoftalmos se hizo muy intenso y hubo de serle administrado ACTH en vena, con lo que se redujo bastante. Actualmente, la enferma se encuentra en situación normal.

Comentario.—Para nosotros, el cuadro presentado por esta enferma reviste gran interés. No hay lugar a dudas si afirmamos que ha sufrido una crisis tireotóxica, con su gran taquicardia, hipertermia, inquietud, exoftalmos muy prominente, bocio vascularizado, etc.; el rasgo más sobresaliente de ella ha sido una parálisis que afectó a musculatura lisa y estriada, con atonía y arreflexia absolutas. En la literatura consultada por nosotros hemos reunido unos 40 casos de este tipo de tireotoxicosis "apática"; su aspecto nos recuerda extraordinariamente al de la parálisis familiar periódica de WESTPHAL-CAVARE por lo que no es extraño que se haya puesto en relación con alteraciones del potasio. LINDER, que

describió no ha mucho tres casos de este tipo, encuentra como antecedente regular (no figuraba en los conmemorativos de nuestra enferma) una ingestión masiva de hidrocarbonados y atribuye la parálisis a hiperglucemia (?). Como se sabe, la ingesta hidrocarbonada tiende a concentrar el potasio en el interior de la célula, por lo que en último término persiste el problema planteado sobre la base de alteraciones de este catión. Hemos dicho, al hablar de la acción final de las hormonas tiroideas, que una de las hipótesis más verosímiles es la que postula el efecto de estas hormonas en la introducción del potasio en la célula; en un grado extremo de secreción hormonal cabría por tanto una auténtica "fuga de potasio" como la que se admite ocurre en la parálisis periódica, con la que el cuadro clínico tiene tantas afinidades; la ingestión de azúcares en cuantía excesiva facilitaría el desequilibrio. En nuestro caso, la kaliemia era moderadamente baja, observándose además un descenso del espacio ST que es compatible con un trastorno del potasio, en el electrocardiograma. Aunque las crisis tireotóxicas paralizantes pueden revertir espontáneamente, nuestra impresión es que la terapéutica con este catión, unida a los colinérgicos, aceleró ostensiblemente la recuperación.

CASO NUM. 2.

A. B. G., veintidós años, natural de Lopera.

Nació aparentemente normal, pero pronto sus padres aprecian un retraso, cada vez más evidente, en su crecimiento y desarrollo: tanto la primera dentición como la marcha y, especialmente, la palabra, son muy tardos en su aparición. El retraso mental es del mismo modo muy considerable, con actuales gustos y preferencias absolutamente infantiles. No menarquía.

En su anamnesis familiar figura la presencia de bocio en su madre.

La exploración clínica nos muestra (figura 7) una enferma de piel seca, pálido amarillenta; conjuntivas pálidas. Talla: 142 cm. Peso: 36 kg. Extremidades cortas, especialmente partes acras. Cráneo braquicéfalo, nariz hundida y frente y pómulos salientes. Labios gruesos. Lengua grande. Tiroides palpable, moderadamente aumentado de tamaño, liso y elástico. No adenopatías. Tonos cardiacos apagados. Pulso: 110 p/m. T. A.: 100/70. Abdomen, moderadamente prominente, sin hepatoesplenomegalia. Ausencia de caracteres sexuales secundarios (vello axilar y púbico, tejido glandular mamario...).

Datos complementarios:

Sangre: 2.300.000 - 37 - 0,82 - 9.100 (0 - 0 - 78 - 19 - 3) - 24 - 44.

Radiografía de muñeca (figura 8):

Metabolismo basal: — 46 por 100. edad ósea correspondiente a doce años. Disgenesia del núcleo de osificación del escafoides.

Radiografía lateral de cráneo (fi-

gura 9): silla turca de dimensiones normales. Mu yescaso desarrollo de seno esfenoidal.

Comentario.—Se trata de un caso muy notorio de cretinismo que adjetivamos de endémico; no puede, sin embargo, descartarse el grupo de los cretinismos esporádicos familiares en los que el cuadro clínico obedece a una alteración disenzimática en el ciclo intratiroideo del yodo, según se hizo mérito anteriormente; carecemos de posibilidades de estudio con I radiactivo necesario para el diagnóstico de este tipo de cretinismos sobre bases firmes.

CASO NUM. 3.

R. P. C., de 55 años, natural de Jaén.

Desde los dieciocho años de edad apreció crecimiento de una tumoración en región cervical anterior, sin molestias adicionales, por la que fue tratada con yodo. Esta tumoración parece haberse ido desplazando en su lento crecer hacia abajo, tras esternón, y le han comprobado recientemente a rayos tal desarrollo medias-tínico. Actualmente, la enferma viene preocupada por una serie de síntomas que supone debidos a compresión tumoral: sensación de cabeza hueca, zumbido de oídos, algún pequeño vértigo a los desplazamientos craneales. No existen desde luego disfagia, tos, disnea, ronquera o edema facial. Tampoco manifiesta signos de disfunción tiroidea: acaso discreto

insomnio y nerviosidad. Conserva su peso. Hace cinco años perdió la regla.

La exploración clínica resulta normal, salvo el hallazgo de un pequeño grado de extasis yugular, que aumenta con la maniobra de MARAÑÓN, y la palpación, cuando deglute la enferma, de una tumoración que desaparece inmediatamente tras la horquilla esternal. No hay matidez a nivel de esta última.

Tiene un metabolismo basal de — 16,6 por 100 y la radiografía de tórax (figura 10) practicada muestra, de un modo llamativo, una tumoración que ocupa ampliamente mediastino superior.

Comentario.—El interés del caso estriba en tratarse de un bocio simple retrosternal, "plongeant", de volumen desusado, el que, a pesar de ello, apenas procura síntomas de compresión. Para buscar una explicación a esta aparente contradicción hay que recordar una ley que resulta fundamental en patología mediastínica: un proceso es tanto más compresivo cuanto más adherente.

CASO NUM. 4.

I. C. P., de 58 años, viuda, natural de Torredelcampo (Jaén).

Desde hace tres años se queja de algias en ambos muslos bastante intensas, especialmente durante la marcha. Estos dolores, que ceden bastante en inmovilidad, no se acompañan de signos de flogosis articular, y re-

cientemente se han extendido también, si bien no de un modo tan intenso, a las extremidades superiores, hombros y brazos. No fiebre. Ha mejorado temporalmente con Fenilbutazona o Aspirina, que ahora resultan totalmente ineficaces.

Desde hace unos treinta años presenta un bocio neto, que nunca ha comportado molestias ni ha sido objeto de tratamiento alguno. En relación a los síntomas relatados previamente, ha adelgazado, se encuentra nerviosa y duerme mal; tiene tendencia diarreica y poliuria.

En la exploración se encuentra una enferma de nutrición escasa, color pálido de piel, mucosas normales. Mirada brillante Graefe, Leyden-Moebius y Jofroy, positivos. Se palpa tiroides muy aumentado de tamaño, con un nódulo blando sobre su lóbulo derecho; el resto de la glándula es elástica, muy vascularizada (soplos) y con dermografismo local intenso. Temblor de medianas oscilaciones. No adenopatías. En circulatorio, tonos eréticos; soplo sistólico en focos de base y presistólico breve en ápex. Taquicardia de 112 p/m., rítmica. T. A.: 180/90, con índice oscilométrico humeral amplio (3,5). Se palpa bien pulso pedio. Respiratorio, normal. Nada de interés en la exploración abdominal. Locomotor: Columna lumbar, flexible e indolora. Nada en sacroiliacas. La movilización de caderas es francamente dolorosa, pero el dolor se refiere más bien a cara anterior de muslos, sin

que la palpación de puntos articulares cause dolor. Nada en rodillas ni pies. Laségué y Bragard, negativos. Reflejos vivos, sin patológicos.

Radiografía de tórax (figura 11): enfisema toracógeno; tumoración que ocupa polo superior de mediastino anterior desviando tráquea a la derecha. Discreto aumento biventricular. Prominencia moderada de segmento pulmonar.

Datos complementarios:

Metabolismo basal, + 37 por 100.

Radiografía de coxofemorales, osteoporosis difusa de pelvis, columna y fémures; nada anormal articular (figura 12).

Comentario.—Esta enferma presenta un bocio—insinuado en tórax—, que durante mucho tiempo ha sido normofuncional, actualmente en cambio basedowificado: a su favor deponen la intensa vascularización de la glándula, signos oculares evidentes

y el síndrome clínico integrado por temblor, taquicardia, adelgazamiento, insomnio, neurosismo, tendencia diarreica e hipermetabolismo.

Se plantea la relación de su enfermedad tiroidea con el cuadro neuromiálgico que era principal motivo de consulta. No es excepcional la aparición de dolores braquiales y crurales en el curso del hipertiroidismo, bien que los dolores referidos a aparato locomotor los veamos más frecuentemente en el mixedema. En la génesis de las molestias de nuestra enferma sólo encontramos este factor etiológico, si se exceptúa la osteoporosis difusa, senil o postmenopáusica, que ordinariamente es causa de algias de localización preferente vértebro-costal. Ello aparte, el propio hipertiroidismo puede, al menos teóricamente, estimarse parcialmente inductor del trastorno óseo, por la hipercatabolia proteica y pérdida cálcica a través de orina que la tireotoxicosis ocasiona.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cavanagh, J. A. M. A. 167 - 2053 - 1958.
2. De Gennes, *Maladies des Glandes Endocrines*. Ed. Flammarion, París, 1949.
3. De la Higuera y Guijarro Oliveras. *Rev. Ib. End.* 2 - 801 - 1955.
4. Dingley y Pitt-Rivers. *J. Clin. End. y Met.* 15 - 724 - 1955.
5. Doniach y Roitt. *J. Clin. End. y Met.* 17 - 1293 - 1957.
6. Doniach y Roitt. *Lancet*. II - 1027 - 1958.
7. Editorial. *Brit. Med. J.* 5076 - 936 - 1958.
8. Editorial. *Brit. Med. J.* 5113-36-1959.
9. Flórez-Tascón, *Medicina*. 27 - 97 - 1959.
10. Fukushima y Gallagher. *J. Clin. End. y Met.* 18 - 694 - 1958.
11. Heaton. *Brit. Med. J.* 1 - 466 - 1959.
12. Keating, *J. Clin. End. y Met.* 18 - 531 - 1958.
13. Larson, Tomita y Albright. *Endocrinology*. 57 - 338 - 1957.
14. Linder. *Ann. Int. Med.* 43 - 241 - 1955.
15. Marine y Kimball. *Arch. Int. Med.* 25 - 661 - 1920.
16. O. de Landazuri. Ponencia oficial al I Con-

- greso Hispano-Luso de Endocrinología. Granada. 1954.
17. O. de Landazuri. Rev. Clín. Esp. 67 - 144 1957.
 18. Pitt-Rivers. J. Clín. End. y Met. 17 - 1313 1957.
 19. Rose y Witebsky, J. Inmunol. 76-417-1956.
 20. Sánchez Agesta, O. de Landazuri y Sillero. Rev. Clín. Esp. 55 - 164 - 1954.
 21. Stanbury y Querido. J. Clín. End. 16-1352 1956.
 22. Taylor. Lancet. I - 751 - 1958.
 23. Trotter, Belyavin y Waddams. Proc. Roy. Soc. of Med. 50 - 961 - 1957.
 24. Vignalou y Lemarchal. Monde Med. 962, 105 - 1957.
 25. Watson Buchanan. Lancet. 7053 - 928, 1958.
 26. White, Proc. Roy. Soc. of Med. 50 - 953 1957.
 27. Witebsky, Rose y Sulman. Lancet. 7025 - I 808 - 1958.