



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 2002; 48 (4) : 261 – 265

TIROIDITIS Y DISFUNCIÓN TIROIDEA POSPARTO

Alejandro Graña¹, Luis Marcos², Zoila Medina³

La tiroiditis es un estado inflamatorio-inmunológico de la glándula que progresivamente lleva a la destrucción glandular. Cursa con atrofia y desintegración de los folículos, infiltración linfocitaria extensa, fibrosis y disminución funcional^{9,16}.

Aunque la enfermedad de Graves es quizás la causa más importante de hipertiroidismo en la gestación, incidiendo en 0,54% de madres en la población general¹³, son de interés por su frecuencia y su sintomatología la tiroiditis de Hashimoto y la llamada subaguda, que llevan eventualmente al hipotiroidismo y pueden cursar transitoriamente con tirotoxicosis.

El hipotiroidismo no es común durante el embarazo, ya que la mayor parte de las hipotiroideas son infértiles y existe un número de pérdidas fetales y embrionarias, que se deben a la baja concentración no advertida de hormona tiroidea en sangre¹.

La ocurrencia de la tirotoxicosis, de otra parte, ha sido señalada en incidencias variables, aunque bajas, desde 0,04 a 1,4%. En una serie de más de 38,000 mujeres, Niswander indica 0,19%¹, comentando sobre la mayor frecuencia de muertes fetales, partos prematuros y fetos de peso bajo.

Son muchas las causas que pueden incrementar el nivel sanguíneo de la T₄, desde enfermedades específicas del órgano tiroideo ¿como la enfermedad de Graves o los nódulos hiperfuncionantes?, hasta drogas ¿como la amiodarona, las anfetaminas y los derivados de la heroína? y ciertas formas de hiperemesis y estados psíquicos agudos⁵. El embarazo puede ser una razón predisponente, pero no debe olvidarse la terapia de reemplazo excesiva o la automedicación.

Durante la gestación ocurre un incremento en el tamaño de la glándula tiroidea, por estímulo aumentado de la TSH (tiroglobulina hipofisaria) sobre los receptores tiroideos y por la acción de la hCG (hormona gonadotrópica placentaria) y se incrementa la tiroxina (T₄) ligada a la proteína transportadora (TBG). Está descrita la elevación significativa de la T₄ en relación a la alta producción de hCG en procesos neoplásicos de origen coriónico^{5,16}.

El incremento en el tamaño glandular no conlleva cambios funcionales significativos, pero es recomendable la medición temprana de anticuerpos antitiroideos, especialmente los antimicrosomales o antiperoxidasa, cuando existe historia familiar de enfermedad tiroidea, en especial tiroiditis. Si los anticuerpos superan la cifra de 1:1,600, puede preconizarse con seguridad la tiroiditis posparto¹⁵.

TIROIDITIS

Aunque existen varias formas de tiroiditis (Tabla 1), las más significativas y frecuentes en relación a la gestación son la de Hashimoto y la subaguda. Esta última se manifiesta clínicamente y de manera típica en el período del posparto^{5,11,15}, usualmente con sintomatología de hipertiroidismo transitorio.



Ambas tienen origen autoinmune, y la primera tiene un curso crónico, con amplia infiltración linfocitaria glandular, presencia elevada de anticuerpos antitiroideos, antimicrosomales y antitiroglobulínicos e hipotiroidismo en más de 20% de casos^{15,16}.

Aunque la de Hashimoto es detectable en el embarazo^{11,13,16}, nos interesa la forma subaguda por su sintomatología sorpresiva en el posparto, con hipertiroidismo transitorio e hipotiroidismo subsecuente^{11,13}. Fue la causa probable del caso que ilustraremos más adelante. Se estima que entre 50 y 80% de estos pacientes son portadores de anticuerpos antimicrosomales y prácticamente todos ellos de anticuerpos antiperoxidasa, correlacionándose bien la severidad del proceso con los títulos de anticuerpos antimicrosomales¹⁵. Se ha visto que existen antecedentes familiares de afección tiroidea en la mitad de los casos^{11,13,15}.

Tabla 1. Clases de tiroiditis

Tiroiditis crónica linfocítica (Hashimoto)
Tiroiditis subaguda linfocítica (posparto o esporádica)
Tiroiditis granulomatosa (Quervain)
Tiroiditis fibrosa (Riedel, struma)
Tiroiditis bacteriana aguda supurativa

CLÍNICA

Lo notorio en el posparto es la sintomatología de hipertiroidismo, en especial palpitations y taquicardia, intolerancia al calor, alteración "nerviosa" y baja de peso. En un porcentaje puede palpase un bocio pequeño, no doloroso y, aunque los valores de T3 se elevan, el T4 se encuentra desproporcionadamente alto. Esta elevación corresponde patogénicamente al pasaje de hormona tiroidea al torrente circulatorio, debido a la destrucción folicular inicial. Con frecuencia, en el curso clínico hay una recuperación espontánea hacia el eutiroidismo o se llega al hipotiroidismo (20%), por lo general permanente. Hay anticuerpos antitiroideos elevados, y se ha encontrado correlación entre éstos y la infiltración linfocitaria glandular^{8,9,15}.

La captación de I131 (RAIU) se encuentra siempre disminuida, frecuentemente debajo del 3%, contrastando con la alta captación existente en la enfermedad de Graves¹⁵, lo que constituye una prueba válida en el diagnóstico de tiroiditis.

MECANISMOS ETIOLÓGICOS Y PATOGENICOS

La fisiopatología del proceso de tiroiditis está dada por la destrucción de los folículos contenedores de la hormona, por efecto de los autoanticuerpos, disminuyéndose la capacidad funcional de la glándula después de su elevación inicial, en virtud a la destrucción tisular. La tiroiditis subaguda y la de Hashimoto están vinculadas por el mecanismo autoinmune, dada la presencia de anticuerpos antitiroideos en títulos elevados, infiltración linfocitaria glandular y correlación con otras enfermedades autoinmunes. Se ha encontrado una alta prevalencia de anticuerpos contra la hepatitis C4, lo que sugiere una correlación entre estos estados autoinmunes y esta forma de hepatitis. Siendo la última de etiología viral, por flavivirus ARN¹², podrían plantearse interrogantes sobre el papel de los virus en los estados autoinmunes.

INMUNOLOGÍA

Los antígenos señalizan tanto disposiciones inmunogénicas como tolerogénicas en los linfocitos responsables de la respuesta inmunológica⁷, y son precisamente estas propiedades tolerogénicas las que generan la autotolerancia, propiedad esencial de protección del sistema inmunológico, para que los antígenos tisulares no se vuelvan "blancos" de la respuesta inmunogénica alterada, ya sea por procesos infecciosos u otros. Por este mecanismo regulador, las células T responden sólo débilmente ante los autoantígenos.



La propiedad tolerogénica se manifiesta mejor cuando los autoantígenos se acoplan a los linfocitos inmaduros, ya que las formas maduras provocan casi siempre fuertes respuestas de tipo inmunogénico con gran cantidad de anticuerpos⁷. La alteración o insuficiencia de la vía de tolerancia inmunológica parece ser la respuesta al origen de las enfermedades autoinmunes y por ende, de las tiroiditis^{7,9,13}.

Esta característica del sistema inmune de no responder a los antígenos propios es conocida como tolerancia adquirida. Tres serían los mecanismos implicados en ello: 1. Deleción clonal o pérdida de linfocitos T y B reactivos frente a los antígenos propios; 2. Anergia, acción que impide que el linfocito sea capaz de responder ante el antígeno que lo estimuló; 3. Supresión específica por linfocitos T supresores¹⁴.

En condiciones normales, los autoantígenos que se encuentran en menor cantidad en la médula ósea y el timo pueden proporcionar señales repetidas a las células B y T, pero sin despertar el umbral necesario para la respuesta inmunogénica. Transmiten más bien señales tolerogénicas y hacen a la célula linfocítica más refractaria o anérgica a los estímulos inmunológicos. Además, el bazo, los ganglios linfáticos y otros órganos pueden también producir tolerancia, acortando la vida del linfocito, su migración y recirculación, o llevándolo a la muerte en los centros germinales del hígado⁷. Estas acciones son mediadas bioquímicamente por diversas citoquinas o citocinas, que resultan cruciales, tanto para la respuesta inmunológica como inflamatoria¹⁰.

Cuando toda esta "inteligencia" inmunotolerante es alterada patológicamente, da lugar a un estado de "tolerancia baja", permitiéndose la respuesta inmunológica exagerada de anticuerpos sobre los propios tejidos orgánicos y se inicia el proceso autoinmune. En esto existe un rol de "sensibilidad" genética de hasta un 5%, expresado en un grupo de genes que incluyen aquellos como el IL-1alfa, IL-1beta, IL-1 receptor antagonista, IL-4 receptor y varios otros, habiendo contribución a esta sensibilidad por parte del antígeno humano leucocitario (HLA) sobre el linfocito T citotóxico-asociado-4 (CTLA-4), según Hunt¹⁰.

CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años, de raza blanca, primigrávida, que gesta a consecuencia de inseminación con esperma homólogo, debido a oligoovulaciones y ovarios poliquísticos, con leve androgenización. Se adoptó el régimen con FSH recombinante (Fostimón, Lab IBSA) 150 UI por vía intramuscular, en los días 8, 10 y 12 del ciclo, seguido de 5 000 UI de gonadotrofina coriónica (Pregnyl, Lab. Organon), cuando los folículos dominantes alcanzaron ecográficamente los 20 mm de diámetro. En la tercera inseminación se logró la gestación.

Entre los antecedentes familiares había historia de hipotiroidismo materno, así como en otros miembros de esta línea.

El embarazo procedió sin complicaciones en el desarrollo fetal, pese a una leve preeclampsia después de la semana 28. El feto fue diagnosticado como de sexo masculino, dato de importancia, debido a que se ha reportado incidencias mayores de tiroiditis posparto cuando las madres son portadoras de estos fetos¹¹. El parto se realizó por cesárea, obteniéndose un feto de sexo masculino, de 3,600 g, con Apgar de 9/10.

La lactancia transcurrió sin alteraciones hasta el tercer mes, cuando la madre comenzó a quejarse de sudoraciones "pastosas", oleadas de calor, palpitaciones frecuentes e insomnio. Conjuntamente, notó disminución en el peso corporal.

El electrocardiograma demostró taquicardia sinusal de hasta 110 latidos por minuto. La T3 se encontró en 297 ng/dL, T4 15,9 ug/dL y TSH ultrasensible en 0,03 uUI/mL. Los anticuerpos antitiroideos microsomaes fueron negativos al comienzo, y luego aparecieron a título bajo, y los de tipo antitiroglobulina fueron 1: 10.

La hemoglobina fue 12,2, leucocitos 6,4, con 44% linfocitos, 3% de eosinófilos y recuento plaquetario normal. La proteína C reactiva estuvo en 6,4 (< 8,0 negativo), lo que hizo pensar que el proceso no era del todo agudo. Las transaminasas hepáticas estuvieron dentro de límites normales.



Se halló un bocio clínico pequeño y no doloroso, pero la captación de I radioactivo 131 realizada después de la supresión de la lactancia fue baja (10,2% a 48 horas). Se llegó con esto al diagnóstico presuntivo de tiroiditis, probablemente subaguda, postulándose que probablemente los anticuerpos fueron bajos debido a su inicio tardío, en el posparto mediato. Se tuvo presente la enfermedad de Graves, pero la regresión espontánea hacia el hipotiroidismo alejó el diagnóstico.

En el tratamiento, se utilizó el propranolol en dosis de 40 mg/día, incrementándose hasta los 80 mg/día, con reposo hasta el cese de la taquicardia. No se consideró indicar antitiroideos tiouracílicos, ya que el hipertiroidismo en la tiroiditis se debe a la destrucción folicular inicial y no a cúmulo de hormona tiroidea en los mismos, como en el caso del Graves^{5,11}. Sin embargo, la paciente abandonó el tratamiento voluntariamente a los 25 días de iniciado, debido a sensación persistente de "fatiga" y mareos en la posición vertical.

La lactancia fue suspendida con cabergolina (Dostinex) en cuatro dosis de 0,25 mg, repartidas en dos días consecutivos, y 0,5 mg al finalizar la primera semana.

En el segundo mes del inicio del tratamiento, los valores de T3 y T4 descendieron dramáticamente: T3 12 ng/dL y T4 0,7 ug/dL. Paralelamente, se presentaron claros síntomas de hipotiroidismo, con sensación de cansancio, leve mixedema en cara y cuello, caída de cabello y sequedad de piel, coincidiendo con un aumento de los anticuerpos antitiroideos del tipo microsomal a valores de 1:40.

Se inició el reemplazo con 125 ug diarios de levotiroxina, decidiéndose al mismo tiempo no administrar antiinflamatorios de tipo aspirina o corticoides, debido al bajo nivel de anticuerpos antitiroideos.

En la actualidad, la paciente se encuentra en buen estado, con controles tiroideos dentro de límites normales y asintomática, bajo cuidado endocrinológico.

En el bebé se detectó, en el cuarto mes de vida, una moderada hipotonía de tipo axial, más acentuada en el lado izquierdo, que retrasó en algo su desarrollo motor, que ha ido mejorando progresivamente, sin encontrarse lesión o hipotiroidismo.

COMENTARIO

La presencia de tiroiditis debe ser considerada siempre durante la gestación, en especial cuando exista historia familiar de enfermedad tiroidea, ya que hay transmisión genética de tipo dominante. Se ha demostrado su ocurrencia familiar y también en gestaciones múltiples^{9,13}, así como la presencia de polimorfismo genético, llegándose a encontrar en una serie hasta 15 polimorfismos en 9 genes citoquinéticos en 215 pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune¹⁰.

El dosaje de anticuerpos microsomales es el método más confiable en el diagnóstico durante la gestación, pero debe considerarse también la ocurrencia de feto de sexo masculino, ya que al parecer la posibilidad de afecciones tiroideas de tipo autoinmune se incrementan en madres con este género fetal¹¹. Además, cabe buscar en la madre o en la ascendencia familiar la coexistencia de otras afecciones de origen autoinmune, como el síndrome de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico (SLE), la artritis reumatoide, diabetes y la presencia de anticuerpos contra la hepatitis C. Adicionalmente, se ha reportado la relación de procesos autoinmunes con el linfoma no-Hodgkin a células de tipo B11.

Es de interés mencionar la presencia de anticuerpos antitiroideos en el síndrome de Down, con alteraciones de la función tiroidea³. De manera similar, Zori y col. hallaron 66% de disfunción tiroidea en 61 personas con trisomía²¹. Tres eran portadoras de Hashimoto y dos de enfermedad de Graves, con hipotiroidismo en 35 casos. El 28% de la serie exhibió anticuerpos tiroideos, sugiriendo la ocurrencia de mecanismos autoinmunes y disfunción tiroidea en el síndrome de Down¹⁷.



La sudoración inexplicada, la sensación marcada de calor y las palpitaciones en el período posparto deben inducir la sospecha de tiroiditis, con elevación de la hormona tiroidea en sangre. Se debe tener en cuenta las consideraciones sobre la leche materna. Aunque la T3 y la T4 no cruzan con facilidad la barrera placentaria durante la gestación, podrían afectar al bebé durante el período de amamantamiento. Se hace necesario detener la lactancia, para mayor seguridad en la administración de medicación y la mejor evaluación de la glándula por imágenes con el yodo radioactivo 131.

Dentro de las posibilidades diagnósticas diferenciales debe considerarse, aunque raro, el struma ovarii o presencia de tejido tiroideo en el ovario, la automedicación con hormona tiroidea y, por supuesto, la enfermedad de Graves, la causa más frecuente de tirotoxicosis en mujeres, predominando entre los 29 y 30 años de edad¹³. Se trata de otro estado autoinmune, con incremento en los anticuerpos, que se fijan a receptores TSH e incrementan el tamaño glandular y la producción de T45.

La presencia de tumores, como los adenomas hipofisarios, los de origen coriónico y raramente las metástasis del cáncer tiroideo, pueden ser causa también de hipertiroidismo. Asimismo, los pacientes tratados por arritmias cardíacas con drogas como la amiodarona, deben ser considerados como potencialmente candidatos al hipertiroidismo inducido por el tratamiento.

El por qué el estado gestacional y el posparto son factores precipitantes de las tiroiditis, queda por precisarse. No obstante, sin negar las disposiciones genéticas, los estudios investigatorios han detectado el mecanismo llamado microquimerismo durante la gestación¹¹. Es decir, el pasaje de células fetales al torrente circulatorio de la madre y, por ende, el aporte de antígenos foráneos que podrían alterar la inmunología materna, sobretodo en lo que respecta al estado de inmunotolerancia, y ser causa de producción de anticuerpos autólogos. Este pasaje de células fetales podría ser comparado, según Klitscher¹¹, a un injerto tisular con características heterólogas. En sus investigaciones demostró la presencia de microquimerismo en la mitad de pacientes con Hashimoto, en una serie de 17 (8/17), comparativamente a la baja incidencia del mismo en un grupo de control con diagnóstico de bocio nodular (1/25).

Por otro lado, se ha observado, en la sangre materna entre las semanas 4 y 36, la presencia de células fetales de tipo CD34+ ó CD34+/CD38+, que juegan un papel en la tolerancia alogénica del feto¹¹.

Nelson y col. y Arlett y col. encontraron más ADN Y-cromosomal en la sangre de pacientes con esclerosis sistémica, comparativamente al grupo de control, y también Klitscher¹¹ halló ADN Y-cromosomal en las 8 pacientes con microquimerismo en su serie de 17 pacientes con Hashimoto. A la vez, estas 8 pacientes con microquimerismo tenían todas mayor número de hijos que aquellas otras de la misma serie que no presentaban este fenómeno.

Ya que se sabe de la existencia de tráfico celular bidireccional a través de la placenta, se ha planteado posibles mecanismos etiológicos para las enfermedades autoinmunes y la tiroiditis. Se ha postulado que las células fetales secuestradas en los tejidos afectados maternos serían dañinas para éstos, por el mismo mecanismo que se produce en la relación huésped/injerto, al igual que en una transfusión sanguínea. Los leucocitos fetales pasados a la madre reconocerían entonces el haploidismo del recipiente. Así mismo, las células fetales podrían inducir un proceso inmunológico sobre las células huésped o una acción contra la inmunorregulación de las mismas y provocar una autorreacción que cause daño tisular¹³.

Las tiroiditis autoinmunes tienden por lo general a aliviarse durante la gestación, pero a agravarse después, a diferencia de otras afecciones autoinmunes. Para explicar esto se ha postulado que la gestación pueda inducir una energía de las células T, o que persistan los cambios inmunes sobre los órganos "blanco", existentes durante el embarazo. Algunas células fetales microquímicas podrían también inducir tolerancia materna hacia el resto de las células fetales presentes. De otro lado, en el posparto, la inducción de la lactancia por el factor liberador de prolactina podría conllevar un mecanismo inmunológicamente activo que precipite el mecanismo autoinmune¹³.



Una posible vía en la remisión del Hashimoto podría ser el desarrollo de la tolerancia en las células maternas de tipo T hacia los aloantígenos paternos (fetales), resultando en una inmunosupresión^{11,13}. Así mismo, podrían existir otros mecanismos en la génesis o remisión de la tiroiditis, que no correspondan a la acción del fenómeno de microquimerismo.

Ya que la disfunción tiroidea puede ocurrir hasta en 5% de madres en el período del posparto¹³, debe sugerirse la medición de anticuerpos antimicrosomales (MC Ab) o antiperoxidasa (TPO) en todas las gestantes. Cuando éstos resultan positivos, la tiroiditis posparto se da hasta en 70% de las veces, aunque no pueda predecirse qué tipo de disfunción acompañará al proceso. Es recomendable también la búsqueda de anticuerpos contra los receptores TSH (TS Ab), como descarte de la enfermedad de Graves, causa muy importante de disfunción tiroidea (11,4% posparto y 0,54% madres), cuyo diagnóstico puede ser desechado si estos anticuerpos son negativos¹³.

Por último, puede decirse que la disfunción tiroidea posparto debe siempre ser tratada, en especial, para evitar la "fatiga" y la depresión, que en ocasiones extremas puede llevar al suicidio¹³, y como profilaxis de futuras gestaciones y prevención de abortos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burrow G. Medical Complications During Pregnancy. Philadelphia London-Toronto: WB Saunders Co., 1975.
2. Dayan C. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1997; 335: 99-107.
3. Delgado B y col. Síndrome de Down y enfermedad de Graves Basedow. Fronteras en Medicina 1997; 5(2): 110-12.
4. Duclos-Valle JC. High prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus in patients with Hashimoto's thyroiditis. BMJ 1999; 309: 1994.
5. Fitzgerald PA. Current Medical Diagnosis & Treatment, 39th edition. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2000.
6. Fuchs F, Klopfer A, editors. Endocrinology of Pregnancy. New York: Harper & Row, Publishers. 1971.
7. Goodnow CC. Pathways for self-tolerance and the treatment of autoimmune diseases. Lancet 2001; 357: 2115-21.
8. Graña A. La Tiroiditis de Hashimoto. Tesis de Bachillerato, Lima: Univ. Per. Cayetano Heredia, 1966.
9. Hazard J. Genetics of thyroid disease. En: Smith DE. The Thyroid. Williams & Wilkins, 1964.
10. Hunt PJ, et al. Cytokine gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(5): 1994-8.
11. Klitscher M, et al. Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(6): 2494-8.
12. Laboratorio Clínico Roe. Hepatitis C. Bol Informativo, Lima, abril 1998.
13. Nobuyuki A, Crapo LM. Therapeutic controversy: screening for post partum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(6): 1813-5,
14. Propesa SA. Sistema inmune: el mecanismo de la autotolerancia. Medical 1999; 4, N 33, PAG Serie en español, edición peruana.
15. Slatosky J, Shipton B. Thyroiditis: differential diagnosis and management. Am Fam Phys 2000; 61(4):
16. Williams RH. Textbook of Endocrinology, 4th edition. WB Saunders Co.
17. Zori RT et al. Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Downs syndrome. Am J Med Genet 1990; Suppl 7: 238.

1 Ginecólogo Clínica San Felipe.

2 Ginecólogo Hospital Nacional Guillermo Almenara I. (HNGAI)

3 Ex Residente Ginecología HNGAI