

Patologías asociadas a la disfunción tiroidea

La enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI, que comprende tanto el hipotiroidismo autoinmune y la enfermedad de Graves) es común y se produce con frecuencia en combinación con otras enfermedades.

AUTOINMUNES		NO AUTOINMUNES	
Órgano específicas	No órgano específicas	Malignas	Miceláneas
Celiaquía	LES	Cáncer de mama	Sarcoidosis
Addison e ISR ACTH dependiente	Artritis reumatoidea	Cáncer de estómago	Polimialgia reumática
Vitíligo	Artritis juvenil	Leucemia	Urticaria crónica
DBT 1	Sme de Sjögren		Arteritis de células gigantes
Anemia perniciosa	Esclerosis sistémica		Enfermedad inflamatoria intestinal
Alopecia areata			
FOP			
Esclerosis múltiple			
Miastenia Gravis			
CBP			
Hepatitis autoinmune			

La disfunción tiroidea por lo tanto puede estar presente en forma aislada, formar parte de los denominados síndromes poliglandulares, estar asociada a diferentes enfermedades autoinmunes

Patologías asociadas a la disfunción tiroidea

sin formar parte de ningún síndrome o ser secundaria al uso de diferentes drogas que sirven de tratamiento para otra patología completamente diferente.

Las hormonas tiroideas tienen efectos sobre el metabolismo, aparato cardiovascular, sistema óseo, salud mental, así como en la evolución e un embarazo y en el desarrollo infantil. Aunque es evidente que la enfermedad tiroidea manifiesta (tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo) tiene un alto impacto para la salud del paciente, no está claro si la variación modesta en los niveles normales de estas hormonas (hipotiroidismo subclínico (Sc) predominantemente) tiene el suficiente impacto en la salud para justificar su intervención. Hoy en día, las dos situaciones en donde está más discutido su tratamiento en la presencia de enfermedad cardiovascular y en la mujer embarazada o que busca gesta.

Patrones de prueba de función tiroidea:

TSH	T4	T3	DIAGNÓSTICO
Normal	Normal	Normal	Eutiroideo
Normal o alta	Normal alta	Normal alta	Resistencia Adenoma TSH
Alta	Baja	Baja	Hipotiroidismo
Alta	Normal	Normal	Hipotiroidismo Sc
Baja	Alta	Alta	Hipertiroidismo
Baja	Normal	Normal	Hipertiroidismo Sc
Baja	Baja	Baja	Hipotiroidismo central

Los factores responsables de las asociaciones de la tiroides:

La enfermedad autoinmune es el resultado de un fracaso en la tolerancia de los linfocitos T y B a autoantígenos, provocando la respuesta inmune celular y humoral que se dirigen específicamente al tejido afectado. Detrás de este proceso hay diferentes factores genéticos y ambientales que determinan la susceptibilidad.

Patologías asociadas a la disfunción tiroidea

Cuatro grupos diferentes de genes están asociados a autoinmunidad tiroidea:

Genes	Mecanismo
HLA	HLA clase I asociado con destrucción tisular mediada por células; HLA de clase II asociado con la presentación de antígenos; HLA de clase III asociado con la función del complemento.
Respuesta de linfocitos T	CTLA-4 controla la inactivación de células T; PTPN22 codifica un inhibidor de la activación de las células T; IL2RA codifica el receptor para la citoquina interleuquina-2.
Otra respuesta inmune	Puede influir en otras partes de la respuesta autoinmune. Ejemplos: CD40 que codifica una señal coestimuladora en linfocitos B y células presentadoras de antígeno; CD226 codifica un receptor para la activación de linfocitos natural killers y T.
Autoantígenos tisulares	Determina la especificidad tisular. Ejemplos: genes que codifican los receptores de TSH, insulina y tirosina.

Muchos factores ambientales pueden aumentar el riesgo de desarrollar ETAI. Algunos actúan de una manera órgano específica (Ej: el yodo, especialmente en la dieta), pero otros pueden ser compartidos con otras enfermedades autoinmunes, y por lo tanto subyace el concepto de enfermedades asociadas.

Factores ambientales que se asocian al desarrollo de Hipotiroidismo (H-), Hipertiroidismo (H+):

Factor	Asociación
Estrés	H+
Cigarrillo	H+ (desmejoría en la oftalmopatía)
Ingesta de Iodo	H-, en menor medida H+
Déficit de Selenio	H-
Hipovitaminosis D	Posiblemente esté asociado a H-
Irradiación	H-, menos probablemente H+
Contaminantes	H-
Litio	H- e H+
Inmunomodulación	H- e H+

Patologías asociadas a la disfunción tiroidea

Drogas que afectan la función tiroidea o las pruebas:

DROGAS QUE CAUSAN HIPERTIROIDISMO	
Estimulación de la liberación o síntesis de hormona tiroidea	Amiodarona, Iodo, Interferón
DROGAS QUE CAUSAN HIPOTIROIDISMO	
Inhibición de la síntesis o liberación de hormona tiroidea	Danantizol, Litio, Amiodarona, agentes radiológicos
Absorción disminuída de T4	Omeprazol, Sucralfato, colestiramina
DROGAS QUE CAUSAN PRUEBAS ANORMALES SIN ALTERAR FUNCIÓN TIROIDEA	
Reducción de TBG	Andrógenos
Aumento de TBG	Estrógenos, SERMS
Menor unión de T4 a TBG	Salicilatos, Furosemida, Heparina

Enfermedades asociadas a autoinmunidad tiroidea y Síndromes poliglandulares:

La ETAI es una característica tanto del Síndrome poliglandular autoinmune (SPA) tipo 1 y 2, pero es más común en este último. El SPA 1 es causado por mutaciones en el gen AIRE (gen regulador de la autoinmunidad) que controla la transcripción de autoantígenos órgano-específicos en el timo durante la ontogenia; esto resulta en un fracaso para inactivar las células T autorreactivas. La relativa baja prevalencia de trastornos tiroideos en el SPA tipo 1 puede indicar que otras vías, ya sean tímicas o periféricas (además de la participación del gen AIRE), son más importantes para la tolerancia a autoantígenos tiroideos. En el SPA tipo 2, la presencia de enfermedad tiroidea es uno de los principales trastornos que lo definen: incluso se ha propuesto que esta condición se divide en dos formas, una con la enfermedad de Addison como la manifestación cardinal y el otro (el llamado tipo 3 APS) con ETAI como la condición cardinal, pero la distinción fisiopatológica para tal separación no está clara.

Patologías asociadas a la disfunción tiroidea

	TIPO 1	TIPO 2
Prevalencia	1:10-20.000	1:20.000
Herencia	Autosómica recesiva (mutación gen AIRE)	Autosómica dominante
Mujer:Hombre	1:1	3:1
Edad de comienzo	Infancia	Edad adulta (30-40 años)
Manifestaciones principales	Hipoparatiroidismo Enfermedad de Addison Candidiasis mucocutánea	Enfermedad de Addison, DBT 1, enfermedad tiroidea (75%)
Otras	DBT 1, Vitíligo, Hipogonadismo, Alopecia areata, enfermedad tiroidea (4%)	Vitíligo, alopecia areata, anemia perniciosa

Enfermedades asociadas a ETAI:

- Estudio de cohorte (n=3286) **Boelaert K, et al.** *The American Journal of Medicine* (2010). 2791 pacientes con enfermedad de Graves (2317 mujeres/474 hombres) y 495 sujetos con Tiroiditis de Hashimoto (427 mujeres/68 hombres)
- 9.6% de los pacientes con EG y el 14.3% con TH tuvieron otra enfermedad autoinmune ($p = 0.005$).
- La AR fue la enfermedad que se diagnosticó con mayor frecuencia en aquellos pacientes con enfermedad tiroidea.
- Mayor prevalencia de enfermedad de Addison (10 veces más, $p < 0.001$) y anemia perniciosa (3 veces más, $p < 0.004$) en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, en comparación con los sujetos con enfermedad de Graves.
- En pacientes masculinos con enfermedad de Graves: se observó una mayor frecuencia de DBT 1 y miastenia gravis vs pacientes femeninos.
- En pacientes femeninos con enfermedad de Graves: se observó una mayor frecuencia de Enfermedad de Addison, enfermedad celíaca y esclerosis múltiple vs hombres.

Patologías asociadas a la disfunción tiroidea

- Tiroiditis de Hashimoto, no hubo diferencias significativas en la prevalencia de otros trastornos autoinmunes entre hombres y mujeres.

Resumen de las principales asociaciones de otras enfermedades autoinmunes con ETAI:

Enfermedad	Prevalencia de Anticuerpos anti tiroperoxidasa (%)	Prevalencia ETAI (%)
Enfermedad de Addison	10-50	30
Alopecia Areata	5-15	5-15
Enfermedad celíaca	20-50	5
Anemia perniciosa	Mayor a 50	10-25
Cirrosis biliar primaria	30-40	20-30
Artritis reumatoidea	10-30	5-10
Síndrome de Sjögren	50	20-30
Lupus eritematoso sistémico	15-50	5-10
DBT 1	10-20	5-10
Vitíligo	30	10-20

Conclusiones:

- La enfermedad tiroidea autoinmune está asociada a otras enfermedades autoinmunes.
- Aquellos con enfermedad tiroidea confirmada que presenten nuevos síntomas u otros no específicos deben ser evaluados en busca de otra patología asociada.
- Aunque la asociación entre tiroideopatía autoinmune y autoinmunidad no órgano específica ha sido confirmada por numerosos estudios, no hay evidencia de la utilidad de las pruebas de ANA (anticuerpos antinucleares) en estos pacientes.
- Aquellos con eje tiroideo normal y autoinmunidad positiva deben ser controlados en el tiempo (mayores chances de desarrollar enfermedad versus aquellos con autoinmunidad negativa).
- El hipotiroidismo/hipertiroidismo clínico no tratado tiene un impacto negativo sobre manifestaciones cardiovasculares, dermatológicas, gastrointestinales y músculo esquelético.
- No se sugiere el screening en paciente asintomático joven que no busque fertilidad.