

ETIOLOGIA DEL HIPERTIROIDISMO: FACTORES GENETICOS *

Dr. Hernán Mendoza Hoyos (÷ +)

Bocio tóxico difuso. (Enfermedad de Graves, Tirotoxicosis primaria)

Gene único recesivo de expresión variable con limitación genética relativa (mujeres). El 50% de las mujeres y el 25% de los hombres con el factor recesivo desarrollan la enfermedad (homocigotes), lo que implica la existencia de factores modificadores. (1).

APOYAN:

- 1.—“Ceguera” del gusto frente a la Feniltiocarbamida (PTC o feniltiourea), verdadero marcador de genes. Existe asociación significativa entre el gene gustativo para el PTC y la enfermedad tiroidea, (1, 2, 9).
- 2.—Alteraciones familiares de las proteínas ligadoras de tiroxina (TBG). La fracción normalmente elevada en el embarazo y la misma que se deprime con el suministro de la testosterona ha sido identificada con el TBG (electroforesis con carbonato de amonio y en banda 4 con almidón gel). Observación de familias con elevación congénita de la TBG (valores séricos de tiroxina 2 a 3 veces lo normal y de TBG 4 a 5 veces lo normal). Se ha sugerido que en la interacción de la tiroxina y la TBG sería el nivel de tiroxina no ligada la que gobernaría la tasa del metabolismo y los efectos de la hormona (2, 3)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (HIPOTALAMO)

- 1.—La actividad tiroidea se reduce notablemente cuando la relación vascular de pituitaria anterior e hipotálamo se interrumpe, pero no hasta los niveles producidos por la hipofisectomía, lo que indica que la pituitaria autónoma conserva una capacidad limitada es cierto, para la secreción o liberación de TSH. (4, 5).
- 2.—La presencia de Neocortex no es de ninguna manera esencial en la rata para esta actividad.

(+) Trabajo presentado a la Sociedad Colombiana de Endocrinología.

(++) Miembro de Número, Sociedad Colombiana de Endocrinología.

- 3.—La extirpación del tálamo y de gran parte del hipotálamo en el gato no alteran la función tiroidiana.
- 4.—La leucotomía o la resección parcial de la corteza en los humanos no alteran la función tiroidiana.
- 5.—No está demostrada la posibilidad de que los trastornos emocionales al través del hipotálamo, determinen hipersecreción —o liberación— de TSH y por ende enfermedad de Graves (4).
- 6.—En los animales los estímulos emocionales complejos determinan una disminución de la actividad tiroidiana. (4).
- 7.—El "stress" reduce la función tiroidiana (4, 15).
- 8.—La respuesta del tiroides, en la enfermedad de Graves, al suministro de TSH y la incapacidad de la tiroxina para deprimir su sobreactividad, sugieren que la TSH endógena tiene deprimida su actividad en esta condición. (4).
- 9.—Han sido informados casos de hipertiroidismo en la necrosis post-partum de la pituitaria y después de hipofisectomía. (4).
- 10.—El efecto del "frío agudo" sobre la función tiroidiana, no está mediado por los lóbulos frontales, por el hipotálamo anterior o por el cerebro medio en las ratas. (6).

No se discute la existencia del Factor Libertador de Tirotrófina (TRL) del hipotálamo anterior pero nos referimos nuevamente al numeral 1 (7, 8).

Se anota que la sección quirúrgica del tallo pituitario con fines terapéuticos en una paciente afectada de enfermedad de Graves y exoftalmía maligna determinó un síndrome agudo de panhipopituitarismo. No obstante, la función tiroidiana escasamente descendió a la normal clínicamente y la captación del yodo 131 permaneció entre 57 a 58% (10).

Antes de alejarnos transitoriamente del área hipotalámica tirotrófica se mencionan dos hechos:

- 1.—El servomecanismo que regula la liberación de tirotrófina en función de los niveles de hormona (s) tiroidiana circulante continúa actuando en los animales con pituitarias heterotópicas.
- 2.—Se supone que existen dos áreas "receptoras" diferentes en relación con las alteraciones de las concentraciones locales de la tiroxina: a)—Una zona lenta que ha sido llamada área tirotrófica hipotalámica y b)—Una zona de respuesta más rápida localizada en la pituitaria. (11).

La idea de una alteración de las proteínas ligadoras de tiroxina, alteración que podría estar vinculada a factores genéticos, no carece de atractivos para la explicación de la génesis del Graves. Ha sido muy estudiada la capacidad ligadora de la Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG) y de la Prealbumina Ligadora de Tiroxina (TBPA) en numerosos estados, tanto fisiológicos como patológicos. Ya se

mencionó que la TBG aumenta normalmente con el embarazo pero es preciso agregar ahora que la TBPA no se modifica con este estado. Por el contrario, durante el puerperio, mientras persiste la exageración de la función ligadora de la TBG, la capacidad de la TBPA decae bruscamente. Además, se ha demostrado que la capacidad ligadora de la TBPA se encuentra disminuída durante la tirototoxicosis, mientras que la de la TBG no se modifica. (12).

Se mencionó ya el hecho de que la testosterona deprime la TBG y conviene especular un poco sobre los posibles mecanismos implicados. Veamos pues los efectos de la hormona (s) tiroidiana sobre el metabolismo de los esteroides androgénicos:

1.—La deficiencia en la producción de h. tiroidiana se asocia a una considerable disminución en la producción de androsterona.

2.—Tanto la sobreactividad hormonal tiroidiana por suministro, como la presente en la tirototoxicosis, elevan considerablemente la producción de androsterona.

3.—El metabolismo androgénico está directamente correlacionado con los niveles de la función tiroidiana.

La enumeración inmediatamente anterior permite sugerir que es la elevación de la androsterona, producto del metabolismo androgénico, la que viene a explicar la depresión de la TBG cuando se suministra testosterona y como ya lo anotamos, es el nivel de tiroxina no ligada el que gobierna la tasa del metabolismo y el efecto de la hormona. Por lo demás, ha sido demostrado el efecto que sobre los valores del colesterol posee la androsterona. Su efecto depresor ha sido demostrado en sujetos con a.—Hipotiroidismo, b.—Hipercolesterolémicos y c.—Normocolesterolémicos. Tal efecto puede muy bien estar directamente relacionado con el mismo efecto observado con la hormona (s) tiroidiana: Otro metabolito androgénico, la etiocolanolona, posee un efecto pirogénico (hipermetabólico) en el hombre y aparentemente específico de esta especie. (13).

Estas consideraciones demuestran la complejidad del problema, máxime si se tiene en cuenta, como acabamos de verlo, que los metabolitos hormonales poseen funciones fisiológicas no necesariamente relacionadas con las de los productos que les han dado origen.

Volvemos nuevamente al hipotálamo y a título de intraducción, en relación con el papel desempeñado por las suprarrenales en la tirototoxicosis.

Se habló ya de los efectos producidos por el estímulo del hipotálamo anterior —región del tracto supraóptico hipofisario— y que esencialmente se manifiestan por una sobreactividad tiroidiana. Es preciso agregar que el estímulo del hipotálamo más posteriormente —eminencia media—, en la zona que determina liberación de ACTH—, produce una inhibición de la actividad tiroidiana, inhibi-

ción que desaparece con la adrenalectomía (4). Asimismo han sido informados tratamientos de la tiroxicosis cuyos resultados han sido manifiestamente exitosos, con el ACTH (14). Ya se mencionó, además, el efecto depresor del "stress" sobre la función tiroidiana (4, 15). Podríamos agregar nuestra experiencia con los esteroides corticoadrenales en la tirotoxicosis.

Todo parece indicar que existe una relación recíproca entre tiroides y suprarrenal:

1.—La gl. tiroides se inhibe cuando aumenta la concentración sanguínea de esteroides adrenales.

2.—El estímulo eléctrico hipotalámico en el conejo adrenalectomizado determina una hiperactividad tiroidiana y por contraste con la situación en el conejo con suprarrenales intactas.

3.—La concentración de hormona (s) tiroidiana en sangre se cuadruplica y si el estímulo hipotalámico persiste, tales concentraciones carecen de todo efecto frenador.

4.—Es por lo tanto posible que alguna sustancia de origen adrenal posea efecto frenador de TSH o de la misma gl. tiroides.

5.—La incidencia de enfermedad de Graves parece ser diez veces mayor en los addisonianos que en los normales.

6.—La necropsia de los sujetos tirotóxicos ha demostrado, según algunos, la presencia de suprarrenales hipoplásicas con hiperplasia concomitante del tejido linfoide. (15).

Finalmente, ¿podría tratarse de una enfermedad molecular hereditaria? (Alteración de la secuencia de bases en el gene con la concomitante alteración en la secuencia de los amino-ácidos en la proteína y por ende alteración de la naturaleza y función de la proteína).

Se ha estimado que cada individuo tiene en promedio media docena de genes aislados, cada uno de los cuales en dosis doble podría determinar una enfermedad severa. La anormalidad molecular correspondiente se manifestaría patológicamente en condiciones particulares y es precisamente allí donde los factores ambientales desempeñarían un papel fundamental (16, 17).

Enfermedad molecular hereditaria, favorecida por un estado de insuficiencia suprarrenal, absoluto o relativo?

Finalmente, J. H. Means, en su ya clásica conferencia sobre "Etiología de la Enfermedad de Graves", dictada en el University College Hospital, Medical School de Londres en junio 23, 1949, y al comentar sobre un particular estado constitucional de tipo "timicolímfático" en la enfermedad de Graves, dice: "Existe poca duda sobre el papel que la herencia desempeña en la enfermedad de Graves; también impresiona la recurrencia de cuadro linfoide dentro de las manifestaciones de la enfermedad" (18).

BIBLIOGRAFIA

1. KITCHIN, F. D. and EVANS, W. H.: "Genetic factors in thyroid disease"
Brit. Med. Bull. 16:148 (May) 1960.
2. NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH: "Review of intramural research"
U. S. Department of Health, Education and Welfare; Public Health Service, Washington, D.C. (U.S.A.) 1959, p 124.
3. OSORIO, C. and MYANT, N.B.: "The passage of thyroid hormone from mother to foetus and its relation to foetal development"
Brit. Med. Bull. 16:159 (May) 1960.
4. BROWN-GRANT, K.: "The hypothalamus and the thyroid gland"
Brit. Med. Bull. 16:165 (May) 1960.
5. FLORSHEIM, W.H. and KNIGGE, K.M.: "Hypothalamic-pituitary-thyroid interrelations in the rat studied with pituitary ocular grafts"
Acta Endocrinol. (Supplementum 51) 35:87 (Jul) 1960.
6. BEUGEN van, L. and WERSS ten BOSCH van der, I.J.J.: "Cerebral lesions and thyroid response to cold in the rat"
Acta Endocrinol. (Supplementum 51) 35:95 (Jul) 1960.
7. SHIBUSAWA, K.: "Thyrotropin releasing factor (TRF) in the anterior hypothalamus"
Acta Endocrinol. (Supplementum 51) 35:89 (Jul) 1960.
8. OKINAKA, S.; SHIZUME, K. and MATSUDA, K.: "Central nervous system regulation of thyrotropin secretion"
Acta Endocrinol. (Supplementum 51) 35:85 (Jul) 1960.
9. SHEPARD T. H.; GARTLER, S.; FERRIER, T. and WAXMAN, S.H.: "Increased incidence of P.T.C. non-taster among congenital athyreotic cretins"
Acta Endocrinol. (Supplementum 51) 35:1167 (Jul) 1960.
10. GENNES de, L.; BRICAIRE, H.; MOREAU, L. et SCHRUB, J.: "Etude metabolique et endocrinienne des suites d'une mitchotomie pour maladie de Graves-Baseow"
Acta Endocrinol. (Supplementum 51) 35:1173 (Jul) 1960.
11. GREER, M.A.; YAMADA, T. and IINO, S.: "The participation of the nervous system in the control of thyroid function"
Ann. New York Acad. Sc. 86:667 (Apr) 1960.
12. INGBAR, S.H.: "The interaction of the thyroid hormones with the proteins of human plasma"
Ann. New York Acad. Sc. 86:440 (Apr) 1960.
13. GALLAGHER, T. F.; HELLMAN, L.; BRADLOW, H.L.; ZUMOFF, B. and FUKUSHIMA, D. K.: "The effects of thyroid hormones on the metabolism of steroids"
Ann. New York Acad. Sc. 86:605 (Apr) 1960.
14. DJURIC, D.S.; MICIC, J.V.; FANCIC, M. and LJALJEVIC, S.: "Corticotrophin in treatment of hyperthyroidism"
Acta Endocrinol. (Supplementum 51) 35:1177 (Jul) 1960.
15. HARRIS, G. W. and WOODS, J.W.: "Hypothalamus-pituitary-thyroid relationships"
Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. X. J. & A. Churchill Ltd., London (England) 1957.
16. KNOX, W.E.: "Hereditary molecular diseases"
Rev. Nutrition Res. 20 (May-Jun) 1950.
17. HSIA, D.Y.-Y.: "Inborn errors of metabolism"
The Year Book Publishers, Chicago, Ill. (U.S.A.) 1960.
18. MEANS, J.H.: "Lectures on the thyroid"
Harvard University Press, Cambridge, Mass (U.S.A.) 1954.