

FISIOPATOLOGIA DE LA GLÀNDULA TIROIDE

1. Record fisiològic (cal repassar el tema sobre fisiologia de la glàndula tiroide)

1.1. Localització i aspectes funcionals de la glàndula tiroide

1.2. Biosíntesi, transport i eliminació d'hormones tiroïdals

1.3. Accions de les hormones tiroïdals

1.4. Regulació de la funció tiroïdal

2. Exploració de la funció tiroïdal

3. Hipertiroïdisme

3.1. Concepte

3.2. Hipertiroïdisme primari

3.3. Hipertiroïdisme secundari i terciari

3.4. Manifestacions clíniques i analítiques

3.5. Tractament

4. Hipotiroïdisme

4.1. Concepte i causes de l'hipotiroïdisme

4.2. Hipertiroïdisme primari

4.3. Hipotiroïdisme secundari i terciari

4.4. Manifestacions clíniques i analítiques

4.4.1. Manifestacions clíniques generals

4.4.2. Manifestacions de l'hipotiroïdisme fetal i neonatal: cretinisme

4.4.3. Coma mixedematós

4.4.4. Hipotiroïdisme subclínic

4.4.5. Tractament

5. Goll

6. Abreviatures

7. Bibliografia recomanada

1. Record fisiològic (cal repassar el tema sobre fisiologia de la glàndula tiroide)

1.1. Localització i aspectes funcionals de la glàndula tiroide

1.2. Biosíntesi, transport i eliminació d'hormones tiroïdals

1.3. Accions de les hormones tiroïdals

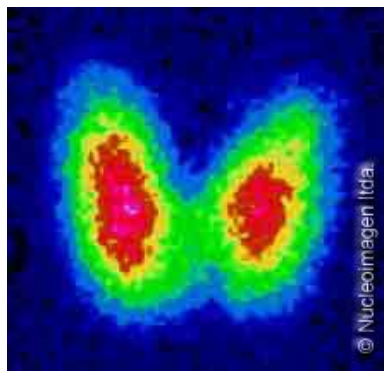
1.4. Regulació de la funció tiroïdal

2. Exploració de la funció tiroïdal

El diagnòstic de la patologia tiroïdal es basa en la història clínica, l'exploració física i la realització d'una sèrie de proves complementàries, orientades a l'estudi d'aspectes morfològics i funcionals de la glàndula.

Els estudis morfològics, la inspecció i la palpació de la regió anterior del coll serveixen per apreciar l'augment de volum tiroïdal (aparició del goll), la seua consistència i les característiques de la superfície. L'ecografia (examen amb ultrasons) utilitza ones de so per mesurar la grandària de la glàndula, identificar els nòduls, definir-ne les característiques, etc. A més a més, aquesta tècnica permet avaluar la consistència de la glàndula i determinar si el creixement és sòlid o si hi conté líquid.

La gammagrafia o quantificació de captació del *iode radioactiu* (iode-131), o *pertecnat* per la tiroide, permet avaluar l'existència de nòduls tiroïdals que poden captar més iode que la resta de la glàndula (nòdul calent) o menys (nòduls freds). El tecneci es comporta igual que el iode per a ser captat per la tiroide, però té l'avantatge que la radiació és molt menor i s'aconsegueix una bona imatge als 20 minuts, sense fer falta dues visites al laboratori.



Gammagrafia tiroïdal normal

L'exploració funcional és la que més ens interessa, i comprèn les determinacions següents:

- Determinació de T_4 i T_3 .** La valoració analítica per radioimmunoanàlisi dels nivells plasmàtics d'hormones tiroïdals ens aporta una prova directa de l'activitat funcional de la glàndula. Es poden determinar els nivells d'hormones totals i lliures, però hem de recordar que només les fraccions lliures són actives biològicament. Encara que la concentració de T_4 i T_3 totals (TT_4 i TT_3) és un indicador directe de la fracció hormonal lliure, això no és sempre així, ja que es poden produir variacions en la concentració de les proteïnes transportadores, de manera que si augmenten o disminueixen, la glàndula s'hi adapta i manté la concentració d'hormones lliures a costa d'augmentar o disminuir els valors totals d'hormones en la sang, sense que en aquest cas hi haja patologia tiroïdal.

L'elevació de la TBG pot ser causada per: embaràs, teràpia estrogènica, malaltia hepàtica aguda, utilització crònica d'opiàcis, porfíria aguda intermitent i factors genètics. La TBG pot disminuir per factors genètics, en persones tractades amb andrògens, esteroides anabolitzants, àcid nicotínic i glucocorticoides, i en persones que pateixen malalties agudes i cròniques severes. Finalment, també cal tenir en compte que la furosemda, l'heparina i determinats antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) inhibeixen la unió de l'hormona en la TBG la qual cosa produeix una disminució de la TT_4 i un augment de la T_4 lliure (T_{4L}).

- b) **Determinació plasmàtica de la TSH.** El mecanisme de regulació hipofític de la funció tiroïdal és tan precís que modificacions mínimes en la concentració de T_3 i T_4 es reflecteixen, en podríem dir que fins i tot amplificades, en la concentració de TSH en la sang. La TSH estimula la producció d'hormona tiroïdal; les seues concentracions en la sang són elevades quan la glàndula tiroide és poc activa (i per això necessita un estímul més gran) i baixes quan és hiperactiva (i per això necessita menys estímul). Per tant, podem establir la taula orientativa de valors per a la TSH següent.

NIVELLS DE TSH EN SITUACIONS FUNCIONALS DIVERSES	
TSH uU/ml (microunitats/cc)	Situació funcional
0,1 o menor	Probable hiperfunció
de 0,2 a 2,0	Rigorosament normal
de 2,0 a 4,0	Situació dubtosa (mantenir control)
de 4,0 a 10,0	Hipotiroïdisme subclínic
major de 10,0	Hipotiroïdisme clínic

Advertiment: això només és un quadre orientatiu. Que ningú no intente establir un diagnòstic a partir d'aquestes dades. És necessari un conjunt de proves i un estudi mèdic.

Els trastorns hipofítics són poc freqüents, però si la hipòfisi no funciona com cal, el valor de la TSH pot disminuir o bé augmentar. Això es traduirà en un descens o un increment dels nivells plasmàtics de T_3 i T_4 (problemes d'hipotiroïdisme o hipertiroïdisme secundaris).

Tant per a la valoració de la TSH com la d'hormones tiroïdals lliures i totals són necessàries tècniques de tercera generació de gran precisió («ultra sensibles»). Són *tècniques de radioimmunoanàlisi* amb un elevat nivell de sofisticació, necessàries a causa de la baixa concentració plasmàtica de les esmentades hormones. En general, la determinació de la concentració de TSH, T_4 i T_3 és tot el que cal per a arribar a un diagnòstic. Tanmateix, també pot ser necessari determinar la concentració de proteïnes transportadores (*globulina transportadora de tiroxina (TBG)*, *transtirretina* i *albúmina*) per tal de determinar la fracció lliure i total de T_4 i T_3 , i descartar així unes altres possibles causes d'hiperfunció o hipofunció.

- c) **Prova d'estimulació amb tiotropina (TSH) o amb l'hormona alliberadora de tiotropina (TRH).** A vegades, quan el metge no està segur de si el problema es troba en la tiroide, en la hipòfisi o en l'hipotàlem, demana proves d'estimulació funcional. Els pacients amb hipotiroïdismes secundaris responen positivament a l'administració de TSH (augmenten els nivells d'hormones tiroïdals, cosa que no passa si l'hipotiroïdisme és primari). Una altra d'aquestes proves consisteix a injectar TRH per via intravenosa i, a continuació, realitzar les anàlisis de sang escaients per tal de mesurar la resposta de la hipòfisi (determinació de TSH) i la resposta tiroïdal (T_4 i T_3). Té una utilitat més teòrica que no pràctica per tal de diferenciar els hipotiroïdismes secundaris (hipofítics) dels terciaris (hipotalàmics).
- d) **Iodúria.** El 90% del iode que es consumeix s'elimina per l'orina. El mètode clàssic és el de Benotti, encara que darrerament ha sorgit alguna modificació que el simplifica. La recollida d'orina pot ser de manera casual i n'hi ha prou amb 10 cc. Si no es pot garantir un procés ràpid de la mostra, o un emmagatzematge adequat (nevera per unes hores, o congelació a -20°C), és aconsellable posar-hi unes gotes de HCl a 6N per evitar la proliferació bacteriana que podria comportar modificacions de la concentració de iode. En el mercat europeu hi ha un mètode qualitatiu amb papers reactius de la casa Merck, que permet *in situ* una lectura aproximada de la iodúria que diferencia tres nivells.
- e) Finalment, **en cas de sospita d'un procés oncològic, es pot fer una punció citològica amb una agulla fina** (una citologia).

3. Hipertiroïdisme

3.1. Concepte

Estat patològic provocat per l'augment patològic de la secreció d'hormones tiroïdals. Es presenta amb alts de T_4 i T_3 , i, per tant, una activitat excessiva de les hormones esmentades.

3.2. Hipertiroïdisme primari

L'hipertiroïdisme primari es caracteritza perquè l'elevació de les hormones tiroïdals en la sang provoca la supressió de la síntesi de TSH hipofítica. La TSH tampoc no es veu incrementada per l'estimulació amb TRH, ja que l'elevada concentració d'hormones tiroïdals en la sang fan que la hipòfisi es trobe inhibida.

- a) La causa més freqüent (60-80%) d'hipertiroïdismes és la **malaltia de Graves-Basedow**, anomenada així perquè l'alemany Karl Adolf von Basedow i el metge irlandès Robert J. Graves van descriure aquesta malaltia. Es tracta d'un trastorn autoimmunitari en el qual es produeixen immunoglobulines estimuladores de la funció tiroïdal, que probablement s'uneixen als mateixos receptors que la TSH, i provoca l'augment de la síntesi d'hormones tiroïdals i el creixement difús de la tiroide. Atès que l'acció dels anticossos en el receptor dura molt més que la TSH, se'ls anomena LATS (*estimuladors tiroïdals d'acció prolongada o d'acció retardada*). Es desconeix quina és la causa de l'aparició d'aquests anticossos, encara que és una malaltia molt més freqüent en les dones que en els homes (7/1) i sol començar entre els trenta i els quaranta anys. A més de les manifestacions clíniques característiques de l'hipertiroïdisme, la malaltia de Graves-Basedow es caracteritza per: *goll difús* (que no té perquè aparèixer sempre), *exoftàlmia* (perquè els anticossos ataquen el teixit retroorbitari que s'inflama i produeix una protuberància cap a davant d'un o dels dos globus oculars) i, amb menys freqüència, *mixedema pretibial* (dermopatia en forma d'engruïments de la pell a les cames) i *acropàquia* (dit de baqueta de timbal o dit hipocràtic).


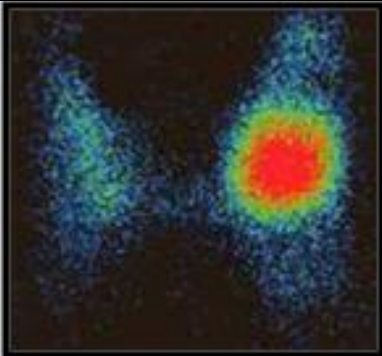
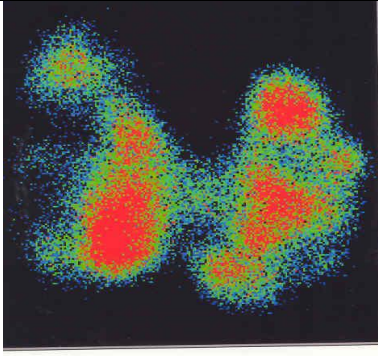


Exoftàlmia



Mixedema pretibial i acropàquia

- b) **Malaltia de Plummer** o **adenoma tiroïdal tòxic**. És un tumor benigne de la tiroide que es manifesta com un nòdul únic que produeix hormones tiroïdals en excés. Un nòdul tiroïdal és un creixement anormal de les cèl·lules tiroïdals, que formen un tumor dins de la tiroide. La gran majoria dels nòduls tiroïdals són benignes, però cal confirmar-ho i fer-ne una citologia per a descartar que fóra un tumor maligne. La resta de la tiroide s'atrofia a causa de la supressió de la producció de TSH. La gammagrafia tiroïdal mostra l'existència d'un nòdul calent, mentre que la resta de la tiroide no capta iode.

 <p>c)</p>	 <p>d)</p>	 <p>e)</p>
<p><i>Adenoma tòxic tiroïdal</i> <i>Malaltia de Plummer</i></p>	<p><i>Adenoma tòxic tiroïdal</i> <i>Malaltia de Plummer</i></p>	<p><i>Goll multinodular tòxic</i></p>

c) **Goll multinodular tòxic.** La glàndula tiroide té tendència a formar nòduls que, en la majoria dels casos, mantenen una funció tiroïdal normal (goll multinodular no tòxic). Per raons desconegudes, aquests nòduls poden fer-se autònoms i hiperfuncionants, i comencen a sintetitzar grans quantitats d'hormones tiroïdals, amb la tirotoxicosi consegüent. Aquesta malaltia també és més freqüent en dones que no en homes, sol aparèixer a partir dels 50 anys (és la causa més freqüent d'hipertiroïdisme en els ancians) i sovint es desenvolupa a partir d'un goll nodular preexistent. Un factor desencadenant possible és la ingesta excessiva de iode per persones que presentaven un goll no tòxic. En aquest cas, la gammagrafia mostra múltiples àrees calentes amb captació variable de iode.

d) **Hipertiroïdisme iatrogènic.**

e) **Tiroïditis o malaltia inflamatòria de la tiroide.** D'acord amb la clínica, hom les classifica en agudes (infeccioses o supurades), subagudes i cròniques.

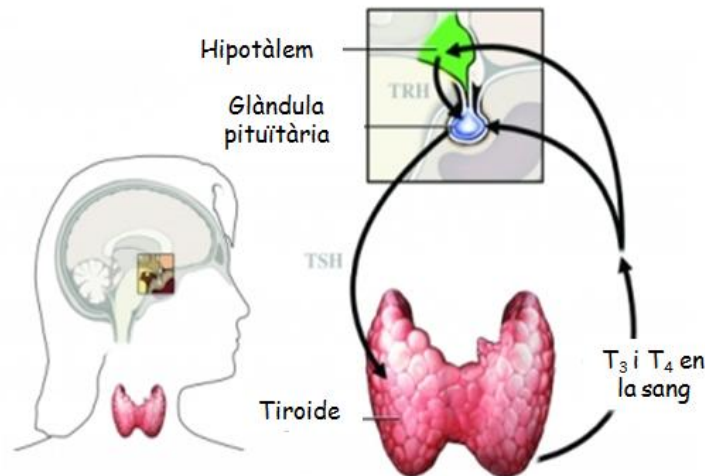
- Les **tiroïditis agudes** són virals o bacterianes i degudes a una disseminació limfògena o hematògena d'uns altres focus orals o amigdalofaringis. Poden provocar l'alliberament massiu d'hormones tiroïdals emmagatzemades en el col·loide i donar lloc a una tirotoxicosi aguda transitòria. Solen ser doloroses.
- La **tiroïditis subaguda o granulomatosa de De Quervain** és d'etiologia probablement vírica i es cura en un temps d'un a tres mesos.
- La causa principal de **tiroïditis crònica** és la inflamació fibrosa crònica o **tiroïditis de Riedel**, en la qual la tiroide adquireix una consistència molt dura i s'infiltra en els teixits veïns.

f) **Neoplàsies tiroïdals hiperfuncionants.**

3.3. Hipertiroïdisme secundari i terciari

La hiperfunció tiroïdal pot ser causada per una estimulació excessiva per part de la hipòfisi (**hipertiroïdisme secundari**), generalment provocada per tumors hipofítics o per la falta de resposta hipofítica als mecanismes de regulació per retroalimentació negativa. En els dos casos, els nivells plasmàtics de TSH i de les hormones tiroïdals són elevats.

Unes altres causes d'hipertiroïdismes secundaris són: secreció ectòpica d'hormones tiroïdals per metàstasi de tumors tiroïdals o determinats tumors ovàrics que produeixen grans quantitats de gonadotropina coriònica (HGC). Aquesta hormona presenta un alt grau d'homologia amb la TSH i, doncs, pot activar els seus receptors tiroïdals. De fet, aquesta també podria ser la causa (després dels trastorns autoimmunitaris) de la gran incidència dels hipertiroïdismes en dones embarassades. Aquestes formes d'hipertiroïdisme es diferencien dels hipertiroïdismes secundaris anteriors perquè la TSH no es troba incrementada.



Molt menys freqüents són els **hipertiroidismes terciaris** causats per tumors hipotalàmics que produeixen augment de la producció de la TRH i provoquen increments en la producció de la TSH i les hormones tiroïdals.

3.4. Manifestacions clíniques i analítiques

L'augment de la concentració plasmàtica de T₃ i T₄ té, com a conseqüència:

- L'augment del metabolisme basal, amb predomini del catabolisme sobre l'anabolisme. La pèrdua de pes crida l'atenció especialment si tenim en compte que hi ha una evident hiperorèxia o increment de la ingesta per a compensar la devastació catabòlica.
- També augmenta el consum d'oxigen i la termogènesi que provoca intolerància a la calor. Per això la pell es troba calenta i humida, i es produeix un increment notable de la sudoració.
- La pell es fa fina, augmenta la caiguda dels cabells i les ungles es tornen fràgils.
- L'excés d'hormones tiroïdals provoca un augment de la sensibilitat a les catecolamines per una potenciació de la resposta beta-adrenèrgica. Això provoca una fàscia característica, amb la mirada fixa i brillant, i l'absència de parpelleig (a causa de la contracció tònica del múscul de Müller, que és el que eleva la parpella superior).
- A causa de l'augment de la velocitat del trànsit gastrointestinal, augmenta el nombre de defecacions i, fins i tot, pot aparèixer diarrea.
- Augmenta el catabolisme hepàtic de diferents fàrmacs i hormones (cortisol i insulina).
- L'augment del metabolisme basal provoca un augment de les necessitats d'oxigen que disparen la freqüència cardíaca (taquicàrdia) i poden aparèixer arítmies (palpitacions i, fins i tot, fibril·lació auricular). Augmenta el cabal cardíac i provoca hipertensió sistòlica, encara que per la vasodilatació arteriolar perifèrica la pressió diastòlica no augmenta de manera proporcional i provoca un increment de la pressió diferencial. Aquests dos factors produeixen un augment de la demanda cardíaca, que pot desencadenar una insuficiència cardíaca, especialment en pacients amb cardiopaties preexistents (en ancians, l'hipertiroidisme es pot manifestar simplement amb una insuficiència cardíaca resistent al tractament).
- Pel que fa al sistema nerviós, apareix nerviosisme, tremolor, intranquil·litat, insomni i fatiga.
- Pel que fa a l'aparell locomotor, els reflexos tendinosos augmenten, però a mesura que passa el temps, els músculs proximals de les extremitats s'atrofien i perden força, sobretot perquè s'activa la proteòlisi muscular, que provoca pèrdua de la massa muscular. Pot aparèixer osteoporosi per l'augment del *turnover* ossi (augment de l'activitat osteoclàstica sobre l'osteoblàstica). L'alliberament de calci condueix a hipercalcèmia i hipercalcúria.

- Pel que fa a l'aparell respiratori, pot aparèixer hiperpnea provocada per l'augment del consum d'oxigen i per l'ansietat.
- Disminueixen els triglicèrids i el colesterol sanguini.

3.5. Tractament

Les formes benignes es poden tractar amb antitiroïdals (carbimazole i metimazole) en quantitats altes, que en qüestió d'uns deu dies acostumen a regular els nivells hormonals. El 40% dels pacients no tornaran a tenir cap més signe d'hipertiroïdisme, però s'han de seguir controls amb l'endocrinòleg dos o tres vegades a l'any. Els casos més greus requereixen tractaments més agressius amb iode radioactiu, cirurgia o, fins i tot, radioteràpia.

4. Hipotiroïdisme

4.1. Concepte i causes de l'hipotiroïdisme

L'hipotiroïdisme és un estat patològic que es manifesta mitjançant un conjunt d'alteracions orgàniques causades per una producció insuficient d'hormones tiroïdals. Hi ha moltes causes, però les més freqüents són: els dèficits dietètics de iode, els trastorns autoimmunitaris, l'extirpació quirúrgica de la tiroide i el tractament amb iode radioactiu. Ara parlarem de manera més detallada de cadascuna de les formes fisiopatològiques de l'hipotiroïdisme.

4.2. Hipotiroïdisme primari

És la forma més freqüent (95% dels casos d'hipotiroïdisme). Afecta de l'1 al 3% de la població general. Per ordre d'importància, les causes més freqüents són:

- El dèficit de iode.** El iode és fonamental per a la síntesi d'hormones tiroïdals. La manca dietètica de iode és la causa més freqüent d'hipotiroïdisme, cretinisme i goll en tot el món. Es calcula que afecta una cinquena part de la població mundial, és a dir, uns 1.000 milions de persones. Moltes àrees geogràfiques es caracteritzen per l'escassetat de iode en les aigües i en els aliments, cosa que provoca que les persones afectades augmenten els nivells plasmàtics de TSH per a intentar compensar el dèficit hormonal. La TSH estimula el creixement de la glàndula, la qual cosa dona lloc a l'aparició de *goll endèmic* (augment de la grandària de la tiroide que afecta poblacions senceres). El problema és especialment greu en zones llunyanes del mar, que no tenen al seu abast la possibilitat de consumir peix o productes marins. Per a evitar aquest problema greu de salut l'Organització Mundial de la Salut (OMS) recomana la iodació de la sal de taula.



Malgrat que el goll és l'expressió visible i freqüent de la deficiència de iode, moltes altres alteracions es poden associar a aquesta deficiència (vegeu la taula). No hi ha evidències del fet que en l'actualitat

hi haja nous casos de cretinisme a l'Estat espanyol com a expressió extrema de la deficiència greu de iode. Tanmateix, estudis fets a Extremadura i a Galícia en els darrers 15 anys han trobat disminucions en la mesura de diferents vessants del coeficient d'intel·ligència de la població infantil amb deficiència de iode. Estudis fets a Terol, i més recentment a Màlaga, han posat en evidència trastorns auditius relacionats amb la deficiència de iode en aquestes poblacions infantils. Nombrosos estudis han demostrat l'efecte negatiu que té la deficiència de iode per al desenvolupament del fetus, raó per la qual el grup de població de més risc són les dones embarassades. Dades recents mostren que, després de promoure el consum de iode en una població amb una greu deficiència, determinades deficiències poden persistir-hi. A més, indiquen que lesions produïdes en el fetus durant la gestació poden ser irreversibles.

Fetus	<ul style="list-style-type: none"> – Augment del nombre d'avortaments, nascuts morts o amb anomalies congènites. – Augment de mortalitat perinatal.
Nounats	<ul style="list-style-type: none"> – Defectes en el desenvolupament neurològic i mental. – Goll neonatal. – Cretinisme mixedematós / nanisme / deficiència mental / sordmudesa. – Augment de la mortalitat infantil.
Xiquets i adolescents	<ul style="list-style-type: none"> – Goll. – Hipotiroïdisme. – Disminució de les capacitats intel·lectuals. – Retard en el creixement i retard psicomotriu.
Adults	<ul style="list-style-type: none"> – Goll i complicacions relacionades. – Hipotiroïdisme. – Disminució de les capacitats intel·lectuals.

En la taula següent es resumeixen tots els indicadors per a valorar el grau de deficiència de iode (OMS, UNICEF, ICCIDD). En la població general, es considera endèmia quan la prevalença de goll és superior al 10%.

Indicador	Població diana	LLEU (grau I)	MODERADA (grau II)	GREU (grau III)
Prevalença de goll per palpació	escolars(*)	5-19,9%	20-29,9%	≥ 30%
Volum tiroide >P.97 (per ECO)	escolars	5-19,9%	20-29,9%	≥ 30%
Iodúria (µg/L)	escolars	50-99	20-49	≤ 20
TSH >5 mU/L	nounats	3-19,9%	20-39,9%	≥ 40%
Tiroglobulina sèrica (ng/ml)	xiquets i adults	10-19,9	20-39,9	≥ 40

Criteria actuals per a definir el grau de deficiència de iode com un problema de salut pública.

(*)Escolars de 6 a 14 anys.

També se sap que la incidència de càncer de tiroide és més alta en zones amb deficiència dietètica de iode, ja que afavoreix l'inici i la progressió d'aquest tipus de tumor. Aquest augment sembla estar relacionat amb la durada de la deficiència i si, sobretot, aquesta afecta els infants i adolescents. Per tant, la correcció de la deficiència de iode és un factor important per a prevenir el càncer de tiroide en persones que viuen en zones amb dèficit dietètic de iode. De fet, hi ha estudis que demostren que la suplementació dietètica amb iode en aquestes poblacions produeix una disminució de la incidència de les formes més agressives de càncer de tiroide.

- b) La causa més comuna d'hipotiroïdisme en àrees sense dèficit de iode és una malaltia autoimmunitària anomenada **tiroiditis autoimmunitària de Hashimoto**, en la qual els limfòcits de la persona afectada fabriquen anticossos que inhabiliten de manera lenta i gradual la producció d'hormones per la glàndula tiroïdal. A més, provoca una inflamació de la glàndula (tiroiditis), que es veu afavorida perquè el dèficit de T_3 estimula la síntesi i l'alliberament de TSH per la hipòfisi, que estimula el creixement tiroïdal per a intentar compensar el dèficit en la producció hormonal. Però a mesura que la malaltia progressa, la tiroide perd la seua funció i els nivells d'hormones tiroïdals van disminuint. A més, aquesta malaltia es caracteritza per l'acumulació en els teixits d'una substància mucoide rica en àcid hialurònic que provoca retenció de líquids (mixedema), macroglòssia, inflamació de la cara, dels llavis i al voltant dels ulls, edemes sense fòvea a les cames i goll simple per l'excés de TSH. És una patologia més freqüent en dones que en homes. La incidència s'incrementa a partir dels 40 anys i, encara que no se sap del cert quina és ben bé la causa, es pensa que hi podrien tenir un paper important els canvis hormonaals, especialment els canvis estrogènics que es produeixen en l'edat esmentada.



- c) En nadons amb una aportació adequada de iode, la causa més freqüent d'hipotiroïdisme és: **l'agenèsia o la disgenèsia tiroïdal o els defectes congènits** d'algun dels gens que codifiquen els enzims implicats en la síntesi d'hormones tiroïdals (gen de la tiroperoxidasa). En aquests casos, la clínica és tardana, ja que el pas transplacentari o a través de la lactància de T_4 pot retardar l'inici dels símptomes clínics. Per a fer un diagnòstic precoç d'aquesta i d'altres metabolopaties en tots els nadons, se'ls fa la *prova del taló* o *tamís* entre el 5è i el 7è dia de vida. La prova consisteix a punxar el taló del nounat per extraure'n unes gotes de sang i determinar, entre altres, hormones tiroïdals.
- d) **Hipotiroïdisme posttiroïdotomia** (a causa de l'extirpació parcial o total de la glàndula), **hipotiroïdisme** provocat per la destrucció de la tiroide **per radiacions i hipotiroïdisme iatrogènic** (propiltiouracil, metimazole, derivats iodats, liti o amiodarona).

4.3. Hipotiroïdisme secundari i terciari

Suposen el 5% restant de les causes d'hipotiroïdisme. Qualsevol alteració hipotalàmica o hipofítica pot ser causa d'hipotiroïdisme central.

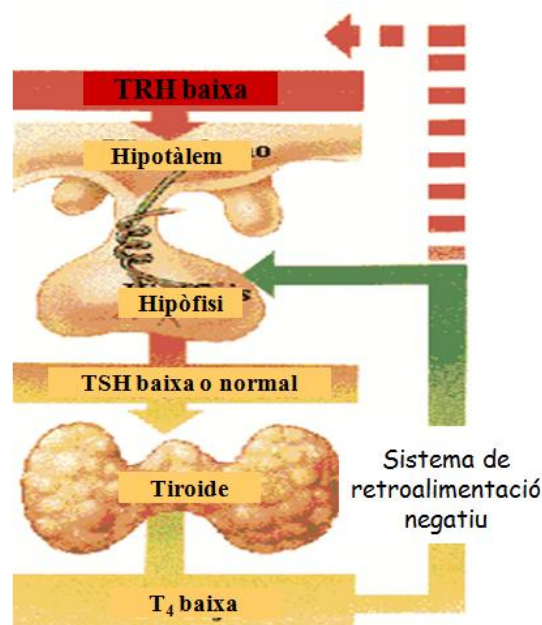
L'hipotiroïdisme secundari és provocat per una disfunció hipofisària que produeix un dèficit de TSH, i que pot ser provocada per:

- Agenèsia o hipoplàsia de la hipòfisi (hipopituitarisme).

- Panhipopituïtarisme.
- Adenoma hipofític (craneofaringioma) o el seu tractament (la causa més freqüent)
- Necrosi hipofítica postpart en la mare (*síndrome de Sheehan*)
- Causes idiopàtiques.

En tots els casos, el dèficit de TSH sol anar associat a altres dèficits hipofítics.

L'hipotiroïdisme terciari va acompanyat d'un dèficit de TRH i és encara menys freqüent. Pot ser ideopàtic o provocat per un tumor hipotalàmic per hipofuncionament en la producció de TRH. Les formes terciàries també van acompanyades d'una disminució en els nivells plasmàtics de TSH i en les hormones tiroïdals. Per a poder fer un diagnòstic diferencial es pot fer un *test de funció hipofisària*. Consisteix a fer una prova d'estimulació administrant TRH per via intravenosa, que provocaria un augment en els nivells plasmàtics de TSH i en les hormones tiroïdals si el problema és terciari. Si no hi haguera resposta, es tractaria d'un problema hipofític (hipotiroïdisme secundari).



4.4. Manifestacions clíniques i analítiques. Estigmes físics de l'hipotiroïdisme

4.4.1. Manifestacions clíniques generals

Quan els nivells d'hormones tiroïdals són baixes, es produeix:

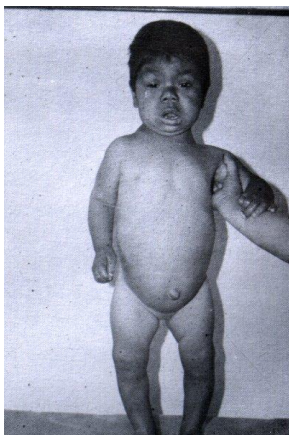
- Un descens del metabolisme corporal i una tendència a engreixar-se, encara que no es menja gens per falta de gana.
- Digestió lenta i restrenyiment.
- La pell es resseca i apareix intolerància al fred.
- Anèmia i fatiga. Tendència a la depressió.
- Cabal cardíac baix, bradicàrdia i hipotensió.
- Hipòxia i hipercàpnia.
- Macroglòssia (amb pèrdua del gust).
- Mixedema amb fàscies ampla i edematosa, sobretot al voltant dels ulls.
- Cardiomegàlia per la infiltració mixedematosa de l'espai pericàrdic.

- Augmenten els nivells de colesterol sanguinis, especialment el colesterol LDL, que facilita el desenvolupament de l'arterioesclerosi.
- Tendència a oblidar-se de les coses, apatia, somnolència i reflexos prolongats.
- Dolors musculars.
- Cabells trencadissos i amb tendència a la caiguda. Ungles fràgils.
- Irregularitats menstruals.
- Goll en les formes primàries. Si la causa és central, també hi pot haver poliúria, polidípsia, cefalea i alteracions visuals.

Per a confirmar el diagnòstic, cal determinar T_3 , T_4 i TSH en la sang. La tiroïditis crònica autoimmune es confirma amb la determinació d'anticossos antiroïdals o antiperoxidasa. L'ecografia i la gammagrafia poden ajudar en el diagnòstic, però estan rarament indicades en xiquets, amb l'excepció del diagnòstic de l'hipotiroïdisme central, on la RMN i els test de funció hipofisària que hem explicat abans són necessaris.

4.4.2. Manifestacions de l'hipotiroïdisme fetal i neonatal: cretinisme

Durant el desenvolupament fetal i neonatal, les hormones tiroïdals són imprescindibles per al normal creixement i la maduració del sistema nerviós. L'absència congènita de tiroxina és dramàtica en els fetus i els nadons i va acompanyada amb un quadre de *cretinisme* caracteritzat per retard mental, retard del creixement, degeneració física i deformitats (nanisme, escoliosi, abdomen pèndul, extremitats deformades i faccions tosques). Els xiquets amb cretinisme tenen el cap gros respecte al cos perquè es retarda el tancament de les fontanel·les, presenten macroglòssia, tendència a l'obesitat (cara de nina), bradicàrdia i, a més, tenen tots els signes de l'hipotiroïdisme de l'adult, però en els nadons aquestes manifestacions són més difícils d'identificar.



Cretinisme

Les hormones tiroïdals apareixen en la sang fetal durant el segon trimestre de l'embaràs i la seua concentració augmenta durant la resta de la vida fetal i tenen un paper crucial en el desenvolupament del sistema nerviós (controlen el creixement neuronal, les ramificacions dendrítiques i la mielinització) i la regulació del creixement, ja que augmenten l'expressió del gen de GH i les somatomedines i, a més, estimulen la síntesi de proteïnes de teixits diversos. Quan hi ha una agenèsia o disgenèsia tiroïdal, un dèficit enzimàtic o quan, per causes dietètiques, la mare no pot aportar prou iode al fetus o al lactant, el desenvolupament cerebral i somàtic se'n ressenten, cosa que configura el cretinisme.

Els nadons amb hipotiroïdismes congènits, però amb mares normotiroïdals poden nàixer sense símptomes o només presentar un retard en la maduració esquelètica. Això és degut al fet que la tiroxina transferida de la mare al fetus a través de la placenta és prou per a la maduració cerebral, ja que el cervell converteix la T_4 en T_3 de manera preferent sobre els altres teixits. No obstant això, si a causa de la ingesta insuficient

de iode, la mare també té hipotiroïdisme, el dèficit d'hormones tiroïdals des de fases molt precoces de la neurogènesi provoca avortaments o un desenvolupament neurològic insuficient i, per tant, retard mental irreversible (cretinisme). Si la malaltia no és tractada a temps, el retard mental i el nanisme deforme seran irreversibles.

El tractament amb iode (si es tracta d'una deficiència de iode) o el tractament hormonal substitutiu precoç en la infància aconseguen la curació de la malaltia i un desenvolupament normal de l'individu, sempre que es mantinga la teràpia substitutiva durant tota la vida. Amb la *prova del taló* practicada de manera rutinària en molts països, es pot fer un diagnòstic precoç de la malaltia i evitar-ne així les conseqüències.

El cretinisme endèmic s'associa amb el goll en tot el món, en especial en determinades valls dels Alps, els Pirineus, Síria, l'Índia i la Xina. En aquestes àrees hi ha un dèficit diatètic de sals iodades en l'aigua i en els aliments. El iode és un component essencial per a la síntesi de la tiroxina, i sense aquest component se'n bloqueja la producció i apareix hipotiroïdisme. Les famílies que emigren cap a aquestes zones desenvolupen goll en la primera generació i cretinisme en la segona i següents generacions. Per tal d'evitar aquest problema, l'OMS recomana la utilització de sals iodades en aquestes zones geogràfiques per reduir la incidència del goll i el cretinisme.

L'hipotiroïdisme, després dels dos anys de vida, no va acompanyat de cretinisme (no hi ha retard mental) i es caracteritza per retard en la maduració òssia i una baixa velocitat de creixement amb una talla final baixa (cal descartar hipotiroïdisme en tots els xiquets amb talla baixa o estancada), alteracions del desenvolupament sexual, goll, baixa activitat general i rendiment escolar. A aquestes manifestacions cal afegir els símptomes de l'adult.

La majoria de casos es poden identificar per la història i l'exploració física, però davant la sospita, cal determinar la TSH i les hormones tiroïdals.

Hipotiroïdisme subclínic	TSH ↑	T ₄ N	T ₃ N o ↑
Hipotiroïdisme lleu	TSH ↑↑	T ₄ ↓	T ₃ N
Hipotiroïdisme greu	TSH ↑↑↑	T ₄ ↓↓	T ₃ ↓
Hipotiroïdisme central	TSH ↓↓↓	T ₄ ↓↓	T ₃ ↓↓

4.4.3. Coma mixedematós

El coma mixedematós és una complicació greu de l'hipotiroïdisme. És l'estat terminal d'un hipotiroïdisme no controlat que dona com a resultat una encefalopatia. Aquesta complicació és poc freqüent actualment (menys de l'1% dels casos d'hipotiroïdisme) però pot ser molt greu, ja que la mortalitat pot arribar a ser del 50 al 70%. Generalment, es presenta en pacients amb incapacitat per a comunicar-se de manera adequada, com els ancians o les persones amb retard mental. Les situacions d'estrès, com els traumatismes i les infeccions, són mal tolerades pel pacient amb hipotiroïdisme i poden conduir-lo a un coma mixedematós, que també es pot produir després d'una tiroïdectomia o d'un tractament amb iode radioactiu.

El coma mixedematós es caracteritza per signes de mixedema, hipotensió, bradicàrdia, hipoventilació, hipotèrmia i, ocasionalment, convulsions. Generalment, hi ha antecedents d'hipotiroïdisme de llarg temps d'evolució. Com que la hipotèrmia és una troballa que és present en quasi tots els casos, una temperatura normal o lleugerament elevada en un pacient en coma mixedematós, suggereix un procés infecciós que ha de ser investigat i tractat.

El diagnòstic presumptiu es fa quan les manifestacions clíniques d'hipotiroïdisme (goll, intolerància al fred, sequedat de la pell, restrenyiment, debilitat, somnolència i augment de pes) es troben acompanyades

d'alteracions en l'estat de consciència, hipotèrmia, hipoventilació i hipotensió. A mesura que progressa el procés es fan evidents la desorientació i el coma que ben sovint va acompanyat de convulsions. En l'examen físic cal buscar alguna cicatriu antiga de tiroïdectomia i l'existència de cardiomegàlia, vessament pleural, ascites i hiporeflèxia. La confirmació del diagnòstic té lloc mitjançant l'analítica en què les proves de funció tiroïdal assenyalen nivells baixos de T₃ i T₄. Les determinacions de gasos arterials comproven l'existència d'hipoxèmia, hipercàpnia i acidosi respiratòria. D'altra banda, els electròlits en la sang assenyalen hiponatrèmia. L'electrocardiograma detecta bradicàrdia, aplanament o inversió de l'ona T i baix voltatge en el complex QRS.

El tractament s'ha de començar de manera immediata i els passos inicials es dirigeixen al manteniment de les funcions vitals:

- **La hipoventilació** pot ocasionar hipoxèmia i retenció de CO₂ (hipercàpnia); cal fer, doncs, una enèrgica neteja bronquial i, si cal, s'utilitzarà ventilació assistida.
- **La hipotensió** fa necessària l'administració de solucions cristal·loides (solució salina normal o *lactat de Ringer*).
- **La hipotèrmia** es tracta amb reescalfament passiu. Cal evitar el reescalfament extern ràpid, ja que aquesta mesura pot agreujar la insuficiència circulatòria per un augment de les necessitats d'oxigen i una disminució del to perifèric.
- **La hipoglucèmia** es corregeix amb l'administració de glucosa al 50%.
- **Tractament hormonal.** Una sola dosi de 200-500 micrograms (0,2-0,5 mg) de levotiroxina sòdica per via intravenosa restitueix les reserves corporals, seguida de 0,1 mg/dia per via intravenosa, fins que el pacient pugui rebre el fàrmac per via oral. Cal vigilar el ritme cardíac durant l'administració d'hormones tiroïdals pel perill de taquiarítmies. La dosi oral anirà augmentant-se gradualment en els dies següents fins aconseguir l'estat de normalitat.
- És **peremptori identificar i tractar la causa precipitant del coma mixedematós**. Els signes d'infecció poden trobar-se emmascarats. Davant de la sospita d'infecció, s'administren antibiòtics de manera empírica, fins que es tinguin els resultats dels cultius (hemocultiu, urinocultiu i d'esput) i de les proves de sensibilitat.
- És pertinent **evitar l'administració de fàrmacs que produïsquen efectes depressors** sobre el sistema nerviós central, ja que els pacients amb hipotiroïdisme són més sensibles a aquests medicaments.

4.4.4. Hipotiroïdisme subclínic

Una de les patologies que passa més inadvertida en les consultes mèdiques és l'hipotiroïdisme subclínic, que pot arribar a afectar el 8-10% de la població femenina. Els seus símptomes difusos i l'escassa importància que se li dóna provoca que moltes dones –que són les més afectades– visquen en un estat de fatiga crònica, amb dolors musculars i episodis de somnolència recurrents. L'augment de pes, un altre dels símptomes més habituals, és considerat inherent a la proximitat de la menopausa –edat en què és més habitual l'hipotiroïdisme subclínic–, amb la qual cosa la malaltia es troba infradiagnosticada i les que la pateixen assumeixen que s'han de conformar, quan el més adequat seria que un endocrinòleg estudiara el seu cas.

Però, què és l'hipotiroïdisme subclínic? Es defineix com una alteració en què la TSH es troba elevada i la T₃ i T₄, dins de la normalitat. Es tracta, per tant, d'un concepte bioquímic dins del qual hi ha diversos graus segons l'augment de la TSH. Aquest trastorn té lloc en un percentatge de població que varia entre el 5% i el 13,2% en els estudis realitzats. És més freqüent entre les dones a partir dels 40 anys, grup en què s'han trobat prevalències entre el 8-10%. Hi ha estudis que assenyalen que en dones amb més de 60 anys la incidència podria arribar al 30%. En els homes la incidència és inferior i es pot dir que la

proporció respecte de les dones és d'un a quatre. No és clar el perquè les dones pateixen més aquesta malaltia, però sembla que té relació amb els nivells d'estrògens i els canvis hormonals.

Per definició, el terme subclínic implica l'absència de símptomes, però solen aparèixer: dolors musculars, cansament o astènia, sequedat de la pell, augment de pes, somnolència, alopecia i caiguda dels cabells. Una alteració que sí que s'associa de manera clara a l'hipotiroïdisme subclínic és la del metabolisme lipídic. En les persones afectades hi ha un increment del colesterol total i dels triglicèrids, i sembla que també, encara que aquest punt no és molt clar, descendeix el colesterol HDL i augmenta el colesterol LDL. Com a conseqüència d'aquesta alteració lipídica, s'incrementaria el risc cardiovascular.

4.4.5. Tractament

És necessari fer un diagnòstic diferencial i el tractament dependrà de la causa de l'hipotiroïdisme. En la major part dels casos s'haurà d'administrar l'hormona tiroïdal que l'organisme necessita (levotiroxina, T₄). La milloria s'observa a les dues setmanes de començar el tractament, encara que en algun cas es pot tardar més temps a corregir tots els símptomes associats al dèficit hormonal. La majoria de pacients necessiten prendre hormones tiroïdals durant tota la vida, per la qual cosa cal seguir les indicacions del metge i mantenir els controls adequats per a ajustar la medicació.

Hi ha casos que mereixen una atenció especial:

- Pacients d'edat avançada o amb problemes cardiovasculars en què l'hormona tiroïdal pot fer que el cor treballi més. Per això és possible que facen falta dosis inferiors, un inici més lent i un monitoratge més intens.
- Dones embarassades: abans i durant l'embaràs cal monitorar el nivell hormonal amb més freqüència, ja que normalment cal augmentar la dosi.
- Abans d'una cirurgia: cal tenir un nivell hormonal suficient per a tolerar l'anestèsia i garantir una recuperació correcta.

5. Goll

El goll és un creixement de la glàndula tiroide que es fa visible, externament, en forma de tumoració a la part anterior del coll, just a sota de la laringe. El goll pot ser difús (tota la glàndula creix en forma homogènia), uninodular o multinodular, segons hi haja un o més nòduls.

El goll pot aparèixer amb una funcionalitat de la tiroide normal (goll eutiroïdal) o anormal (hipotiroïdal o hipertiroïdal). Entre les causes que poden provocar l'aparició d'un goll es troben:

- Estimulació excessiva de la TSH, normalment a conseqüència d'un dèficit de iode (goll endèmic) o d'hormones tiroïdals (hipotiroïdisme primari provocat per un dèficit enzimàtic congènit). De fet, la mesura de la grandària de la glàndula és un indicador molt sensible per a determinar la deficiència de iode. L'OMS continua acceptant la palpació com a mètode senzill per a valorar l'existència de goll i la seua gravetat, tal com es reflecteix en la taula següent:

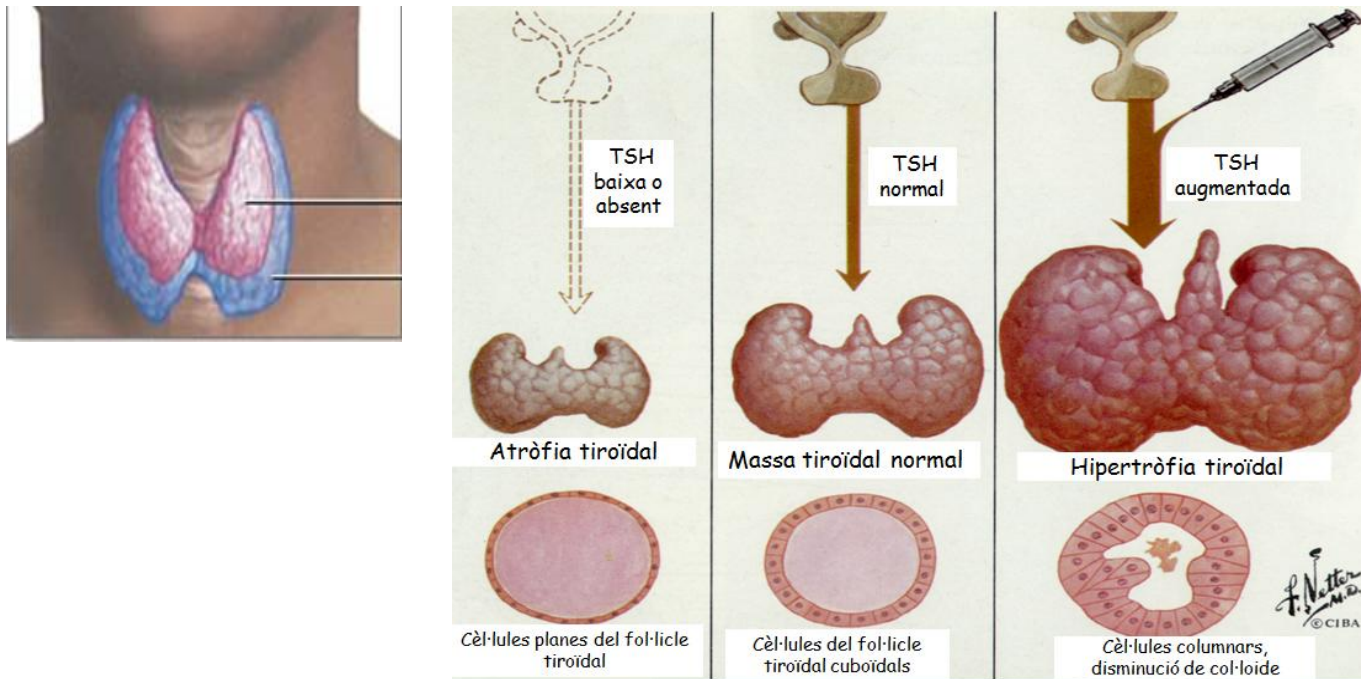
Grau 0: tiroide no palpable.

Grau 1: **1a:** tiroide palpable no visible amb el coll en posició normal.

1b: goll palpable, només visible amb l'extensió del coll (inclou nòduls).

Grau 2: goll palpable i ben visible en posició normal.

Grau 3: goll voluminós visible a distància.



- Estimulació per immunoglobulines que s'uneixen al receptor de la TSH i estimulen el creixement de la glàndula, i que estimulen o no la producció d'hormones tiroïdals.
- Resposta anormal d'alguns clons cel·lulars de la tiroide que són més sensibles a la TSH i donen lloc a un creixement hiperplàstic. Aquest creixement autònom de les cèl·lules fol·liculars pot ser uninodular o multinodular, benigne o maligne (tumors benignes o malignes).
- Reaccions inflamatòries (tiroïditis), infiltrants (amiloïdosi), tumorals, quistos...

El goll pot estar acompanyat de manifestacions de disfunció tiroïdal. Si el goll creix, pot provocar mal de coll, trastorns de les vies respiratòries (apnea del son, ronquera nocturna, dispnea), del tub digestiu (mal en engolir menjar o disfàgia) i trastorns emocionals per motius estètics o per la por al càncer.

El tractament del goll depèn de la seua etiopatogènia. Si la causa és un hipotiroïdisme primari provocat per un dèficit de iode, només caldrà el tractament amb sals iodades. Si es tracta d'un goll causat per hipertiroïdisme o hipotiroïdisme, el metge tractarà aquest últim i es reduirà així el goll. L'extirpació quirúrgica del goll és una altra opció de tractament, sobretot si es tracta d'un càncer, si el goll pressiona la gola o per qüestions estètiques.

6. Abreviatures

DIT	Diiodotirosina
DI	Desiodasa tipus I
DII	Desiodasa tipus II
DIII	Desiodasa tipus III
GH	Hormona del creixement
MIT	Monoiodotirosina
T ₄	3,5,3',5'-tetraiodotironina o tiroxina
T ₃	3,5,3'-triiodotironina
rT ₃	3,3',5'-triiodotironina o T ₃ inversa
TBG	Globulina transportadora de tiroxina
TSH	Tirotropina o hormona tiroïdostimulant
TRH	Tiroliberina o hormona alliberadora de tirotropina

7. Bibliografía recomanada

Llibres sobre fisiopatologia:

- DE CASTRO DEL POZO, S. *Manual de Patología General*. Ed. Masson, 5a edició (1995).
- ESTELLER, A. i CORDERO, M. *Fundamentos de Fisiopatología*. Ed. McGraw-Hill Interamericana (1998).
- GARCÍA CONDE, J. *Patología general: Semiología clínica y fisiopatología*. Ed. McGraw-Hill Interamericana (1995).
- HARRISON'S. *Principios de Medicina Interna*. Ed. McGraw-Hill Interamericana, 17a edició (2008).
- LASO, F. J. *Patología General. Introducción a la medicina clínica*. Ed. Masson (2005).
- PÉREZ ARELLANO, J. L. *Sisinio de Castro. Manual de Patología general* (Nova edició de Castro del Pozo). Ed. Masson, 6a edició (2006).

Llibres sobre fisiologia:

- BERNE, R. M. i LEVI, M. N. *Fisiología*. Ed. Elsevier-Mosby, 6a edició (2009).
- FOX, S. I. *Fisiología Humana*. Ed. McGrawHill-Interamericana, 10a edició (2008).
- GANONG, W. F. *Fisiología médica*. Ed. El Manual Moderno, 20a edició (2006).
- GUYTON, A. C. *Tratado de Fisiología Médica*. Ed. Interamericana-McGraw Hill, 11a edició (2006).
- POCOCK, G i RICHARDS, C. D. *Fisiología Humana*. Ed. Masson, 2a edició (2005).