

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“VALORACIÓN DEL HIPER E
HIPOTIROIDISMO POST
OPERATORIO EN LA ENFERMEDAD DE
GRAVES BASEDOW”**

Trabajo de Tesis para optar al
Título de Doctor en Medicina y Cirugía

Edgardo León de la Fuente

Salta, Argentina

Año 2010

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Director:

Prof. Dra. María Elisa Dionisio de Cabalier

Dr. Héctor Rubén Harach

Integrantes:

Prof. Dra. Patricia Paglini de Oliva

Prof. Dr. Luciano Setti

Artículo 30° del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía:

“LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES
DE ESTA TESIS”

DEDICATORIAS

A mi padre **Edgardo Fuat León** y a mi madre **Sara Argentina de la Fuente**, a quienes les debo mi vida y la educación recibida, sin su ayuda no habría podido lograr lo que conseguí en todos estos años

A mi querida esposa **Liliana Alejandra Santucho**, a quien le agradezco todo el apoyo recibido, y

A mis hijos:

Silvana Paola

María Ayelén

Analía Guadalupe

Constanza Belén y

Edgardo Nicolás

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer a todos los integrantes de la comisión de seguimiento de Tesis en especial al **Dr. Héctor Rubén Harach**, sin su ayuda y colaboración no habría podido llevar a cabo este trabajo.

A la **Dra. Patricia Paglini** por su incansable apoyo y aliento que me permitió continuar realizando mi trabajo e hizo que conociera a quien fue la directora principal de esta Tesis la **Dra. María Elisa Dionisio de Cabalier**, quien dirigió el mismo y a pesar de la distancia lo pudimos concretar. Al **Dr. Luciano Setti** quien dispuso de su tiempo para concurrir a las reuniones de seguimiento las veces que se realizaron.

Al **Ing. Sr. Horacio Flores**, investigador del CONICET, quien sin ser médico, me ayudo y tuvo la amabilidad de leer y corregir la semántica y redacción del trabajo.

A mi hija **Silvana Paola**, quien me ayudo armar la base de datos que sirvió para realizar este trabajo.

A la Sra. **Olga Córdoba**, quien conseguía las Historias clínicas de todos los pacientes para ser analizados. Y a la Sra. Mamina, quien busco minuciosamente los tacos y vidrios para que pudiéramos volver a analizarlos.

ÍNDICE

<u>Resumen</u>	pág. 7
<u>Capítulo I: INTRODUCCIÓN</u>	pág. 9
Objetivos Generales... ..	pág. 18
<u>Capítulo II: MATERIALES Y MÉTODOS</u>	pág. 20
1 ^{era} etapa.....	pág. 21
Técnica quirúrgica en “quilla”.....	pág. 22
2 ^a Etapa: Revisión anatomopatológica.....	pág. 23
3 ^a Etapa: Patología molecular tisular usando Ki67.....	pág. 25
Estudio inmunohistoquímico con Ki67.....	pág. 26
<u>Capítulo III: RESULTADOS</u>	pág. 27
<u>Capítulo IV DISCUSIÓN</u>	pág. 42
Conclusión.....	pág. 52
<u>Capítulo V: BIBLIOGRAFÍA</u>	pág. 53

RESUMEN

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune que tiene múltiples factores que la mantienen y que aún no pueden ser determinados. En este trabajo se investigó, sin haber precedentes, el factor de proliferación celular en relación a la función tiroidea post operatoria como principal objetivo de esta tesis, además de otros factores como las tiroiditis autoinmune que potencialmente podría estar asociada a la enfermedad de Graves y que se comportaría como otro factor causal de disfunción tiroidea. El objetivo de este trabajo fue analizar parámetros que podrían estar relacionados individualmente o en conjunto con la recurrencia del hipertiroidismo y el hipotiroidismo post quirúrgico luego de la tiroidectomía subtotal bilateral “en quilla”:

El trabajo se realizó sobre **un total de 575** pacientes con enfermedad de Graves – Basedow, la cual es la causa más frecuente de hipertiroidismo (60 al 80 % de los casos), y se caracteriza por la tríada “hipertiroidismo, bocio difuso y oftalmopatía” que fueron tratados quirúrgicamente en el hospital Oñativia de la ciudad de Salta desde 1970 hasta el año 2006.

Se realizó en tres etapas consecutivas:

1ª etapa: Revisión de Historias Clínicas fueron analizados de acuerdo a: Sexo; Edad; Procedencia; Presentación clínica (Hipertiroidismo, Oftalmopatía, Mixedema pretibial); Tratamiento prequirúrgico (MMI, Lugol, Propanolol, etc.) Extensión de la tiroidectomía (TSTB, TTB, etc.); Complicaciones posoperatorias; Seguimiento posoperatorio; Diagnóstico anatomopatológico,

A 523 pacientes se les realizó “tiroidectomía subtotal en Quilla”, no hubo mortalidad y hubo 73 pacientes (14%) que sufrieron complicaciones post operatorias. Sólo 269 pacientes pertenecían a la Provincia de Salta debido a que nuestro hospital se comporta como un centro de referencia local, regional y nacional de enfermedades tiroideas. El 59% de los pacientes manifestaron su enfermedad entre los 20 y 40 años. No se encontró relación entre género y evolución post operatoria en cuanto a función tiroidea.

2ª Etapa: Revisión anatomopatológica Se realizó la revisión anatómo patológica de **228 casos** operados en el período 1983 - 2006 analizándose: Peso de la glándula; número de secciones histológicas; histología; Cito-arquitectura general: clásica o no clásica;

Otras características: (fibrosis, presencia de células oxifilas o de Hürthle y/o claras, cristales de oxalato de calcio, etc.); Evaluación semicuantitativa de las tiroiditis linfocíticas (según criterio de Williams y Doniach); presencia de centros germinales; patología nodular asociada

El peso de la glándula tiroides extirpada de los 228 casos estudiados osciló entre 23 y 248 g (promedio 77.50 g).

La extensión de los infiltrados linfocitarios (tiroiditis linfocitaria) en las tiroides examinadas histológicamente fue leve en 61 casos (27%), moderado en 88 casos (38%), severo en 36 casos (16%) y difuso en 2 casos (1%). No hubo tiroiditis en 41 casos (18%). Ochenta y seis (37%) de los 228 casos estudiados mostraron la presencia de centros germinales asociados a tiroiditis moderada o severa a difusa.

3ª Etapa: Patología molecular tisular de proliferación celular, usando Ki67.

Para la aplicación de la técnica inmunohistoquímica fueron seleccionadas mujeres con rangos de edad entre 20 y 39 años, que no hubieran recibido tratamiento prequirúrgico, o solamente tratadas con β bloqueantes y el estudio anátomo patológico haya sido de patrón histológico clásico, con tiroiditis ausente o leve a moderada. Fueron divididas en 3 grupos de 10 casos cada uno de acuerdo a la evolución post operatoria. Para el análisis inmunohistoquímico se usó el anticuerpo primario monoclonal de ratón anti-humano contra el antígeno nuclear Ki67. La técnica de inmunomarcación se realizó con el método de ABC. El promedio del índice de proliferación celular fue semi cuantitativamente analizado en base al número de células foliculares positivas para Ki67 sobre un total de 1000 células epiteliales contadas usando campos de mayor aumento del microscopio.

Los resultados de índice de proliferación celular no mostraron diferencias significativas en los grupos de pacientes que posoperatoriamente fueron eutiroideas, hipotiroideas o que tuvieron hipertiroidismo recurrente.

En nuestro hospital el manejo quirúrgico de la enfermedad de Graves-Basedow básicamente no difiere con otros centros internacionales y la tiroidectomía subtotal bilateral “en quilla” garantiza el estado de eutiroidismo posquirúrgico prolongado en una proporción significativa de pacientes. Entre los factores que aparentemente podrían usarse para pronosticar la función tiroidea de pacientes tiroidectomizados por enfermedad de Graves-Basedow, como ser el remanente tiroideo y grado de tiroiditis, la medición de proliferación de células foliculares usando el marcador Ki67 en las biopsias no resultó beneficiosa para tal fin.

SUMMARY

Graves` disease is an autoimmune disease that has multiple factors that maintain and that may not yet be determined. This work investigating, without precedent, the factor of cell proliferation in thyroid function post operative as a main objective of this thesis, apart from other factors such as autoimmune thyroiditis which could potentially be associated with Graves disease and lead as another causal factor of thyroid dysfunction. The objective was to analyze parameters that could be linked individually or in conjunction with recurrence of hyperthyroidism and hypothyroidism surgical post after thyroidectomy hereinafter "keel":

The work was made out of a total of 575 patients with Graves – Basedow`s disease, which is the most common cause of hyperthyroidism (60-80% of cases), and is characterized by the triad "hyperthyroidism, diffuse goiter, and ophtalmopatya" were surgically treated in the hospital Oñativia of the town of Salta from 1970 until 2006.

Took place in three consecutive stages:

1st Stage: review of clinical histories were analyzed a: sex, age, permissible; clinical presentation (hyperthyroidism, ophtalmopatya, pretibial Myxedema); pre-surgical treatment agreement (MMI, Lugol, propranolol, etc.) Thyroidectomy (TSTB, TTB, etc.); extension acting surgeon; postoperative complications; postoperative follow-up;

523 Patients was conducted "Keel subtotal thyroidectomy", there was no mortality, and there were 73 (14%) patients who suffered complications post operative. Only 269 patients belonged to the province of Salta since our hospital behaves as a hub of local, regional and national reference of thyroid diseases. 59% Of the patients expressed his illness between 20 and 40 years. Relationship between gender and post operative on thyroid function evolution could not be found.

2nd Stage histopathological diagnosis: review histopathological the pathological anatomy review of 228 cases operated on 1983-06 analyzing it was made: weight gland; number of histological sections; histology; general Cito-architecture: classical or non-classical; other features: cells oxifilas or Hürthle and/or clear cells, etc., calcium oxalate crystals (fibrosis); semi quantitative evaluation of the lymphocytic (at discretion of Williams and Doniach); thyroiditis; presence of germ centers; associated nodular pathology

The weight of the extirpated thyroid gland 228 cases studied ranged between 23 and 248 g (average 77.50 g). The extension of the crossmatching (Lymphocytic thyroiditis) departed in the thyroid examined histologically was mild in 61

cases (27%), moderate 88 cases (38%), severe in 36 cases (16%) and diffuse in 2 cases (1%). There was no thyroiditis in 41 cases (18%). Eighty-six (37%) of the 228 case studies showed the presence of germinal centers associated with moderate or severe thyroiditis to diffuse.

3rd stage: molecular pathology tissue cell, using Ki67 proliferation. For the implementation of technical Immunohistochemistry were selected: women aged between 20 and 39 years, who had not received treatment pre-surgical or only treated with blocking β and the anátomo pathological study ranks has been classic, histological pattern with thyroiditis absent or mild to moderate. They were divided into 3 groups of 10 cases each according to the post-operative evolution. Immunohistochemical analysis used the primary anti-human mouse against the nuclear antigen Ki67 monoclonal antibody. . ABC method was immunostaining technique. The average of the rate of cell proliferation was semicuantitativamente analyzed based on the number of positive follicular cells for Ki67 out of a total of 1000 counted using increase the microscope field's epithelial cells

Cellular proliferation index results showed no significant differences in the groups of patients that were posoperative euthyroidism, hypothyroidism or had recurring hyperthyroidism

In our hospital surgical management of graves-Basedow disease essentially no different with other international centers and bilateral "Keel subtotal thyroidectomy" ensures euthyroidism surgery prolonged in a significant proportion of patients status.

Among the factors that seemingly could use to forecast the thyroid function in patients with graves-Basedow disease, such as thyroid remnant and Thyroiditis, follicular using marker cell proliferation measurement degree Ki67 in biopsies wasn't beneficial for this purpose

Capítulo I

INTRODUCCIÓN

I- INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides se desarrolla en el feto entre las semanas 3ra y 4ta del embarazo y aparece como una proliferación de epitelio proveniente del endodermo sobre el piso faríngeo en la base de la lengua. ^(11, 12, 58) Este divertículo se vuelve bilobular y desciende después de la cuarta semana de gestación adherido a la faringe por medio del conducto tirogloso. En el transcurso de las semanas continúa migrando hasta la base del cuello conectado a la lengua por el conducto tirogloso hasta la séptima semana que se ubica entre el tercer y sexto anillo traqueal.

La glándula tiroides es un órgano situado en la región anterior del cuello. Consta de 2 lóbulos simétricos adosados a los lados de la tráquea y la laringe que están unidos entre sí por el istmo. Tiene íntima relación con las glándulas paratiroides y el nervio laríngeo inferior o recurrente. La glándula está situada en la parte frontal del cuello a la altura de las vértebras C5 y T1, junto al cartílago tiroides, yace sobre la tráquea que rodea hasta alcanzar posteriormente al esófago y está cubierta por la musculatura pre tiroidea, el músculo platisma o músculo cutáneo del cuello, el tejido subcutáneo y la piel. Por su cara posterior, la glándula está fijada a los [cartílagos tiroides](#) y traqueal y el músculo cricofaríngeo por medio de un engrosamiento de la aponeurosis que forma el ligamento suspensorio de Berry. La glándula constituye una de las estructuras endócrinas de mayor tamaño y pesa entre 10 y 20 gramos ⁽⁵⁸⁾.

La glándula tiroides se irriga a partir de las dos *arterias tiroideas superiores* que nacen de las carótidas externas, y de las *dos arterias tiroideas inferiores* que surgen de la subclavia. En el 10% de las personas existe *una tercera arteria* denominada *Arteria Tiroidea Ima*, media o de Neubauer, proveniente del cayado aórtico o del tronco braquiocefálico.

La inervación de la glándula tiroides es de dos tipos: *Simpática*: Proviene del simpático cervical; y *Parasimpática*: Proviene de los nervios laríngeo superior y laríngeo recurrente, ambos procedentes del nervio vago.

La glándula tiroides histológicamente posee una estructura en lóbulos separados por tejido conectivo donde transcurren los vasos sanguíneos que es donde se liberarán las hormonas tiroideas. A diferencia de otras glándulas endócrinas la tiroides almacena las sustancias que secreta en la luz del folículo que representa su unidad estructural y funcional.

Estos captan yodo y producen coloide aproximadamente en la semana 11 de gestación y producen tiroxina aproximadamente en la 18ª semana. Los folículos tiroideos están

revestidos por un epitelio cúbico simple que intraluminalmente contienen material coloidal en donde se almacenan predominantemente tiroglobulina y las hormonas yodadas T4 y T3. Un segundo componente de la glándula tiroidea que no compete a este trabajo son las células C (para foliculares) productoras de calcitonina que se originan de la cresta neural y probablemente de tejido lateral endodérmico último branquial.

Uno de los componentes principales de las hormonas tiroideas es el yodo ⁽⁶²⁾, que ingresa al organismo con la dieta en forma de yoduros y que, una vez incorporados, son oxidados por medio de la peroxidasa, y luego fijados al aminoácido tirosina de la tiroglobulina, en un proceso denominado organificación.

Cuando la glándula recibe estímulo para secretar sus hormonas, esta capta el coloidal y lo hidroliza para liberar T3 y T4 al plasma. El transporte y el reservorio de estos productos en sangre depende de proteínas transportadoras, fundamentalmente "la globulina fijadora de tiroxina" (TBG) o proteína transportadora de compuestos yodados (PBI). La mayor parte (99%) de la T4 y la T3 circulan en sangre en su forma ligada (inactiva) y sólo en una proporción muy pequeña en su forma libre (activa). La T4 se secreta aproximadamente 10 veces más rápido que la T3, pero esta última es más potente, por lo tanto en hígado, riñón y otros órganos la T4, por monodesyodación, se convierte en T3.

La **tirotropina (TSH)**, denominada también **hormona estimulante de la tiroides** u **hormona tirotrópica** es una hormona producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas. La TSH hormona estimulante de la tiroides, aumenta la secreción de tiroxina y triyodotironina por las glándulas tiroideas produciendo la TSH en todas las actividades de las células glandulares tiroideas. Aumenta la proteólisis de la tiroglobulina intrafolicular, con lo que aumenta la liberación de hormona tiroidea hacia la sangre circulante y disminuye la sustancia folicular misma. Aumenta la actividad de la bomba de yodo que incrementa el índice de captación de yoduro en las células glandulares. Aumenta la yodación de la tirosina y de su acoplamiento para formar hormonas tiroideas. Aumenta el tamaño y la función secretoria de células tiroideas. Aumenta el número de células de las glándulas y hace que se transformen de cuboides en cilíndricas.

La estimulación eléctrica del área paraventricular del hipotálamo, aumenta la secreción prehipofisiaria de TSH y en consecuencia aumenta la actividad de la glándula tiroidea.

El control de la secreción prehipofisiaria lo ejerce la TRH (hormona de liberación de tirotropina). Esta hormona ejerce una acción directa sobre la hipófisis anterior,

aumentando su secreción de TSH efecto inverso de la hormona tiroidea sobre la secreción prehipofisiaria de TSH. Regulación por retroalimentación de la secreción tiroidea. Cuando la hormona tiroidea está aumentada en los líquidos corporales disminuye la secreción de TSH por la pre hipófisis.

La tirotoxicosis (intoxicación por hormonas tiroideas) es el síndrome debido a una excesiva acción de las hormonas tiroideas sobre el organismo

El hipertiroidismo, es consecuencia de una excesiva acción de las hormonas tiroideas sobre el organismo, los pacientes generalmente tienen fatiga, nerviosismo o ansiedad, pérdida de peso, palpitaciones y sensibilidad aumentada al calor. Las mujeres pueden tener la menstruación irregular y disminución de la fertilidad. El exceso de hormonas tiroideas circulantes puede deberse a una *hiperfunción del tiroides* o *hiperplasia (bocio tóxico)* de la glándula, o a causa de una *secreción excesiva de TSH* (acrónimo inglés de “hormona estimulante de la tiroides”), o bien a la *estimulación de la tiroides por TSI* (inmunoglobulina tiro estimulante), que son anticuerpos que se unen a los mismos receptores que lo haría la TSH, por lo que la glándula sufre una estimulación muy intensa que causa el hipertiroidismo; a una destrucción del tiroides con una *producción ectópica* de hormonas tiroideas o a una *ingestión exógena* excesiva de hormonas tiroideas.

La enfermedad de Graves-Basedow es la causa más frecuente de hipertiroidismo (60 al 80 % de los casos), y se caracteriza por la tríada “hipertiroidismo, bocio difuso y oftalmopatía” ^(12,49). En la práctica, esta enfermedad es más frecuente en mujeres en la 3ª y 4ª década de vida en una proporción respecto a hombres de 3-7:1 ^(12, 56)

Esta enfermedad fue probablemente descrita por primera vez en el Siglo VI de la era Cristiana por Meletius y Xenofon ⁽⁴⁹⁾. La primera descripción en la era moderna data de 1786 cuando el médico inglés **Caleb Parry** en Bath describió taquicardia, exoftalmos y bocio en una paciente de 37 años, atribuyendo el hinchamiento del cuello a un broncocele. Este médico atendió otras 4 pacientes de semejantes características y sus conclusiones fueron publicadas por su hijo en 1825 ^(40, 31, 47, 5).

La asociación de bocio y exoftalmos se desconocían hasta el Siglo XIX cuando en 1835 en el Hospital Meath de Dublín el médico irlandés **Robert James Graves** (1796- 1853) publicó un trabajo que asociaba taquicardia y bocio en tres pacientes con un cuarto paciente referido por un colega amigo que además presentaba exoftalmos ⁽¹⁸⁾.

Casi al mismo tiempo **Carl Adolph von Basedow** (1799-1854) en 1840 realizó en Merseburg una publicación similar de la tríada de esta enfermedad agregando las variantes de exoftalmos que podían presentar los pacientes ^(55, 31, 64).

Por esta razón es que el bocio difuso tóxico es referido como “enfermedad de Graves” en el mundo de habla inglesa y como “enfermedad de Basedow” en la Europa oriental, respectivamente ⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, esta entidad clínica fue más favorecida con el epónimo de enfermedad de Graves por la Academia Francesa de Medicina a través de Trousseau en 1862, porque sugería que el bocio fue considerado como la causa del desorden clínico como lo describió Graves ⁽²⁹⁾. Cabe destacar que von Rehn fue el primer cirujano que llevó a cabo tiroidectomía subtotal a 3 pacientes tirotóxicos en 1884 para liberarlos de sofocación por el bocio y notó que además les amedrentó los síntomas “tóxicos” ^(49, 56).



Robert James Graves (1796-1853)

La etiología de la enfermedad de Graves se desconocía hasta que en el año 1956 Adams y Purves descubrieron la presencia de una sustancia anormal parecida a la tirotrina en el suero de estos pacientes ⁽²⁾ siendo propuesta como “un anticuerpo contra los componentes de la glándula tiroides” ⁽⁴⁾. En 1958 el trabajo de Mackenzie permitió entender la fisiopatología de la enfermedad y su etiología inmune al demostrar en suero de pacientes con bocio difuso tóxico la presencia de una inmunoglobulina que se denominó “factor estimulante de acción prolongada sobre la tiroides” o “long-acting thyroid stimulator” (LATS) ⁽³⁴⁾. El LATS tiene un mecanismo de acción fisiológico sobre la célula tiroidea similar a la tirotrina (TSH) y compite con esta por el receptor de TSH (TSHr) descubierto en 1966 ^(41, 45).

El aumento de hormonas tiroideas circulantes disminuye la TSH hipofisaria cuya producción no es influenciada por el LATS ⁽³⁵⁾.

Stalberg ⁽⁴⁹⁾ describe que la Enfermedad de Graves es causada por los anticuerpos contra los receptores de tiroides (LATS) que activan la acción de la tirotrina (TSHr), llevando a la estimulación de la síntesis de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la producción de hormonas tiroideas en las células foliculares. La presencia de autoantígenos,

tales como TSHR, en individuos predispuestos, resulta en la producción de auto anticuerpos contra el receptor de la tirotropina y la infiltración de linfocitos en la tiroides. Las células inflamatorias liberan moléculas como interleucinas y un factor de necrosis tumoral (TNFa), que tienen un papel aún incierto en el círculo vicioso que lleva a la Enfermedad de Graves. Este proceso no sólo conduce al hipertiroidismo, sino también a la hipertrofia e hiperplasia del parénquima de tiroides. La apariencia patológica incluye un cambio en el epitelio de tiroides desde células cuboideas a columnares, con infiltraciones papilares acompañada de Infiltración difusa de linfocitos y células plasmáticas

La primera indicación de que el LATS podría ser un anticuerpo se hizo en 1964 ⁽⁶⁴⁾ ya que: 1º- se comporta químicamente como una inmunoglobulina G (IgG) y permanece como IgG a pesar de encontrarse en concentraciones 30 veces superiores; 2º- su efecto biológico puede ser neutralizado por suero anti-IgG pero no por suero anti-TSH excepto cuando se usa en grandes concentraciones; y 3º- el fraccionamiento de Porter del LATS-IgG dio como resultado los mismos fragmentos que se encontraron con verdaderas proteínas anticuerpos IgG. La actividad biológica continuó con el fragmento Fab pero en corta acción y era neutralizada por suero anti-IgG solamente y no anti-TSH.

Los estudios experimentales de Irvine en 1964 y Mackenzie en 1958 en los cobayos ⁽³⁴⁾ permiten sugerir que la enfermedad de Graves se debe a un trastorno autoinmune y que el LATS es la inmunoglobulina responsable originada a través de un desorden del sistema linfóide en respuesta a un estímulo antigénico desde la propia tiroides.

El origen autoinmune de esta enfermedad está apoyado aún más por la presencia de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antitiroperoxidasa) ⁽¹²⁾ y anticuerpos activadores contra el receptor de TSH (ej., LATS), que son los que estimulan la función y crecimiento de la glándula tiroides ^(12, 13, 49). Aunque no se conocen exactamente los factores que inician y mantienen la enfermedad de Graves, los autoantígenos estarían presentes desde el nacimiento y no aparecen durante el desarrollo. En el desarrollo de la enfermedad intervienen factores genéticos y ambientales (ej., stress) ^(12,37) Estudios epidemiológicos han demostrado un fuerte componente hereditario y que se adquiere por herencia recesiva autosómica casi limitada al sexo femenino y con una penetrancia del 70 al 80% ⁽¹²⁾. No sigue las reglas mendelianas.

Especialmente en los niños, la enfermedad de Graves está asociada con otras manifestaciones de enfermedades autoinmunes, tales como la diabetes mellitus tipo 1 o la enfermedad de Addison; la enfermedad de Graves también es más común en los niños con síndrome de Down ⁽⁴⁹⁾.

Con el advenimiento de la biología molecular, tema cuyo desarrollo escapa del alcance de este trabajo, se han identificado genes de susceptibilidad para la enfermedad de Graves-Basedow ⁽²⁶⁾, se secuenció el gen del TSHr ⁽⁴⁵⁾ lo que posteriormente llevó a diseñar su estructura atómica a nivel físico molecular ayudando así a interpretar el mecanismo de acción de auto anticuerpos estimulantes contra este receptor ⁽⁴⁶⁾, se deslindaron diferentes mecanismos de apoptosis para la enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto ⁽⁵⁷⁾, se crearon modelos experimentales de la enfermedad de Graves a través de la clonación y expresión *in vitro* del TSHr ⁽³⁸⁾, etc.

El otro componente importante de la enfermedad de Graves, la orbitopatía, se caracteriza por presentar cambios de los tejidos blandos orbitarios y peri orbitarios debidos a un proceso inflamatorio en sí o como consecuencia del mismo ⁽⁴³⁾ produciéndose un aumento de volumen de los músculos, grasa y tejido conectivo extra oculares.

Es la manifestación extra tiroidea más frecuente y puede presentarse en pacientes sin historia pasada o presente de hipertiroidismo (eutiroideos) y en la tiroiditis de Hashimoto ^(52, 59), siendo su patogénesis aún muy pobremente entendida ^(44, 59). Aspectos históricos de la misma fueron descriptos en breve anteriormente (*vide supra*) y se presentan con mayor detalle en una reciente revisión que engloba el tópico en cuestión ⁽³⁰⁾.

El 10-12% de los pacientes con enfermedad de Graves van a presentar orbitopatía clínicamente manifiesta, mientras que la mayoría 87% solo presentará formas subclínicas. La enfermedad es por lo general bilateral (85-95%) pero puede manifestarse de manera unilateral (5-15%), aunque esto puede ser el reflejo de la asimetría con la que generalmente se presenta la orbitopatía.

Contrariamente a la mayoría de enfermedades autoinmunes, las cuales tienden a la cronicidad y presentan episodios frecuentes e inesperados de recaídas, la mayoría de enfermos con orbitopatía tiroidea tienden a estabilizarse y tener una remisión espontánea de la enfermedad dentro de los 18 meses del inicio de la misma ⁽²⁷⁾.

Entre los factores ambientales que desencadenan el hipertiroidismo figura la ingesta de yodo ya que la frecuencia y/o manifestación de esta enfermedad ha variado considerablemente en zonas de endemia bociosa ^(31, 62) antes y luego de la implantación de la profilaxis con sal yodada en Argentina en 1963 a través de la Ley N° 17259 ⁽³⁹⁾. Salta fue la segunda provincia en implementar la profilaxis con sal yodada luego de Mendoza que lo hizo originalmente como medida provincial en 1958 ⁽³⁹⁾.

En el hospital Arturo Oñativia se realizaron numerosos estudios antes y después de la iodación de la sal y se vio que la incidencia del hipertiroidismo previo a la profilaxis fue de 17,8% (1958-1962) y aumentó rápidamente al inicio de la misma a un 45,6% (1963-1967) para descender progresivamente a un 30% (1978-1982) ⁽³⁶⁾. Esta variación de la incidencia del hipertiroidismo post iodación, es debida a la afección de iodo por parte de la glándula tiroidea y a su posterior equilibrio yódico con la mayor ingestión, fenómeno conocido con el nombre de *Jod – Basedow* ⁽⁶²⁾.

El tratamiento de la enfermedad de Graves fue revolucionado por Kocher, quien recibió el premio nobel en 1909 por su trabajo en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad tiroidea ⁽⁴⁸⁾. Sin embargo fue Dunhill, en Australia, el pionero en realizar en forma segura la cirugía y la anestesia para la enfermedad de Graves, y logro reducir la mortalidad de esta cirugía a menos del 2% realizando la tiroidectomía subtotal en pacientes tóxicos con anestesia local ⁽⁶³⁾.

Los diferentes tipos de tratamiento que se usan para la enfermedad de Graves-Basedow se basan en disminuir: a) la *producción o la secreción de hormona tiroidea* con el uso de fármacos anti tiroideos como el metilmercaptoimidazol y el Lugol, respectivamente, ^(25, 53), b) *efectos β sinérgicos de las hormonas tiroideas*, sobre todo los cardiovasculares, con el uso de β bloqueantes ^(25, 53), y c) *volumen de tejido tiroideo hiperfuncionante* mediante el uso de cirugía ⁽¹⁹⁾ o radioyodo (I^{131}) que extirpa o destruye a las células foliculares, respectivamente. El tratamiento con yodo radiactivo debe usarse con precaución por los putativos efectos secundarios a la radiación y el alto índice de hipotiroidismo que trae aparejado ⁽²⁵⁾. Los fármacos anti tiroideos y β bloqueantes no llevan al paciente al eutiroidismo definitivo y son tratamientos de larga data. ^(25, 17) o que pueden usarse para la preparación prequirúrgica de los pacientes.

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Graves - Basedow ^(19, 17, 9, 50), el cual es el tema en cuestión de esta tesis, en general se indica cuando el paciente no respondió a los tratamientos no invasivos antes mencionados, o de entrada por solicitud del paciente, o es indicación en bocios que no responderían al radioyodo por su tamaño o en el que el I^{131} no estaría indicado por su putativo efecto deletéreo en pacientes jóvenes o niños. ^(19, 17, 50). O en el embarazo ya que la enfermedad de graves puede complicar aproximadamente uno de cada 500 mujeres embarazadas. El reconocimiento de la enfermedad de Graves durante el embarazo es importante, ya que el hipertiroidismo sin tratar está asociado con el aborto espontáneo, el trabajo de parto prematuro, bajo peso al nacer, y eclampsia ⁽⁶⁹⁾. El diagnóstico podría no ser tan obvio porque las pacientes hipertiroideas tienen síntomas tales como intolerancia al calor y palpitations que también son comunes en el embarazo. La

tiroidectomía puede ser **total** ⁽⁶⁰⁾, que inexorablemente lleva al paciente al hipotiroidismo, o **tiroidectomía subtotal** (intracapsular o “en quilla”), tal como la describiera Kocher en 1909⁽⁴⁸⁾ y le permitiera ganar el premio Nobel, en la que habitualmente el paciente en el postoperatorio inmediato queda eutiroideo ^(19, 17, 9, 51, 24) y es la que se analiza en este trabajo para determinar su evolución posquirúrgica.

Las glándulas tiroides luego de ser extirpadas son fijadas en formol al 10%; pesada y estudiada macroscópicamente para elegir fragmentos representativos para diagnóstico. El hallazgo histológico puede variar de acuerdo al tratamiento recibido y puede tener un **Patrón Clásico** en el que se ven folículos y papilas revestidos por células cúbicas altas a columnares anfófilas de núcleos hipertróficos regulares y basales en presencia de coloide con vacuolas periféricas; o pueden tener un **Patrón NO Clásico** en el que se ven los folículos y esbozos papiliformes en variadas proporciones revestidos por células cúbicas bajas o planas de núcleos hipercromáticos regulares y con coloide periféricamente vacuolado. Estas serían las características histológicas de la enfermedad de Graves, pero que puede haber variantes entre ambos extremos de acuerdo al tratamiento recibido o al grado de Tiroiditis que presenta la Glándula en estudio.

En el presente estudio se utilizará patología molecular a través del método de inmunomarcación en tejido tiroideo de la enfermedad de Graves para la proteína MIB-1 o Ki67. El **Ki67** es una proteína de gran tamaño, que interviene en el mantenimiento del ciclo celular. Es un anticuerpo monoclonal que reacciona con un antígeno nuclear que se expresa en células proliferativas y proporciona una medida de la fracción de crecimiento del tejido en estudio ⁽¹⁾.

Esta proteína interviene en el mantenimiento del ciclo celular evidenciándose durante las fases G1, S, M y G2, es de gran tamaño pesando aproximadamente 395 kDa, está codificada por casi 30000 pares de bases dentro del genoma humano, es de ubicación intranuclear, comparte estructura similar con otras proteínas involucradas en el ciclo celular, se activa o desactiva por un mecanismo de fosforilación o defosforilación durante la mitosis, y su expresión está regulada por mecanismos de proteólisis ^(10, 16).

Existe una elevada correlación entre el índice Ki67 y el grado histológico de crecimiento celular. ^(10, 16) La comprensión de esta fascinante proteína ha aumentado considerablemente. Ahora se sabe en qué circunstancias **tiene valor pronóstico** (cáncer de mama, cáncer de próstata) ^(1, 10, 16) Un alto nivel de expresión de Ki67 a menudo se asoció con la recurrencia temprana del cáncer de mama después de una mastectomía.

Tiene **contribución en el diagnóstico de algunas enfermedades** (diagnóstico de melanoma maligno, escisión de cáncer cuello uterino) Una lesión melanocítica con características histológicas borderline de malignidad y alta expresión de Ki67 (> 5%) sería interpretado como un melanoma. El Ki67 es todavía detectable dentro de un epitelio cuyo detalle citológico ha sido alterado por el electro bisturí. Si la tinción con Ki67 es evidente en estas áreas es altamente sugestivo de la escisión incompleta. En el hiperparatiroidismo terciario, el aumento de este índice de proliferación celular en el tejido paratiroideo, evidencia la posibilidad de recidiva post quirúrgica de esta enfermedad.

Se ha establecido que su papel en **la investigación de enfermedades** está creciendo. Quizás el reciente desarrollo de anticuerpos relacionados ahora permita el acceso a una amplia gama de modelos animales de laboratorio para continuar desarrollando las funciones de esta proteína. ^{(16, 28).}

OBJETIVO GENERAL

- Analizar parámetros que podrían estar relacionados individualmente o en conjunto con la recurrencia del hipertiroidismo y el hipotiroidismo post quirúrgico luego de la tiroidectomía denominada "*en quilla*":

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la extensión de la tiroidectomía y el grado histológico de tiroiditis linfocitaria en el estudio histopatológico.
- Analizar el índice de proliferación celular de las células foliculares de tejido tiroideo extirpado por hipertiroidismo de la enfermedad de Graves usando la proteína Ki67 para predecir recidiva de hipo o hipertiroidismo post operatorios.
- Evaluar la correlación entre la extensión del infiltrado linfocitario, el índice de proliferación celular, el tamaño de la glándula remanente y el cuadro clínico manifestado por el paciente.
- Diseñar factores predictivos de la condición funcionante de la tiroides e índices para apreciar la posibilidad de riesgo de hiper o hipotiroidismo de los pacientes operados con Enfermedad de Graves Basedow._

Capítulo II

MATERIALES Y MÉTODOS

II- MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo se realizó con base en el Programa de Cirugía y el Sector Patología del Hospital “Dr. Arturo Oñativia” de Salta, sobre un total de 575 pacientes con enfermedad de Graves – Basedow que fueron tratados quirúrgicamente en este hospital en el período comprendido desde 1970 hasta el año 2006. Las etapas fueron consecutivas y se dividieron de la siguiente forma:

1ª etapa: Revisión de Historias Clínicas

Se hizo una revisión retrospectiva minuciosa de las **historias clínicas de un total de 575** pacientes con enfermedad de Graves – Basedow, que fueron tratados quirúrgicamente en el hospital Arturo Oñativia desde enero de 1970 hasta diciembre 2006, o sea 7 a 43 años después de la implementación de la profilaxis con sal yodada en la Provincia de Salta en 1963 y fueron analizadas de acuerdo a:

- **Sexo;** (masculino, femenino) que sirvió para establecer la prevalencia según el género.
- **Edad;** estableciendo los grupos etarios permitió comparar y establecer la evolución entre grupos homogéneos en los análisis estadísticos finales.
- **Procedencia;** la diversidad de lugares de los que vinieron nuestros pacientes nos permite aseverar que la gran casuística de nuestro hospital es porque está considerado centro de referencia local y regional para la patología endocrina, especialmente tiroidea.
- **Presentación clínica** (Hipertiroidismo, Oftalmopatía, Mixedema pretibial); la asociación de acuerdo a la presentación clínica permite establecer datos sobre cómo es la manifestación de la enfermedad de Graves en nuestro hospital
- **Seguimiento posoperatorio;** se los agrupo entre los que quedaron *eutiroides*, con valores de T3, T4 y TSH normales, los que evolucionaron al *hipotiroidismo* con valores de TSH altas (hipotiroidismo subclínico) y los que recurrieron al hipertiroidismo, fue un parámetro determinante para considerar el comportamiento posoperatorio, que tuvieron los pacientes acorde al tratamiento prequirúrgico, la técnica empleada, el componente tiroidítico y permitió realizar el análisis estadístico y patología molecular con el uso del Ki67.

➤ **Extensión de la tiroidectomía** (TSTB, TTB, etc.); El tratamiento quirúrgico de la enfermedad tiroidea tuvo un cambio revolucionario llevado a cabo por Kocher, quien recibió el premio nobel en 1909 por su trabajo en la técnica quirúrgica de la tiroidectomía sub total. ***Un requisito previo para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Graves es que este debe realizarse por personal entrenado y es indispensable que la resección sea lo más amplia posible para que la tiroidectomía subtotal pueda evitar la persistencia y prevenir las recidivas del hipertiroidismo ya que su recurrencia es más importante que el hipotiroidismo postoperatorio.***

En nuestro servicio se realiza una variante de esta técnica denominada “**tiroidectomía subtotal en Quilla**”, para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Graves. En esta investigación se han descartado los pacientes que no se operaron por esta técnica.

La técnica mencionada es la que se describe a continuación

Técnica quirúrgica en “quilla” o “navecilla” Para el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves-Basedow

Posición del Paciente: en decúbito dorsal con intubación oro traqueal y el cuello en leve extensión. La incisión se realizó siguiendo las líneas de tensión de la piel, cuya extensión varió de acuerdo al tamaño del bocio, lateralmente llegaba hasta el borde anterior del esternocleidomastoideo.

“Coronación” y resección glandular Cuando los dos lóbulos de la tiroides están movilizados, fácilmente exteriorizables y con su circulación interrumpida, el istmo es seccionado y rebatido sobre ambos lóbulos.

La exéresis glandular es iniciada por el lóbulo derecho. Con el auxilio de seis u ocho pinzas curvas se procura delimitar el contorno de la resección. Una vez que el lóbulo esta exteriorizado y las paratiroides con los nervios recurrentes identificados, se está en condiciones de decidir sobre la extensión y mejor orientación de la exéresis.

Una vez colocadas las pinzas de reparo, y con el auxilio de una tijera curva, se secciona la cápsula y el parénquima del tiroides en toda la extensión del contorno externo del lóbulo acerca de medio centímetro por delante de esas pinzas ***penetrando la sección en la glándula, en lugar de ser hecha transversalmente, y se procura dirigir postero internamente de modo que se excave el lóbulo por dentro de la cápsula en forma de “Quilla”.***

➤ **Complicaciones posoperatorias**; nos permitieron valorar la incidencia de complicaciones de esta técnica comparada con otras realizadas en nuestro y en otros servicios

➤ **Tratamiento prequirúrgico** El objetivo del tratamiento prequirúrgico es tratar de llevar a los pacientes al estado de eutiroidismo, para evitar el potencial de precipitar una tormenta tiroidea durante la cirugía o tratar de bloquear o inhibir la secreción hormonal mediante la administración de:

Tionamidas: Metilmercaptoimidazol o Metimazol (Danantizol): que tienen la función de disminuir la síntesis hormonal; **lugol o ipoyodato**: sirve para disminuir la síntesis de nueva hormona y disminuir la liberación de hormona preformada, se asocia al tratamiento de pacientes que están tratados con Metimazol (efecto de Wolff-Chaikoff). Este tratamiento o asociación de tratamiento fue realizado en nuestro servicio desde la década del '70 hasta la época actual. El uso de **β bloqueantes (Propranolol** dosis que oscilaron entre los 40mg/día hasta 280 mg / día): para frenar la taquicardia y evitar la tormenta tiroidea **ansiolíticos** (Miradyl, Inderal, alprazolam, entre otros): para disminuir ansiedad y stress prequirúrgicos.

Se estudió la asociación de los diferentes tipos de tratamientos y las complicaciones operatorias, como también la relación que hay entre tratamiento y evolución pos quirúrgicas; y la relación que hay entre el tratamiento pre quirúrgico recibido y el patrón histológico de los pacientes.

➤ **Diagnóstico anatomopatológico**. En esta primera parte del trabajo fueron excluidos los pacientes hipertiroideos en los que se encontraron nódulos autónomos o bocios multinodulares tóxicos, es decir solo trabajamos con los pacientes que presentaron bocio difuso.

2ª Etapa: Revisión anatomopatológica

La revisión histológica se realizó sobre **228 casos** operados en el periodo 1983 – 2006. Fueron descartados 347 casos que no pudieron ser encontrados en el servicio por haber superado el periodo de 10 años o más luego de la tiroidectomía para ser archivados acorde a las regulaciones de la Sociedad Argentina de Patología.

Las glándulas tiroideas extirpadas fueron fijadas en formol al 10%, pesada y estudiada macroscópicamente para elegir fragmentos representativos para diagnóstico.

Estos fueron rutinariamente deshidratados en alcoholes, incluidos en parafina y de los tacos de parafina se realizaron secciones histológicas con cortes cada 4-5 μm que fueron posteriormente montadas y coloreadas con hematoxilina y eosina.

En esta etapa se analizaron:

➤ **Peso de la glándula**; los diferentes tamaños glandulares nos permitieron apreciar algunos casos con grandes bocios y comparar el comportamiento posoperatorio de acuerdo al tamaño

➤ **Número de secciones histológicas**; valoramos con este criterio algunas variaciones para el comportamiento de las tiroiditis y de los centros germinales.

➤ **Histología**; (Cito-arquitectura general: clásica o no clásica) de acuerdo a la estructura histológica de los casos se pudo apreciar las diferencias de acuerdo al tratamiento pre quirúrgicos que hubieren recibido los pacientes. A la vez fue un parámetro junto con la evolución pos operatorio, sexo, edad, grado de tiroiditis para la selección de pacientes para aplicar la patología molecular.

➤ **Otras características**: fibrosis, presencia de células oxifilas (Hürthle) y/o claras, pleomorfismo nuclear, cuerpos psamomatosos, cristales de oxalato de calcio, tiroiditis, patología nodular acompañante, y otros tejidos o restos;

➤ **Evaluación semicuantitativa de las tiroiditis linfocíticas**: La extensión del infiltrado linfocitario (tiroiditis linfocitaria) fueron analizadas en las secciones histológicas de rutina coloreadas con hematoxilina – eosina y semicuantitativamente graduadas acorde a la densidad de focos de infiltrados presentes, acorde a los criterios de Williams y Doniach en:

- ❖ Leve (<1 foco/cm²)
- ❖ Moderada (1-10 focos/cm²)
- ❖ Severa (10-40 focos/cm²)
- ❖ Difusa

➤ **Presencia de centros germinales**; se realizó la asociación entre tiroiditis y la presencia de los centros germinales en toda la casuística.

➤ **Patología nodular asociada** (Nódulo coloide o adenomatoide, Quiste, Adenoma, Carcinoma, etc.)

➤ Otros tejidos o restos (Paratiroides, timo, tejido último branquial, ganglios, etc.)

3ª Etapa:

Patología molecular tisular de proliferación celular usando Ki67.

El índice de proliferación celular fue analizado con el anticuerpo monoclonal Ki67 (Signet, USA). Para la utilización del Ki67 se han empleados criterios de búsqueda para disminuir las variables al mínimo que afecten las comparaciones, a posteriori, en el momento de realizar los análisis estadísticos de los resultados. Fueron seleccionadas: - **mujeres** que tuvieron los controles de seguimiento en nuestro hospital, con rangos de edad **entre 20 y 39 años**, que **no hubieran recibido tratamiento prequirúrgico, o solamente tratadas con β bloqueantes** y que el estudio anátomo patológico de la pieza operatoria haya sido de **patrón histológico clásico, con tiroiditis ausente o leve a moderada**. Se las agrupo en 3 grupos de 10 pacientes cada uno de acuerdo a la evolución post operatoria

✓ a) Pacientes que permanecieron **eutiroides** por un período de 2 a 18 años luego de la tiroidectomía (**grupo 1**),

✓ b) pacientes con **hipertiroidismo recurrente** 6 meses a 11 años después de la cirugía (**grupo 2**), y

✓ c) pacientes que fueron inexorablemente al **hipotiroidismo** 6 meses a 2 años luego de la operación (**grupo 3**).

Estudio inmunohistoquímico con Ki 67

Para el estudio de Ki67 se utilizaron glándulas tiroides de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow. Se utilizaron kit de Anti- Ki 67 disponibles en el hospital Oñativia y el trabajo se realizó en el Sector Patología.

Las glándulas tiroides extirpadas fueron fijadas en formol al 10%, estudiadas macroscópicamente para elegir fragmentos representativos que fueron rutinariamente deshidratados en alcoholes, incluidos en parafina y los tacos seccionados con cortes cada 4-5 μm . Las secciones para histología fueron montadas y coloreadas con hematoxilina y eosina. De estos tacos se obtuvieron secciones histológicas adicionales de 4-5 μm de espesor que fueron montadas en vidrios silanizados para la inmunomarcación.

Para el análisis inmunohistoquímico se usó el anticuerpo primario monoclonal de ratón anti-humano contra el antígeno nuclear Ki67 correspondiente a una proteína extraída de células proliferantes (doble banda de inmunoblotting de 345kD y 395 kD). El anticuerpo primario se presentó originalmente pre diluido listo para usar (DAKO, Clon MIB-1 optimizado para uso con los sistemas de detección EnVision Doublestain y LSAB2).

La técnica de inmunomarcación se realizó con el método de ABC, recuperación antigénica con microondas, revelado con diaminobencidina y las secciones fueron coloreadas con hematoxilina por 5 segundos como contraste de fondo. Como control positivo se utilizó tejido correspondiente a ganglio linfático con hiperplasia linfoide folicular. Los controles negativos fueron intrínsecos a los tejidos estudiados.

El promedio del índice de proliferación celular fue semicuantitativa analizado en base al número de células foliculares positivas para Ki67 sobre un total de 1000 células epiteliales contadas usando campos de mayor aumento del microscopio (x 400) elegidos al azar y evitando sectores nodulares y con infiltrados linfocitarios.

Los resultados se correlacionaron y se analizaron estadísticamente aplicando el **Test T** comparando los grupos de a 2 considerando diferencias significativas cuando "p" <0.05 (Eutiroidea – Hipertiroidea) (Eutiroidea – Hipotiroidea) También se analizó con el test de ANAVA y ANAVA *Multivariado* para las variables cuantitativas.

Capítulo III

RESULTADOS

III- RESULTADOS

1ª etapa: Revisión de Historias Clínicas Se hizo una revisión de **historias clínicas de 575** pacientes con enfermedad de Graves – Basedow, que fueron tratados quirúrgicamente en el hospital Arturo Oñativia desde 1970 hasta 2006

➤ **Sexo**

De los 575 pacientes analizados, **509** eran mujeres (**89%**) y **66** hombres (**11%**) se infiere que la Enfermedad de Graves en nuestro medio afecta 8 veces más a las mujeres que a los hombres (**Fig.: 1**).

Fig. 1 Sexo: la Enf. de Graves en nuestro medio afecta 8 veces más a las mujeres que a los hombres

En relación con la recidiva del hipertiroidismo o de la evolución al eutiroidismo o hipotiroidismo post-quirúrgicos No hubo diferencia con respecto al sexo

➤ **Edad**

De los 575 casos **53 (9%)** tenían entre 12 y 19 años; **176 (31%)** entre 20 y 29 años, **163 (28%)** entre 30 y 39 años, **94 (16%)** entre 40 y 49 años, **56 (10%)** entre 50 y los 59 años, **22 (4%)** entre 60 a 69 años y **11 casos (2%)** entre 70 y 73 años. El rango estuvo entre los 12 años y los 73 años de edad con una media de 28 años. El 59% de los pacientes manifestaron su enfermedad entre los 20 y 40 años. (Fig. 2)

Fig. 2 Grafico de edad: establece la relación de los diferentes grupos etarios en los pacientes con enfermedad de Graves.

(n=575) 12 y 19 años **53**; 20 y 29 años **176**; 30 y 39 años **163**; 40 y 49 años **94**; 50 y los 59 años **56**; 60 a 69 años **22**; y entre 70 y 73 años **11 casos**.

De **92 pacientes** que permanecieron **eutiroides** con un seguimiento superior a los 6 meses las edades oscilaron entre 16 y 63 años (*media 28 años, el promedio de las edades es de 39 años*), al igual que en los casos de hipo o hipertiroidismo, la mayoría de los pacientes (**63 casos**) estuvieron entre los 20 y 40 años de edad. De los **54 pacientes hipotiroideos** analizados las edades oscilaron entre los 12 y los 57 años (*media 23 años con un promedio de edad de 38 años*); y de los 30 pacientes estudiados y que recidivaron al **hipertiroidismo** las edades estuvieron entre los 19 y los 55 años (media 26 años).

*De esto se desprende que la **edad no** es un parametro que permita determinar la evolución posoperatoria de la Enfermedad de Graves.*

➤ Procedencia

Teniendo en cuenta los 575 pacientes estudiados (Fig. 3)

269 (47%) pacientes eran de la *Provincia de Salta*, **85** venían desde el interior provincial, **106 (18%)** de la provincia de *Santiago del Estero*, **65 (11%)** de la provincia de *Jujuy*, **48 (8%)**, de la provincia de *Tucumán* **32 (10%)** de la vecina *República de Bolivia*, y de los otros **55 casos (10%)** **12** vinieron de la Provincia de Buenos Aires, **15** de Catamarca, **17** de Chaco, **2** de Córdoba, **5** Formosa, **2** de Paraguay, 1 de Corrientes y **1** de Mendoza (tabla3).

Esta alta variedad de procedencia se debe a que nuestro servicio es un centro de referencia y derivación local, regional y a nivel nacional de patología tiroidea. Esto afectó el seguimiento de los pacientes sobre todo a largo plazo, ya que no volvían a nuestro hospital y probablemente eran seguidos en su lugar de origen.

Por lo expuesto, no se pudo establecer si existen diferencias motivadas por el lugar de residencia en la evolución de la enfermedad de Graves,

Fig3 Procedencia: establece los sitios desde donde vinieron los pacientes que fueron tratados en nuestro hospital

Otros Provincia de Buenos Aires (12), Catamarca (15) Chaco (17), Córdoba (2), Paraguay (2), Formosa (5), Corrientes (1) y Mendoza (1)

➤ **Seguimiento Postoperatorio**

De los 575 casos operados **176 pacientes** (Fig. 4) tuvieron seguimiento y control, en nuestro hospital, entre 6 meses y 28 años posteriores al tratamiento quirúrgico (media = 36 meses).

92 casos (52%) permanecieron en eutiroidismo, teniendo en cuenta valores de T3, T4 y TSH normales y con seguimiento entre 6 meses hasta 30 años posteriores a la cirugía,

54 pacientes evolucionaron al **hipotiroidismo** (31%) entre 4 semanas y 2 años posteriores a la cirugía, en este grupo también fueron incluidos aquellos casos que tenían valores de TSH elevada (hipotiroidismo subclínico) y que habrían sido medicados con dosis bajas de levo tiroxina

30 casos (17%) recurrieron al hipertiroidismo por lo que recibieron dosis ablativa de I¹³¹. En un periodo de tiempo posterior a la cirugía entre 1 y 23 años posteriores a la cirugía.

Fig. 4: Seguimiento pos operatorio Sólo 176 pacientes tuvieron seguimiento y control de 6 meses a 28 años (media = 36 meses). 92 casos evolucionaron al eutiroidismo (52%), 54 al hipotiroidismo (31%) y 30 (17%) recurrieron con hipertiroidismo por lo que recibieron dosis ablativa de I¹³¹.

➤ **Presentación Clínica**

La **presentación clínica** de los 575 pacientes (tabla 4) fue muy variada:

428 casos (73%) se presentaron como **bocios difusos tóxicos**, **6** de estos **casos (1,4%)** se asociaron con cánceres clínicamente manifiestos (**3 papilares, 3 foliculares**)

por lo que fueron tratados con “*tiroidectomía total*”. A los **422 pacientes** con bocio difuso se les realizó “*tiroidectomía subtotal en Quilla*”,

52 casos (9%), fueron **bocios multinodulares tóxicos** a los 52 pacientes se les hizo la tiroidectomía en Quilla, a **2 de ellos** hubo que extenderse a una tiroidectomía total por lesión maligna asociada diagnosticada posoperatoriamente por anatomía patológica

62 casos (11%) presentaron bocios nodulares tóxicos, a **41** de estos pacientes se les realizaron otras variantes de tiroidectomías tales como: tiroidectomías totales izquierdas o derechas, asociadas a subtotal contralateral (TTIzq + TSDer; TTDer + TSIzq) y en **1** caso de nódulo solitario en istmo de tiroides se le practicó una Ismectomía.

Solo **31 casos (5%) eran bocios multinodulares no tóxicos** y se les realizo *tiroidectomías subtotales bilaterales (TSTB)*

De los pacientes con bocio difuso toxico que se les hizo tiroidectomías subtotales bilaterales (TSTB), solo el 52% de ellos permaneció Eutiroideo. Al cabo de las primeras 4 semanas del posoperatorio el 31% de los casos fue al hipotiroidismo, y el otro 17% sufrió recurrencia del hipertiroidismo por lo que tuvieron que recibir dosis ablativa de I¹³¹ Los pacientes con tiroidectomía total bilateral (TTB) evolucionaron inexorablemente al hipotiroidismo

Tabla 4: Presentación Clínica: (n: 575)

De los **422 casos con bocio difuso toxico** solo **141 pacientes (25%)** tenían **Oftalmopatía** asociada: *133 bilateral, 6 unilateral derecha y 2 unilateral izquierda* (fig. 5)

Fig. 5 Oftalmopatía Asociada: n= 141: 133 bilateral, 6 unilateral derecha y 2 unilateral izquierda

La asociación de oftalmopatía bilateral se encontró en **31 casos** de pacientes que evolucionaron al eutiroidismo, y la retracción palpebral fue progresiva pero nunca llegó la hendidura palpebral al tamaño normal. **16 casos** se asociaron a pacientes hipotiroideos, y **10 pacientes que evolucionaron al hipertiroidismo** tenían orbitopatía bilateral **No hubo**

variación entre los pacientes que tenían oftalmopatía y los que no la tuvieron para determinar la evolución posquirúrgicas.

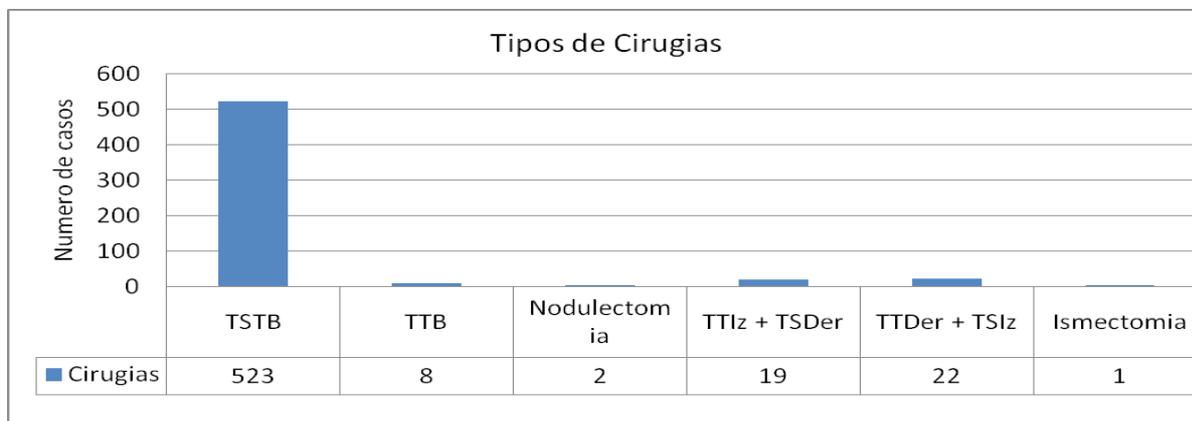
➤ **Técnica quirúrgica**

La indicación de cirugía a los pacientes tratados por enfermedad de Graves en nuestro hospital fue *cuando fallo o estaba contraindicado el tratamiento médico, o eran bocios muy grandes, por preferencia del paciente o en pacientes muy jóvenes*

De los 575 pacientes operados, **a 523 Casos (91%)**, se les realizó una Tiroidectomía Subtotal Bilateral (TSTB) o Tiroidectomía “En Quilla”: **422 pacientes (73%)** tenían bocio difuso toxico, **50 casos (9%)**, fueron **bocios multinodulares tóxicos**, **31 casos (5%) eran bocios multinodulares no tóxicos y a todos** se les realizó “*tiroidectomía subtotal en Quilla*”.En **8 pacientes con patología cancerosa asociada** se les realizó *Tiroidectomía Total Bilateral (TTB)*

41 casos con diagnóstico de sospecha o patología multinodular se le realizó *tiroidectomía total izquierda o derecha asociadas a subtotal contralateral (TTIzq + TSDer; TTDer + TSIzq)* Se realizó *Ismectomía* en un solo caso con nódulo autónomo de localización en el istmo (Tabla 5)

Tabla 5 Tipos de cirugía: TSTB: tiroidectomías subtotales bilaterales; TTB: tiroidectomías totales; TTIzq: tiroidectomía total izquierda; TTDer: tiroidectomía total derecha; TSDer: tiroidectomía subtotal derecha; TSIzq: tiroidectomía subtotal Izquierda (n=575)



De las diversas técnicas empleadas para la cirugía de los pacientes con enfermedad de Graves, a los 8 casos que se le realizaron tiroidectomías totales (TTB) evolucionaron inexorablemente **al hipotiroidismo**.

De 523 casos operados y que se les realizó tiroidectomías subtotales bilaterales (TSTB), hubo 422 casos con Bocio difuso Tóxico (Enfermedad de Graves), y como fue mencionado, solo **176 pacientes (Fig. 4) tuvieron seguimiento y control** en el posoperatorio: **92 casos (52%) permanecieron Eutiroides; 54 pacientes (31%) evolucionaron al hipotiroidismo** al cabo de las primeras 4 semanas del posoperatorio y **30 casos (17%) recurrieron al hipertiroidismo**.

➤ Complicaciones post operatorias



Fig. 6: Representación esquemática de complicaciones postoperatorias en el hipertiroidismo

Sobre **523 casos** operados con la técnica en Quilla **No se registró mortalidad inherente al acto operatorio**,

450 pacientes (86%) no tuvieron complicaciones;

Hubo 73 casos (14%) que se complicaron: 47 casos (9%) tuvieron hipoparatiroidismo transitorio y/o definitivos; 10 (2%) parálisis recurrencial, 4 (1%) sufrieron lesión recurrencial e hipoparatiroidismo; 5 (1%) tuvieron Absceso de herida que fueron drenados; 3 (0,5%) con Hematomas sofocantes, y 3 (0,5%) casos tuvieron crisis tirotóxicas. (Fig.6)

Cabe mencionar que entre los pacientes operados también fueron incluidos aquellos operados en la década del '70 quienes habrían sido operados con anestesia local y mínima sedación, las complicaciones no fueron mayores ni distintas con los que después se operaron con anestesia general.

Se compararon las complicaciones de los pacientes con bocio difuso y la evolución posquirúrgica: **9 de los 92 pacientes que evolucionaron al eutiroidismo, se complicaron 7 casos con hipoparatiroidismo transitorio, 1 caso hematoma sofocante, y 1 paciente tuvo crisis tirotóxicas, probablemente porque no había sido tratado adecuadamente previo a la cirugía.**

8 de los **54 casos hipotiroideos**, se complicaron **4 casos** con hipoparatiroidismo, 2 de ellos fueron transitorios y 2 tuvieron que recibir calcio en forma permanente; **3 casos** tuvieron lesión recurrencial e hipoparatiroidismo; y **1 caso** hematoma sofocante

De los **30 pacientes** que evolucionaron al **hipertiroidismo** solo hubo **una complicación** que fue hipoparatiroidismo transitorio.

➤ **Tratamientos prequirúrgicos:**

Se estudió la asociación de los diferentes tipos de tratamientos y evolución posoperatoria. De los 228 casos evaluados y que recibieron medicación prequirúrgica, fueron de acuerdo a los siguientes esquemas:

20 casos con Metimazol como único tratamiento;

83 casos recibieron **Metimazol asociado con Lugol**, cabe agregar que el uso del Lugol vario entre 5 y 30 días previos a la cirugía con una media de 10 días;

En **96** pacientes se uso **β bloqueantes (Propranolol)** como único tratamiento, en dosis que oscilaron entre 20 y 320 mg por día con una media de 60 mg/día;

3 casos con **Propranolol + Metimazol**; y

En **18 casos** la asociación de **Propranolol + Metimazol + Lugol**.

La relación que hay entre el tratamiento recibido para la preparación preoperatoria y la evolución posterior a la cirugía; no se hallaron diferencias significativas entre las diferentes variantes de tratamientos pre quirúrgicos.

2ª Etapa: Revisión anatomopatológica

Se realizó la revisión anátomo patológica sobre 228 casos, y se analizó:

➤ **Secciones histológicas** Se realizaron de 1 a 20 cortes (media 4) los cortes múltiples y variados sirvieron para apreciar la presencia de micro carcinomas ocultos que fueron descubiertos en 6 casos; a la vez que sirvió para describir los centros germinales y la presencia de tiroiditis.

➤ **Peso de las glándulas:** los tamaños glandulares oscilaron entre los 23 y los 248 g (promedio 77.50g). En los pacientes que quedaron **eutiroides** el peso varió entre

los 16 y los 150 g. En los que quedaron **hipotiroideos** el peso oscilo entre 31 y 127g. Y los que evolucionaron al **hipertiroidismo** el peso de las glándulas estuvo alrededor de los 20 y los 137g.

Los diferentes tamaños glandulares no tuvieron relación alguna con la evolución posquirúrgica de los pacientes.

➤ **Histología:** en la evaluación de la Cito-arquitectura general de **228 casos** se observó: (Tabla 6)

❖ **Patrón Clásico** (foto7) en **96 casos (42%)** de los cuales **65 no tuvieron control PO; de los 31 casos con seguimiento: 15 de ellos** permanecieron **Eutiroideos**, **11 casos** fueron hacia **el hipotiroidismo**, y **5 casos** evolucionaron **al hipertiroidismo**

❖ **Patrón NO clásico:**(foto 8) **54 casos (24%)**

❖ **Predominantemente clásico:** **18 casos (8%)**

❖ **Predominantemente NO clásico:** **60 casos (26%)**

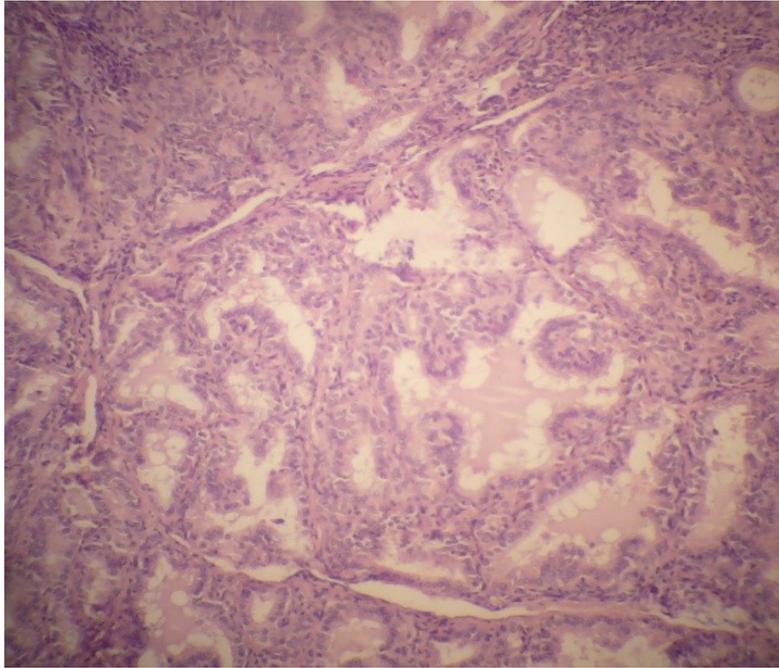
La principal apreciación de los diferentes patrones histológicos se estableció con el tratamiento prequirúrgico recibido: **Los 96 pacientes (42%)** que tenían patrón histológico **clásico puro no recibieron tratamiento prequirúrgico** o solo fueron tratados con β bloqueantes, Los **132 casos** que fueron tratados por periodos de tiempo que oscilaban entre 10 días y 4 años con Metimazol, o asociándolo durante los días previos con Lugol, el patrón histológico observado era **NO clásico o algunas de las otras variantes Predominantemente clásico o NO clásico**, este variaba de acuerdo al periodo de tiempo de tratamiento recibido, **mientras más prolongado más se distinguía el patrón No Clásico.**

Histología	
Clásica	96 (42%)
No Clásica	54 (24%)
Predominante Clásico	18 (8%)
Predominante NO Clásico	60 (26%)
Total	228

Tabla 6: Histología (n=228) Clásica: 96 (42%) NO clásica: 54 (24%) Predominantemente clásica: 18 (8%) Predominantemente NO clásica: 60 (26%)

Foto 7 Patrón Clásico (400x)

Folículos y papilas revestidos por células cubicas altas a columnares anfófilas de núcleos hipertróficos regulares y basales en presencia de coloide con vacuolas periféricas.



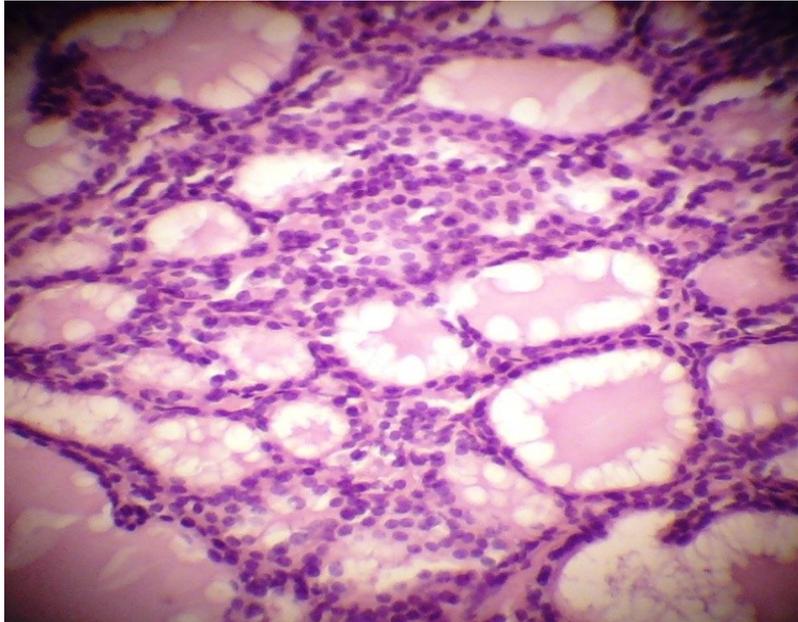


Foto 8 Patrón NO Clásico Folículos y esbozos papiliformes en variadas proporciones revestidos por células cubicas bajas o planas de núcleos hiperromáticos regulares y con coloide periféricamente vacuolado

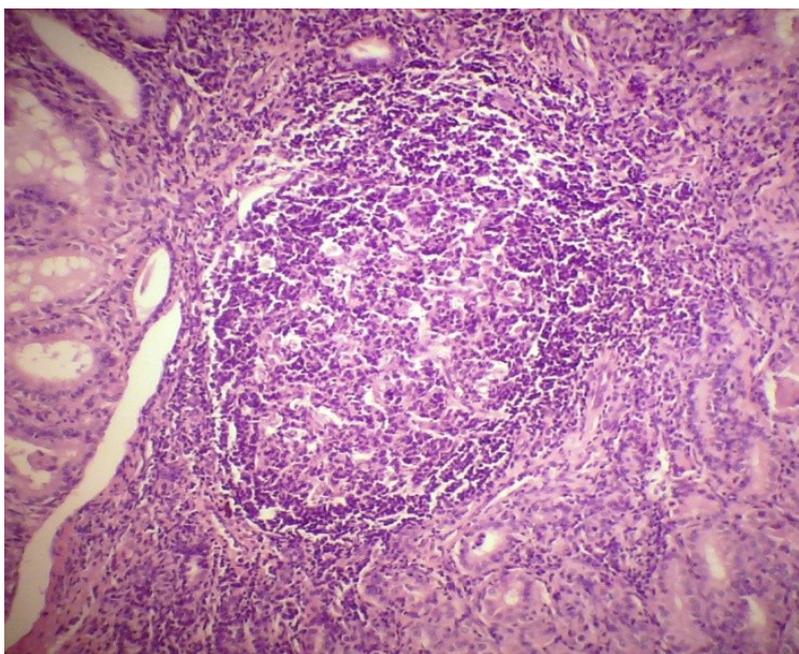
El patrón histológico no mostró diferencia en la evolución pos operatoria de los pacientes con Enfermedad de Graves

➤ *Evaluación semicuantitativa de las tiroiditis linfocíticas*: La extensión del *infiltrado linfocitario* (tiroiditis linfocitaria) en las tiroides examinadas histológicamente fue: (tabla 7), Se las consideró *Leve* cuando al microscopio se encontraba <1 foco/cm². *Moderada* con 1 a 10 focos/cm² *Severa* 10-40 focos/cm²

Tabla 7 extensión del infiltrado linfocitario (tiroiditis linfocitaria) que fueron analizadas en las secciones histológicas de rutina coloreadas con hematoxilina - eosina (n=228)

Tiroiditis	
Leve	61 (27%)
Moderada	88 (38%)
Severa	36 (16%)
Difusa	2 (1%)
Sin Tiroiditis	41 (18%)
Total	228

➤ Centros germinales 86 de los 228 casos (37%) estudiados mostraron entre 1 y 8 centros germinales por sección histológica. 85 casos mostraron tiroiditis moderada o severa a difusa y 1 caso reveló tiroiditis leve con 1 centro germinal. En uno de los casos con tiroiditis difusa se hallaron 4 centros germinales y el paciente evoluciono hacia el hipotiroidismo



3ª Etapa: Patología molecular tisular de proliferación celular usando Ki67.

Para esta etapa del trabajo fueron seleccionadas: Mujeres con rangos de edad entre 20 y 39 años que tuvieron controles en nuestro hospital **por lo menos durante 6 meses**. Que no hubieran recibido tratamiento quirúrgico, o solamente tratadas con β Bloqueantes y el estudio anátomo patológico de la pieza operatoria haya sido de patrón histológico clásico, con tiroiditis ausente o leve a moderada.

Se las dividió en 3 grupos de 10 pacientes cada uno de acuerdo a la evolución post operatoria Los grupos de estudios se analizaron de acuerdo a la evolución posoperatoria (Tabla 8)

Grupo 1, Pacientes que permanecieron ***eutiroides*** por un período de 2 a 18 años luego de la tiroidectomía

Grupo 2, Pacientes que luego de 6 meses a 11 años después de la cirugía recidivaron al ***hipertiroidismo***, y

Grupo 3 pacientes que fueron inexorablemente al ***hipotiroidismo*** 6 meses a 2 años luego de la operación.

Los valores del promedio de células foliculares positivas para Ki67 por grupo fueron los siguientes:

Grupo 1 (Eutiroides)

Promedio (x) de células positivas para Ki67 = 1,90

(Desviación estándar, SD, $\delta=1,33$)

Grupo 2 (hipertiroides)

Promedio (x) de células positivas para Ki67 = 1,70

(Desviación estándar, SD, $\delta = 0,64$)

Grupo 3 (hipotiroides)

Promedio (x) de células positivas para Ki67 = 1,70

(Desviación estándar, SD, $\delta = 0,83$)

No hubo diferencia significativa en los grupos de control de acuerdo a la evolución pos operatoria. Por lo que se puede definir que la medición con el marcador de crecimiento celular Ki67 en el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves no nos ayudaría a determinar la evolución posquirúrgica.

Tabla 8 Grupo 1 Eutiroides - Grupo 2 Hipertiroides - Grupo 3 Hipotiroides Mujeres con rangos de edad entre 20 y 39 años que tuvieron controles en nuestro hospital *por lo menos durante 6 meses. Que no hayan recibido tratamiento quirúrgico, o solamente tratadas con β Bloqueantes y el estudio anatómico patológico de la pieza operatoria haya sido de patrón histológico clásico, con tiroiditis ausente o leve a moderada*

EUTIROIDEAS
(Grupo 1)

Edad	Clasica	Tiroiditis	Ki67
33	100%	--	0
15	100%	1+	0
19	100%	2+	1
19	100%	1+	7
22	100%	3+	3
20	100%	2+	2
18	100%	2+	2
19	100%	1+	0
19	100%	1+	1
22	100%	--	3

HIPERTIROIDEAS
(Grupo 2)

Edad	Clasica	Tiroiditis	Ki67
19	100%	2+	0
21	80%	1+	2
39	100%	2+	0
31	100%	3+	5
31	90%	1+	3
21	100%	1+	1
36	90%	2+	2
20	60%	3+	0
20	100%	1+	2
19	80%	2+	2

HIPOTIROIDEAS
(Grupo 3)

Edad	Clasica	Tiroiditis	Ki67
27	100%	--	5
26	100%	2+	3
19	100%	2+	0
23	100%	2+	0
30	100%	2+	2
18	100%	2+	0
17	100%	2+	1
31	100%	3+	1
18	100%	--	2
19	100%	2+	4

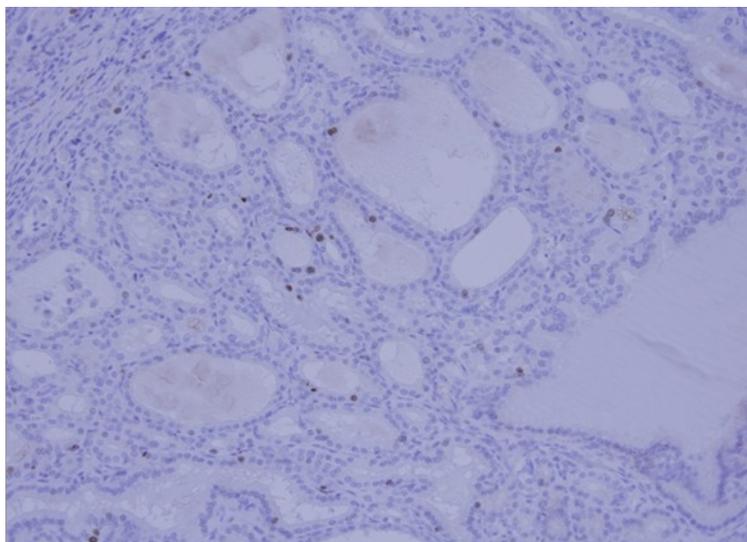


Foto 7: Núcleos inmunoreactivos para Ki67 (flechas) en una gran minoría de células foliculares con hiperplasia parenquimatosa difusa de tiroides (enfermedad de Graves-Basedow). Técnica de inmunoperoxidasa. Foto de microscopio x250

Capítulo IV

DISCUSIÓN

IV- DISCUSIÓN

El objetivo general de este trabajo fue analizar aquellos parámetros que podrían estar relacionados individualmente o en conjunto con la recurrencia del hipertiroidismo y el hipotiroidismo post quirúrgico luego de la tiroidectomía subtotal bilateral “en quilla” en la enfermedad de Graves-Basedow.

Para ello se estudiaron 575 pacientes de nuestra institución, que fueron analizados según edad y sexo, procedencia geográfica, presentación clínica de la enfermedad, manejo o tratamiento prequirúrgico, la asociación de la hiperfunción tiroidea con oftalmopatía, y la técnica quirúrgica realizada. Por anatomía patológica se analizó peso glandular, histología y grado de infiltrados linfocitarios con o sin centros germinales. Por patología molecular se evaluó el índice de proliferación celular en el tejido pos tiroidectomía usando el marcador Ki-67.

Con respecto al sexo se operaron 509 mujeres (89%) y 66 hombres (11%), con una proporción de 8:1 a favor de las primeras, y no se encontró relación entre género y evolución pos operatoria en cuanto a función tiroidea.

Sugino ⁽⁵¹⁾ y colaboradores, en el Hospital Ito de Tokio en Japón, en un estudio de pacientes con enfermedad de Graves seguidos por 10 años, entre 1989 y 1998 describieron sobre 1897 pacientes una proporción semejante al presente estudio en cuanto al sexo incluyendo 1519 (80%) mujeres y 378 (20%) varones, relación 7:1

Petra Kjelman y colaboradores ⁽⁷⁴⁾ en el Hospital Karolinska de Estocolmo en Suecia, también publicó su experiencia de 10 años entre los años 1986 y 1995 sobre 322 pacientes operados por enfermedad de Graves en dicho hospital la proporción fue 277 (70%) mujeres y 45 (30%) hombres (relación 6:1). En un estudio multicéntrico que incluía las Universidades de Iowa y California en conjunto con la Cleveland Clinic, Geeta Lal ⁽⁷⁵⁾ y colaboradores, estudiaron 103 pacientes de los cuales 85 fueron mujeres 18 hombres (relación 4,7:1).

Fong Fu Chou ⁽⁷⁰⁾ del hospital Chang Gung Memorial de Taiwán, basado en una experiencia de 10 años, publicó 205 pacientes operados por enfermedad de Graves con una población de 175 mujeres (85.3%) y 30 hombres (14,7%) (relación 8:1), mientras que Lepner y colaboradores ⁽²⁹⁾ en Estonia durante un período de 4 años operaron a 49 pacientes con enfermedad de Graves de los cuales 41 (80%) fueron mujeres y 8 (20%) hombres en una proporción de 7:1.

En total acuerdo con los hallazgos descritos en este trabajo ninguno de estos autores encontró relación entre género y función tiroidea post quirúrgica.

El rango de edad en los 575 casos estudiados en esta tesis estuvo entre los 12 y 73 años (media: 28 años) en donde el 59% de los pacientes manifestaron su enfermedad entre los 20 y 40 años. De 92 pacientes que permanecieron **eutiroideos** con un seguimiento superior a los 6 meses las edades oscilaron entre 16 y 63 años (media: 28 años, promedio: 39 años), 63 casos (68%) estuvieron entre los 20 y los 40 años de edad. De los 54 pacientes **hipotiroideos** analizados las edades oscilaron entre 12 y 57 años (media: 23 años, promedio: 38 años); y de los 30 pacientes estudiados y que recidivaron al **hipertiroidismo** las edades estuvieron entre los 19 y 55 años (media 31 años).

En el trabajo más amplio que publicaron Sugino y colaboradores las edades de 1519 mujeres tuvieron un rango de 5 a 67 años de edad (media: 26 años) ⁽⁵¹⁾, o sea semejante a nuestros hallazgos. En otras publicaciones la media de edad estuvo en las terceras y cuartas décadas oscilando entre los 33 y 42 años ^(29,32,70,74,75); Kjelman ⁽⁷⁴⁾, Chou ⁽⁷⁰⁾, Lal ⁽⁷⁵⁾.

Mientras que en el trabajo de Lepner ⁽²⁹⁾, la media de la edad fue de 42,5 años +/- 15,4 años, para Lunsdtrom ⁽³²⁾ la media de la edad fueron 40 años +/- 9 años, lo cual se encuentra en el rango esperado de operaciones por enfermedad de Graves en mujeres.

Tanto en esta casuística como en la de los autores citadas anteriormente, la edad no fue un parámetro que permita determinar la evolución de la función de la glándula tiroides en el post operatorio de la Enfermedad de Graves.

Los 575 pacientes estudiados en este trabajo tenían diversas procedencias y en donde solo 269 casos, o sea un 47% de los mismos, pertenecían a la Provincia de Salta. Esta alta diversidad de procedencias se debe a que nuestro hospital se comporta como un centro de referencia local, regional y nacional de enfermedades tiroideas.

Lamentablemente esta gran diversidad de procedencia geográfica de los pacientes de este estudio afectó el seguimiento de los mismos a largo plazo, ya que no volvían a nuestro hospital y probablemente eran seguidos en su lugar de origen, es por ello que no se pudo establecer una conclusión en cuanto a si existen diferencias en la evolución de la enfermedad de Graves acorde al lugar de residencia de los pacientes.

A nivel nacional este trabajo es pionero al establecer una gran variedad de procedencia para el análisis de este tipo de patología tiroidea.

La **presentación clínica** de los 575 pacientes estudiados fue muy variada. **Cuatrocientos veintiocho casos (73%)** se presentaron como bocio difuso tóxico y **a 422 pacientes se les realizó “tiroidectomía subtotal en Quilla”**, mientras que los **6 (1,4%)** restantes se asociaron con carcinoma papilar (3 casos) o folicular (3 casos) hallados incidentalmente en las biopsias diferidas por lo que consecuentemente se les realizó ampliación a tiroidectomía total.

El tratamiento quirúrgico a los pacientes con enfermedad de Graves en nuestro hospital se indica cuando falla o está contraindicado el tratamiento médico, cuando se trata de bocios muy grandes, en pacientes muy jóvenes, o por solicitud del paciente, que pretende rápido alivio de su enfermedad y evitar tomas de medicamentos por largos periodos de tiempo⁽⁵¹⁾.

Las ventajas del tratamiento quirúrgico, con respecto al tratamiento con radioyodo, incluye el rápido estado en el que el paciente queda eutiroideo y el mayor tiempo de evolución del eutiroidismo antes de ingresar al hipotiroidismo post operatorio. La oftalmopatía también es más rápidamente aliviada que con los otros tratamientos y obviamente la patología nodular o cancerosa que pueda coexistir concomitantemente es mejor tratada por indicación con la cirugía⁽⁶⁷⁾.

Sugino y colaboradores refieren, aunque la mayoría de sus pacientes se tratan quirúrgicamente, que las indicaciones para la cirugía son grandes bocios, el fallo del tratamiento médico, la negación del paciente a recibir radiaciones o en los casos que necesitan remisión rápida de los síntomas del hipertiroidismo⁽⁵¹⁾

*Las escuelas de Estados Unidos⁽⁷¹⁾ prefieren dar tratamiento médico y/o indican el uso de radioyodo (I^{131}) para dejar al paciente hipotiroideo, y solo indican la cirugía cuando fallan o están contraindicados los tratamientos antes mencionados. Y es esta escuela la que recomienda la **tiroidectomía total para los pacientes con oftalmopatía asociadas, con el objetivo de eliminar los estímulos autoinmunes de los antígenos orbitales compartidos⁽⁷¹⁾**. En Europa⁽⁴⁹⁾ las Drogas anti tiroideas (ATDs) son la terapia de primera línea, y usan la radioterapia (RAI) o la cirugía como segunda línea, cuando **tratamiento médico causa efectos secundarios nocivos, el paciente no responde al mismo, o en caso de recurrencia del hipertiroidismo.***

Las desventajas del tratamiento quirúrgico son la estética en la región de la cicatriz quirúrgica y las eventuales complicaciones de la tiroidectomía^(66, 67).

Sobre 523 casos operados con la técnica en Quilla no hubo mortalidad y 450 pacientes (86%) no tuvieron complicaciones. De los 73 casos (14%) con complicaciones posquirúrgicas 47 (9%) tuvieron hipoparatiroidismo transitorio, 10 (2%) parálisis recurrencial, 4 (1%) lesión recurrencial e hipoparatiroidismo, 5 (1%) absceso de herida que fueron drenados, 3 (0,5%) hematomas sofocantes y 3 (0,5%) tuvieron crisis tirotóxicas.

Cuando analizamos a los pacientes con complicaciones posquirúrgicas en función de la actividad tiroidea vemos que **9 (9,8%) de 92 casos que quedaron eutiroideos** posttiroidectomía, se complicaron: 7 casos tuvieron hipoparatiroidismo transitorio, 1 caso hematoma sofocante y un paciente tuvo crisis tirotóxica. **Ocho (14,8%) de 54 casos con hipotiroidismo posquirúrgico** se complicaron con hipoparatiroidismo transitorio (2 casos) y permanente (2 casos), lesión recurrencial e hipoparatiroidismo transitorio (3 casos) y 1 caso con hematoma sofocante. De los **30 pacientes que evolucionaron al hipertiroidismo** solo hubo **una complicación (3,3%)** que fue hipoparatiroidismo transitorio.

Sugino y colaboradores⁽⁵¹⁾ en su serie de 1579 pacientes describió como complicaciones posquirúrgicas la hipocalcemia transitoria en un 13,5% de los casos y lesión recurrencial transitoria en el 6% de los pacientes, lo que concuerda cercanamente con nuestros resultados. Kjelman⁽⁷⁴⁾ y colaboradores en Suecia describieron las complicaciones en la serie de 322 pacientes con un 3,2% para las lesiones transitorias del recurrente y del 2,8% para el hipoparatiroidismo transitorio; no refiere análisis en el seguimiento de la función tiroidea posoperatoria. Ozaki⁽⁶⁶⁾ y Harada⁽²¹⁾ también manifiestan un índice de complicaciones similares a los nuestros

Ninguno de estos autores analiza las complicaciones en relación a la función tiroidea posttiroidectomía, aunque Sugino y colaboradores consideran la edad, sexo, tamaño de la tiroides operada y sangrado intraoperatorio^(54, 66) como factores de riesgo para sufrir complicaciones post operatorias

De los **422 casos** analizados, en función de la actividad tiroidea posquirúrgica con la técnica de tiroidectomía subtotal “en quilla”, solo **176 pacientes** tuvieron seguimiento y control en nuestro hospital, entre 6 meses y 30 años posteriores al tratamiento quirúrgico (media = 36 meses). **Noventa y dos casos (52%)** permanecieron en eutiroidismo con seguimiento entre 6 meses hasta 30 años (media 4 años) posteriores a la cirugía con valores de T3, T4 y TSH normales.

Similares resultados se observaron en las series japonesas de Harada y colaboradores y Ozaki y colegas que revelan un 50 % y 68,1% de eutiroidismo, respectivamente, en pacientes con seguimiento similar a nuestra casuística ^(21,66)

Los 54 Pacientes (31%) que se consideraron que evolucionaron al **hipotiroidismo** fue tomando en cuenta la TSH elevada (**hipotiroidismo subclínico**) y que habrían sido medicados con dosis bajas de levo tiroxina, entre 4 semanas y 2 años (media: 10 meses), posteriores a la cirugía.

El trabajo de Harada ⁽²¹⁾ y colaboradores demostraron que el 37% de los casos por ellos estudiados evolucionaron al hipotiroidismo, incluyendo el estado subclínico, y refiere que solo un 10% presentó hipotiroidismo clínicamente manifiesto ⁽²¹⁾. En el estudio de Ozaki y colaboradores el hipotiroidismo post operatorio, clínicamente manifiesto por enfermedad de Graves fue del 15.8% ⁽⁶⁶⁾.

Entre los principales factores propuestos como predisponentes al hipotiroidismo subclínico pos tiroidectomía por enfermedad de Graves-Basedow figuran el tamaño del remanente tiroideo y el grado de infiltrados linfocitarios (tiroiditis linfocíticas) presentes en el parénquima tiroideo. **En el trabajo de Young y colaboradores el tamaño del remanente posquirúrgico medido por histometría fue encontrado como un factor predisponente para determinar la evolución al hipotiroidismo ⁽⁶⁵⁾, lo que coincidiría con los resultados obtenidos por otros autores quienes también atribuyen una relación directa con el tamaño del muñón ⁽²⁹⁾ como un factor causal.** Otros investigadores ^(54, 66) afirman que no hay ninguna relación entre la cantidad de tejido remanente y la función tiroidea post operatoria.

El peso de la glándula tiroides extirpada de todos los casos estudiados osciló entre 23 y 248 g (promedio 77.50 g). En los pacientes que quedaron eutiroides el peso glandular varió entre 16 y 150 g (promedio 57,5g), en los hipotiroideos entre 31 y 127g (promedio 49,8g) y en los que evolucionaron al hipertiroidismo entre 20 y 137g (promedio 50,3g) cifras que demuestran que **no hay relación alguna entre peso de la pieza de tiroidectomía y la evolución post operatoria de los pacientes en cuanto a función tiroidea.**

Ciertamente algunos pacientes, a pesar que tienen la misma cantidad de tejido remanente que otros que van al hipotiroidismo, sufren opuestamente recaída al hipertiroidismo, lo que sugiere que existiría algún factor que afecta al tejido remanente y por ende a la función de la tiroides después de la tiroidectomía subtotal en la enfermedad de Graves ^(54, 66).

En este trabajo se investigo, sin haber precedentes, el factor de proliferación celular en relación a la función tiroidea post operatoria como principal objetivo de esta tesis (*vide infra*), además de otros factores como las tiroiditis autoinmune que potencialmente podría estar asociada a la enfermedad de Graves y se comportaría como otro factor causal de disfunción tiroidea como otro de los componentes de la enfermedad tiroidea autoinmune.

Por ejemplo hay evidencia que hasta un 35% del hipotiroidismo post operatorio de la enfermedad de Graves estaría relacionado al alto título de anticuerpos antitiroideos sérico (*Hedley, Fleming, Chester; Michie, Crooke*) (*Irvine and Stewart 1967*) y hasta un 48 % (*Beahrs and Salkusky*) ocurriría en función del *extenso infiltrado linfocitario de la tiroides* (*Greene, Levitt*)^(72, 76).

En el presente estudio **30 casos** (17%) *recurrieron al hipertiroidismo por lo que recibieron dosis ablativa de I¹³¹ en un periodo entre 1 y 23 años posteriores a la cirugía.* Nuestros resultados son semejantes a los de Ozaki y colaboradores quienes describen una recurrencia de hipertiroidismo en el 16,1% de sus pacientes⁽⁶⁶⁾, mientras que Harada y colaboradores registraron solo un 6 % de hipertiroidismo pos tiroidectomía⁽²¹⁾. Interesantemente, Sugino y colegas⁽⁶⁵⁾ relatan que 75 (6,7%) de 1115 *pacientes con enfermedad de Graves que fueron tratados mediante cirugía* mostraban *secreción de TSH suprimida durante al menos 6 meses.* Estos pacientes *fueron clasificados como hipertiroidismo recurrente.* La *remisión espontánea se observó en 21 de ellos,* sugiriendo que esta conducta podría ser la correcta en una buena proporción de pacientes con este laboratorio.

Con respecto a la medicación prequirúrgica se evaluaron 228 casos de acuerdo a los siguientes esquemas: metimazol *como único tratamiento* (20 **casos**), metimazol asociado con lugol aplicado entre 5 y 30 días previos a la cirugía (media 10 días) (83 casos), ***β bloqueantes*** (propranolol) como único tratamiento (**96 casos**), propranolol asociado con metimazol (3 casos) y estos asociados con Lugol (**18 casos**). No se *observó diferencias significativas entre las diferentes variantes de tratamientos pre quirúrgico* con la evolución posterior a la cirugía de los pacientes.

Sin embargo sí hubo una directa relación entre los patrones histológicos observados en tiroides de pacientes con enfermedad de Graves con respecto al tratamiento prequirúrgico recibido. De los 228 casos estudiados, 96 pacientes que tenían patrón histológico clásico puro no recibieron tratamiento prequirúrgico o solo fueron tratados con β bloqueantes, 132 casos que fueron tratados por largos periodos (poner el rango en meses o años) con metimazol o lugol mostraron en general un patrón histológico no clásico o combinado con predominio citoarquitectural clásico o no clásico. Como sería de esperar estos

últimos patrones histológicos generalmente variaban de acuerdo al periodo de tiempo de tratamiento recibido con drogas antitiroideas, mientras más prolongado el tratamiento médico más frecuentemente se identificaba el patrón no clásico.

En la evaluación histopatológica general de estos 228 casos se observó patrón clásico en 96 ocasiones donde sólo 31 pacientes tuvieron control post operatorio, 15 (48,4%) de ellos permanecieron eutiroideos, 11 (35,4%) fueron hacia el hipotiroidismo y 5 (16,1%) evolucionaron al hipertiroidismo. Patrón NO clásico: 54 casos (24%) de los que solo 18 pacientes tuvieron seguimiento 9 eutiroideos, 6 hipotiroideos y 3 hipertiroideos Predominantemente clásico: 18 casos (8%) Predominantemente NO clásico: 60 casos (26%).

En los Estados Unidos el 70 % de los endocrinólogos recomienda el tratamiento con drogas anti tiroideas para la enfermedad de Graves ⁽⁴⁸⁾ y las dos más comúnmente utilizadas en los Estados Unidos son metimazol en dosis iniciales entre 10 y 30 mg /día y propiltiouracilo (PTU) lo usan a dosis de 100mg por día. En Europa el tratamiento inicial recomendado habitualmente es el radioyodo, aunque a menudo se utiliza carbimazol. Ambas drogas el Metimazol y el PTU inhiben la organificación del yodo en residuos de tirosina en la molécula de tiro globulina y el acoplamiento del iodo tirosina

*Para algunos autores la cantidad de tejido de tiroides remanente sigue siendo el factor más importante relacionado con la función tiroidea después de la cirugía ⁽²⁹⁾ y podría ser importante en el desarrollo del hipotiroidismo. En contraste, otros ^(54, 66) afirman que no hay ninguna relación entre la cantidad de tejido remanente y la función tiroidea postoperatoria, y por cierto es que a pesar de que tienen la misma cantidad de tejido remanente algunos pacientes sufren recaída al hipertiroidismo, pero otros evolucionan al hipotiroidismo, lo que significa **que algún factor afecta a la cantidad de tejido remanente y a la función de la tiroides después de la tiroidectomía subtotal en pacientes con enfermedad de Graves^(54, 66)***

La extensión del infiltrado linfocitario (tiroiditis linfocitaria) en la tiroides examinada histológicamente en nuestro hospital fue leve en 61 casos (27%) Moderada en 88 casos (38%) Severa en 36 casos (16%) Difusa en 2 casos (1%) No hubo tiroiditis en 41 casos (18%) Si analizamos la histología en función del grado de infiltración linfocitaria vemos que un 14% de nuestros pacientes con tiroiditis moderada resultó en hipotiroidismo, mientras que un 8% de casos con tiroiditis severa a difusa tuvo hipotiroidismo posoperatorio, uno de los casos sin tiroiditis sufrió de hipotiroidismo, asociado a un micro carcinoma papilar

Si analizamos la histología en función de la presencia de centros germinales, 86 (37%) de los 228 casos estudiados mostraron entre 1 y 8 centros germinales por sección histológica. De estos 85 casos (98,8%) tenían tiroiditis moderada o severa a difusa y sólo 1 caso con un centro germinal aislado reveló tiroiditis leve. Hubo 8 casos con presencia de centros germinales que evolucionaron al hipotiroidismo. En un caso con tiroiditis difusa se hallaron 4 centros germinales y la paciente también evolucionó hacia el hipotiroidismo. Ocho casos con presencia de centros germinales sufrieron recidiva al hipertiroidismo. En este estudio el hipotiroidismo pos quirúrgico estuvo relacionado más frecuentemente con glándulas que mostraban tiroiditis moderada a difusa sin ocurrir en pacientes con tiroiditis leve, pero la presencia de centros germinales estuvo relacionada con ambos - hipo e hipertiroidismo pos quirúrgicos por lo que no podemos sugerir a este parámetro como un factor causal de disfunción tiroidea específica

En el estudio publicado por Van Welsum ⁽⁵⁴⁾ 15 (39,4%) de 38 mujeres operadas con tiroidectomía subtotal por enfermedad de Graves desarrollaron hipotiroidismo. En estas 15 pacientes los autoanticuerpos antimicrosomales fueron significativamente más frecuentes que en las otras 23 pacientes eutiroideas y no se encontró diferencia en la prevalencia de autoanticuerpos contra la tiroglobulina. El examen histopatológico del tejido tiroideo mostró significativamente más células plasmáticas y folículos linfoides con centros germinales en pacientes que han desarrollado posteriormente hipotiroidismo en comparación con aquellos que permanecieron eutiroideos, mientras que no hubo ninguna diferencia en cuanto al grado de infiltración (tiroiditis) linfocítica presente ^(54, 51). Semejantemente, Greene ^(54, 72) demostró que los casos con presencia de folículos linfoides con centros germinales en tiroides eran más proclives a evolucionar al hipotiroidismo postoperatorio más que por la presencia del componente tiroidítico en sí, mientras que Hargreaves y Garner ⁽⁷³⁾ encontraron que el hipotiroidismo directamente no se produce en ausencia de centros de germinales..

Con respecto al estudio por patología **molecular tisular** usando la proteína Ki67 como marcador de **proliferación celular** para las células foliculares de las tiroides extirpadas, se investigaron mujeres entre 20 y 39 años de edad que tuvieron control en nuestro hospital **por lo menos durante 6 meses** luego de la tiroidectomía “en quilla”, que no hubieran recibido tratamiento prequirúrgico con fármacos antitiroideos o solamente tratadas con β bloqueantes, y que el estudio anatomopatológico de la pieza operatoria haya sido de patrón histológico clásico con tiroiditis ausente o leve a moderada.

Los resultados de índice de proliferación celular no mostraron diferencias significativas en los grupos de pacientes que post operatoriamente fueron eutiroideas, hipotiroideas o que tuvieron hipertiroidismo recurrente, por lo que el índice de proliferación

celular **en el tejido tiroideo extirpado no sería de utilidad** para pronosticar función tiroidea durante la evolución post operatoria en pacientes con enfermedad de Graves.

Nuestros hallazgos coinciden con el estudio de **Katoh y colaboradores**⁽²⁸⁾ en donde los autores también encuentran un bajo índice de proliferación celular en tiroides de la enfermedad de Graves si se compara con carcinomas tiroideos, aunque dichos investigadores no evaluaron los datos en relación a la función tiroidea posquirúrgica en el hipertiroidismo. Otros estudios futuros serán necesarios para confirmar o no nuestros hallazgos los cuales hasta el día de la fecha son originales en cuanto a esta temática. Está comprobado que existe en general una correlación entre el índice de proliferación celular y grado histológico y **pronóstico** de algunos tumores que incluye mama y melanoma^(10, 16).

En el área funcional de la endocrinología el índice de proliferación celular usando Ki67 aparenta mostrar su utilidad en cuanto a pronosticar la recidiva post operatoria del hiperparatiroidismo terciario cuando existe una alta proliferación celular en el tejido paratiroideo extirpado⁽¹⁾, hallazgo que no pudo ser demostrado en pacientes con recidiva de hipertiroidismo post operatorio por enfermedad de Graves-Basedow en el presente estudio.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune que tiene múltiples factores que la mantienen y que aún no pueden ser determinados. En este trabajo se investigo, sin haber precedentes, el factor de proliferación celular en relación a la función tiroidea post operatoria como principal objetivo de esta tesis, además de otros factores como las tiroiditis autoinmune que potencialmente podría estar asociada a la enfermedad de Graves y que se comportaría como otro factor causal de disfunción tiroidea.

En nuestro hospital el manejo quirúrgico de la enfermedad de Graves-Basedow no difiere con otros centros internacionales y que la tiroidectomía subtotal bilateral “en quilla” garantiza el estado de eutiroidismo posquirúrgico en una proporción significativa de pacientes.

Las ventajas del tratamiento quirúrgico son el rápido estado que el paciente queda eutiroides y el mayor tiempo de evolución antes de ingresar al hipotiroidismo a diferencia del tratamiento con radioyodo.

La cantidad de tejido de tiroides remanente sigue siendo el factor más importante relacionado con la función tiroidea después de la cirugía y podría ser importante en el desarrollo del hipotiroidismo.

La medición de proliferación de células foliculares usando el marcador Ki67 en las biopsias de pacientes tiroidectomizados por enfermedad de Graves-Basedow, no resultó beneficiosa para tal fin como quedó demostrado en este trabajo.

Si bien es cierto que existen desventajas para el tratamiento quirúrgico como son la estética y las eventuales complicaciones del método estas pueden ser fácilmente prevenidas, puede concluirse que la tiroidectomía total y la subtotal son procedimientos seguros con respecto a la tasa de complicaciones postoperatorias, pero la tiroidectomía subtotal bilateral con un remanente de la tiroides adecuado permite curar permanentemente el hipertiroidismo y garantizar el estado de eutiroidismo en una proporción significativa de los pacientes.

Aunque muchos informes han sido publicados sobre estos factores relacionados de la disfunción posoperatoria de la tiroides, los factores definitivos siguen siendo desconocidos.

Capítulo V

BIBLIOGRAFIA

V- **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Abbona GC, Papotti M, Gasparri G, Bussolatti G. "Recurrence in parathyroid hyperplasia owing to secondary hyperparathyroidism is predicted by morphological patterns and proliferative activity values". **EndocrPathol**1996; 7:55-62.
- 2- Adams DD "Pathogenesis of the hyperthyroidism of Graves' disease " **BrMedJ** 1965;1(5441):1015-9
- 3- Adams DD & Purves HD "Abnormal responses in the assay of thyrotropin" **ProcUniv OtagoMedSchool** 1956; 34:11
- 4- Adams DD, Kennedy TH, Stewart RD "Correlation between Long-acting Thyroid Stimulator Protector Level and Thyroid ¹³¹ Uptake in Thyrotoxicosis" **BrMedJ** 1974;2:199-201
- 5- Alsanea O, Clark OH: "Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery". **EndocrinolMetabClinNorthAm** 2000; 29: 321-37.
- 6- Amat M., Gómez JM, Blondo B, Rafecas A, Jaurrieta E. "Factores pronósticos en el resultado funcional del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Graves—Basedow". **MedicinaClínica** 2001, 116: 483-487.
- 7- Bahn RS. "Thyrotropin receptor expression in orbital adipose/connective tissues from patients with thyroid-associated ophthalmopathy". **Thyroid** 2002; 12: 193-19
- 8- von Basedow,CA. "Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle, *Wochenschr. für die ges.*". **Heilkunde** 1840, 13:197
- 9- Bradley III EL, Liechty RO. "Modified subtotal thyroidectomy for Graves' disease: a two institution study". **Surgery** 2003, 94:952-955.
- 10- Brown DC, Gatter KC, "Ki67 protein: The immaculate deception?" **Histopathology** 2002; 40:2-11.
- 11- Brunicardi, F. (2006). **Schwartz: Principios de cirugía**, 8^{va} edición, McGraw-Hill.
- 12- Davies TF "Graves' Disease." *The pathogenesis of Graves' disease*" en Werner and Ingbar's (editors) "**The Thyroid**", seventh edition 1.996; 525-549.

- 13- De Groot U. "Graves' diseases and the manifestations of thyrotoxicosis". En De Groot U, Reed Larsen P, Hennemann G.(eds): **The thyroid and its diseases**. 1996: 371.
- 14- Doniach D: "*Hashimoto's thyroiditis and primary mixedema viewed as separate entities*" **EurJ Clin Invest** 1981; 11:245
- 15- Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. "*Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors*". **Physiol Rev** 1992 ; 72 :667-697
- 16- Erickson LA, Jin L, Wollan PC, Thompson GB, van Heerden J, Lloyd RV. "*Expression of p27^{kip1} and Ki-67 in benign and malignant thyroid tumors*". **Mod Pathol** 1998; 11:169-174
- 17- Famell MB, van Heerden JA, McConahey WM, et al. "*Hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease*". **Am J Surg** 1981; 142:533-535.
- 18- Graves RJ. *Clinical lectures*. **Lond Med Surg J** (Part II) 1835, 7:516-517
- 19- Gough AL, Neil RW. "*Partial thyroidectomy for thyrotoxicosis*". **Br J Surg** 1994; 61:937-939.
- 20- Harada T, Katagiri M, Ito K. "*Hyperthyroidism: Graves' disease and toxic nodular goiter*". En Clark OH, Duh QY (Ss): **Textbook of Endocrine Surgery**. Saunders, 1997:47
- 21- Harada T et al "*Thyroid Function after Thyroidectomy for Thyrotoxicosis*" **World J Surg**. 1985; 9: 374-375,
- 22- Harach, H.R.; Escalante DA, Saravia Day E. "*Thyroid cancer and thyroiditis in relation to iodine prophylaxis in Salta, Argentina*" **Endocr Pathol**. 2002; 13:175-181.
- 23- Harach, HR, Williams ED. "*Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis*" **Clin Endocrinol**. 1995;48:185-186
- 24- Harrison T, "*Hipertiroidismo*" Tiroides en **Tratado de Patología Quirúrgica Sabiston DC** 13º Ed. Edit Interamericana 1986; III: 607-615
- 25- Haynes RC, Murad F. "*Drogas tiroideas y antitiroideas*" En Goodman LS, Gilman A (eds): **Las Bases farmacológicas de la terapéutica**. Editorial Panamericana. México, 1985: 1376-83.

- 26- Jörtsö E., Lennquist S., Lunsdtröm B, “*The influence of remnant size, antithyroid antibodies, thyroid morphology, and lymphocyte infiltration on thyroid function after subtotal resection for hyperthyroidism*” **WorldJSurg** 1987; 11:365-371.
- 27- Kazim M, Goldberg RA, Smith TJ. “*Insights into pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy: evolving rationale for therapy*” **ArchOphthalmol** 2002;120:380-386
- 28- Katoh R, Bray CE, Suzuki K, Komiyama A, et al “*Growth activity in hyperplastic and neoplastic human thyroid determined by an immunohistochemical staining procedure using monoclonal antibody to MIB-1*” **HumPathol** 1995;26:139-146.
- 29- Lepner U, Indrek S, Palmiste V, Kirsimägi Ü “*Surgical treatment of Graves’ disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option*” **Medicina (Kaunas)** 2008; 44 (1)
- 30- Lindholm J, Lauberg P. “*Hyperthyroidism, exophthalmos, and goiter: historical notes on the orbitopathy*”. **Thyroid** 2010; 20:291-300.
- 31- Lind, P.W. Langsteger, m. Molnar, hj. Gallowitsch, p. Mikosch, and i. Gomez, “*Epidemiology of Thyroid Diseases in Iodine Sufficiency*” **Thyroid** 1998; (8) 12: 1179-83
- 32- Lundstrom B, and Norrby K. “*Thyroid morphology and function after subtotal resection for hyperthyroidism*” **BrJSurg.** 1980; 67:357-359
- 33- Mack WP, Stasior GO, Cao HJ, Stasior OG, Smith TJ. “*The effect of cigarette smoke constituents on the expression of HLA-DR in orbital fibroblasts derived from patients with Graves ophthalmopathy*”. **OphthalPlastReconstSurg** 1999; 15: 260-271.
- 34- McKenzie J. “*Delayed thyroid response to serum from thyrotoxic patients*” **Endocrinology** 1958; 62-865
- 35- Major, P. W., and Munro, D. S. (1962). **ClinScd**, 23, 463.
- 36- Morón C, Córdoba B, Katz R, Nordera JV, Pérez Somigliana MC, Virgili ES. “*Erradicación de la endemia bociocretínica en el Valle de Lerma - Provincia de Salta*”. **Monografía Medica del Instituto de Endocrinología y Metabolismo de Salta**, 1983.
- 37- Mizokami T, Wu Li A, Wall J “*Stress and Thyroid Autoimmunity*” **Thyroid** 2004; 14 :1047-1055

- 38- Nagayama Y. "Graves' animal models of Graves' hyperthyroidism". **Thyroid** 2007; 17:981-988.
- 39- Oñativia A, Escalante DA, Morón C, Nordera JV, Pérez Somigliana MC. "Epidemiología de la endemia bocio-cretínica en la provincia de Salta". Serie "Monografías Médicas" N° 3, Instituto de Endocrinología y Nutrición de Salta, 1975.
- 40- Parry CH. Collections from the unpublished medical writings of the late Caleb Hillier Parry. London, **Underwoods** 1825, 2:111
- 41- Pastan I, Roth J, Macchia V. "Binding of hormone to tissue: the first step in polypeptide hormone hormone action". **Proc Natl Acad Sci USA** 1966; 56:1802-1809.
- 42- Pearce, EN "Diagnosis and management of thyrotoxicosis" **BMJ** 2006; 332:1369-1373.
- 43- Perez Moreiras JV, Prada Sanchez MC, Coloma Bockos J, Prats J, Adenis JP, Rodriguez Alvarez F, Perez Becerra E. "Oftalmopatía distiroidea". In: Perez Moreiras JV, Prada Sanchez MC. **Patología Orbitaria**. Barcelona: Edika Med 2002; II
- 44- Perros P, Wiersinga WM. "The Amsterdam declaration on Graves' orbitopathy". **Thyroid** 2010; 20:245-246.
- 45- Rapoport B, McLachlan SM. "The thyrotropin receptor in Graves' disease". **Thyroid** 2007; 17:911-922.
- 46- Rees Smith B, Sanders J, Furmaniak J. "TSH receptor antibodies". **Thyroid** 2007; 17:923-938.
- 47- Sawin CT. "Theories of causation of Graves' disease. A historical perspective". **EndocrinolMetabClinNorthAm**. 1998; 27: 63-72.
- 48- Schüssler CM, Bruns CM, Chen H. "The Surgical Management of Graves' Disease" **JSurgResearch** 2006; Abr, Vol 20 N°10: 1-8
- 49- Stalberg, P.; Svensson, A.; Hessman, Ola; Akerstrom, G.; Hellman, P. "Surgical Treatment of Graves' Disease: Evidence-Based Approach" **WorldJSurg** 2008; 32:1269-1277.
- 50- Sugino K, Ito K., Fukunary N. "Surgical treatment of Graves' disease in Children" **Thyroid** 2004, Jun ; 14 (6) 447-452

- 51- Sugino K, Ito K., Nagahama, M.; “Surgical Management of Graves` Disease -10 Years prospective trial at a single institution” **EndocrineJournal** 2008, 55(1), 161-167
- 52- Tjang H, Lahooti H, McCorquodale T, Parmar KR, Wall JR. “Eye and eyelid abnormalities are common in patients with Hashimoto’s thyroiditis”. **Thyroid** 2010, 20:287-290.
- 53- Vademecum del COMRA 2.003
- 54- Van Welsum, MT, Feltkamp EW, De Vries MJ, Doctor R, Van Zijl J, Hennemann G; “Hypothyroidism after Thyroidectomy for Graves’s Disease: A Search for an Explanation” **BMJ** 1974; 4:755-756.
- 55- von Basedow CA. “Exophtalmos durch Hypertrophic des Zellgewebes in der Auhenhöhle”. **Wochenschr Heilk** 1840, 6:197-220
- 56- von Rehn L. Uber die extirpation des Kropfs bei Morbus Basedowii. **Klin Wochenschr** 1884, 21:163-192
- 57- Wang SH, Baker JR. “The role of apoptosis in thyroid autoimmunity”. **Thyroid** 2007; 17:975-979.
- 58- Wartofsky L. “Diseases of the thyroid”. En Braunwald E, Isselbacher KJ, V JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds): **Harrison’s principles of internal medicine**. Ed. McGraw-Hill. EEUU, 1994:1930.
- 59- Wiersinga WM, Bartalena L. “Epidemiology and Prevention of Graves’ ophthalmopathy”. **Thyroid** 2002; 12: 855-860.
- 60- Weber KJ, Solorzano CC, Lee JK, Gaffud MJ, Prinze RA. “Thyroidectomy remains an effective treatment options for Graves’ disease” **AmJSurg** 2006 (3) 191:400-5
- 61- Williams ED, Doniach I “The post-mortem incidence of focal thyroiditis” **JPathBacteriol** 1962; 83:255-264
- 62- De Lange F “The disorders induced by iodine deficiency”. **Thyroid**. 1994; (1)4:107-128.
- 63- Stalberg P, Svensson A, Hessman O “Surgical Treatment of Graves’ Disease: Evidence-Based Approach” **WorldJSurg** 2008;32:1269–1277

- 64- Maier WP, Derrick BM, Marks AD, Channick BJ, AuFC, Caswell HT “*Long-term follow-up of patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy*” **AmJSurg** 1984; 147:266-268.
- 65- Sugino K, Mimura T, Ozaki O, Yoshio K, Iwasaki H, Wada N, Matsumoto A, Ito “*Early recurrence of hyperthyroidism in patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy*” **WorldJSurg** 1995;19:648-652.
- 66- Ozaki O, Ito A, Mimura T, Sugino K “*Factors affecting thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' disease: Case control study by remnant-weight matched-pair analysis*” **Thyroid** 1997; 7:555-559.
- 67- Quan-Yang D. “*Thyroidectomy for the Treatment of Graves' Disease*” **Thyroid**. 1999, (3) 9:259-261
- 68- Boelaert K, “*Treatment of Graves' Disease with Antithyroid Drugs:Current Perspectives*” **Thyroid** 2010, (9) 20: 943- 945
- 69- Cooper D. “*Hyperthyroidism. Seminar*” **The Lancet** 2003; 362: 459–68
- 70- Chou F , Wang P, Huang S “*Results of Subtotal Thyroidectomy for Graves' Disease*” **Thyroid** 1999; (9) 3: 253-258
- 71- Wartofsky L, Glinoe D Solomon B, Nagataki S, “*Differences and Similarities in the Diagnosis and Treatment of Graves' Disease in Europe, Japan, and The United States*” **Thyroid**1991; (1) 2: 129 -136
- 72- Greene, R., *Journal of Endocrinology*, 1950, 7, 1.8

- 73- Hargreaves, A. W., and Garner, A., *British Journal of Surgery*, 1968, 55,543
- 74- Kjellman Werga P, Zedenius J, Tallstedt L, Träisk F, Lundell G, Wallin G, "Surgical Treatment of Hyperthyroidism: A Ten-Year Experience" ***Thyroid*** 2001; 11, 2: 187 – 193
- 75- Lal G, Ituarte P, Kebebew E, Siperstein A, Quan-Yang Duh, and Clark O."Should "Total Thyroidectomy Become the Preferred Procedure for Surgical Management of Graves' Disease?" ***Thyroid***, 2005 15, 6:569 – 575
- 76- Young RJ, Beck J, Michie W "The predictive value of histometry of thyroid tissue in anticipating hypothyroidism after subtotal thyroidectomy for primary thyrotoxicosis" ***JClinPathol*** 1975;28:94-98