

Espectro clinicopatológico de las tiroiditis*

Dr. Italo Marsiglia G**

RESUMEN

El espectro clinicopatológico de las tiroiditis abarca, desde la rara tiroiditis aguda o supurativa hasta la más rara tiroiditis de Riedel. Las tiroiditis subaguda y silente (y su variante postpartum) también son enfermedades no comunes, mientras que la tiroiditis crónica autoinmune o enfermedad de Hashimoto resulta la tiroiditis y la enfermedad autoinmune órgano específica más frecuente, responsable de la mayor parte de los casos de hipotiroidismo. Efectivamente, en las áreas geográficas no deficientes en yodo, la mayor parte de los desórdenes tiroideos se deben a enfermedad autoinmune.

La autoinmunidad como fenómeno primario juega un papel trascendente en la etiopatogenia de la tiroiditis crónica autoinmune, la tiroiditis silente-postpartum y la tiroiditis de Riedel y, sólo un rol secundario en la tiroiditis subaguda. Posiblemente, las infecciones virales causan la tiroiditis subaguda, mientras que los gérmenes piógenos y hongos son responsables de la tiroiditis supurativa.

Las tiroiditis autoinmunes y la tiroiditis subaguda se acompañan comúnmente de disfunción tiroidea. Se conoce como “tiroiditis destructiva” al proceso inflamatorio tiroideo acompañado de destrucción y tirotoxicosis transitoria. En estos casos, la disfunción tiroidea adopta usualmente el patrón de “tiroiditis bifásica”, en la que secuencialmente, la tirotoxicosis pasajera va seguida de hipotiroidismo transitorio y recuperación. Desórdenes con diferente etiopatogenia, como la tiroiditis subaguda, la tiroiditis silente y la enfermedad de Hashimoto, son

responsables de los fenómenos fisiopatológicos similares que dan origen a la tiroiditis bifásica.

El dolor en la tiroides adquiere relevancia en la tiroiditis subaguda y en la tiroiditis supurativa y, sólo raramente, está presente en la tiroiditis silente o en la exacerbación aguda de la enfermedad de Hashimoto.

En la mayor parte de los casos, es posible establecer el diagnóstico de la tiroiditis mediante la historia clínica, las pruebas de función tiroidea y los estudios isotópicos y ecosonográficos. La biopsia tiroidea por aspiración con aguja fina permite resolver los casos dudosos.

Esta revisión del “Espectro clínico-patológico de las tiroiditis”, resulta una síntesis de la información bibliográfica y la experiencia lograda con las tiroiditis a través de un enfoque clínico integral.

SUMMARY

Clinical-pathological spectrum of thyroiditis comprises from the rare acute or suppurative thyroiditis as far as the rarest Riedel's thyroiditis. Also, subacute and silent thyroiditis (and its postpartum variant) are non common diseases, while autoimmune chronic thyroiditis or Hashimoto's disease results the most frequent thyroiditis and organ-specific autoimmune disorder, that is responsible for most part of hypothyroidism cases. Effectively, in iodine-replete geographic areas, most persons with thyroid disorders have autoimmune disease.

Autoimmunity as primary phenomenon plays a transcendent role in etiopathogeny of chronic autoimmune thyroiditis, silent-postpartum thyroiditis and Riedel's thyroiditis and only a secondary role in subacute thyroiditis. Probably, viral infections cause subacute thyroiditis, while pyogenic germs and fungus are responsible for suppurative thyroiditis.

Commonly, autoimmune and subacute thyroiditis are associated with thyroid dysfunction. It is known as “de-

* Conferencia: “Tiroiditis”. Actualización Terapéutica en Medicina Interna 2006.

XIII Reunión Anual American College of Physicians. Hotel Caracas Hilton, Caracas, Venezuela, 8 de junio de 2006.

** Profesor Titular UCV, Ex Jefe de la Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica “C”, Escuela de Medicina Luis Razetti y del Servicio de Medicina III del Hospital Universitario de Caracas. MTSVMI, FACP-ASIM.

structive thyroiditis”, the thyroidal inflammatory process that is joined to destruction and transient thyrotoxicosis. Usually, thyroid dysfunction in these cases adopt “biphasic thyroiditis” pattern, in which sequentially, transient thyrotoxicosis is followed by transient hypothyroidism and recovery. Disorders with different etiopathogeny as subacute thyroiditis, silent thyroiditis and Hashimoto’s thyroiditis are responsible of similarly physiopathologic phenomena that originated biphasic thyroiditis.

Pain in the thyroidal gland is relevant in subacute and suppurative thyroiditis and, rarely is present in silent thyroiditis or in acute exacerbation of Hashimoto’s thyroiditis.

In most of the cases, it is possible to establish the diagnosis of thyroiditis through clinical history, thyroidal function tests, isotopic studies and ecosonography. Thyroid fine needle biopsy resolves doubtful cases.

This review about “Clinical-pathological spectrum of thyroiditis”, results from the synthesis of bibliographic information and the experience obtained with thyroiditis through and integral clinic focus.

INTRODUCCIÓN

En las áreas geográficas no deficientes en yodo, los desórdenes autoinmunes son los más importantes protagonistas de la enfermedad tiroidea (1).

Las enfermedades inflamatorias de la tiroides o “tiroiditis”, son procesos muy frecuentes que incluyen, desde la rara tiroiditis aguda bacteriana, hasta en el otro extremo del espectro, la aún más rara tiroiditis de Riedel (2). Sheu y Schmid (3), estiman que las tiroiditis comprenden el 20 % de las enfermedades tiroideas.

La mayor parte de las tiroiditis tienen origen autoinmune como es el caso de la tiroiditis crónica autoinmune, la tiroiditis silente y su variante postpartum, y la tiroiditis crónica de Riedel. Y aunque se piensa que la tiroiditis subaguda es un proceso viral, en ocasiones aparecen como fenómeno secundario al proceso inflamatorio, anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anticuerpos anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-Tg) o anticuerpos para el receptor de TSH (*thyroid-stimulating hormone*) (2). La tiroiditis aguda supurativa y la tiroiditis por radiación son inusuales y, no guardan relación directa con la autoinmunidad (3).

La enfermedad tiroidea autoinmune se origina en la compleja interacción de factores genéticos y ambientales que llevan a la insuficiencia de uno o más mecanismos responsables del control de las

células tiroideas reactivas B y T. Probablemente, la enfermedad autoinmune ocurre al escapar a la tolerancia o a la ignorancia los linfocitos autorreactivos. Los mecanismos de la inmunidad humoral y mediada por células contribuyen a la injuria tisular del hipotiroidismo autoinmune y, los anticuerpos para el receptor de TSH son responsables del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves. En el desarrollo de la autoinmunidad las células tiroideas interaccionan con el sistema inmune en un proceso de múltiples pasos y muchas de estas interacciones parecen exacerbar la enfermedad (4).

La tiroiditis crónica autoinmune o enfermedad de Hashimoto es la forma de tiroiditis más común, manifestándose inicialmente por bocio, más frecuentemente asociado a eutiroidismo, que una prolongada evolución lleva hasta la atrofia glandular final y el hipotiroidismo permanente. La elevada frecuencia de la tiroiditis crónica autoinmune hace de ella la causa más común de hipotiroidismo y, por ende, de la prescripción de L-tiroxina.

Aunque menos frecuentes que la tiroiditis crónica autoinmune, los síndromes de tiroiditis subaguda son vistos ocasionalmente (2).

En las pasadas décadas, el término “tiroiditis subaguda” se había aplicado a dos diferentes procesos inflamatorios de la glándula tiroides cuya evolución se prolonga durante varias semanas o meses; uno, la tiroiditis granulomatosa de de Quervain y el otro, la forma de tiroiditis no dolorosa que también fue llamada tiroiditis linfocítica subaguda (5). El uso del término, por una parte, permite excluir a la variedad de tiroiditis aguda bacteriana o micótica y, por otra parte, hoy se reserva para la tiroiditis viral o tiroiditis granulomatosa de de Quervain, denominándose a la variedad linfocítica como tiroiditis silente o tiroiditis postpartum, cuando este idéntico proceso autoinmune ocurre después del parto (6). Ocasionalmente, se observa la tiroiditis inducida por medicamentos (amiodarona, litio, interferon-alfa o interleuquina-2), cuyo cuadro clínico semeja a la tiroiditis subaguda o a la tiroiditis silente (6).

Aunque la tiroiditis subaguda (TSA) granulomatosa y la tiroiditis indolora o silente, son entidades morbosas con diferentes etiopatogenia, comparten manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio y, también, algunos mecanismos fisiopatológicos en la designada como “tiroiditis destructiva”, proceso inflamatorio tiroideo responsable de tirotoxicosis transitoria o, como

“tiroiditis bifásica”, sucesión secuencial de tirotoxicosis e hipotiroidismo transitorios (2,7-9).

En el espectro de las enfermedades inflamatorias de la tiroides, el dolor llega a ser un elemento clínico distintivo de la TSA, ya que en general, su presencia en las restantes tiroiditis es poco común, si exceptuamos los raros casos de exacerbación aguda de la enfermedad de Hashimoto que pueden ser dolorosos y las infrecuentes ocasiones en que el dolor acompaña a la tiroiditis “silente” (2).

El acercamiento racional a los pacientes con tiroiditis, por medio de la historia clínica, examen físico, evaluación de laboratorio, imagen ecasonográfica y por radionucléidos y biopsia por aspiración con aguja fina, hacen posible el diagnóstico correcto en prácticamente la totalidad de los casos.

En este trabajo se revisan fundamentalmente la etiopatogenia, las características clinicopatológicas y el manejo de las tiroiditis.

Características clinicopatológicas de las tiroiditis

La clasificación de las tiroiditis (Cuadro 1) se basa fundamentalmente en sus características evolutivas que condicionan un curso agudo, subagudo o crónico (10). En relación con la etiopatogenia de las tiroiditis (Cuadro 2) prevalecen fenómenos de autoinmunidad primaria o secundaria o de naturaleza infecciosa.

Cuadro 1

Clasificación de las tiroiditis

-
1. Tiroiditis aguda
 2. Tiroiditis subaguda
 3. Tiroiditis silente - Tiroiditis postpartum
 4. Tiroiditis crónica autoinmune
 5. Tiroiditis de Riedel
-

1. Tiroiditis aguda o supurativa

El término tiroiditis aguda, infecciosa o supurativa, define la situación clinicopatológica más usual, mas no de manera absoluta, al considerar que

Cuadro 2

Etiopatogenia de las tiroiditis

-
1. Infección o infestación
Tiroiditis aguda
 2. Enfermedad autoinmune
Tiroiditis silente - Tiroiditis postpartum
Tiroiditis crónica autoinmune
Tiroiditis de Riedel
 3. Autoinmunidad secundaria
Tiroiditis subaguda
 4. Enfermedad viral
Tiroiditis subaguda
-

la enfermedad puede adoptar un curso crónico, o no llegar a la supuración, o tener como causa a micobacterias, hongos o helmintos, o como ocurre en la tiroiditis micótica, ser indolente.

Las infecciones bacterianas de la tiroides son raras y, mucho más raras, las debidas a hongos o parásitos, ya que parece existir una resistencia natural de la tiroides a las infecciones, relacionada con su rica suplencia arterial y linfática, alta concentración en yodo con efecto bacteriostático y presencia de fascias que establecen una barrera o separación con las restantes estructuras de cabeza y cuello (11). En 1983, Berger y col. (12), revisaron 224 casos reportados en la literatura en un lapso de 80 años.

La enfermedad tiroidea pre-existente constituye el más importante factor de predisposición a la infección tiroidea, presente en las 2/3 partes de las hembras y en la 1/2 de los varones con infección tiroidea, bien, como bocio simple o nodular, o bien, como tiroiditis, adenoma o carcinoma. Además, la infección de la tiroides con agentes patógenos oportunistas es una posibilidad en la inmunodeficiencia adquirida (11).

La infección de la tiroides se origina en focos infecciosos contiguos o cercanos, o por cirugía o infección de quistes de origen embrionario (fístulas del seno piriforme, quistes de la tercera y cuarta bolsa branquial), o por amigdalitis, faringitis, infecciones odontológicas, mastoiditis, sinusitis, procesos esofágicos o traqueales. En los niños, la tiroiditis aguda supurada guarda relación en 90 % de los casos con fístula del seno piriforme izquierdo, que lleva a la tiroides gérmenes aerobios y anaerobios procedentes de las vías aéreas superiores (11,12). Gan y Lam (13) describieron los hallazgos de la

ecosonografía y tomografía axial computada del cuello, que permiten demostrar la inflamación intra o peritiroidea y, en algunos casos, la fístula del seno piriforme. En los niños, la inflamación recurrente del lado izquierdo del cuello debe hacer pensar en esta posibilidad diagnóstica (13).

La infección originada en focos infecciosos distantes que alcanza la tiroides por vía hematógena, ocurre en las sepsis con punto de partida en la piel o en los sistemas respiratorio, gastrointestinal o genitourinario. Esta modalidad de infección, la más frecuente en adultos, generalmente se asocia con otras enfermedades subyacentes que afectan la respuesta inmune (11-14).

La infección aguda de la tiroides y la consecuente tiroiditis aguda bacteriana, generalmente es producida por gérmenes piógenos, como *Staphylococcus* o *Streptococcus* o por gramnegativos (11,12,14,15). Los organismos responsables más frecuentes son: *Streptococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Pneumococcus* y bacilo coliforme. Otros gérmenes incluyen: *Salmonella*, *Mycobacterium* (*M. tuberculosis* 16 o *Micobacterias atípicas*), *Treponema* (*T. pallidum*), *Actynomices* y varios hongos (17) y parásitos. La infección bacteriana de la tiroides puede comprometer toda la glándula, encontrándose en el estudio histopatológico, infiltrado inflamatorio a predominio de polinucleares y linfocitos, acompañado de necrosis y frecuente abscedación, que puede drenarse en la piel del cuello o en el mediastino, tráquea o esófago. En algún caso, la infección se acompaña de tromboflebitis de la vena yugular interna, con el consiguiente riesgo de septicemia. La curación puede acompañarse de fibrosis prominente.

La tiroiditis supurada suele presentarse con fiebre elevada, manifestaciones de inflamación tiroidea y en las partes blandas circundantes, con dolor exquisito irradiado a la mandíbula y al oído del lado afectado. Las pruebas tiroideas y la captación tiroidea de I¹³¹ suelen ser normales, aunque el cintilograma tiroideo puede identificar como “nódulo frío” el sitio del absceso. Luego de la curación del proceso infeccioso, es poco frecuente el hipotiroidismo permanente (11,14).

La infección crónica de la tiroides es rara y con mayor frecuencia se debe a *Salmonella typhi*, *M. tuberculosis*, *sífilis* o *echinococcosis*.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* o *Micobacterias atípicas* (*M. avium-intracellulare*),

tiene un curso más lento, y es una rara posibilidad de tiroiditis bacteriana en pacientes con SIDA e infecciones diseminadas. Aún en países con elevada prevalencia de tuberculosis, la tiroiditis de ese origen es muy rara. Bulbuloglu y col. (16), revisaron 78 casos de mujeres entre 40 y 44 años, presentándose con cuadro clínico variable, como nódulo solitario o como tirotoxicosis. La biopsia por aspiración con aguja fina usualmente permite el diagnóstico de tiroiditis tuberculosa. El control de la enfermedad se logra con las drogas anti tuberculosas, quedando pocas veces justificado el tratamiento quirúrgico.

Hoy resulta excepcional la infección de la tiroides por sífilis terciaria, cuyos “gomos” se manifiestan como nódulos tiroideos indoloros de lento crecimiento.

La infección micótica es rara, debiendo señalarse la resultante de aspergilosis diseminada, en pacientes inmuno-comprometidos por leucemia, linfoma o terapia con glucocorticoides, o por las formas diseminadas de micosis endémicas (*Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*), o de la candidiasis o la criptococosis que raramente afectan la tiroides. En Brasil, Goldani y col. (17), revisaron la literatura sobre tiroiditis micótica, encontrando que el *Aspergillum* resulta el hongo más frecuentemente incriminado, en particular en pacientes inmuno-deficientes. La tiroiditis micótica también puede encontrarse en la autopsia como parte de infección diseminada, en pacientes que no presentaron manifestaciones clínicas o de laboratorio de disfunción tiroidea. En algunos casos ocurre tiroiditis bifásica y, por tratarse de infecciones diseminadas, la mortalidad es elevada (17). La infección por *Pneumocystis carinii* también es muy frecuente en pacientes inmuno-comprometidos por cáncer, terapia inmuno-supresora o infección por HIV. En 20 % de los casos de la forma diseminada, se demuestra en la autopsia invasión de la tiroides, aunque la manifestación clínica de esta localización es poco común.

La infestación de la tiroides en la equinococosis (*Echinococcus granulosus*) se manifiesta por quistes hidatídicos de la glándula. En la estrongiloidosis, la autoinfección por *Strongyloides stercoralis* especialmente en el paciente con compromiso inmunológico, da origen al síndrome de hiperinfección y a las formas diseminadas que pueden afectar la tiroides. La cisticercosis, producida en el humano por la ingestión de carne de cerdo contaminada con cisticercos de *Taenia solium*, en

algún caso ha afectado la tiroides.

Aunque la infección viral de la tiroides, especialmente por Enterovirus, parece responsable de la tiroiditis subaguda, la presencia del agente viral en la tiroides sólo se ha confirmado en casos aislados (2).

Recientemente se ha investigado la posible inducción de la autoinmunidad en infecciones por retrovirus, endógenos o exógenos.

La mayor parte de los casos de infección temprana por HIV, en pacientes con peso estable, presentan función tiroidea normal, pero aún en la etapa temprana y asintomática de la enfermedad, se han descrito anomalías discretas en las pruebas de función tiroidea, incluyendo, T3 inadecuadamente normal, reducción de la T3 reversa e incremento de la TBG (*thyroxine-binding globulin*) (11,14). En la enfermedad más avanzada, la tiroides puede afectarse por infecciones oportunistas, linfoma o sarcoma de Kaposi y también por medicamentos. La disfunción tiroidea resultante debe tratarse de la manera habitual, sin embargo, habrá que mantener un alto índice de sospecha de la enfermedad y tener precaución al interpretar las pruebas de función tiroidea, para descartar el síndrome del eutiroidismo enfermo que puede acompañar a la forma sistémica de esta infección (11,14).

El tratamiento de la tiroiditis aguda supurativa se centra en la elección del antibiótico apropiado, que debe proveer cobertura para los gérmenes grampositivos. La abscesión se trata con el drenaje quirúrgico, requiriéndose en ocasiones la lobectomía subtotal.

2. Tiroiditis subaguda o tiroiditis granulomatosa de de Quervain

Mygind, en 1895 (18), informó los primeros casos de esta enfermedad que denominó tiroiditis aguda simple y, posteriormente, De Quervain (19), describió las características clinicopatológicas del proceso que hoy lleva su nombre.

La tiroiditis subaguda (TSA) es una inflamación peculiar y autolimitada de la glándula tiroides, que ocurre probablemente en respuesta a algunos virus (2,5,7,21-32), caracterizada clínicamente por bocio doloroso y sensible, manifestaciones sistémicas, en especial fiebre y alteración funcional tiroidea y, desde el punto de vista patológico, por reacción inflamatoria de aspecto granulomatoso

específica de la enfermedad.

La TSA afecta con mayor frecuencia a mujeres entre los 20 y los 60 años. En la mayor parte de los casos informados en la literatura, el diagnóstico se ha sustentado en sus características clínicas, careciendo muchos de ellos de confirmación anatomopatológica. No obstante, con el advenimiento y difusión de un método relativamente sencillo como es la biopsia por aspiración con aguja fina, hoy es posible contar con la información citológica adecuada para el diagnóstico (2,7,27-29,30-32).

La etiopatogenia de la TSA (2,7,27-29,30-36) está muy vinculada a los virus, especialmente a los Enterovirus, que en muchos casos parecen responsables del proceso, si bien, los anticuerpos virales resultan negativos en un buen porcentaje de casos y, en unos pocos, se han involucrado a agentes infecciosos no virales y a otras enfermedades no infecciosas.

Un 72 % de los casos de TSA, independientemente de su origen étnico, resultan positivos para el antígeno de histocompatibilidad HLA-B35, que parece conferir mayor susceptibilidad genética de la tiroides a estas infecciones virales y donde, presumiblemente, la molécula HLA-B35 incrementa la respuesta inmune al agente infeccioso permitiendo la expresión de la TSA (2,7,27-29,31-34).

En la minoría de los casos de TSA, la autoinmunidad, como respuesta secundaria y transitoria al antígeno tiroideo liberado por la destrucción del tirocito y descamación de su membrana, se evidencia con la aparición de anticuerpos antitiroideos, anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobulina, o de anticuerpos para el receptor de TSH capaces de producir disfunción tiroidea, hipertiroidismo o hipotiroidismo (2,7,27-29,31,32).

En mi interpretación personal sobre la patogenia de la TSA, la respuesta inflamatoria de la glándula tiroides no parece directamente relacionada con la presencia del virus en la glándula, ya que sólo en casos aislados de TSA se ha identificado algún virus en la tiroides y, no se demuestran dentro de la glándula tiroides cuerpos de inclusión viral, RNA o DNA viral. Por eso, parece posible que el agente etiológico de la TSA dispare a distancia el proceso inflamatorio tiroideo y la respuesta sistémica, tal como pudiera ocurrir por la intervención de citoquinas y otros mediadores humorales y celulares de la inflamación (2,7,32).

En un estudio prospectivo clínico-epidemiológico de la tiroiditis subaguda (7,32), realizado en Caracas, Venezuela, durante 44 años (1961-2004) en 11 648 casos de la consulta de un médico internista se encontraron 30 casos de TSA. Se concluyó que la TSA no es común en nuestro medio, como lo demuestran, la prevalencia 0,26 %, la incidencia 0,68 casos por año y la frecuencia relativa 2,9 % de los casos de enfermedad tiroidea.

Al sexo femenino correspondieron 60 % de los casos. La edad promedio fue $44,80 \pm 11,89$ años, rango 21 a 78 años y clase modal la 5ª década. En 2/3 de los casos el comienzo fue agudo, presentando como síntomas frecuentes: fiebre, astenia y nerviosismo. El dolor en el cuello o referido a la faringe fue informado en 87 % de los casos. La tiroides, aumentada de volumen moderada y bilateralmente, resultó dolorosa y firme a la palpación, exhibiendo patrón nodular 93 % de los casos. Patrón migratorio y recurrencias tempranas, conjunta o aisladamente, se observaron en la mitad de los casos. En nuestra experiencia, el hallazgo de “nódulos migratorios” obliga a considerar el diagnóstico de TSA. Las formas atípicas, enfermedad indolora o de un solo lóbulo, afectaron 27 % de los casos. El carácter sistémico de la TSA fue sugerido por los hallazgos transitorios de hepatomegalia, adenopatías y alteraciones en las pruebas hepáticas, proteínas séricas y hematología.

La tirotoxicosis transitoria, observada en 78 % de los casos entre la 1ª y 6ª semana del proceso inflamatorio, tuvo en la TSH sérica su índice hormonal más sensible, que permite estimar en 86 % la frecuencia real de la tirotoxicosis clínica y subclínica por TSA. La elevación de T3 y T4, la supresión de TSH, el descenso de la captación tiroidea de I^{-131} y las manifestaciones clínicas de tirotoxicosis, alcanzaron máxima intensidad y frecuencia a las 3 semanas del inicio de la TSA. La captación tiroidea de I^{-131} estuvo deprimida en 83 % de los casos, especialmente en asociación con tirotoxicosis y enfermedad tiroidea bilateral.

El análisis de regresión lineal múltiple y simple demostró relación inversa entre: extensión del proceso inflamatorio y captación tiroidea de yodo radioactivo, tiempo de evolución de la TSA y T3 total (T3T) y, en la fase aguda, captación tiroidea de I^{-131} y T3T. Los hallazgos estadísticos y la fisiopatología de la TSA pueden tener la siguiente correlación: 1. La supresión de la captación tiroidea de I^{-131} depende, tanto del daño al tejido tiroideo

(mayor supresión de la captación a mayor extensión del proceso inflamatorio), como de la elevación de T3T (que al inhibir la secreción de TSH, suprime la captación tiroidea de I^{-131}) y 2. La elevación de la T3T sérica ocurre en la fase aguda de la TSA (relación inversa entre tiempo de evolución de la TSA y T3T).

En la fase aguda, el cintilograma no mostró imagen tiroidea en 73 % de los casos, el ecosonograma reveló aumento moderado del volumen de la glándula y patrón heterogéneo con hipoecogenicidad difusa o focal y los anticuerpos anti-TPO fueron negativos en 91 % de los casos.

En la fase intermedia de la TSA, se comprobó hipotiroidismo en 30% de los casos. El hipotiroidismo transitorio (27 %), clínico o subclínico, revistió el patrón de “tiroiditis bifásica” al ocurrir después de tirotoxicosis pasajera, 1 1/2 a 6 1/2 meses después de iniciada la TSA con duración de 1/2 a 6 meses y promedio $2 \pm 1,73$ meses. La respuesta a la prednisona fue excelente con remisión de la tirotoxicosis transcurrida la primera semana. La recuperación total se logró en 97 % de los casos, quedando uno con hipotiroidismo permanente. Una recurrencia tardía ocurrió 16 años después del primer episodio de TSA. La duración de la enfermedad fue $3,36 \pm 2,00$ meses con rango de 1 a 15 meses. El promedio de observación por caso fue 4,8 años (7.32).

3. Tiroiditis silente o indolora y tiroiditis postpartum

La tiroiditis silente o indolora había recibido diferentes denominaciones como: tirotoxicosis con tiroiditis indolora, hipertiroiditis, tiroiditis linfocítica con hipertiroidismo de resolución espontánea, tiroiditis linfocítica con hipertiroidismo transitorio, tiroiditis subaguda oculta (35), o tiroiditis linfocítica subaguda.

Aunque se han descrito pequeñas epidemias de carácter estacional y en el personal encargado de la atención de pacientes con tiroiditis silente, los exámenes de serología viral han resultado negativos.

Por otra parte, las evidencias aportadas por los estudios histopatológicos e inmunológicos, hoy permiten considerar a la tiroiditis silente y a la tiroiditis postpartum como enfermedades autoinmunes idénticas, que de forma similar a la tiroiditis subaguda viral, presentan un patrón bifásico de disfunción tiroidea, con tirotoxicosis transitoria

seguida de hipotiroidismo pasajero (27,35).

Aunque la infiltración linfocítica focal o difusa y la fibrosis pueden ser menos prominentes en la tiroiditis silente, su patrón histopatológico es similar al de la tiroiditis crónica autoinmune, siendo ésta, la razón fundamental para considerarla como enfermedad autoinmune. Superada la etapa aguda de la enfermedad, los hallazgos histopatológicos mejoran espontáneamente, encontrándose en ese momento folículos tiroideos bien preservados con ligera infiltración linfocítica focal (27,35-37).

A más de exhibir un patrón histopatológico común, otras características permiten considerar a la tiroiditis silente como variante precoz e inusual de la tiroiditis crónica autoinmune (TCAI), con un factor desencadenante desconocido que inicia o exagera el proceso destructivo en la tiroiditis autoinmune ligera o asintomática (27,35).

Y entre las características, las siguientes son dignas de consideración: 1. El seguimiento prolongado de la tiroiditis silente, demuestra en más de la mitad de los casos, la persistencia o el desarrollo de hipotiroidismo, bocio o positividad para los anticuerpos antitiroideos; 2. En la tiroiditis silente es frecuente la historia personal o familiar de enfermedad tiroidea autoinmune; 3. Es común la asociación del haplotipo HLA-DR3 con la tiroiditis silente, de los haplotipos DR3 y DR5 con la tiroiditis postpartum, y de los haplotipos DR3, DR5 y DR8 con la TCAI; y 4. El fenotipo de las células T intratiroideas es similar en ambas tiroiditis, silente y crónica autoinmune (27).

En pocos casos se identifica un evento desencadenante de la tiroiditis silente, como ingesta excesiva de yodo, liderada por la amiodarona, o de litio, o por la administración de interleukina-2 o interferón-alfa (27). El tratamiento de la hepatitis C con interferón-alfa puede originar enfermedad tiroidea autoinmune, expresada como tiroiditis silente, enfermedad de Graves o desarrollo secuencial de tiroiditis silente y enfermedad de Graves (38-40).

Ocasionalmente, en la TCAI asociada con artritis reumatoide o con síndrome de Cushing, el descenso de corticoesteroides que acompaña a su omisión terapéutica o a la adrenalectomía fue seguido de tiroiditis silente, posiblemente, por un mecanismo "de rebote" inmunológico (35).

También, la rinitis alérgica estacional o el masaje vigoroso del cuello pueden ser factores precipitantes

de las recurrencias de la enfermedad (35).

La tiroiditis postpartum se presenta en los 6 meses que siguen al parto, lapso en el cual también ocurren otras formas de disfunción tiroidea autoinmune, como enfermedad de Graves, hipotiroidismo transitorio sin tirotoxicosis destructiva o hipotiroidismo persistente, que en su conjunto conforman el síndrome tiroideo autoinmune postpartum (35).

El 83 % de las pacientes con tiroiditis postpartum son menores de 30 años. La enfermedad ocurre en portadoras de tiroiditis autoinmune subclínica con títulos elevados de anticuerpos anti-TPO antes del embarazo (35-37). De hecho, en 50 % de las mujeres con positividad de los anticuerpos antitiroideos, la tiroiditis autoinmune subclínica se evidencia como disfunción tiroidea postpartum. Al igual que en la tiroiditis silente, en la variante postpartum los anticuerpos anti-Tg y anti-TPO determinados mediante técnicas de hemaglutinación resultan positivos, respectivamente, en 38 % y 83 % de los casos (35).

La fase de tirotoxicosis temprana que le es común a las tiroiditis, silente, postpartum y subaguda, ha recibido el nombre de tirotoxicosis inducida por destrucción o más simplemente, tirotoxicosis destructiva (2,7-9,32,35).

En el lapso de algunos meses se presenta disfunción tiroidea con patrón bifásico: la fase inicial de tirotoxicosis pasajera va seguida de hipotiroidismo transitorio y posterior recuperación. En la fase tirotóxica, las pruebas de función tiroidea revelan elevación de T3 y T4 séricas, supresión de TSH y captación tiroidea de I-131, y respuesta limitada a la TSH y la TRH exógenas. Por su parte, el hipotiroidismo se acompaña de valores bajos de T3 y T4 séricas con elevación de TSH sérica y captación tiroidea de yodo radioactivo (2,7,27,32,35-37).

El daño al epitelio tiroideo producido por el proceso inflamatorio, libera a la circulación hormonas tiroideas que explican la fase de tirotoxicosis transitoria; posteriormente, al declinar los niveles hormonales séricos, ocurre una fase de eutiroidismo que da paso a otra de hipotiroidismo transitorio. La fase de recuperación está dada por el reinicio de la función tiroidea normal.

Durante la fase tirotóxica, el hallazgo de bocio difuso palpable, de tamaño moderado, firme, irregular y, característicamente indoloro, está presente en

90 % de los casos de tiroiditis postpartum y en el 100 % de la tiroiditis silente. La tiroiditis silente también se ha encontrado en nódulos tiroideos solitarios y en tejido tiroideo ectópico.

La mayor parte de los pacientes presentan manifestaciones de tirotoxicosis, ligeras a moderadas, que en el 40 % de los casos son seguidas por hipotiroidismo transitorio. En la tiroiditis postpartum, el hipotiroidismo puede ser la única manifestación de disfunción tiroidea. En la mayor parte de los casos ocurre la remisión total de la enfermedad, aunque las recurrencias frecuentes incrementan la prevalencia del hipotiroidismo permanente (27,35-37).

El ecosonograma suele mostrar agrandamiento ligero e hipoecogenicidad de la glándula. Aunque pocas veces es requerida para el diagnóstico, la biopsia por aspiración con aguja fina confirma la presencia de tiroiditis linfocítica. Algunas veces, debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras causas de tirotoxicosis que se acompañan de baja captación de yodo radioactivo, como: tiroiditis subaguda, ingestión de yodo o drogas ricas en yodo o uso de contrastes radiológicos y, también, con el carcinoma diferenciado de la tiroides acompañado de metástasis extensas, el estruma ovárico y la tirotoxicosis facticia (27).

Típicamente, la tirotoxicosis destructiva por tiroiditis postpartum ocurre 1 a 3 meses después del parto. En el período postpartum de 680 mujeres, 2,9 % presentó tirotoxicosis transitoria indolora y al incluir al hipotiroidismo transitorio la frecuencia de mujeres afectadas por disfunción tiroidea fue 4,1 %. Probablemente, la prevalencia de la tiroiditis postpartum es 3 % a 6 %. La tiroiditis silente, incluyendo la variante postpartum, es responsable del 4,9 % de los casos de hipertiroidismo. La forma silente espontánea es 3 veces más frecuente que la tiroiditis postpartum (35).

En la tiroiditis silente, las manifestaciones de tirotoxicosis transitoria duran pocas semanas y por ser ligeras a moderadas, o no requieren tratamiento o mejoran con beta bloqueadores adrenérgicos (27,35,36). Por otra parte, no están indicadas las drogas antitiroideas por no haber incremento de la producción hormonal. Las manifestaciones de tirotoxicosis más severas pueden corregirse con el empleo de anti inflamatorios. Los corticoesteroides reducen el proceso inflamatorio, el volumen tiroideo y los niveles séricos de hormonas tiroideas, que pueden normalizarse luego de 7 a 10 días (27). En

raros casos, las recurrencias repetidas se han beneficiado con la tiroidectomía parcial.

Si el hipotiroidismo se extiende por más de 6 meses es de esperar que sea permanente, requiriendo en ese caso terapia de reemplazo con hormona tiroidea. El seguimiento prolongado de estos pacientes, permite comprobar el desarrollo de hipotiroidismo en más de la mitad de los casos.

Las mujeres con antecedentes de tiroiditis silente deben observarse después del parto por la posibilidad de recurrencia o de depresión postpartum (27). Lo mismo puede decirse de las manifestaciones de hipotiroidismo transitorio que, aunque usualmente ligeras, pueden requerir terapia hormonal de reemplazo. En ese caso, la dosis de hormona tiroidea debe fijarse en un nivel inferior al usual, para en su momento, no retardar la recuperación funcional de la glándula que pudiera ocasionar la supresión de TSH, por ser la TSH el estímulo para el reinicio de la actividad tiroidea normal (27,35,36).

4. Tiroiditis crónica autoinmune o enfermedad de Hashimoto

Hashimoto (41), en 1912, describió como “estruma linfomatoso” a la enfermedad que hoy lleva su nombre.

Epidemiología

La tiroiditis crónica autoinmune es la tiroiditis y la enfermedad autoinmune órgano-específica más frecuente, que afecta a un sector importante de la población, constituyendo actualmente y a escala mundial un significativo problema de salud pública. Efectivamente, en las áreas geográficas no deficientes en yodo, la enfermedad tiroidea autoinmune es la causa más frecuente de enfermedad tiroidea. La lenta progresión del proceso destructivo del epitelio tiroideo es también causa de hipotiroidismo primario, que tiene su mayor relevancia en la población anciana (35,37).

Los estudios de anticuerpos antitiroideos (AAT), anti-TPO y anti-Tg y de TSH y hormonas tiroideas séricas realizados en diferentes poblaciones, demuestran la significativa prevalencia en la comunidad de la TCAI asintomática y el hipotiroidismo subclínico, en estrecha correlación con el hallazgo en biopsias o necropsias, de tiroiditis focal o tiroiditis linfocítica crónica. De hecho, los

exámenes postmortem han demostrado que la presencia de anticuerpos anti-TPO en personas sin evidencia clínica de enfermedad tiroidea, indican la presencia de infiltrado linfocítico en la tiroides. En la población general, los anticuerpos anti-TPO se encuentran en el 10 % de las mujeres y en el 5,3 % de los hombres (35,37).

El estudio Whickham (1), realizado en Inglaterra, ha demostrado que a los 20 años de seguimiento de una población inicialmente sin evidencia de enfermedad tiroidea, los AAT resultaron positivos en 17 % de las mujeres y en 7 % de los hombres, y este porcentaje fue más elevado en las mujeres que para ese momento se encontraban entre los 55 y los 65 años.

En el estudio "Colorado" (42) sobre prevalencia de disfunción tiroidea en EE.UU, realizado en una población de 25 862 personas, la prevalencia de TSH sérica elevada o baja fue, respectivamente, 9,5 % y 2,2%.

En el estudio NHANES III (43), sobre 16 533 personas representativas de la población de EE.UU, de 12 o más años y sin antecedente conocidos de enfermedad tiroidea, el hipotiroidismo fue encontrado en 4,6 % de la población, 0,3 % como forma clínica y 4,3 % como subclínica. Los anticuerpos anti-TPO y anti-Tg fueron positivos en el 11,3 % y 10,4 %, respectivamente, resultando los niveles de anticuerpos, al igual que los valores de TSH, más elevados en el sexo femenino y en los grupos de mayor edad. Obviamente, la mayor proporción de casos con positividad de AAT o de pruebas funcionales tiroideas indicativas de hipotiroidismo corresponden a TCAI, en su mayor parte no sintomática.

Por eso, cuando se incluye a la tiroiditis autoinmune subclínica, la TCAI resulta una enfermedad muy común, estimándose que en la población general ocurre en una de cada 10 a 30 mujeres.

Etiopatogenia

No se ha comprobado el rol patogénico de los anticuerpos antitiroideos anti-TPO y anti-Tg en la enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI), resultando posible que la destrucción celular pueda tener otros mecanismos mediadores, como linfocitos T autorreactivos, células asesinas naturales o citoquinas (44).

Las citoquinas, pequeñas proteínas secretadas

por los leucocitos, juegan un rol esencial como mediadores de la función inmune. Las potentes citoquinas proinflamatorias IL-1, TNF alfa, IL-8 y IFN alfa, gamma, estimulan la producción de proteinasas y oxígeno reactivo que contribuyen al daño tisular. Matei y Matei, en 2002 (45), revisaron el rol patogénico de las citoquinas e informaron que en las enfermedades autoinmunes órgano-específicas las citoquinas proinflamatorias tipo Th1 prevalecen en los órganos blanco, como se demuestra en la tiroides de pacientes con TCAI. En las enfermedades autoinmunes, los tejidos afectados contienen folículos linfoides ectópicos y, aunque su rol patogénico no se ha aclarado, resultan muy activos y específicos para los antígenos tiroideos. Las quimoquinas y sus correspondientes receptores son fundamentales para la organización y reclutamiento de los linfocitos en los órganos linfoides. En la ETAI, la correlación existente entre quimoquinas y autoanticuerpos tiroideos, sugiere que los centros germinales intratiroides también juegan un rol fundamental en la respuesta autoinmune. El epitelio tiroideo produce quimoquina CXCL12 en respuesta a las citoquinas proinflamatorias y, posiblemente el estrés tisular resultante da origen al tejido linfoide ectópico. La correlación demostrada entre quimoquinas y AAT sugiere que los centros germinales intratiroides juegan un rol significativo en la respuesta inmune (46).

Los estudios en modelos animales sugieren que la ETAI es un proceso poligénico, cuya penetración está muy influenciada por factores ambientales.

Las enfermedades autoinmunes constituyen grupos de fenotipos diversos con características superpuestas o solapadas y tendencia a la agregación familiar, características que sugieren la participación de genes comunes en estos procesos. Hasta fecha muy reciente, salvo por los pocos genes comunes de los antígenos leucocitarios humanos clase II, no se habían identificado alelos específicos que pudieran asociar las diferentes enfermedades autoinmunes. Criswell y col. (47), en 2005, en 265 familias con enfermedad autoinmune múltiple encontraron que el polimorfismo funcional del nucleótido en la tirosina fosfatasa intracelular, Alelo PTPN22 620W, confiere el riesgo para 4 fenotipos autoinmunes diferentes: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1 y tiroiditis de Hashimoto, hallazgos que permiten vislumbrar una vía etiológica común para estos procesos.

La importancia de los factores genéticos en la

ETAI explica, tanto la agregación familiar, como la susceptibilidad para la enfermedad y su variabilidad étnica, conferida por los antígenos de histocompatibilidad (35,37). En la raza blanca, la enfermedad de Hashimoto se asocia con los haplotipos HLA-DR3, DR5 y DR8. Es común la asociación del haplotipo HLA-DR3 con la tiroiditis silente y de los haplotipos DR3 y DR5 con la tiroiditis postpartum. El antígeno DR3 también se asocia con la enfermedad de Graves. En japoneses, la tiroiditis de Hashimoto se asocia con DRw53 y B51 y, en Chinos de Shangai, con DR9 y Bw46. En japoneses, el hipotiroidismo permanente postpartum ocurre en asociación con los genotipos DRw9 y B51 (35).

Los alelos Ala son más frecuentes en la tiroiditis de Hashimoto.

Relación de la tiroiditis crónica autoinmune con otras enfermedades autoinmunes

Muchos pacientes con enfermedad de Graves, después de tratados, evolucionan hacia el hipotiroidismo debido a destrucción tisular autoinmune o a incremento de anticuerpos bloqueadores de la tiroides (TSB Abs). Y también, se ha descrito recientemente, el desarrollo de enfermedad de Graves después de tiroiditis de Hashimoto dolorosa (48). La evolución de las enfermedades que integran la ETAI (TCAI, tiroiditis silente y enfermedad de Graves) va a depender del balance entre los factores estimulantes, bloqueadores o destructivos: el predominio de los factores estimulantes se expresa como enfermedad de Graves, y el incremento de los factores bloqueadores TSB Abs o destructivos (linfocitos T citotóxicos, linfoxina TNF, anticuerpos citotóxicos) puede originar enfermedad de Hashimoto, tiroiditis silente o mixedema. Una vez completada la destrucción celular, los factores estimulantes resultan inefectivos (35).

Un tercio de los casos de TCAI se asocia con gastritis autoinmune, forma de gastritis crónica atrófica frecuentemente acompañada de anemia perniciosa y positividad de los anticuerpos de las células parietales gástricas y del factor intrínseco (14,37,49,50). Pero en comparación con la población general, en la ETAI también está aumentada la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas (vitíligo, miastenia gravis, púrpura trombocitopénica, alopecia, síndrome de Sjögren) o sistémicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica

progresiva) y de algunas enfermedades endocrinas autoinmunes (diabetes mellitus insulino-dependiente, adrenalitis autoinmune, hipoparatiroidismo autoinmune, hipofisitis autoinmune y síndrome poliglandular autoinmune) (51-74).

Hasta 20 % de los casos de síndrome de Sjögren (51,52) y 11,9 % de artritis reumatoide juvenil (53,54), se asocian con TCAI. Igualmente, en las familias con agregación para el lupus eritematoso sistémico (LES) (55), 44 % de los casos presentaron AAT, y 7 de 36 casos de esclerosis sistémica progresiva se asociaron con ETAI (56). Por otra parte, en 218 casos de ETAI (57) la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes se estimó en 13,7 %, especialmente lupus eritematoso y síndrome de Sjögren y, en otro estudio (58) sobre 168 casos de ETAI, 1/3 presentó anticuerpos antinucleares y, 12% de estos últimos también tenían anticuerpos anti-Ro, anti-DNA doble cadena y anti-cardiolipina IgG o IgM. Igualmente, varios estudios confirman la asociación de TCAI con enfermedades autoinmunes sistémicas (59-74), enfermedad celíaca (64,65), vitíligo (66,67), hepatitis C (68), crioglobulinemia mixta (69-71) y linfomas (73,74).

Las manifestaciones reumáticas en la TCAI (63) pueden resultar del hipotiroidismo o de la asociación con otras enfermedades autoinmunes sistémicas. Además se ha descrito la frecuente asociación de TCAI con una variedad de artritis no erosiva y ligera, diferente al síndrome de Sjögren, que se acompaña de poliartralgias, mialgias y síndrome de Sicca.

Existe una clara asociación entre la TCAI y el linfoma tiroideo de células B (75). En la TCAI de larga evolución, especialmente en ancianas, tal posibilidad debe sospecharse ante la aparición de dolor y crecimiento rápido de la tiroides (37).

Histopatología

En la forma clásica de la tiroiditis de Hashimoto, la estructura folicular normal es reemplazada por un infiltrado linfoplasmocitario que forma los centros germinales linfoides; los folículos tiroideos son pequeños o atróficos y la fibrosis es de grado variable. En la denominada como tiroiditis focal, la destrucción del epitelio folicular es moderada, asociándose con infiltrado linfocitario focal y mayor o menor grado de fibrosis. Frecuentemente, la tiroiditis focal es observada en la tiroiditis autoinmune subclínica y en asociación con varias

enfermedades tiroideas. Ya mencionamos la similitud de los patrones histopatológicos de la tiroiditis silente y la TCAI (35,37).

Cuadro clínico

La enfermedad de Hashimoto se extiende a lo largo de la vida, iniciándose con bocio en la juventud y culminando en la ancianidad con atrofia tiroidea e hipotiroidismo (forma atrófica de TCAI). La forma subclínica de TCAI, común en el anciano, comprende el 90 % de los casos. El diagnóstico se sustenta en el cuadro clínico y en la positividad de los anticuerpos anti-TPO y anti-Tg. Dependiendo de las técnicas empleadas, hemoaglutinación o radioinmunoanálisis, los anticuerpos anti-TPO resultan positivos en 85 % a 100 % de los casos, mientras que los anti-Tg se evidencian en el 56 % a 100 %.

Como señalamos, la presencia de AAT se correlaciona en la biopsia con el hallazgo de infiltrado linfocitario.

En la enfermedad de Hashimoto los anticuerpos anti-receptor de TSH (TBII) son positivos en el 7 % de los casos.

La TCAI presenta 4 estadios clínicos relacionados con la evolución o historia natural de la enfermedad: estadio precoz o tiroiditis autoinmune subclínica, caracterizada por positividad de los AAT, bocio pequeño o ausente, suave o firme y función tiroidea normal; estadio moderado o tiroiditis crónica autoinmune, con AAT positivos, bocio pequeño o moderado, firme y eutiroidismo, hipotiroidismo o tirotoxicosis destructiva; estadio avanzado o tiroiditis de Hashimoto clásica, con AAT positivos, bocio grande y firme, eutiroidismo, hipotiroidismo o tirotoxicosis destructiva; y estadio final o tiroiditis atrófica, con AAT positivos, glándula no palpable e hipotiroidismo.

La lenta progresión de la TCAI explica la mayor frecuencia de hipotiroidismo permanente en los pacientes de mayor edad, al igual que la desaparición del bocio debido a fibrosis y atrofia tiroidea. Un 36 % a 44 % de las personas, que presentan positividad de los anticuerpos anti-TPO con las técnicas de hemoaglutinación, también tienen niveles elevados de TSH. Aproximadamente, en 10 % de los pacientes con enfermedad de Hashimoto se demuestra hipotiroidismo clínicamente evidente que predomina en los grupos de mayor edad (2,2 % en los menores de 50 años y 16,2 % en los mayores de 50); 5 % de los pacientes desarrollan tirotoxicosis destructiva

que, como en la tiroiditis silente o la TSA, es seguida por una fase de hipotiroidismo transitorio. Las recurrencias de la enfermedad son frecuentes y en 10 % a 20 % de los casos se acompañan de tirotoxicosis destructiva.

La ingestión elevada de yodo puede agravar la tiroiditis autoinmune e inducir hipotiroidismo.

En años recientes, se ha descrito como encefalopatía de Hashimoto (76-78), las manifestaciones neuropsiquiátricas recurrentes (confusión, agitación, convulsiones o coma) que acompañan a la TCAI. Esta encefalopatía, no relacionada con la función tiroidea, muestra una respuesta dramática a los corticoesteroides; su patogenia parece vincularse con fenómenos autoinmunes y vasculitis.

Diagnóstico

El diagnóstico es sencillo, particularmente en presencia de hipotiroidismo clínico y positividad de los AAT, sin olvidar que la mayor parte de los pacientes con TCAI subclínica, no muestran alteraciones de la TSH ni de las hormonas tiroideas séricas. El bocio difuso con anticuerpos anti-Tg o anti-TPO y sin señales de otro proceso tiroideo, lleva al diagnóstico de enfermedad de Hashimoto bociógena. Aunque en la TCAI la prevalencia del anticuerpo bloqueador del receptor de TSH (TSB Abs) es baja, su positividad en el hipotiroidismo primario con tiroides atrófica debe sugerir ese diagnóstico.

La comprobación de AAT es suficiente prueba de enfermedad tiroidea autoinmune, por tanto, resulta innecesaria la confirmación histológica de la TCAI, por tratarse de que todos los casos seropositivos presentan infiltración linfocítica de la tiroides. La positividad de los AAT en 10 % de la población general, no acompañada de manifestaciones de hipotiroidismo, debe considerarse como TCAI subclínica. En los pocos casos seronegativos con hipotiroidismo clínico o subclínico, el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto es probable, aunque sólo la biopsia podrá demostrarlo. La biopsia tiroidea también es necesaria para descartar malignidad ante el hallazgo de bocio firme de rápido crecimiento.

En la fase tirotóxica de las exacerbaciones agudas de la tiroiditis de Hashimoto, al igual que en la tiroiditis silente, debe descartarse enfermedad de Graves, TSA y bocio nodular tóxico. La fase tirotóxica en la enfermedad de Graves se extiende por más de 3 meses, mientras que en la tiroiditis

silente dura menos de 3 meses. La presencia de anticuerpos para el receptor de TSH es positiva en 90 % de los casos de enfermedad de Graves y usualmente negativa en la tiroiditis silente. En la enfermedad de Graves la relación T3/T4 séricas (nanogramo por miligramo) suele ser mayor de 20, mientras que es menor de 20 en la tirotoxicosis destructiva por TSA, tiroiditis silente o TCAI.

Tratamiento

No hay tratamiento práctico para el componente autoinmune. Entre 10 % y 20 % de los casos presentan episodios recurrentes de tirotoxicosis destructiva que no son prevenidos por la hormona tiroidea. El tratamiento con hormona tiroidea sólo está indicado en los pacientes con hipotiroidismo o para disminuir el tamaño del bocio (79). Los glucocorticoides pueden reducir el proceso inflamatorio y están justificados en los pocos casos de exacerbación subaguda y dolorosa de la enfermedad (27,35).

5. Tiroiditis esclerosa de Riedel

Desde la descripción original de Riedel, en 1896, se han informado en la literatura inglesa poco más de 200 casos de la enfermedad que lleva su nombre. Su rareza en nuestro medio parece confirmarla el hallazgo de un solo caso, entre 11 648 pacientes vistos al menos en 2 ocasiones sucesivas en nuestra consulta de medicina interna, en un lapso de 44 años, equivalente a una prevalencia de 0,06 %.

En esta forma de tiroiditis crónica esclerosa, el infiltrado linfoplasmocitario acompaña a la fibrosis densa y extensa que reemplaza al tejido tiroideo; la extensión de la fibrosis por fuera de la cápsula tiroidea alcanza las partes blandas adyacentes, lesionando músculos, vasos y nervios. Por razones que aquí se consideran, el proceso se ha tratado de identificar con la tiroiditis crónica de Hashimoto: por ser una posible alternativa evolutiva, por la frecuente positividad de los anticuerpos antitiroideos en la enfermedad de Riedel y, en algunos pacientes, por la difícil diferenciación histopatológica con la variante esclerosa de la TCAI. No obstante, algunos autores le confieren identidad propia (80) al considerarla como la localización tiroidea de un proceso de fibrosis sistémica o multifocal de naturaleza autoinmune que, en 1/3 de los casos, compromete mediastino, retroperitoneo, hígado, órbitas, glándulas lacrimales o salivares.

Los estudios inmunohistoquímicos del infiltrado inflamatorio revelan una población mixta de linfocitos B y T y, en comparación con el infiltrado inflamatorio de la TCA, muestra igual proporción de linfocitos CD4- y CD8+. La extensa fibrosis encontrada en los estudios histopatológicos usualmente se asocia con eosinofilia tisular y "degranulación" eosinofílica (28).

La enfermedad se presenta en mujeres de edad media, caracterizándose clínicamente por bocio difuso o localizado, indolente y fijo, que típicamente tiene consistencia leñosa o pétreo y crecimiento lento o rápido, características éstas, que hacen difícil su diferenciación clínica con el carcinoma o el linfoma tiroideo o con la variante esclerosa de la tiroiditis crónica autoinmune.

En una revisión de 178 casos informados en la literatura inglesa y de 7 casos de la Cleveland Clinic, Schwaegerle y col. (81), encontraron los siguientes hallazgos: 87 % de los casos correspondieron al sexo femenino, el promedio de edad fue 47,8 años, la función tiroidea resultó normal en 64 % de los casos, 34 % presentaron hipotiroidismo y 4 % hipertiroidismo. Al resultar afectadas las paratiroides por la fibrosis, algún paciente presentó hipoparatiroidismo. La sensación opresiva en el cuello, disnea, disfagia y disfonía, fueron manifestaciones relativamente frecuentes relacionadas con la extensión extracapsular de la fibrosis tiroidea. Los anticuerpos antitiroideos resultaron positivos en 67 % de los pacientes.

En algunos casos de tiroiditis de Riedel se ha descrito el antecedente de enfermedad de Graves y también puede asociarse con procesos autoinmunes, como, anemia perniciosa, diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad de Addison.

Casos seleccionados de enfermedad multifocal pueden responder favorablemente a los glucocorticoides (82). Salvo en los hipotiroideos, la terapia con hormona tiroidea no modifica el curso evolutivo de esta tiroiditis. Los enfermos con hipoparatiroidismo deben tratarse con calcio y derivados de la vitamina D.

La cirugía tiene indicación: 1. Para excluir enfermedad maligna, habida cuenta del fracaso de la biopsia por aspiración con aguja fina e inclusive, de la biopsia de tejido (83). 2. Para aliviar las manifestaciones compresivas sobre la tráquea, que en la fibrosis tiroidea difusa se limita a la resección en cuña del istmo tiroideo. En la enfermedad localizada puede tener indicación la lobectomía sub-

MARSIGLIA I

total. La cirugía radical se ha utilizado en las etapas iniciales.

El algunos pacientes la enfermedad es autolimitada y la resección en cuña del istmo tiroideo puede acompañarse de mejoría permanente. Los casos de obstrucción uretral por fibrosis retroperitoneal deberán corregirse quirúrgicamente.

Cuadro 3

Características clínico-patológicas de las tiroiditis

	Aguda	TSA	Silente	TCAI	Riedel
Frecuencia	rara	no común	no común	frecuente	muy rara
Prevalencia sexo femenino	+	+	+	+	+
Dolor	++	+++	-	±	-
Bocio	++	++	+	+++	++
Absceso	++	-	-	-	-
Nódulos migratorios	-	++	-	-	-
Atrofia final	-	-	-	+++	-
Glándula leñosa	-	-	-	-	+++
Manifestaciones sistémicas	++	+++	-	-	-
Tiroiditis bifásica	-	+++	+++	+	-
Captación tiroidea I ⁻¹³¹ baja	-	+++	+++	+	-
Hipotiroidismo permanente	-	+	++	++	++
Hipoecogenicidad	+	++	++	++	++
AAT	-	±	+++	+++	+++
Haplotipo HLA	-	B35	DR3-DR5	DR3-DR5-DR8	-
Histopatología					
Infiltrado polinuclear	+++				
Infiltrado con células gigantes		+++			
Infiltrado linfocítico			+++	+++	++
Fibrosis extensa					+++

TSA: tiroiditis subaguda. TCAI: tiroiditis crónica autoinmune. AAT: anticuerpos antitiroideos. HLA: antígeno leucocitario humano.

REFERENCIAS

- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The Epidemiology of thyroid diseases. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical text*. 7 edición. Filadelfia: Lippincot-Raven; 1996.p.474-482.
- Marsiglia I, editor. *Tiroiditis subaguda (Tiroiditis granulomatosa de de Quervain)*. Caracas: Gráficas La Bodoniana C A; 2004.
- Sheu SY, Schmid KW. Inflammatory diseases of the thyroid gland. *Epidemiology, symptoms and morphology*. *Pathologie*. 2003;24:339-347.
- Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores. *Endocrinology*. 4ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2001.p.1409-1421.
- Volpe R. Subacute thyroiditis. *Prog Clin Biol Res*. 1981;74:115-134.
- Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am Fam Physician*. 2006;73:1769-1776.
- Marsiglia I, editor. *Estudio clínico y epidemiológico de la tiroiditis subaguda (Tiroiditis granulomatosa de de Quervain)*. Caracas: Gráficas La Bodoniana C.A.;

ESPECTRO CLINICOPATOLÓGICO DE LAS TIROIDES

- 2006.
8. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takano T, Kashiwai T, Tatsumi KI, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:51-58.
 9. Mori K, Ito S. Differential diagnosis of transient destructive thyroiditis from hyperthyroid Graves' disease. *Nippon Rinsho*. 1999;57:1899-1903.
 10. Singer PA. Thyroiditis acute, subacute and chronic. *Med Clin North Am*. 1991;75:61-77.
 11. Basgoz N, Swartz MN. Infections of the thyroid gland. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The Thyroid a fundamental and clinical text*. 7ª edición. Filadelfia: Lippincot-Raven; 1996.p.1049-1056.
 12. Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N. Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev Infect Dis*. 1983;4:19-23.
 13. Gan YU, Lam SL. Imaging findings in acute neck infection due to pyriform sinus fistula. 2004;33:636-640.
 14. Marsiglia I. Enfermedad tiroidea asociada a otras enfermedades sistémicas. *Gac Méd Caracas*. 2005;113:453-465.
 15. Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:447-451.
 16. Bulbuloglu E, Ciralik H, Okur E, Ozdemir G, Ezberci F, Cetincaya A. Tuberculosis of the thyroid gland: Review of the literature. *World J Surg*. 2006;30:149-155.
 17. Goldani LZ, Zavascki AP, Maia AL. Fungal thyroiditis: An overview. *Mycopathologia*. 2006;151:129-139.
 18. Mygind H. Thyroiditis akuta simplex. *J Laring*. 1895;9:181-193. Citado en *Amer J Med*. 1971;51:97-108.
 19. De Quervain F. Die akute nicht eiterige thyreoiditis und die beteiligung der schilddrüse an akuten intoxicationen und infektionen überhaupt. *Mitt Grenzgeb Med Chir Spp*. 1904;2:1-165. Citado en *Amer J Med*. 1971;51:97-108.
 20. De Quervain F, Giordanengo G. Die akute und subakute nicht eiterige thyreoiditis. *Mitt Grenzgeb Med Chir*. 1936;44:538-590. Citado en Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. En: Braverman LA, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical Text*. 7ª edición. Filadelfia: Lippincot-Raven; 1996.p.577-591.
 21. Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29:541-556.
 22. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2003;362:459-468.
 23. Steinberg FU. Subacute granulomatous thyroiditis: A review. *Ann Intern Med*. 1960;52:1014-1025.
 24. Greene IN. Subacute thyroiditis. *Amer J Med*. 1971;51:97-108.
 25. Volpé R. Thyroiditis current views of pathogenesis. *Med Clin N Amer*. 1975;59:1163-1175.
 26. Woolf PD. Thyroiditis. *Med Clin N Amer*. 1985;69:1084-1097.
 27. Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical text*. 7ª edición. Filadelfia: Lippincot-Raven; 1996.p.577-591.
 28. Volpé R. Infectious, subacute and sclerosing thyroiditis. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores. *Endocrinology*. 4 edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2001.p.1481-1489.
 29. Farwell AP. Subacute thyroiditis and acute infectious thyroiditis. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's. The thyroid a fundamental and clinical text*. 9ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.p.537-547.
 30. Marsiglia I. Seminario I. Estudio clínico y epidemiológico de la tiroiditis subaguda (enfermedad de de Quervain) (disertación). Caracas: Laboratorio de Investigaciones Clínicas, Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela; 24 de mayo de 2002.
 31. Marsiglia I. Seminario II. Estudio clínico y epidemiológico de la tiroiditis subaguda (enfermedad de de Quervain) (disertación). Caracas: Laboratorio de Investigaciones Clínicas, Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela; 15 de abril de 2005.
 32. Marsiglia I. Estudio clínico y epidemiológico de la tiroiditis subaguda (Tiroiditis granulomatosa de de Quervain). *Gac Méd Caracas*. 2006;114:273-290.
 33. Kramer AB, Roozendaal D, Dullaart RP. Familial occurrence of subacute thyroiditis associated with human leukocyte antigen-B35. *Thyroid*. 2004;14:544-547.
 34. Hamaguchi E, Nishimura Y, Kaneko S, Takamura T. Subacute thyroiditis developed in identical twins two years apart. *Endocr J*. 2005;52:559-562.
 35. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) thyroiditis. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores.

- Endocrinology. 4ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2001.p.1471-1480.
36. Hennemann G. Autonomously functioning thyroid nodules and other causes of thyrotoxicosis. En: DeGroot LJ, Jameson JL, editores. Endocrinology. 4ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2001.p.1465-1466.
 37. Marsiglia I. Tiroiditis autoinmune. En: Marsiglia I, editor. Envejecimiento y Enfermedad Tiroidea. Caracas: Gráficas La Bodoniana C.A.; 2003.p.56-64.
 38. Labbadia M, Martocchia A, Mammarella A, Paoletti V, Rocco A, Benvenuto R, et al. Association between human leukocyte antigen (HLA) and interferon-induced thyroid diseases in four patients with HCV-related chronic hepatitis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26:109-112.
 39. Shen L, Bui C, Mansberg R, Nguyen D, Alam-Fotias S. Thyroid dysfunction during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Clin Nucl Med.* 2005;30:546-547.
 40. Bohbot NL, Young J, Orgiazzi I, Buffet C, Francois M, Bernard-Chabert B, et al. Interferon-(alfa)-induced hyperthyroidism: A three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:367-372.
 41. Hashimoto H. Zur kenntniss der lymphomatösen veränderung der schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chirurgie.* 1912;97:219.
 42. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway GC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Inter Med.* 2000;160:526-534.
 43. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-499.
 44. Ciampolillo A, Guastamacchia E, Amati L, Magrote T, Mundo I, Jirillo E, et al. Modifications of the immune responsiveness in patients with autoimmune thyroiditis: Evidence for a systemic immune alteration. *Curr Pharm Des.* 2003;9:1946-1950.
 45. Matei I, Matei L. Cytokine patterns and pathogenicity in autoimmune diseases. *Rom J Intern Med.* 2002;40:27-41.
 46. Armengol MP, Cardoso-Schmidt CB, Fernandez M, Ferrer X, Pujol-Borell R, Juan M. Chemokines determine local lymphoneogenesis and the reduction of circulating CXCR4+ T and CCR7 B and T lymphocytes in thyroid autoimmune diseases. *J Immunol.* 2003;170:6320-6328.
 47. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kera M, et al. Analysis of families in the Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC) Collection: The PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2005;76:561-571.
 48. Ohye HN, Ishihara E, Sasaki Y, Kubota S, Fukata S, Amino N, et al. Four cases of Graves' disease which developed after painful Hashimoto's thyroiditis. *Intern Med.* 2006;45:385-389.
 49. Marsiglia I, DeJongh C, Hernandez LA, Millán A, Viera J. Inmunología y Medicina Clínica. Bases conceptuales. *Rev Fund José María Vargas.* 1987;11:45-53.
 50. Marsiglia I, Marsiglia AI, Leamus LA. Tiroiditis autoinmunes. *Rev Fund José María Vargas.* 1988;12:8-12.
 51. Ichikawa Y, Fukuda R. Clinical and pathological features of Sjögren's syndrome associated with autoimmune thyroid diseases. *Nippon Rinsho.* 1995;53:2545-2550.
 52. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:103-108.
 53. Alpigliani MG, Cerboni M, Bertini I, d'Annunzio G, Haupt R, Iester A, Lorini R. Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:565-568.
 54. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and celiac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:517-520.
 55. Corporal S, Bijl M, Kallenberg CG. Familial occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in a Caucasian population of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2002;21:108-113.
 56. Ghayad E, Tohme A, Haddad F, Choueiry R. Scleroderma with anomalies of the thyroid function. 7 cases. *Ann Med Interne (Paris).* 1997;148:307-310.
 57. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Frequency of autoimmune diseases in 218 patients with autoimmune thyroid pathologies. *Rev Med Interne.* 1998;19:173-179.
 58. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1159-1161.
 59. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina (B Aires).* 2004;64:227-230.
 60. Tani Y, Morita M, Noguchi S. Prevalence of prolonged

- APTT and lupus anticoagulant in autoimmune thyroid disease. *Rinsho Byori*. 1997;45:899-902.
61. Jasani B, Ternynck T, Lazarus JH, Phillips DI, Avrameas S, Parkes AB. Natural antibody status in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Lab Immunol*. 1999;51:9-20.
 62. MasukoHongo K, Kato T. The association between autoimmune thyroid diseases and rheumatic diseases: A review. *Nippon Rinsho*. 1999;187:3-7.
 63. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine*. 2004;71:275-283.
 64. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: A role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:245-248.
 65. Alaedini A, Green PHR. Narrative review: Celiac disease: Understanding a complex autoimmune disorder. *Ann Intern Med*. 2005;142:289-298.
 66. Klisnick A, Schmidt J, Dupond JL, Bouchou K, Rousset H, Thieblot P, et al. Vitiligo in multiple autoimmune syndrome: A retrospective study of 11 cases and review of the literature. *Rev Med Interne*. 1998;19:348-352.
 67. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16:208-214.
 68. Obermayer-Straub P, Manns MP. Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations. *Autoimmun*. 2001;16:275-285.
 69. Ghinoi A, Mascia MT, Puccini R, Ferri C. Autoimmune and lymphoproliferative HCV-correlated manifestations: Example of mixed cryoglobulinaemia (review). *G Ital Nefrol*. 2004;21:225-237.
 70. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinaemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:355-374.
 71. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Giuggioli D, Nesti C, Longombardo G, et al. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinaemia. *QJM*. 2004;97:499-506.
 72. Cesur S, Akin K, Albayrak F, Birengel S, Kurt H, Balik I. Prevalence of extrahepatic illnesses in patients with chronic hepatitis B and hepatitis C: Retrospective study of 435 patients. *Mikrobiyol Bul*. 2003;37:187-193.
 73. Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis*. 2001;27:750-756.
 74. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, Szegedi G, Illes A. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases-a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int*. 2002;22:233-237.
 75. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical text*. 7ª edición. Filadelfia: Lippincot-Raven; 1996.p.738-748.
 76. Gunther P, Kopf A. Hashimoto encephalopathy. *Psychiatr Praxx*. 2004;31:310-312.
 77. Watemala N, Greenstein D, Levine A. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: Pediatric perspective. *J Child Neurol*. 2006;21:1-5.
 78. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid- responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol*. 2006;63:197-202.
 79. Svenson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson P, Jonsson B, Lindberg B, Ivarsson SA. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1729-1734.
 80. LiVolsi VA. Pathology. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *Werner and Ingbar's: The thyroid a fundamental and clinical text*. 7ª edición. Filadelfia: Lippincot-Raven; 1996.p.501-502.
 81. Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr. Riedel's thyroiditis. *Amer J Clin Pathol*. 1988;90:715-722.
 82. DeToma G, Cavallaro G, Giacchino V, Polistena A, Leticia C, Cavallaro A. Therapeutic approach in Riedel thyroiditis. *Ann Ital Chir*. 2000;71:349-353.
 83. Papi G, LiVolsi VA. Current concepts on Riedel thyroiditis. *Am J Clin Pathol*. 2002;121(Suppl):50-63.