

C. N. E. A. Biblioteca	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
Nº 1	AÑO 1981

ISSN 0025-7680

MEDICINA (Buenos Aires) 41: 337-342 (1981)

HIPERTIROIDISMO POR TRIIODOTIRONINA (T3 - TOXICOSIS)

O. J. DEGROSSI, MIRTHA PINKAS, SARA EL TAMER, T. WATANABE, H. CLAUS,
H. GARCIA DEL RIO

Gerencia de Aplicaciones de la Dirección de Radioisótopos y Radiaciones, Comisión Nacional de Energía Atómica y Sección Medicina Nuclear del Hospital Alemán, Buenos Aires

El hipertiroidismo tanto en la denominada enfermedad de Graves-Basedow (Graves), como en el nódulo hiperfuncionante o en las formas anómalas de tirotoxicosis, se presenta en general con valores séricos altos de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3)^{5, 23}, reconocidas como las hormonas tiroideas con actividad metabólica. Desde hace varias décadas se indicó la existencia de cuadros de hipertiroidismo que se acompañaban de valores normales de yodo proteico sérico (PBI)^{1, 16}. Se trataba de pacientes que cursaban la afección con tasas normales de ambas hormonas (T4 y T3) por alteración de la capacidad de transporte de las proteínas séricas, pero conservando valores altos de las fracciones libres de las mismas. La introducción del radioinmunoanálisis (RIA) como técnica de rutina en el laboratorio endocrino a comienzos de la década anterior permitió observar que ciertos casos de hipertiroidismo se acompañaban de aumento de una de las hormonas circulantes, conservándose la otra sin variaciones importantes^{3, 14, 18, 22}. Presentamos 10 casos con cuadro de hipertiroidismo, con elevación de triiodotironina y conserva-

ción de los valores normales de tiroxina. Este tipo de tirotoxicosis ha sido denominada T3-hipertiroidismo, T3-toxicosis o hipertriiodotironemia^{14, 19, 22, 23}.

Material y métodos

La Tabla 1 resume las características clínicas de los 10 pacientes. Seis presentaban cuadro de enfermedad de Graves (casos 1 a 6), perteneciendo 5 al sexo femenino; sus edades oscilaban entre 21 y 54 años (promedio: 39.7 años) y el tiempo de evolución de la afección era de entre 2 meses y cuatro años. Cuatro eran recidivas después de más de un año de suspensión y terapéuticas previas, en general con drogas anti-tiroideas. Uno de los casos (nº 4) había sido tratado dos años antes con radioyodo por enfermedad de Plummer. Las características más destacables eran el pequeño tamaño de los bocios, que no sobrepasaban los 30-35 g de peso, y la escasa magnitud de los síntomas y signos oculares.

Los otros 4 pacientes presentaban el cuadro característico del nódulo autónomo hiperfuncionante, dos de ellos con inhibición centellográfica del resto del tejido tiroideo. Todos pertenecían al sexo femenino y sus edades oscilaban entre 43 y 77 años (promedio: 66.3 años); uno de ellos había sido tratado previamente con drogas antitiroideas. El tamaño de los nódulos en ningún caso sobrepasó los 3 cm de diámetro máximo y tres de los pacientes (casos 7, 8 y 10) por sus características clínicas se incluían en la forma de cardiotirotoxicosis, a predominio de síntomas y signos de la esfera cardiovascular.

Los exámenes de laboratorio (Tabla 2) realizados fueron: captación tiroidea de ¹³¹I, acompañada de prueba de inhibición cuando se lo

Recibido: 22-I-1981. Aceptado: 25-III-1981.

Dirección postal: Comisión Nacional de Energía Atómica, Av. del Libertador 8250, 1429 Buenos Aires, Argentina.

TABLA 1. — Hipertiroidismo A T-3. Cuadro clínico

Edad	Sexo	Tiempo de evolución total enf.	Diagnóstico	Tiroides	Signos oculares	
1	51	F	4 a	Graves: recidiva al año de suspender MMI	25 g	Exof. + Edema palp. + Quemosis +
2	21	F	2 m	Graves	30 g	Aument. hend. palp. Exof.
3	39	F	1 a	Graves	30 g	Exof. ojo izq. +
4	49	F	2 m	Graves: tratada 2 años antes Plummer	25 g	Aument. hend. palp. Quemosis +
5	24	M	2 a	Graves: recidiva al año de suspender MMI	30 g	Exof. +
6	54	F	4 a	Graves: recidiva a los 2 años de suspender ¹³¹ I y MMI susp.	35 g	Exof. + Leve edema palp.
7	76	F	1 a ²	Plummer	BUN	
8	77	F	2 a ²	Plummer: tratado con MMI hasta 4 m antes	BUN s/inhib.	
9	43	F	6 m	Plummer	BUN s/inhib.	
10	69	F	1 a	Plummer	BUN	

BUN: bocio uninodular; +: grado 1 de una clasificación de 1 a 4 en gravedad de signos; MMI: metilmercaptoimidazol; Graves: enfermedad de Graves Basedow; Plummer: enfermedad de Plummer.

TABLA 2. — Hipertiroidismo A T-3. Valores de laboratorio

	Captación ¹³¹ I (%)			T-4 (µg/100 ml)	T-3 (ng. ml)	TRH (200 µg iv) Valores de TSH (µU/ml)				Capac Trans T-3	Índice T-4 libre
	1 h	24 h	48 h			basal	20 min	40 min	60 min		
1	14	52	41	11.2	3.25	1.8	1.8	< 1.5	< 1.5	1.04 (0.86 - 1.13)	3.4 (1.1 - 4.6)
2		43	39	10.4	2.50	< 1.5	< 1.5	< 1.5	< 1.5		
3	9	36	35	7.9	2.70	< 1.5	< 1.5		< 1.5		
W:		37	40								
4	5	36	34	7.8	4.10	< 2.5	< 2.5	< 2.5	< 2.5	31 (24 - 34)	2.4
W:		31	34								
5	12	49	38	11.3	2.50	1.5	1.6		0.7		3.1
6	17	50	44	10.1	2.85	0.5	0.5	0.5	0.5		
X	11.3	44.3	38.5	9.8	2.98	Negativa					
DS +	4.6	6.5	3.4	1.4	0.56						
7	25	44	41	7.4	3.80	< 2.5	< 2.5	< 2.5	< 2.5		
8	18	47	56	8.9	2.70	—	—	—	—		
9	16	48	48	11.5	2.35	< 1.5	< 1.5	< 1.5	< 1.5		
10	14	52	52	8.9	2.20	< 2.5	< 2.5	< 2.5	< 2.5		
X	18.2	47.8	48.8	9.2	2.76	Negativa					
DS +	4.1	2.9	5.4	1.5	0.63						

T-4 VN: de 4.5 a 13.0 µg/100 ml; T-3 VN: de 0.7 a 2.2 ng/ml hasta los 50 años de edad (entre los 70-80 años de edad VN: 0.4-1.5); TSH VN: menor de 7.5 µU/ml.

consideró necesario; centellograma tiroideo: tiroxina total sérica: triiodotironina sérica y tirotrófina sérica (estas tres por RIA); prueba de hormona liberadora de tirotrófina (TRH) (TRH Elea, 200 μg vía iv en bolo único) dosando tirotrófina (TSH). Ocasionalmente se realizaron determinaciones de capacidad de transporte utilizando T3 radiactiva (Cap Transp T-3) e índice de tiroxina libre. Las técnicas respectivas han sido descriptas con anterioridad^{2, 5, 10, 13}. Todas las determinaciones séricas fueron realizadas por duplicado. Los estudios de T4 y T3 fueron repetidos en varias ocasiones con intervalos de dos a cuatro días en las extracciones de las muestras, expresándose los promedios. Al diagnóstico de hiperfunción tiroidea se llegó por el cuadro clínico, los estudios de laboratorio y la respuesta a la terapéutica instituida.

Los dos grupos de pacientes fueron separados, indicándose la media ($\bar{x}$) y el desvío standard (ds) de cada uno. Las diferencias observadas se compararon mediante el test "t" de Student^{12, 21}.

Resultados

La Tabla 2 ilustra sobre los resultados de las distintas pruebas de laboratorio en los dos grupos de pacientes. Las captaciones de ¹³¹I presentan valores altos, mostrando recambio más acelerado entre los pacientes con enfermedad de Graves. Las diferencias no son significativas. Las pruebas de inhibición muestran respuestas negativas.

La tiroxina total sérica indica valores de 9.8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ entre los pacientes con enfermedad de Graves (ds ± 1.4) y de 9.2 $\mu\text{g}/100\text{ ml} \pm 1.5$ en los pacientes con nódulos hiperfuncionantes (p: ns). Los valores promedios de T3 son, respectivamente, de 2.98 ng/ml ± 0.56 y 2.76 ± 0.63 (p: ns). Las pruebas de TRH-TSH muestran respuestas negativas en todos los casos y los valores de capacidad de transporte y de índice de tiroxina libre en los pacientes en que se realizó el estudio son normales. La Tabla 2 muestra los valores individuales para cada una de las determinaciones y los rangos aceptados como normales para las distintas hormonas estudiadas.

Discusión

El hipertiroidismo cursa generalmente con cifras elevadas de T4 y T3 siendo más importante el incremento de T3 que

aumenta frecuentemente entre 2 y 3 veces su valor promedio normal, mientras que la T4 sólo los duplica. Es también frecuente que después de los sesenta años el incremento de los valores de estas hormonas sea menos marcado. Ya hemos indicado que en un escaso número de pacientes los valores de yodo proteico y de T4 y T3, consecuentemente, están en rangos normales, por disminución de la capacidad de transporte de las proteínas séricas^{1, 16}. Por otra parte, puede considerarse la existencia de hiperfunción tiroidea motivada por aumento de una sola de las dos hormonas tiroideas. El advenimiento de técnicas sencillas y sensibles para determinar las tasas séricas de T4 y T3 posibilitó pesquisar la existencia de estos tipos de hipertiroidismo. Se ha descripto el hipertiroidismo con T4 elevada y valores normales de T3^{3, 18}. La mayoría de los pacientes con estas características eran de edad avanzada y portadores de afecciones múltiples y complicadas. Quizás en estos pacientes se habría producido una disminución o inhibición de la conversión periférica (extra-tiroidea) de T4 a T3 de magnitud tal que descendieran los valores de T3 a nivel normal (está demostrado que la administración exógena de T4 a pacientes atiróxicos, redundaba en una elevación sérica antes mencionada). Existiría una cierta acción protectora en ciertas circunstancias en la conversión periférica de T4 a T3, como puede observarse en la tormenta tiroidea⁴. Por otra parte, en lo que respecta a T3, los valores en el geronte son francamente menores en el eutiroidismo que los indicados para adultos, por disminución de esta conversión periférica como causa aparente más importante, por lo cual cifras dentro de "rangos normales" pueden ser elevadas según la edad del paciente^{11, 17}.

Mucho más frecuente en la literatura es la referencia al T3-hipertiroidismo. Este tipo de tirotoxicosis, puede presentarse acompañando a cualquiera de las formas conocidas de hiperfunción tiroidea, aun en pacientes que han presentado la enfermedad por breve lapso, en recidivas después de distintos tipos de tratamiento (cirugía, drogas antitiroideas, radio-yodo),

etc. 14, 15, 19, 20, 22, 23. Dado que las manifestaciones clínicas son las mismas que en el que podríamos denominar hipertiroidismo convencional, no se lo considera al T3-hipertiroidismo como una entidad distinta. Su frecuencia varía según las estadísticas de los distintos grupos entre el 4 y el 30 %^{14, 22}, pero esta última estimación sobrepasa en mucho a la obtenida por la mayoría de los autores. Se ha indicado que la deficiencia de yodo aumentaría la frecuencia de la T3-toxicosis. Hemos observado que en la endemia bociosa yodocarencial, bociosos eutiroides presentan valores altos de T3, tal como se ha referido en otras áreas de endemia, lo que apoyaría esta posibilidad⁶. No está claro cuál es el mecanismo íntimo de producción de este tipo de hiperfunción tiroidea, siendo la causa más probable una anomalía intratiroidea, si bien no existen estudios adecuados que permitan avalar esta presunción. Desde el punto de vista teórico, es posible considerar una conversión extratiroidea de T4 a T3 aumentada, si bien si este fuera el único mecanismo, tendría que acompañarse al mismo tiempo de una secreción tiroidea autónoma, pues de otra manera se produciría, por servo-mecanismo negativo, una inhibición hipofisotiroidea y no podría sustentarse la hiperfunción.

Los pacientes estudiados en esta presentación corresponden a dos tipos de hiperfunción tiroidea: seis de ellos eran portadores de enfermedad de Graves, tres en forma recidivada después de permanecer un año libres de sintomatología por tratamiento previo. En su anterior período de enfermedad habían presentado el cuadro convencional de hipertiroidismo con aumento de los valores de T4 y T3. Un cuarto paciente (caso 4) había presentado dos años antes un bocio unimodular tóxico, tratado exitosamente con ¹³¹I, con restitución funcional del tiroides, recuperación del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo y desaparición centellográfica y clínica del nódulo autónomo. Los otros dos casos eran primigénitos. Lo más característico de los cuadros clínicos eran el pequeño tamaño de los bocios y la escasa manifestación de la sintomatología ocular. El segundo grupo estaba

constituido por 4 pacientes con enfermedad de Plummer, tres de ellos de más de 65 años de edad, en donde predominaban los signos y síntomas cardiovasculares. Podría pensarse que los valores de T3 estaban dentro del límite máximo en el caso 10, pero debe recordarse la edad del paciente; ya hemos indicado¹¹ que los valores normales para esa edad están muy por debajo de la cifra consignada para adultos. La Tabla 2 muestra al pie los valores que hemos hallado en eutiroides de edad avanzada.

Es posible que muchos pacientes de edad avanzada, portadores de nódulos autónomos, sean calificados como eutiroides por los valores de T4 y T3 a pesar de las manifestaciones metabólicas y cardiovasculares, mientras que deberían incorporarse al grupo de T3-toxicosis si se tienen en cuenta los valores normales para la edad del paciente.

Es indudable que el T3-hipertiroidismo debe considerarse como posibilidad ante cualquier forma de hipertiroidismo que se acompañe de valores normales de T4, en especial de la fracción libre de esta hormona. Una consideración a tener en cuenta es que quizá esta forma de presentación de la tirotoxicosis sea una primera etapa de la afección que posteriormente se exteriorice con aumento concomitante de T4. Las mayores posibilidades diagnósticas actuales y el menor lapso promedio en arribar al mismo hacen que posiblemente se describan más casos de hipertiroidismo por T3; por otra parte, existirían pacientes en los que una alteración intratiroidea en los procesos de biosíntesis y proteólisis llevaría a una producción exagerada de T3 como respuesta a la noxa, sin la respuesta paralela de T4.

La prueba de TRH es indispensable para corroborar el diagnóstico en ciertos pacientes, como los Graves tratados, en camino hacia el hipotiroidismo. En cuanto a los estudios de capacidad de transporte y de índice de T4 libre y a la determinación directa de esta fracción, sólo permiten corroborar los hallazgos sobre valores de T4 y T3 y descartar una presunta y rara alteración de las proteínas transportadoras, dado que un in-

cremento o deficiencia de las mismas se traduciría en un aumento o disminución de ambas hormonas. Otra posibilidad de error diagnóstico, el hipertiroidismo por T3 factitio por ingesta de T3, se acompaña naturalmente de una franca disminución de los valores de T4 y de la captación tiroidea de ^{131}I .

Resumen

La introducción del radioinmunoensayo en la determinación de hormonas tiroideas séricas, ha posibilitado la investigación de ciertos cuadros clínicos cuyos valores de laboratorio no concordaban con los hallazgos semiológicos. En especial se han observado cuadros de hiperfunción tiroidea con valores normales de tiroxina (T4) y elevación de las tasas séricas de triiodotironina (T3). Se han estudiado 10 pacientes con estas características: seis de ellos presentaban el cuadro de enfermedad de Graves sin grave componente oftálmico y bocios de pequeño tamaño; cuatro eran recidivas después de tratamientos con drogas antitiroideas (uno de ellos combinado con radioyodo). Las edades oscilaban entre 21 y 51 años y 5 pertenecían al sexo femenino. Los valores de captación tiroidea de ^{131}I eran $11.3\% \pm 4.6$ ($\bar{x}$ y ds) a la 1ª hora, $44.3\% \pm 6.5$ a las 24 h y $38.5\% \pm 3.4$ a las 48 hs; T4: $9.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml} \pm 1.4$; T3: $2.98 \text{ ng/ml} \pm 0.56$; prueba de TRH dosando tirotrófina (TSH): negativa. Los cuatro casos restantes presentaban el característico cuadro de bocio nodular con nódulo caliente, dos de ellos sin inhibición del parénquima tiroideo restante. Los cuatro eran de sexo femenino y las edades oscilaban entre los 43 y 76 años. Los valores de captación en este grupo eran de: $18.2\% \pm 4.1$ a la 1ª hora, $47.8\% \pm 2.9$ a las 24 h y $48.8\% \pm 5.4$ a las 48 h; T4: $9.2 \mu\text{g}/100 \text{ ml} \pm 1.5$; T3: $2.76 \text{ ng/ml} \pm 0.63$. Prueba de TRH negativa. Se analizan los resultados obtenidos destacándose el valor de la determinación de la T3 sérica para su diagnóstico así como la de la prueba de TRH. Se destaca que se hace necesario tener

en cuenta la edad del paciente al considerar los valores de T3 séricos, en especial en pacientes que sobrepasan la 5ª década de vida.

Summary

HYPERTHYROIDISM DUE TO TRIIODOTHYRONINE (T3-TOXICOSIS).

The development of radioimmunoassay techniques of serum thyroid hormones has improved the diagnostic possibilities of certain cases of hyperthyroidism. The so called T3-toxicosis presents normal T4 and PBI serum values and high rates of T3 serum values. Ten cases of T3-toxicosis are presented; six of them showed the characteristic picture of Graves disease with slight ocular signs and symptoms and small goiter. Four of the subjects were relapsed hyperthyroidisms treated previously with antithyroid drugs, one of them combined with radioiodine. The ages ranged between 21 and 51 years old and 5 were females. The ^{131}I 24 h thyroid uptake was $44.3\% \pm 6.5$; serum T4: $9.8 \mu\text{g}/100 \text{ ml} \pm 1.4$; serum T3: $2.98 \text{ ng/ml} \pm 0.65$; TRH-TSH test was negative. The other four cases showed "hot" nodular goiters, two of them with scintigraphic inhibition of the rest of the thyroid tissue. All were females and the ages ranged between 43 and 76 years old. The ^{131}I 42 h thyroid uptake was: $47.8\% \pm 2.9$; serum T4: $9.2 \mu\text{g}/100 \text{ ml} \pm 1.5$; serum T3: $2.76 \text{ ng/ml} \pm 0.63$; TRH-TSH test was negative. The importance of T3 determination and TRH-TSH test in the diagnosis of T3-toxicosis is emphasized. It is necessary to take into account the age of the patient in relation to serum T3 value in subjects over 50 years old.

Bibliografía

1. Altschuler N, Degrossi OJ, Enrioni C, Hass C, Parisier H, Salvatti E: Discrepancia entre yodo proteico sérico y estado clínico tiroideo: una probable explicación. *Rev Argent Endocr Metab* 10: 208, 1964.
2. Artaveytia D, Degrossi OJ, Gotta H, Pecorini V: Consideraciones sobre el centellograma tiroideo. *Rev Clin Españ* 98: 266, 1965.

3. Britton KE, Quinn V, Ellis SM, Cayley ACD, Miralles JM, Brown BL, Ekins RP: Is "T4-toxicosis" a normal biochemical finding in elderly women. *Lancet* 2: 141, 1975.
4. Brooks MH, Waldstein SS, Bronsky D, Sterling KK: Serum triiodothyronine concentration in thyroid storm. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 339, 1975.
5. Carneiro L, Scornavachi J, Cima ME, Watanabe T, Degrossi OJ: Valor clínico de la determinación de triiodotironina sérica. *Rev Biol Med Nucl* 9: 77, 1977.
6. Carneiro L, Watanabe T, El Tamer E, Varela A, Morán D, Rinaudo A, Staneloni L, Degrossi OJ: Respuesta de la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) en pacientes portadores de bocio endémico (BE). Informe nº 449, Com. Nac. Energ. Atómica, Bs Aires, 1978.
7. Cima ME, García del Río H, Pecorini V, Watanabe T, Degrossi OJ: Valor clínico de la determinación de la tiroxina total sérica. *Sem Médica* 151: 793, 1977.
8. Degrossi OJ: La medicina nuclear en el diagnóstico de las afecciones tiroideas (actualización). *Rev Biol Med Nucl* 2: 57, 1970.
9. Degrossi OJ, Cabrejas M, Watanabe T, Carneiro L, Barmasch M, Altschuler N: Kinetic studies of human thyrotropin hormone. *Acta Endocrinol Panam* 4: 24, 1973.
10. Degrossi OJ, Forcher HM, Watanabe T: Normalización de la captación tiroidea de ¹³¹I, de acuerdo a las recomendaciones del OIEA. Inf. nº 148, Com. Nac. Energ. Atómica, Bs Aires, 1965.
11. Degrossi OJ, Mollerach FE, Scornavachi J, Almeida CA, Cima ME, Casas OI de, Carneiro L: Valores séricos y recambio de hormonas tiroideas en el geronte. *Medicina (Bs Aires)* 38: 20, 1978.
12. Dixon WJ, Massey FJ (Jr): Introducción al análisis estadístico 2ª Ed. McGraw-Hill Book Co Inc., Madrid, 1965.
13. Forcher HM, Degrossi OJ: Triiodotironina marcada en el estudio de la función tiroidea in vitro. Inf. nº 166, Com. Nac. Energ. Atómica, Bs Aires, 1965.
14. Hollander CS, Mitsuma T, Nihei N, Shenkinan L, Burday SZ, Blum M: Clinical and laboratory observations in cases of triiodothyronine toxicosis confirmed by radioimmunoassay. *Lancet* 1: 609, 1972.
15. Hollander CS, Stevenson C, Mitsuma T, Pineda G, Shenkinan L, Silva E: T-3 toxicosis in an iodine deficient area. *Lancet* 2: 1276, 1972.
16. Horwitz DL, Refetoff S: Graves disease associated with familial deficiency of thyroxine binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 242, 1977.
17. Ingbar SH: Effect of aging on thyroid economy in man. *J Am Geriatr Soc* 24: 49, 1976.
18. Joassoo A: T-4 thyrotoxicosis with normal or low serum T-3 concentration. *Australian and New Zealand J Med* 5: 432, 1975.
19. Kaplan MM, Utiger RD: Diagnosis of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 7: 97, 1978.
20. Shalet SM, Beardwell CG, Lamb AM, Gowland E: Value of routine serum-triiodothyronine estimation in diagnosis of thyrotoxicosis. *Lancet* 2: 1008, 1977.
21. Steel RGD, Torrie SH: Principles and procedures of statistics, Ed., McGraw-Hill Book Co. Inc., London, 1960.
22. Utiger RD: Serum triiodothyronine in man. *Annual Review of Medicine* 25: 289, 1974.
23. Werner SC, Ingbar SH (ed.): The Thyroid. Harper & Row, New York, 1977.