

territorial específico. Pueden ser desencadenados por hipoglucemia, fiebre o enfermedad intercurrente.

Pueden desarrollar proteinuria⁶ que se suele confundir con una nefropatía diabética. Histológicamente presentan: glomerulosclerosis focal y segmentaria, con glomerulos hialinizados y necrosis de los miocitos de las arteriolas y arterias pequeñas.

Otras alteraciones posibles en este síndrome son: síndrome de pre-excitación, hipertrofia del ventrículo izquierdo, miocardiopatía dilatada⁷, distrofia macular retiniana, pseudo-oclusión intestinal, alteraciones neuropsiquiátricas, acidosis láctica y complicaciones durante el embarazo (prematuridad, placenta ácreta)⁸.

El diagnóstico se basa en la realización de estudios moleculares en los que se pretende buscar la mutación del mtDNA. Se pueden emplear dos técnicas: secuenciación y PCR-RFLP.

El tratamiento consiste en la administración de coenzima Q10, que es un transportador de electrones de la cadena respiratoria, y actúa como un antioxidante, protegiendo a los fosfolípidos de la membrana celular y al colesterol de las lipoproteínas de baja densidad del daño oxidativo causado por los radicales libres. Su administración, a dosis de 150 mg/día, durante tres años retrasa la aparición de la insulinoopenia y de la pérdida de audición y reduce los niveles de lactado post-ejercicio⁹. Otros autores no han corroborado estos hallazgos¹⁰. Se deben usar con precaución las estatinas, pues disminuyen los niveles de coenzima Q10. Existen tratamientos adicionales que se han empleado en otros síndromes mitocondriales: arginina, L-carnitina y complejos multivitamínicos.

En conclusión, aunque la prevalencia de la diabetes mitocondrial en la población diabética es baja, es importante diagnosticarla por su diferente pronóstico y tratamiento. Se debe sospechar cuando existe una historia personal y/o familiar de diabetes y sordera, complicaciones microvasculares que no se correlacionan con la duración de la diabetes, y en todo paciente diabético delgado con autoinmunidad pancreática negativa.

Bibliografía

1. Maassen JA, Jahangir RS, Janssen GM, Raap AK, Lemkes HH, t'Hart LM. New insights in the molecular pathogenesis of the

- maternally inherited diabetes and deafness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:385-96.
2. Salles JE, Kasamatsu TS, Dib SA, Moises RS. Beta-cell function in individuals carrying the mitochondrial tRNA leu (UUR) mutation. *Pancreas.* 2007;34:133-7.
3. Maassen JA, Hart L, Van Essen E. Mitochondrial diabetes. Molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes.* 2004;53:103-9.
4. Guillausseau PS, Bassin P, Dubois-LaFargue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001;9:721-8.
5. Uimonen S, Moilanen JS, Sorri M, Hassinen IE, Majamaa K. Hearing impairment in patients with 3243A>G mtDNA mutation: phenotype and rate of progression. *Hum Genet.* 2001;108:284-9.
6. Jansen JJ, Maassen JA, van der Woude FJ, Lemmink HA, Van den Ouweland JM, t'Hart LM, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(leu(UUR)) gene associated with progressive kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:1118-24.
7. Majamaa-Voltti L, Peuhkurinen K, Kortalainen ML, Hassinen IE, Majamaa K. Cardiac abnormalities in patients with mitochondrial DNA mutation 3243A>G. *BMC Cardiovasc Disord.* 2002;2:12.
8. Hosono T, Suzuki M, Chiba Y. Contraindication of magnesium sulfate in a pregnancy complicated with late-onset diabetes mellitus and sensory deafness due to mitochondrial miopathy. *J MaternFetal Med.* 2001;10:355-6.
9. Suzuki S, Hinokio Y, Ohtomo M, Hirai M, Hirai A, Chiba M, et al. The effects of coenzyme Q10 treatment on maternally inherited diabetes mellitus and deafness, and mitochondrial DNA 3243 (A to G) mutation. *Diabetologia.* 1998;241:584-8.
10. Silvestre-Aillaud P, Vendan D, Paquis-Fluckinger V, Pouget J, Pelissier JF, Desneuelle C, et al. Could coenzyme Q10 and L-carnitina be a treatment for diabetes secondary to 3243 mutation of mtDNA? *Diabetologia.* 1995;38:1485-6.

Elena García*, Raquel Sánchez, Myriam Partida, M. Luisa de Mingo, María Calatayud, Guillermo Martínez y Federico Hawkins

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenagarciafer@hotmail.com (E. García).

doi:10.1016/j.endonu.2011.08.006

Lupus, enfermedad de graves y vasculitis. A propósito de un caso

Lupus, graves' disease, and vasculitis. A case report

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria (ETAI), caracterizada por la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos tiroideos, está asociada a una serie de trastornos reumatológicos no-órgano específicos; tales como, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide y síndrome de Sjögren^{1,2}. Por ejemplo, en la población general, la

prevalencia de hipotiroidismo subclínico (HSC, T4 normal con TSH elevada) es de 4,3%³; sin embargo, en pacientes con LES, esta prevalencia se eleva hasta 11-13%^{4,5}. Asimismo, la prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) en la población general es de 10-12%^{3,6}, pero en los pacientes con LES se eleva a 17-23%^{4,5}. En general, el hipotiroidismo clínico o subclínico es frecuente en los pacientes con LES, y representan más del 87,5% de las alteraciones de la función tiroidea en pacientes con LES^{5,7}. Con respecto a la enfermedad de Graves (EG), esta es menos frecuente tanto en la población general (0,5%)³ como en los pacientes con LES (1,7%)¹.

Las drogas antitiroideas están asociadas a eventos adversos, la mayoría de los cuales son leves e infrecuentes (menos del 5%), aunque, en algunos casos pueden ocasionar desórdenes autoinmunitarios graves; tales como, vasculitis, poliartritis o lupus inducido⁸. Las vasculitis asociadas a drogas antitiroideas generalmente consisten en una combinación de poliartralgias y lesiones cutáneas; sin embargo, otros órganos pueden resultar afectados tales como, riñones, pulmones, tracto digestivo o cerebro⁹. En esta comunicación, describimos el caso de una paciente con diagnóstico reciente de LES y compromiso renal, quien después de tres años de estar asintomática, presentó EG y empeoramiento de nefritis lúpica por vasculitis asociada al uso de metimazol.

Paciente mujer de 24 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia, quien fue hospitalizada por síndrome nefrótico de inicio reciente (proteinuria de 24 horas, 8,75 g/día) e insuficiencia renal moderada (tasa de filtración glomerular, 80 ml/m). El resultado de la biopsia renal fue compatible con una nefritis lúpica clase V (glomerulonefritis membranosa difusa). Se completaron los criterios diagnósticos de LES con un ANA y anti-DNA positivos. En ese momento, se inició tratamiento con prednisona 60 mg por día y pulsos endovenosos bimensuales de ciclofosfamida. La evolución clínica se caracterizó por remisión de la proteinuria, LES asintomático y el desarrollo de síndrome de Cushing yatrogénico.

Después de tres años, la paciente presentó temblor fino de las manos, intolerancia al calor, palpitaciones y disminución de peso. El examen físico mostró exoftalmos, bocio difuso (60 g) e hiperreflexia. Los resultados de laboratorio fueron TSH 0,042 μ IU/dl (normal, 0,3-5), T4 libre 6,85 ng/dl (normal, 0,8-2) y T3 total 415 ng/dl (normal, 86-190). Los anticuerpos anti-TPO fueron positivos, y la captación de yodo fue 60% a las 24 horas (normal, 15-35). No se determinaron los anticuerpos antirreceptor de TSH. Con estos resultados, se confirmó el diagnóstico de EG, y se inició tratamiento con metimazol 20 mg por día y propanolol 40 mg tres veces al día. Después de una semana de tratamiento, la paciente presentó malestar general, fatiga, artralgias y edema generalizado. Se repitió la proteinuria de 24 horas, la cual estuvo en rango nefrótico. En nuestro servicio, se asumió que el compromiso renal era secundario a una vasculitis inducida por drogas antitiroideas, por lo que se suspendió el metimazol. No se realizó una nueva biopsia renal ni determinación de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). El índice de actividad de enfermedad lúpica SLEDAI fue compatible con enfermedad moderada; sin embargo, los niveles de complemento sérico, número de plaquetas y leucocitos fueron normales. La paciente continuó recibiendo propanolol y prednisona. Después de una semana, recibió 12 mCi de I¹³¹. La evolución clínica fue favorable. La proteinuria masiva desapareció, el LES permaneció asintomático, y la paciente desarrolló hipotiroidismo, que fue tratado con 50 μ g de levotiroxina por día.

Hasta un 25% de los pacientes con LES pueden presentar disfunción tiroidea, siendo la más frecuente, el HSC y la presencia de anticuerpos antitiroideos⁴. Inclusive, los anticuerpos antitiroideos preceden la aparición de disfunción tiroidea en el 70% de los pacientes con LES⁵. Por otro lado, el 30% de los pacientes con ETAI tienen asociada una enfermedad autoinmunitaria sistémica, especialmente los

pacientes con tiroiditis de Hashimoto¹⁰, siendo la artritis reumatoide, la enfermedad autoinmunitaria más frecuentemente asociada¹¹.

Este fenómeno podría estar relacionado con poliautoinmunitad, circunstancia en la cual enfermedades autoinmunitarias con fenotipos diferentes se presentan en una misma persona o grupos familiares. Estas enfermedades podrían compartir mecanismos fisiopatológicos comunes tales como, factores genéticos de susceptibilidad, reactividad cruzada entre sus autoanticuerpos, linfocitos T autoreactivos a diferentes autoantígenos o variaciones similares en sus patrones de citocinas^{12,13}.

Por otro lado, las enfermedades autoinmunitarias sistémicas podrían acelerar la aparición de autoanticuerpos antitiroideos en los sujetos susceptibles. La prevalencia de anti-TPO en la población general mayor a 18 años es de alrededor de 10%, sin embargo, puede elevarse al 30% en las mujeres mayores a 70 años⁴. De esta manera, la progresión del proceso autoinmunitario tiroideo (presencia de autoanticuerpos, HSC, hipotiroidismo) podría acortarse en el tiempo.

La EG, como variante de la ETAI, es menos frecuente, sin embargo, estos pacientes pueden evolucionar de manera espontánea a hipotiroidismo. Asimismo, en la ETAI, coexisten autoanticuerpos estimulantes y bloqueadores del receptor de TSH, pudiendo los pacientes fluctuar entre el hipertiroidismo y el hipotiroidismo.

Las tionamidas representan la base del tratamiento del hipertiroidismo, especialmente en mujeres jóvenes con EG⁸. En casos raros, pueden inducir vasculitis de vasos pequeños. Las vasculitis se asocian más con el propiltiouracilo (no disponible en nuestro país) que con metimazol, y su presentación no depende de la dosis⁹. Clásicamente, se caracterizan por compromiso renal, artritis, úlceras cutáneas y síntomas respiratorios. Se ha demostrado que las tionamidas se acumulan en los neutrófilos, donde inducen la producción de sustancias tóxicas, que finalmente van a actuar como inmunógenos⁸.

En el caso de nuestra paciente, la administración de metimazol desencadenó un proceso inflamatorio generalizado, caracterizado por proteinuria y exacerbación del LES. La retirada del agente desencadenante y el uso de glucocorticoides produjo una mejoría significativa.

En conclusión, se recomienda evaluar de manera frecuente el perfil tiroideo y la presencia de anticuerpos antitiroideos en los pacientes con LES.

Bibliografía

1. Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:70-2.
2. Miller FW, Moore GF, Weintraub BD, Steinberg AD. Prevalence of thyroid and abnormal thyroid function test results in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1987;30:1124-31.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. 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;87:489-99.

4. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:353–4.
5. Appenzeller S, Pallone AT, Natalin RA, Costallat LT. Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:117–9.
6. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7:481–93.
7. Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, Ferrari SM, Ruffilli I, Corti A, et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism*. 2010;59:896–900.
8. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352:905–17.
9. Mathieu E, Fain O, Sitbon M, Thomas M. Systemic adverse effect of antithyroid drugs. *Clin Rheumatol*. 1999;18:66–8.
10. Biró E, Szekanez Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2006;25:240–5.
11. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med*. 2010;123:183.e1–9.
12. Rojas-Villarraga A, Toro CE, Espinosa G, Rodríguez-Velosa Y, Duarte-Rey C, Mantilla RD, et al. Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;9:229–32.
13. Anaya JM. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:147.

Miguel Pinto Valdivia^{a,b}

^a *Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú*

^b *Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú*

Correo electrónico: miguelpinto72@yahoo.com

doi:10.1016/j.endonu.2011.09.010