

El tratamiento médico de la pericarditis aguda asociado al debut de diabetes mellitus incluye la reposición hidroelectrolítica, el tratamiento con insulina y analgésicos. Una vez que el medio interno se encuentra estable, los cambios electrocardiográficos persisten durante 48-72 horas, por lo que la este tipo de pericarditis se considera de carácter benigno<sup>3</sup>.

## Bibliografía

- Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006; 113:1622-32.
- Lorell BH. Pericardial diseases. En: Braunwald E, editor. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1997. p. 1478-534.
- Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet*. 2004;363:717-27.
- Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med*. 2003; 349:684.
- Bennet KR, Blake TM. Pseudopericarditis in diabetic ketoacidotic. *South Med J*. 1971;64:610-2.
- Espinel E, Clotet B, Domingo E, Pahissa A. Pseudopericarditis in diabetic ketoacidosis. *Med Clin*. 1981;77:338.
- Campbell IW, Duncan LJP, Clarke BF. Pericarditis in diabetic ketoacidosis. *British Heart Journal*. 1977;39:110-2.
- Armanino LP, Ori PM. Acute pleurisy as a dehydration phenomenon in diabetic precoma. *Am J Sci*. 1946;211:597-601.

Katty Manrique Franco\*, Carmen Aragón Valera, Sonsoles Gutiérrez Medina, Olga Sánchez-Vilar Burdiel y Adela Rovira Loscos

*Unidad de Endocrinología y Nutrición, Fundación Jiménez Díaz-Capio, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: manrique\_fr@yahoo.es  
(K. Manrique Franco).

doi:10.1016/j.endonu.2011.12.009

## Hipertiroidismo por enfermedad de Graves Basedow en mujer con resistencia a las hormonas tiroideas

### Hyperthyroidism due to Graves-Basedow disease in a woman refractory to thyroid hormones

*Sr. Editor:*

La resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) es un síndrome poco frecuente que consiste en la presencia de una sensibilidad reducida a las hormonas tiroideas. Se caracteriza por concentraciones elevadas de T3 y T4 libres con concentraciones de TSH normales o ligeramente elevadas. La RHT puede coexistir con la enfermedad autoinmunitaria tiroidea estando más frecuentemente documentada la asociación con tiroiditis de Hashimoto.

Describimos el caso de una paciente con RHT que desarrolló hipertiroidismo por enfermedad de Graves Basedow (EGB) y hepatitis tóxica secundaria a metimazol.

Mujer de 39 años remitida por hallazgo de elevación de TSH y T4 libre. En la anamnesis dirigida no presentaba síntomas sugestivos de disfunción tiroidea. Tampoco refería cefalea ni alteración visual. No conocía ningún antecedente personal de interés y en la exploración presentaba peso 49,7 kg, talla 1,48 m, frecuencia cardíaca 87 latidos por minuto, tensión arterial normal y se palpaba bocio grado Ib-II. La analítica mostraba: T4 libre 2,81 ng/dL (0,9-1,9), TSH 6,81 µU/mL (0,3-4,5) y T3 total 2,28 ng/mL (0,8-2). Los anticuerpos anti tiroglobulina y antiperoxidasa resultaron positivos (455 UI/mL (0-115) y 274 UI/mL (0-32), respectivamente). Los resultados de subunidad alfa de hormonas glucoproteicas, cortisol, estradiol, gonadotropinas y prolactina fueron normales. Así mismo, se determinaron los anticuerpos anti T3 y T4 que fueron normales. La ecografía mostraba datos compatibles con bocio multinodular siendo

los nódulos mayores de 1 y 1,3 cm con características ecográficas de benignidad. Con estos datos la sospecha fue de resistencia a las hormonas tiroideas. Se le solicitó que aportara analíticas de parientes de primer grado. Los análisis del hermano mostraron, igualmente, cifras de T4 libre y TSH elevadas (3,98 ng/dL y 6,72 µU/mL, respectivamente), estando también asintomático. Finalmente se realizó estudio genético mediante secuenciación de los exones 3 al 10 del gen THRB (receptor beta para hormonas tiroideas) obteniéndose una mutación en el exón 10, consistente en c.1357C > T; p.Pro453Ser<sup>1</sup>, en heterocigosis.

En las revisiones sucesivas la cifra de TSH estuvo entre 6,6 y 8,1 y la de T4 libre entre 2,8 y 3,2. Tres años tras el diagnóstico presentó TSH baja que al repetirse fue de TSH <0,014, T4 libre >7,77 y TSI 21,12 UI/L (positivo >1,5). Clínicamente refería ligera disminución de peso (2 kg en 4 meses), discreto aumento de nerviosismo, palpitaciones y temblor ocasional. No presentaba oftalmopatía. La gammagrafía tiroidea (Tc<sup>99</sup>) mostró un tiroides de situación y morfología normal, con aumento difuso de captación.

Con el diagnóstico de EGB se inició tratamiento con metimazol 30 mg al día en dosis descendentes. Tres meses después se detectó hipertransaminasemia (ver tabla 1) por lo que se suspendió el tratamiento y se comprobó la mejoría. Se cambió por propiltiouracilo a pesar de lo cual volvió a presentar hipertransaminasemia importante con bilirrubina normal, ecografía hepática normal, serología para virus hepatitis B y C negativa, anticuerpos anti LKM, ANA y AMA negativos. Con el diagnóstico de hepatitis tóxica por tionamidas se suspendió propiltiouracilo y fue remitida a tratamiento con radioyodo.

Se le administraron 12 mCi de radioyodo a los 6 meses del inicio de antitiroideos. Un mes después se detectaron concentraciones hormonales compatibles con hipotiroidismo: TSH 50,63 y T4 libre 0,78 iniciándose tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Tras 4 meses seguía presentando concentraciones elevadas de TSH 69,16 pero con cifras de T4 libre elevada 2,05 (0,9-1,9) por lo que todavía se está ajustando

**Tabla 1** Evolución analítica

Fecha	Tratamiento	TSH ( $\mu$ U/mL) (0,3-4,5)	T4 libre (ng/dL) (0,9-1,9)	T3 (ng/mL) (0,8-2)	GPT/ALT (U/L) (2-35)	GGT (U/L) (5-35)	FALC (U/L) (35-105)
24/07/07	No	6,42	2,8	2,22	20		
03/07/08	No	5,66	2,8	2,75	31		
26/06/09	No	0,12	3,48	2,82	26		
26/10/09	No	<0,014	>7,77	5,44			
22/01/10	Metimazol	0,27	1,93	2,4	382	1.282	
15/02/10	Supresión	0,05	4,11	4,3	177	766	351
01/03/10	PTU	0,20	1,96	2,25	181		365
15/03/10	Supresión	1,5	1,59	2,86	306	1.061	576
25/03/10	I131				101	673	382
28/05/10	Levotiroxina	50,63	0,78	0,67	36	185	97
28/09/10	Levotiroxina	69,16	2,52		42		

FALC: fosfatasa alcalina; PTU: propiltiouracilo.

el tratamiento con levotiroxina siendo en estos momentos de 175 mcg al día. La paciente se encuentra asintomática.

La RHT afecta uno de cada 40.000 nacidos vivos y prácticamente siempre se hereda de forma autosómica dominante. El 85% de los casos está causado por mutaciones en el gen del THRB. La mayoría de los pacientes se encuentran clínicamente eutiroideos, aunque pueden presentar bocio, hiperactividad, taquicardia, retraso de crecimiento o dificultad para el aprendizaje<sup>2</sup>. En nuestro caso, tanto la paciente como su hermano se encontraban asintomáticos y el hallazgo fue casual.

El diagnóstico diferencial se realiza con adenoma hipofisario productor de TSH. En este caso no se realizó estímulo con TRH porque la historia familiar y la normalidad de la subunidad alfa lo descartaban, y finalmente se confirmó mediante el estudio del gen THRB.

La forma más común de autoinmunidad tiroidea es la tiroiditis de Hashimoto que afecta a cerca del 3% de la población. En los últimos años se han publicado varios artículos en los que se mostraba la coexistencia de tiroiditis de Hashimoto con RHT<sup>3-5</sup>. Esto ha llevado a proponer diversas hipótesis acerca de la relación entre autoinmunidad tiroidea y RHT. Se ha propuesto que el estímulo crónico producido por la TSH en estos pacientes podría inducir una respuesta inmune incrementando su coexistencia<sup>6</sup>. En una revisión realizada con 130 familias con 330 individuos afectados por RHT se ha observado que existe un aumento de probabilidad de desarrollar enfermedad tiroidea autoinmunitaria en los individuos con RHT con mutación en el gen del THRB frente a los no afectados. Por lo que parece demostrarse que la asociación entre RHT y enfermedad tiroidea autoinmunitaria no es coincidencia<sup>7</sup>.

A diferencia de la tiroiditis de Hashimoto, hasta el momento solo hemos encontrado referencia de 2 casos en los que pacientes con RHT desarrollen EGB. Uno de ellos fue tratado con tiamidas obteniéndose remisión del cuadro<sup>8</sup>; el otro fue tratado con radioyodo con hipotiroidismo posterior que precisó de dosis altas de levotiroxina<sup>9</sup>.

Es probable que, debido a la dificultad diagnóstica, los pacientes con RHT y Graves Basedow estén infradiagnosticados o que sean detectados en el momento en que presentan hipertiroidismo dificultando su diagnóstico exacto

posterior. Por otro lado, no ha sido infrecuente que pacientes con RHT hayan sido tratados erróneamente como hipertiroidismo mediante tiroidectomía o radioyodo, situación que podría verse especialmente en presencia de autoanticuerpos tiroideos.

Cabe destacar que en nuestro caso coincide otro hecho poco frecuente como es la hepatitis tóxica por metimazol. Las reacciones adversas a fármacos antitiroideos ocurren en menos del 10% de casos y son generalmente menores (*rash* cutáneo, artralgias, etc).

Los efectos secundarios mayores son muy raros incluyendo agranulocitosis (0,2- 0,5%), vasculitis, síndrome lupus-like y hepatotoxicidad<sup>10</sup>. Generalmente se trata de cuadros colestásicos (en este caso colestasis disociada), que se resuelve al retirar el fármaco<sup>11</sup>. Nuestra paciente mejoró rápidamente tras la suspensión de metimazol pero presentó reacción cruzada al sustituirlo posteriormente por propiltiouracilo por lo que, finalmente, precisó tratamiento definitivo con radioyodo. El tratamiento con radioyodo ha causado hipotiroidismo necesitando la paciente dosis elevadas de levotiroxina en el intento de normalizar las concentraciones de TSH. En presencia de hipotiroidismo bien inducido por tiroiditis de Hashimoto o tras cirugía o radioyodo y que precise de altas dosis de levotiroxina para su control habría que tener en cuenta a la RHT en el diagnóstico diferencial.

Presentamos el primer caso de RHT asociada a EGB que se publica en España. Dada la dificultad diagnóstica que puede suponer esta asociación es importante que se incluya en el diagnóstico diferencial en casos de pacientes que durante el seguimiento por RHT presenten datos clínicos o analíticos compatibles con hipertiroidismo o si tras tratamiento por EGB presenta hipotiroidismo con necesidades elevadas de levotiroxina.

## Bibliografía

1. Refetoff S, Weiss RE, Wing JR, Sarne D, Chyna B, Hayashi Y. Resistance to thyroid hormone in subjects from two unrelated families is associated with a point mutation in the thyroid hormone receptor beta gene resulting in the replacement of the normal proline 453 with serine. *Thyroid*. 1994;4:249-54.

2. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1:97–108.
3. Sato H, Sakai H. A family showing resistance to thyroid hormone associated with chronic thyroiditis and its clinical features: a case report. *Endocr J.* 2006;53:421–5.
4. Tonacchera M, Agretti P, De Marco G, Perri A, Pinchera A, Vitti P, et al. Thyroid resistance to TSH complicated by autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4543–6.
5. Aksoy DY, Gurlek A, Ringkananont U, Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone associated with autoimmune thyroid disease in a Turkish family. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:379–83.
6. Gavin C, Meggison H, Ooi TC. Proposing a causal link between thyroid hormone resistance and primary autoimmune hypothyroidism. *Med Hypotheses.* 2008;70:1024–8.
7. Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, Weiss RE, Refetoff S. Autoimmunity in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3189–93.
8. Sato H. Clinical features of primary hyperthyroidism caused by Graves disease admixed with resistance to thyroid hormone. *Endocr J.* 2010;57:687–92.
9. Shivakumar T, Chaidarun S. Resistance to thyroid hormone in a patient with coexistence Graves disease. *Thyroid.* 2010;20:213–6.
10. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Eng J Med.* 2005;352:905–17.
11. Casallo Blanco S, Valero MA, Marcos Sánchez F, De Matías Salces L, Blanco Gonzalez JJ, Martín Barranco MJ. Hepatitis aguda tóxica por metimazol y propiltiouracilo. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:268–70.

Natalia González Cabrera\*, Ana Kristina Kalic,  
María Ángeles Antón Miguel, Pilar Sierra Polo  
y María Ángeles Vicente Vicente

*Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital  
Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [natalia.gonzalezcabrera@osakidetza.net](mailto:natalia.gonzalezcabrera@osakidetza.net)  
(N. González Cabrera).

doi:10.1016/j.endonu.2011.11.014