

AUTOANTICUERPOS TIROIDEOS EN VENEZOLANOS SANOS¹

M. Sánchez Borges,² J. L. Cevallos,³ R. Suárez Chacón,²
V. Gallego,² M. López,³ A. Orozco,² R. Drayer,³
M. C. Salas³ y V. de los Ríos³

INTRODUCCION

No se conoce la importancia clínica que tiene la presencia, en individuos aparentemente sanos, de anticuerpos que reaccionan con antígenos tiroideos (1). Algunos autores afirman que dichos anticuerpos constituyen indicio de tiroiditis crónica (2), punto de vista que se apoya en la identificación *post mortem* de infiltrado linfocítico en el tiroides de sujetos que poseían dichos anticuerpos pero no presentaban enfermedad tiroidea manifiesta (3, 4). Sin embargo, en otras investigaciones no se han encontrado anticuerpos tiroideos en pacientes con tiroiditis comprobada mediante biopsia (3, 5).

En un informe anterior, varios miembros de nuestro grupo de investigación dieron a conocer la importancia de los anticuerpos contra los microsomas tiroideos en el diagnóstico de la enfermedad tiroidea autoalérgica (6). Sin embargo, en Venezuela no se han hecho estudios de la prevalencia de anticuerpos tiroideos en la población general, dato de suma importancia para interpretar la detección de tales anticuerpos en personas con síntomas sugestivos de enfermedad tiroidea. Por lo tanto, la presente investigación se propuso calcular la prevalencia y conocer las implicaciones clínicas y fisiopatológicas de la presencia de anticuerpos antitiroideos específicos en personas aparentemente sanas que residen en Caracas.

MATERIALES Y METODOS

La muestra de estudio estuvo formada por 145 voluntarios sanos (111 mujeres y 34 varones) reclutados en su lugar de trabajo. Estas personas eran obreros textiles, estudiantes de medicina y personal de laboratorio; en el cuadro 1 se presenta la distribución por edad y sexo.

Todos los individuos fueron sometidos a un interrogatorio en el que se les preguntó sobre cualquier posible

¹ Se publica en el *Bulletin of the Pan American Health Organization* Vol. 22, No 2, 1988, con el título "Thyroid autoantibodies in healthy Venezuelans". La investigación en que se basa el presente artículo fue patrocinada por la Fundación Venezolana de Inmunología (FUNVENIN)

² Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Centro de Quimioterapia Oncológica y Hematología, Laboratorio de Inmunología. Dirección postal. Apartado postal 20253, Caracas 1020, Venezuela.

³ Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina Luis Razetti, Laboratorio de Investigaciones Clínicas, Caracas.

CUADRO 1. Distribución del grupo estudiado, según edad y sexo

Edad ^a (años)	Mujeres (No.)	Varones (No.)	Total (No.)
15-24	27	7	34
25-34	33	16	49
35-44	43	10	53
≥ 45	8	1	9
Total	111	34	145

^a La edad promedio ($\bar{X} \pm DE$) fue de $31,5 \pm 9,1$ años para todo el grupo, de $32,6 \pm 8,4$ años para las mujeres, y de $30,2 \pm 6,5$ años para los varones.

antecedente personal o familiar de enfermedad tiroidea u otras enfermedades endocrinas. Se les interrogó de manera específica acerca de los siguientes signos y síntomas: astenia, intolerancia al frío o al calor, diarrea, estreñimiento, bradipsiquia o taquipsiquia, piel seca o sudorosa, disfonía, insomnio, somnolencia, caída del pelo, uñas quebradizas, trastornos menstruales, disminución del apetito sexual, depresión, ansiedad, obesidad, pérdida de peso, anorexia, temblores, pérdida de la fuerza muscular, palpitaciones, dolor torácico y exoftalmos.

Todos los sujetos fueron sometidos a un examen físico que incluyó la medición del peso, talla, frecuencia del pulso, presión arterial, tamaño y consistencia del tiroides y reflejos osteomusculares. Se consideró como normal un tiroides de aproximadamente 20 g, y este tamaño básico se designó como 1n.

De cada persona se extrajeron muestras de sangre que se dejaron coagular a temperatura ambiental; posteriormente se separó el suero y se almacenaron a -70°C . Los anticuerpos contra tiroglobulina y microsomas tiroideos se midieron en el suero mediante la prueba de hemaglutinación pasiva (Fujirebio Inc., Tokio, Japón). Para ambos anticuerpos se consideró positivo un título $\geq 1:20$. Las concentraciones séricas de hormona estimulante del tiroides

(TSH) y tiroxina libre (T4) se midieron por el método de radioinmunoensayo (Amersham International PLC, Inglaterra). Los datos sobre función tiroidea se analizaron mediante la prueba t de Student.

RESULTADOS

Bocio

Se encontraron tiroides anormalmente grandes ($\geq 1,5n$) en 35 individuos (24,1%) del grupo de estudio; 28 eran mujeres (25,2%) y 7 eran varones (20,5%).

Anticuerpos antitiroideos

La prevalencia de anticuerpos antitiroideos se muestra en el cuadro 2. Los títulos positivos observados fueron desde 1:100 hasta 1:26 214 400 para los anticuerpos antimicrosómicos, y desde 1:400 hasta 1:6 400 para los dirigidos contra la tiroglobulina. Se identificaron anticuerpos antimicrosómicos en 16 sujetos (11%), y la prevalencia fue mayor en las mujeres (13,5%) que en los varones (2,9%).

Los individuos con bocio tuvieron una prevalencia ligeramente mayor de anticuerpos antimicrosómicos que las personas sin bocio, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (cuadro 3).

En cuatro de los sujetos de estudio (2,7%) se encontraron anticuerpos

CUADRO 2. Anticuerpos antitiroideos encontrados en los individuos aparentemente sanos estudiados, según el sexo

Sexo	Individuos estudiados (No.)	Anticuerpos					
		Antimicrosómicos		Contra la tiroglobulina		Ambos tipos	
		No.	%	No.	%	No.	%
Masculino	34	1	2,9	0	0	0	0
Femenino	111	15	13,5	4	3,6	2	1,8
Total	145	16	11,0	4	2,8	2	1,4

CUADRO 3. Anticuerpos antitiroideos en los individuos estudiados, según la presencia o ausencia de bocio

Bocio ^a	Individuos estudiados (No.)	Anticuerpos					
		Antimicrosómicos		Contra la tiroglobulina		Ambos tipos	
		No.	%	No.	%	No.	%
Ausente (tiroides < 1,5n)	110	11	10,0	1	0,9	0	0
Presente (tiroides ≥ 1,5n)	35	5	14,2	3	8,5	2	5,7

^a Se consideró como normal un tiroides de 20 g (1n)

contra la tiroglobulina pero no antimicrosómicos; todos eran del sexo femenino y tres presentaban bocio. Solo dos individuos presentaron anticuerpos antimicrosómicos y contra la tiroglobulina; los dos eran del sexo femenino y tenían bocio (véanse los cuadros 2 y 3).

En el cuadro 4 se presenta una breve lista de las características clínicas relacionadas con enfermedad tiroidea que se identificaron en algunos de los 16 individuos con anticuerpos antimicrosómicos; 15 eran mujeres y la edad promedio fue de $35,7 \pm 7,2$ años. Tres (18,7%) tenían antecedente familiar de enfermedad tiroidea; dos (12,5%) presentaban antecedente personal de enfermedad tiroidea; siete (43,7%) mostraban síntomas compatibles con enfermedad tiroidea, y cinco (31,2%) padecían bocio.

Función tiroidea

La concentración sérica de T4 libre y TSH se midió con el propósito de determinar si entre los sujetos con autoalergia tiroidea había trastornos funcionales. En el cuadro 5 aparecen los resultados de estas determinaciones hormonales. Como puede verse, la concentración promedio de T4 libre en el suero ($1,6 \pm 0,4$ ng/dl) fue normal en toda la muestra de individuos y también en los sujetos con anticuerpos antimicrosómicos ($1,5 \pm 0,2$ ng/dl). En realidad, solo uno de los 16 individuos con

CUADRO 4. Datos clínicos asociados con enfermedad tiroidea identificados en los 16 individuos con anticuerpos antimicrosómicos

Dato clínico	Individuos	
	No.	%
Antecedente familiar de enfermedad tiroidea	3	18,7
Antecedente personal de enfermedad tiroidea	2 ^a	12,5
Síntomas compatibles con enfermedad tiroidea ^b	7	43,7
Bocio (tiroides $\geq 1,5n$)	5	31,2

^a Los dos tenían bocio simple, los consideramos "aparentemente sanos" porque el bocio se diagnosticó de manera casual en un examen físico sistemático anterior

^b Los más frecuentemente observados fueron astenia, estreñimiento, piel seca, caída del pelo, trastornos menstruales y aumento de peso

CUADRO 5. Concentración de tiroxina libre (T4) y hormona estimulante del tiroides (TSH) en el suero de los individuos con anticuerpos antimicrosómicos y en el grupo total

Hormona	Concentración normal	Individuos con anticuerpos antimicrosómicos (n = 16)	Grupo total (n = 145)	Valor de p
T4 libre (ng/dl)	0,9–2,0	1,5 \pm 0,2	1,6 \pm 0,4	No significativo
TSH (μ U/ml)	0,6–3,0	1,9 \pm 1,0

anticuerpos antimicrosómicos mostró una concentración sérica anormalmente alta de T4 libre (2,1 ng/dl).

La concentración sérica de TSH se midió únicamente en los 16 individuos con anticuerpos antimicrosómicos. El valor promedio se encontró en límites normales (1,9 \pm 1,0 μ U/ml) y en ninguno de ellos se identificó una concentración sérica anormalmente alta.

En general, la función tiroidea de las personas con anticuerpos antitiroideos era normal.⁴

⁴ Creemos que el único sujeto con anticuerpos antimicrosómicos y T4 elevada no padecía enfermedad de Graves, pues no presentaba síntomas ni anomalías evidentes en el examen físico. Es posible que tuviera lo que algunos autores llaman "enfermedad subclínica".

DISCUSION

Se acepta en general que los autoanticuerpos tiroideos se relacionan con la enfermedad tiroidea autoalérgica. Aproximadamente 95% de los pacientes con tiroiditis crónica linfocítica (enfermedad de Hashimoto) presentan anticuerpos antimicrosómicos, y en 70% se identifican anticuerpos contra la tiroglobulina (7, 8). En pacientes con enfermedad de Graves también se encuentran títulos elevados de ambos anticuerpos.

Desde el punto de vista de la patogénesis, se ha concedido mayor importancia a los anticuerpos antimicrosómicos debido a sus propiedades fijadoras del complemento. Esta idea recibe apoyo adicional de la presencia de antígeno microsomático en la membrana de las células del tiroides (9).

La prevalencia de autoanticuerpos tiroideos entre la población general varía en formas que pueden depender de factores geográficos, étnicos, genéticos o de otro tipo. Por ejemplo, se ha observado que hasta 16% de las mujeres ancianas poseen autoanticuerpos contra el tiroides, cuya presencia se correlaciona con enfermedad tiroidea oculta, y que la mayoría de los individuos con anticuerpos antimicrosómicos no padecen enfermedad de Hashimoto manifiesta (7). Asimismo, se ha informado que hasta 16% o más de los ancianos poseen autoanticuerpos tiroideos (10).

Se ha encontrado una prevalencia de 6,7% de anticuerpos antimicrosómicos entre personas sanas (9,8% en mujeres y 2,8% en varones) (10). Por contraste, en el presente estudio encontramos una prevalencia de 11% para toda la muestra (13,5% para mujeres y 2,9% para varones), resultados semejantes a los notificados por Amino *et al.* (11).

En otra investigación se observó mayor prevalencia de anticuerpos antimicrosómicos y contra la tiroglobulina en mujeres británicas sanas que en japonesas sanas (12). En nuestro estudio, la prevalencia general de anticuerpos contra la tiroglobulina fue de 2,7%, o sea mayor que la comunicada en Suecia (1), pero menor que la notificada en Australia (10). Por otro lado, la prevalencia de anticuerpos contra la tiroglobulina que encontramos en mujeres (3,6%) fue menor que la observada en mujeres australianas (9,8%), británicas (9,9%) y japonesas (5,2%) (12).

En otras poblaciones también se han observado frecuencias variables de anticuerpos contra la tiroglobulina. Por ejemplo, en el noreste de Inglaterra se halló una prevalencia de 16% en mujeres y 4% en varones (13); en Nueva Zelanda los valores variaban desde 2 hasta 15% en mujeres, dependiendo de la

edad (14); en Finlandia se observaron cifras de 8 a 11% (15), y en Inglaterra se notificó una prevalencia de 2% (16).

Algunas de estas variaciones se explican por diferencias metodológicas y también por los distintos valores utilizados para definir la positividad. Entre otras cosas, se ha señalado que el ensayo inmunosorbente ligado a la enzima (ELISA) y el radioinmunoensayo son más sensibles que la hemaglutinación, la inmunofluorescencia y la fijación del complemento (1, 8, 12).

Lamentablemente, no encontramos en la bibliografía información sobre anticuerpos antitiroideos en poblaciones latinoamericanas.

Un aspecto interesante es la importancia relativa de los anticuerpos antimicrosómicos y contra la tiroglobulina en el diagnóstico de la enfermedad tiroidea autoalérgica. En este sentido, encontramos que nuestra población normal presentaba una prevalencia de anticuerpos antimicrosómicos mayor (11%) que la de anticuerpos contra la tiroglobulina (2,7%), resultado que difiere del obtenido por Irvine, quien comunicó cifras de 15 y 17%, respectivamente (17).

A semejanza de lo observado por otros autores, encontramos anticuerpos antitiroideos con más frecuencia en las mujeres que en los varones. No es este un resultado inesperado, pues es bien sabido que las respuestas de anticuerpos son más intensas en el sexo femenino y que los autoanticuerpos y las enfermedades autoalérgicas ocurren más a menudo entre las mujeres.

Es claramente notable la alta prevalencia de bocio (24%) en los individuos de nuestro estudio. Sin embargo,

no se observó correlación entre los autoanticuerpos antitiroideos y el bocio; únicamente 14% de las personas con bocio presentaban anticuerpos antimicrosómicos. Pensamos que causas no identificadas, distintas de la enfermedad tiroidea autoalérgica, deben explicar la alta prevalencia de agrandamiento tiroideo observada en la presente investigación.

Por lo que se refiere a la función tiroidea, las concentraciones de T4 libre y TSH eran normales en el suero de sujetos con prueba de anticuerpos positiva. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos por Hawkins *et al.*, quienes observaron aumento de TSH sérica en 72% de un grupo de individuos con anticuerpos antimicrosómicos persistentes (10). No obstante, la discrepancia debe interpretarse con cautela, pues algunos autores han señalado que las concentraciones séricas de T3, T4 y TSH pueden ser variables en la tiroiditis de Hashimoto —lo cual depende del grado de infiltración linfocítica, comparada con el grado de hiperplasia folicular de la glándula (18)— y que un aumento de la TSH sérica en respuesta a un bolus intravenoso de hormona liberadora de la tirotropina (TRH) sería mejor indicador de disfunción tiroidea subclínica (19, 20).

Parece ser que el seguimiento de los individuos con prueba positiva de anticuerpos ayudaría a definir la importancia clínica de los autoanticuerpos antitiroideos en personas sanas. En este aspecto, se ha calculado que aproximadamente 10% de esos individuos presentarán enfermedad manifiesta en el término de 10 años (7).

Nuestros resultados apoyan el concepto de que se producen fenómenos autoalérgicos aun si no hay trastornos clínicos o fisiológicos. Es interesante señalar que hace poco Ruf *et al.* encontraron una especificidad idéntica para los

anticuerpos contra la tiroglobulina en sujetos normales o con alteraciones patológicas. Basándose en sus resultados, estos autores postulan que los autoanticuerpos se producen en sujetos normales pero se mantienen en baja concentración mediante procesos reguladores que fallan, en relación con ciertos epitopos, en las enfermedades autoinmunitarias (21).

CONCLUSIONES

□ En un grupo de 145 individuos aparentemente sanos se observó una gran incidencia de bocio (24,1%).

□ Se identificaron anticuerpos contra los microsomas del tiroides en 11% de los sujetos estudiados y anticuerpos contra la tiroglobulina en 2,7%.

□ No se observó correlación entre el aumento de tamaño del tiroides y la presencia de autoanticuerpos antitiroideos.

□ En los sujetos con anticuerpos antitiroideos las concentraciones de T4 libre y TSH en el suero se hallaban dentro de límites normales.

□ Estos resultados hacen sospechar la existencia de autoalergia tiroidea sin manifestaciones clínicas.

RESUMEN

Para evaluar la prevalencia de autoanticuerpos tiroideos en la población general de Caracas, se estudió una muestra formada por 145 voluntarios sanos. Se encontró una alta incidencia de bocio (24%). En 11% de los sujetos (13,5% de mujeres y 2,9% de varones) se identificaron anticuerpos antimicrosómicos; la frecuencia general de anticuerpos contra la tiroglobulina fue de 2,7%. Estos últimos solo se identificaron en mujeres (3,6%). No se observó correlación entre la presencia de anticuerpos antitiroideos y la presencia de bocio. Los individuos sanos con anticuerpos antitiroideos tenían función tiroidea normal, a juzgar por las concentraciones séricas de tiroxina libre (T4) y hormona estimulante del tiroides. Se concluye que la autoalergia tiroidea es común entre la población sana y no implica forzosamente un estado morbosos. □

AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su reconocimiento a Nobuyuki Amino, de Osaka, por sus sabios consejos y por haber donado los reactivos para la prueba de hemaglutinación pasiva; también agradecen a la Compañía Textil Olímpico el haber permitido el estudio clínico y de laboratorio de sus obreros.

REFERENCIAS

- 1 Ericsson, U. B., Christensen, S. B. y Thorell, J. I. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid phase immunosorbent radioassay. *Clin Immunol Immunopathol* 37(2):154-162, 1985.
- 2 Doniach, D., Bottazzo, G. F. y Russell, R. C. Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). *Clin Endocrinol Metab* 8(1):63-80, 1979.
- 3 Goudie, R. B., Anderson, J. R. y Gray, K. G. Complement-fixing antithyroid antibodies in hospital patients with asymptomatic thyroid lesions. *J Pathol Bacteriol* 77:389-400, 1959.
- 4 Loeb, P. B., Drash, A. L. y Kenny, F. M. Prevalence of low-titer and "negative" antithyroglobulin antibodies in biopsy-proved juvenile Hashimoto's thyroiditis. *J Pediatr* 82(1):17-21, 1973.
- 5 Bastenie, P. A., Bonnyns, M., Neve, P., Vanhaelst, L. y Chailly, M. Clinical and pathological significance of asymptomatic atrophic thyroiditis. A condition of latent hypothyroidism. *Lancet* 1(496):915-918, 1967.
- 6 Suárez Chacón, R. y Sánchez, M. Laboratory diagnosis in thyroid autoallergic diseases. *Al-lergol Immunopathol (Madr)* 14(1):15-20, 1986.
- 7 Volpé, R. Autoimmune thyroid disease. *Hosp Pract (Off)* 19(1):141-151, 155-158, 1984.
- 8 Wall, J. R. y Kuroki, T. Immunologic factors in thyroid disease. *Med Clin North Am* 69(5):913-936, 1985.
- 9 Chiovato, L., Vitti, P., Lombardi, A., Kohn, L. D. y Pinchera, A. Expression of the microsomal antigen on the surface of continuously cultured rat thyroid cells is modulated by thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 61(1):12-16, 1985.
- 10 Hawkins, B. R., Cheah, P. S., Dawkins, R. L. et al. Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. *Lancet* 2(8203):1057-1059, 1980.
- 11 Amino, N., Hagen, S. R., Yamada, N. y Refetoff, S. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid dis-

- cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 5(2):115-125, 1976.
- 12 Mitra, I., Perrin, J. y Kumaoka, S. Thyroid and other autoantibodies in British and Japanese women: an epidemiological study of breast cancer. *Br Med J* 1(6004):257-259, 1976.
 - 13 Dingle, P. R., Ferguson, A., Horn, D. B., Tubmen, J. y Hall, R. The incidence of thyroglobulin antibodies and thyroid enlargement in a general practice in north-east England. *Clin Exp Immunol* 1(3):277-284, 1966.
 - 14 Couchman, K. G., Wigley, R. D. y Prior, I. A. Autoantibodies in the Carterton population survey. The prevalence of thyroid and gastric antibodies, antinuclear and rheumatoid factors in a probability based population sample. *J Chronic Dis* 23(1):45-53, 1970.
 - 15 Gordin, A., Heinonen, O. P., Saarinen, P. y Lamberg, B. A. Serum-thyrotropin in symptomless autoimmune thyroiditis. *Lancet* 1(750):551-554, 1972.
 - 16 Tunbridge, W. M., Evered, D. C., Hall, R. *et al.* The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7(6):481-493, 1977.
 - 17 Irvine, W. J. Auto-immunity and endocrine disorders. *Practitioner* 199(190):180-191, 1966.
 - 18 Tunbridge, W. M., Brewis, M., French, J. M. *et al.* Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J [Clin Res]* 282(6260):258-262, 1981.
 - 19 Gordin, A. y Lamberg, B. A. Natural course of symptomless autoimmune thyroiditis. *Lancet* 2(7947):1234-1238, 1975.
 - 20 Bastenie, P. A., Bonnyns, M. y Vanhaelst, L. Grades of subclinical hypothyroidism in asymptomatic autoimmune thyroiditis revealed by the thyrotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 51(1):163-166, 1980.
 - 21 Ruf, J., Carayon, P. y Lissitzky, S. Various expressions of a unique anti-human thyroglobulin antibody repertoire in normal state and autoimmune disease. *Eur J Immunol* 15(3):268-272, 1985.

SUMMARY

THYROID AUTOANTIBODIES IN HEALTHY VENEZUELANAS

To help assess the frequency of thyroid autoantibodies in the general population of Caracas, a sample population of 145 healthy individuals was studied. A high incidence of goiter (24%) was found. Antimicrosomal antibodies were found in 11% of the study subjects (13.5% of the women, 2.9% of the men), whereas antithyroglobulin antibodies were found in 2.7% (3.6% of the women and none of the men). No correlation

was observed between the presence of anti-thyroid antibodies and the presence of goiter. Healthy subjects with antithyroid antibodies in their sera appeared to have normal thyroid function, as indicated by serum levels of free thyroxine (T₄) and thyroid-stimulating hormone. We conclude that thyroid autoallergy is common in our healthy population and does not necessarily imply a morbid state.