

## TORMENTA TIROIDEA ASOCIADA A DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA

JUAN CAMILO BAENA<sup>1</sup>, JACOBO PADILLA<sup>1</sup>, GUILLERMO GUZMÁN<sup>2</sup><sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

**Resumen** La tormenta tiroidea es una condición infrecuente y potencialmente fatal. En la literatura han sido descritas varias presentaciones inusuales de la misma; sin embargo, la disfunción multiorgánica es rara vez vista. Aquí describimos un caso en una mujer de 36 años de edad con enfermedad de Graves subyacente no diagnosticada hasta entonces, quien inició su sintomatología con una tormenta tiroidea. Su score de Burch y Wartofsky fue de 50/140. Desarrolló falla hepática aguda, falla renal aguda, acidosis láctica, falla cardíaca, bicitopenia, coagulopatía y rhabdmiolisis. La disfunción multiorgánica se revirtió gracias a la pronta instauración de los esteroides, ciclofosfamida, plasmaféresis y posterior tiroidectomía. La dificultad reside en reconocer las variadas presentaciones de la enfermedad y ofrecer un tratamiento apropiado cuando se enfrenta a las contraindicaciones o las fallas terapéuticas del tratamiento convencional.

**Palabras clave:** crisis tiroidea, falla orgánica múltiple, agentes inmunosupresores, plasmaféresis, tiroidectomía

**Abstract** *Thyroid storm associated with multiorgan dysfunction.* Thyroid storm is a rare and potentially fatal condition. Unusual presentations in patients with thyroid storm have been described but multi-organ dysfunction is uncommonly seen. We describe the case of a 36-year-old woman with unknown underlying Graves's disease who developed thyroid storm. The thyroid storm score of Burch and Wartofsky was 50/140. This was complicated by acute liver failure, acute kidney injury, lactic acidosis, heart failure, bi-cytopenia, coagulopathy and rhabdomyolysis. The severe multiorgan dysfunction was reversed by prompt institution of steroids, cyclophosphamide and plasma exchange before thyroidectomy. Main difficulty lies in recognizing its varied presentations and offering appropriate treatment when physician faces either failure or contraindications of conventional therapy.

**Key words:** thyroid crisis, multiple organ failure, immunosuppressive agents, plasmapheresis, thyroidectomy

La tormenta tiroidea es una condición rara pero amenazante para la vida<sup>1</sup>. Cursa con una función tiroidea elevada, disfunción del sistema nervioso central, pirexia, taquicardia, falla cardíaca y alteraciones gastrointestinales<sup>2</sup>. Con adecuada praxis, las tasas de mortalidad alcanzan el 30%<sup>3</sup>. Existen en la literatura escasas comunicaciones de manifestaciones inusuales de esta condición, que pueden empeorar el pronóstico<sup>4</sup>. Describimos el caso de una mujer joven con enfermedad de Graves quien debutó con una tormenta tiroidea con compromiso hematológico, cardiovascular, renal, falla hepática, acidosis láctica y rhabdmiolisis. La falla multiorgánica fue revertida al instaurar esteroides, ciclofosfamida, plasmaféresis y tiroidectomía. El caso resulta ser un reto para el médico tratante, demostrando la diversidad y gravedad de la crisis tiroidea, la importancia del abordaje multidisciplinario temprano, y deja al descubierto la necesidad de estudios de mejor

calidad en terapias alternativas para situaciones que superan los límites de los tratamientos convencionales.

**Caso clínico**

Mujer de etnia africana, de 36 años de edad, proveniente de Chocó, Colombia. Diagnóstico reciente de anemia de células falciformes sin pruebas confirmatorias ni tratamiento establecido. Fue admitida en nuestro servicio por cuadro clínico de 15 días de evolución. Presentó edema y dolor en miembros inferiores, ascitis, disnea de medianos esfuerzos y pérdida de peso. Anteriormente tuvo cistitis y recibió tratamiento con ciprofloxacina más gentamicina. Ingresó con signos de dificultad respiratoria, anasarca y somnolencia. Temperatura corporal: 36 °C, presión arterial: 104/76 mmHg, frecuencia cardíaca: 190 latidos por minuto en ritmo de fibrilación auricular, frecuencia respiratoria: 40 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno arterial: 90% con oxígeno suplementario. Ictérica y deshidratada, con ingurgitación yugular a 45 grados y crépitos pulmonares bibasales. Se documentó acidosis metabólica hiperlactatémica, falla renal aguda, bicitopenia (anemia y trombocitopenia), disfunción hepática, hipofibrinogenemia y coagulopatía (Tabla 1). Requirió soporte ventilatorio invasivo, vasoactivo e inotrópico y cardioversión eléctrica. Su hemodinamia mostró presiones venosas centrales de 22 mmHg, gasto cardíaco de 6.9 l/m, índice cardíaco de 4.2 l/min/m<sup>2</sup>, índice de resistencia vascular sistémica de 738 dyna.sec.cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup> y presión de oclusión de la arteria pulmonar de 28 mmHg. Se observaba cardiomegalia y congestión pulmonar en la radio-

Recibido: 8-VIII-2016

Aceptado: 23-XI-2016

**Dirección postal:** Dr. Guillermo Guzmán, Servicio de Endocrinología, Fundación Valle del Lili, Av. Simón Bolívar, Cra 98 # 18-49 Cali, Colombia

e-mail: guillermoeuzman@gmail.com

grafía de tórax. Se inició tratamiento empírico con vancomicina y meropenem más hemofiltración.

Los hemocultivos, urocultivos, investigación de anticuerpos para HIV, dengue, hepatitis A, C, Chagas, leptospira y antígenos para HIV y hepatitis B fueron negativos. Se descartó embarazo y tuberculosis. El ecocardiograma presentó una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 20 al 25% con cavidades izquierdas dilatadas, insuficiencia mitral 4/4, tricuspídea 4/4 y ventrículo derecho hipocinético. La hormona estimulante del tiroides estaba suprimida con hormonas tiroideas, creatina fosfoquinasa y deshidrogenasa láctica elevadas (Tabla 1). Calculamos el *score* de Burch y Wartofsky (90/140). Documentamos exoftalmos sin lagofthalmos y el *score* de actividad clínica (CAS) para oftalmopatía fue de 4/7 (quemosis, edema de los párpados y carúncula más eritema conjuntival). Iniciamos pulsos de esteroides 1g/día por 3 días, ciclofosfamida 750 mg dosis única, solución saturada de yoduro de potasio 5 gotas cada 6 horas y colestiramina 2 g/12 horas. La función hepática se deterioró rápidamente (Tabla 1) pero la ecografía mostró un hígado de tamaño normal, heterogéneo y sin lesiones focales. Los anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina fueron positivos. Nuestro laboratorio no dispone de anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb). El *Coombs* y anticuerpos antinucleares (ANAS) fueron negativos; C3 y C4 en 27.5 mg/dl y 1.24 mg/dl respectivamente. La electroforesis de hemoglobina fue compatible con un rasgo falciforme. Al terminar los esteroides, persistían la dependencia del respirador, vasoactivo y la elevación de T4L

(Tabla 1, Fig. 1). Se ofrecieron tres sesiones de plasmaféresis con albúmina. Se desmontó el soporte inotrópico y vasoactivo. Cuatro días después se tiroidectomizó y se liberó del ventilador. El examen microscópico de la patología demostró zonas con folículos irregulares con escaso coloide en su interior y otras con folículos grandes con proyecciones pseudopapilares. Además, focos de infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con tractos de fibrosis formando pseudonódulos compatibles con hiperplasia difusa. Sus funciones hepática, hematológica, renal y cardíaca fueron mejorando y continuó suplencia con levotiroxina (Tabla 1).

## Discusión

La tormenta tiroidea ocasiona el 1-2% de las hospitalizaciones por tirotoxicosis y, aun con diagnósticos tempranos, alcanza una mortalidad del 10% al 30%. Se desencadena por un estrés físico como cirugía, infección, no adherencia a antitiroideos o trauma e incluso, trabajo de parto<sup>4</sup>. En esta paciente, el precipitante pudo ser la infección previa en el contexto de una tiroiditis sin tratamiento. Por definición, hay compromiso del sistema cardiovascular, termorregulador, gastrointestinal y nervioso central debido a la excesiva secreción de hormona

TABLA 1.– Hallazgos de laboratorio en un caso de tormenta tiroidea asociada a disfunción multiorgánica

Pruebas diagnósticas	Rango normal	Día 1	Día 3	Día 6	Día 20
pH sangre	7.35-7.45	7.21	7.28	–	7.48
Bicarbonato (mmol/l)	21-28	8	17	–	26
BE (mmol/l)	N/A	-18.4	-8.9	–	2.1
Ácido láctico (mmol/l)	0.5-2.2	9.1	7.3	–	–
Creatinina (mg/dl)	0.51-0.95	1.6	–	0.5	1.3
DHL (U/l)	135-214	438	2780	–	1053
ALT (U/l)	0-31	154	1014	380	86
AST (U/l)	0-32	213.5	5182.1	650	251
Bilirrubina total (mg/dl)	0-1.2	4.4	7.9	26.5	27.9
Bilirrubina directa (mg/dl)	0-0.3	3.8	6.8	22.9	25.6
PTT (seg)	25-34	41	48	51	–
PT(seg)	12-15	43	61	22	–
Fibrinógeno (mg/dl)	228-415	53	117	91	–
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /µl)	3.98-10.04	7.9	26.7	17.1	12.7
Hemoglobina (g/dl)	11.2-15.7	7.4	6	6.30	6.2
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /ul)	182-369	35	29	36	78
CPK (U/l)	0-179	–	1627	–	377
TSH (uUI/ml)	0.27-4.20	–	0.015	0.005	–
T3 total (ng/dl)	0.8-2.0	–	3.54	–	–
T4 libre (ng/dl)	0.93-1.70	–	4.18	7.77	0.73
Anti TPO (UI/ml)	< 5.61	–	4030	–	–
Tiroglobulina Ac IgG (UI/ml)	< 4.1	–	152	–	–

pCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono; PO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; SO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; BE: base exceso; BUN: nitrógeno ureico en sangre; DHL: deshidrogenasa láctica; ALT: alanino amino transferasa; AST: aspartato amino transferasa; PTT: tiempo tromboplastina parcial; PT: tiempo de protrombina; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; PCR: proteína C reactiva; CPK: creatina fosfoquinasa; TSH: hormona estimulante tiroidea; T3 total: triyodotironina total; T4 libre: tiroxina libre.

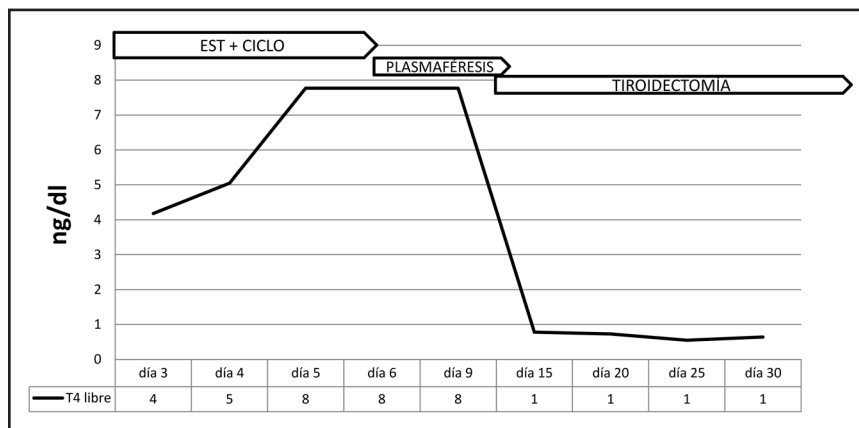


Fig. 1.— Curso clínico de la tiroxina libre y respuesta al tratamiento. Posteriormente a la tiroidectomía, la paciente debió recibir altas dosis de levotiroxina para alcanzar el estado eutiroides. EST: esteroides; CICLO: ciclofosfamida; T4 libre: tiroxina libre.

tiroidea, la respuesta aumentada a la misma e hiperactividad simpática<sup>1</sup>. En 1993, Burch y Wartofsky diseñaron un sistema de puntuación diagnóstico de esta condición que incluye compromiso en la temperatura, SNC, sistemas gastrointestinal y cardiovascular. Un *score* por encima de 45/140 es altamente sugestivo de una tormenta tiroidea. Nuestra paciente presentó 90/140.

El pronóstico empeora cuando existen complicaciones atípicas como citopenias, coagulación intravascular diseminada, disfunción multiorgánica y falla hepática fulminante<sup>5</sup>. En este caso, la tormenta tiroidea fue complicada por bicitopenia, falla multiórganica con fibrilación auricular, falla cardíaca, acidosis láctica, falla renal aguda y disfunción hepática grave.

Aunque las hormonas tiroideas facilitan la producción de eritrocitos al estimular sus células madre, al incrementar la tasa metabólica y el consumo de oxígeno llevando a hipoxia, secreción de eritropoyetina y policitemia, también reducen su vida media por tirotoxicosis y autoinmunidad<sup>6</sup>. Usualmente, se compromete una sola línea celular y la anemia aporta hasta el 33% de los casos en enfermedad de Graves y 34% en hipertiroidismo en general. La unión no específica de anticuerpos contra el receptor de hormona estimulante de la tiroides en la superficie de los eritrocitos, puede contribuir en el caso de la enfermedad de Graves<sup>7</sup>. La paciente presentó anemia microcítica e hipocrómica; su *Coombs* directo fue negativo y no hubo evidencia de anemia hemolítica, secuestro o pérdidas sanguíneas. El rasgo falciforme detectado tampoco explicó su condición.

La trombocitopenia alcanza el 4% de los casos de enfermedad de Graves y 2-5% de las tirotoxicosis. Hasta en el 50% de los pacientes con enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto hay anticuerpos antiplaquetarios<sup>8</sup>. En nuestro caso no fueron investigados dichos anticuerpos y, aunque el complemento se encontró consumido, los

anticuerpos antinucleares (ANAS) fueron negativos y, con el tratamiento, las plaquetas alcanzaron rangos cercanos al límite inferior normal en las pruebas de laboratorio.

Los hallazgos cardiovasculares fueron igualmente interesantes. En el hipertiroidismo hay una disminución de la resistencia vascular sistémica con incremento en la frecuencia cardíaca basal, la contractilidad del ventrículo izquierdo y el volumen sanguíneo, que aumentan el gasto cardíaco hasta un 300%<sup>9</sup>. Si bien existía un estado hiperdinámico, el ecocardiograma evidenció disfunción del ventrículo izquierdo. La falla cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida se ha comunicado hasta en el 3% de los casos de enfermedad de Graves y ha sido asociada con taquicardia sinusal o fibrilación auricular con prolapsos de la válvula mitral por deposición de mucopolisacáridos con degeneración mixomatosa<sup>10</sup>.

La combinación de la cardiomiopatía aguda, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la citotoxicidad directa y el incremento en las demandas celulares de oxígeno por el estado hipermetabólico, pueden explicar la acidosis metabólica hiperlactatémica, la falla renal aguda, rhabdomiolisis, disfunción hepática, hipofibrinogenemia y prolongación de los tiempos de coagulación del caso presentado<sup>4</sup>. Este último dato contrasta con meta-análisis holandeses donde se evidenció como la tirotoxicosis modula el balance hemostático y lo inclina hacia estados hipofibrinolíticos y de hipercoagulabilidad<sup>11</sup>. La disfunción multiorgánica es un hallazgo escaso y reflejan en conjunto la gravedad de la enfermedad<sup>12</sup>.

El tratamiento utilizando tiouracilos e imidazoles para disminuir la síntesis, liberación y efecto periférico de las hormonas tiroideas estaba contraindicado por su asociación con hepatotoxicidad. Se utilizaron dosis altas de esteroides, solución saturada de yoduro de potasio y colestiramina, pero no se alcanzó el estado eutiroides.

Se decidió recurrir a abordajes alternativos. Recientemente fue publicada la primera revisión sistemática y meta-análisis sobre el uso de terapia inmunosupresora en concomitancia con antitiroideos en la enfermedad de Graves. Se encontró una reducción del riesgo de recaídas a 59% con los inmunosupresores vs. 50-80% con antitiroideos, por lo que suministramos una dosis de ciclofosfamida<sup>13</sup>. Con el objetivo de efectuar una tiroidectomía, ofrecimos plasmaféresis como puente a la cirugía. Si bien en la actualidad la Sociedad Americana de Aféresis la recomienda con un grado de evidencia IIIc (series de casos y estudios observacionales), los escenarios de cardiotoxicidad y falla terapéutica pudieran ser indicadores de inicio temprano para esta terapia<sup>14</sup>. En nuestra experiencia, los resultados en cuanto a los niveles de hormonas son ambiguos; sin embargo, en los dos casos donde fue utilizada como puente a tiroidectomía, se logró llegar con síntomas controlados a la cirugía<sup>15</sup>. Posterior a tres sesiones de plasmaféresis, se retiró el soporte vasoactivo y se llegó a la tiroidectomía sin complicaciones. Hubo disminución paulatina de los niveles de aminotransferasas y bilirrubinas, recuperación de la FEVI y regresión de la dilatación de cavidades. Su función renal se normalizó y se logró titular la dosis de levotiroxina hasta lograr niveles de T4L y TSH aceptables.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar.

## Bibliografía

- Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker A. Thyroid storm: an updated review. *J Intensive Care Med* 2015; 30: 131-40.
- Sasaki K, Yoshida A, Nakata Y, Mizote I, Sakata Y, Komuro I. A case of thyroid storm with multiple organ failure effectively treated with plasma exchange. *Intern Med* 2011; 50: 2801-5.
- Idrose AM. Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute Med Surg* 2015; 2: 147-57.
- Chong HW, See KC & Phua J. Thyroid storm with multiorgan failure. *Thyroid* 2010; 20: 333-6 .
- Kulaksizoglu M, Gonen SM, Kebapcilar L, et al. Multiorgan dysfunction accompanied with metimazole and thyroid storm. *Transfus Apher Sci* 2012; 46: 149-52.
- Lima CS, Wittman DE, Castro V, et al. Pancytopenia in untreated patients with Graves' disease. *Thyroid* 2006; 16: 403-9.
- Tokushima Y, Sakanishi Y, Nagae K, et al. Thyroid storm complicated by bicytopenia and disseminated intravascular coagulation. *Am J Case Rep* 2014; 15: 312-6.
- Adrouny A, Sandler MR, Carmel R. Variable presentation of thrombocytopenia in Graves' disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1460-4.
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007; 116: 1725-35.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-9.
- Stuijver DJF, Van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2012; 108: 1077-88.
- Harada Y, Akiyama H, Yoshimoto T, Urao Y, Ryuzaki M, Handa M. Thyroid storm with multiple organ failure, disseminated intravascular coagulation, and stroke with a normal serum FT3 level. *Intern Med* 2012; 51: 2379-83.
- Struja T, Guebelin L, Kutz A, Fehlberg H, Mueller B, Schuetz P. Does immunosuppressive therapy improve outcomes in Graves' disease? A systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016; 26: 634-40.
- Pham HP, Schwartz J. How to approach an apheresis consultation using the American Society for Apheresis guidelines for therapeutic apheresis procedures. *ISBT Sci Ser* 2015; 10: 79-88.
- Guzmán GE, Bautista DF, Arango LG, et al. Therapeutic plasmapheresis in patients with thyrotoxicosis. Report of two cases. *Rheumatology (Sunnyvale)* 5: 162. doi: 10.4172/2161-1149.1000162.

----

*Chi non sa circoscrivere, non può produrre. La facoltà della produzione è scarsa o nulla in quell'ingegno, dove le altre facoltà sono troppo vaste o soprabbondano. (3 Febbraio 1829).*

El que no puede circunscribirse, no puede producir. La facultad de la producción es escasa o nula en aquel ingenio donde las otras facultades son demasiado vastas o sobreabundan.

Giacomo Leopardi (1798-1837)

*Zibaldone di pensieri.* Scelta a cura di Anna Maria Moroni. Milano: Mondadori, 1937. (VI ristampa Oscar classici, 1997) Vol II, p 1169