

* LAS LOCALIZACIONES EXTRACUTANEAS DEL MIXEDEMA

por el

Profesor Gregorio Marañón

EN varias ocasiones he llamado la atención sobre la frecuencia con que una enfermedad, de cuadro clínico aparentemente tan expresivo como la insuficiencia tiroidea, pasa inadvertida, erróneamente diagnosticada, por los consultorios. Esta misma observación puede leerse en el libro sobre las enfermedades de las glándulas de secreción interna, de BAUER. E idéntica reflexión he oído de labios de patólogos eminentes. Hace muchos días renovaba yo esto mismo ante mis colaboradores a la vista de una enferma mixedematosa que había recorrido varias clínicas importantes sin el diagnóstico exacto hasta que lo hizo un modesto y perspicaz médico rural, que le envió a nuestro Servicio.

La causa de ello, porque este error como todos los errores humanos tiene su explicación, estriba en la importancia que dan los libros al elemento infiltrativo de la piel, al mixedema, que ha dado nombre a la enfermedad. Las descripciones, que se repiten de libro en libro, y las expresivas estampas que las acompañan, dan al clínico la idea de que sin esa facies edematosa no se puede pensar en la insuficiencia tiroidea. Y, sin embargo, hay muchos casos de hipofunción de la gran glándula metabólica en los que el mixedema cutáneo es muy discreto o prácticamente nulo, siendo preciso orientar el diagnóstico por otros síntomas, entre ellos por uno que parece vago y es el más expresivo, por la indefinida sensación de malestar localizado, no excesivamente atormentador, que muchos de estos pacientes expresan con palabras que parecen que de unos

a otros se copian: "Me siento malo de todo mi ser, sin que pueda precisar lo que me molesta".

Un grupo de síntomas interesante para este diagnóstico de los frequentísimos casos de hipotiroidismo no completo en el sentido clásico, es el producido por las *localizaciones extracutáneas del mixedema*.

Estas localizaciones han sido estudiadas de una manera aislada; y no sistemáticamente hasta una de mis conferencias en Montevideo, en 1937, luego reproducida y ampliada en un libro mío aparecido durante mi ausencia de España (1). Ahora, con nuevos datos, vuelvo a llamar la atención sobre este poco conocido punto de la patología endocrina.

La infiltración mixedematosa que ORD (2) describió por primera vez en el tejido subcutáneo, no hay ninguna razón para que no afecte también, como los otros edemas—los circulatorios o los metabólicos—a otros tejidos de sostén visceral o intersticial. No hay, que yo sepa, documentos anatomo-patológicos extensos de esta cuestión, salvo aquellos a que luego aludiré. Y se explica esto, a pesar de la frecuencia de la enfermedad, porque la insuficiencia tiroidea es dolencia raramente mortal. Los casos de autopsia que se conocen se deben a muertes por otras causas que el hipotiroidismo. Y cuando el hipotiroideo muere, porque se le acaba la vida, es excepcional que no haya sido rigurosamente tratado y, por lo tanto, ya no es hipotiroideo al morir. No obstante, los cuadros clínicos son tan expresivos, que permiten fijar con bastante precisión el problema.

Como ya expuse en mis primeras comunicaciones, la noción de las localizaciones extracutáneas del mixedema y la explicación, por lo tanto, directamente hipotiroidea de diversas sintomatológicas que pueden presentar los mixedematosos, ha dado lugar a algunos conceptos abusivos. Nada tiene de particular, pues esto ocurre siempre que se ensaya una interpretación nueva para los hechos de observación. Debemos, empero, guardarnos de estas posibles exageraciones exigiendo dos condiciones muy sencillas para admitir la interpretación mixedematosa excéntrica de un determinado síntoma o síndrome, a saber: 1.ª, que estos síntomas o síndromes coin-

cidan con otras manifestaciones notoriamente hipotiroideas; por lo menos con tres o cuatro de los síntomas clínicos clásicamente adscritos al hipotiroidismo, y, en caso de duda, con el metabolismo basal bajo o, en su defecto, con una cifra de colesterinemia elevada. Y 2.^a, que esas supuestas manifestaciones mixedematosas extracutáneas obedezcan, como obedece el mixedema cutáneo, a la opoterapia tiroidea bien dirigida.

Aceptadas estas condiciones, y ateniéndose estrictamente a ellas, voy a exponer las manifestaciones mixedematosas extracutáneas observadas por mí.

Localizaciones en la mucosa nasal y faríngea.—Aparecen ya descritas en los libros clásicos con sus manifestaciones de sequedad de la mucosa, con dificultad de la respiración. Su signo característico es la necesidad de dormir con la boca abierta y la producción de ruidos y ronquidos durante el sueño. Cuando se trata de niños, el cuadro recuerda mucho al de las vegetaciones adenoideas, que, por cierto, son muy frecuentes en el hipotiroidismo. Después de la publicación de mi libro antes citado he visto dos casos diagnosticados por especialistas de la nariz. En todo niño o joven que ronca excesivamente debe investigarse esta posible causa. En el adulto, el ronquido tiene otras muchas etiologías y, por lo tanto, menos significación.

Localización en la mucosa bucal y lingual.—En estas mucosas, la infiltración mixedematosa se denuncia por la sequedad de la boca, a la que contribuye, muchas veces, la infiltración de las glándulas salivares de que hablaré en seguida. Este embotamiento de la mucosa bucal es una de las causas de un síntoma muy llamativo del hipotiroidismo: la pérdida del gusto de los alimentos y la inapetencia. A veces la lengua está agrietada y parestésica. En un caso mío se diagnosticó de lengua de Hunter, contribuyendo al error el que la enferma, como ocurre en un grupo crecido de mixedematosos, padecía una anemia hipercrómica.

La infiltración de las mucosas nasal y bucal contribuye a otra manifestación característica del hipertiroidismo: el mal olor de la boca, penosísimo, y de calidad peculiar, sobre todo

en los niños, en ocasiones tan intenso, que es lo que le ha conducido al consultorio del médico.

Localizaciones en la mucosa auricular.—También he hecho frecuentemente referencia a la precocidad con que muchos hipotiroideos se quejan de sordera, de zumbidos de oídos y quizá de vértigo (3). El hipotiroidismo suele olvidarse, sin razón, entre las posibles causas de un síndrome de tan variada etiología como el vértigo. Que estos síntomas se deben a la infiltración de la mucosa de las trompas y del oído medio, lo demuestra su rápida desaparición por la opoterapia. En el comienzo de mi práctica profesional vi un enfermo—uno de los que me orientaron a este estudio—que padecía desde hacía tiempo de sordera y vértigos inexplicables e incurables. Yo le traté por una forma inicial del mixedema, sin sospechar, por entonces, que los síntomas auriculares pudieran depender del trastorno del tiroides. Pero los síntomas que primero desaparecieron fueron los del oído cuando le empecé a tratar. Después he visto muchos casos más.

Localización laríngea.—La precoz infiltración de la mucosa de las cuerdas vocales y de la laringe origina la típica voz apagada, sin resonancia, que, junto con la lenta articulación de la palabra, hace inconfundible el modo de hablar de estos enfermos; tan inconfundible, que, con frecuencia, se hace su diagnóstico sin más que oírles decir “Buenos días” al entrar en el consultorio.

En algunos casos, la infiltración de la laringe puede ser intensísima. En una mixedematosa nuestra, muerta accidentalmente, se apreció en la pieza, que conservamos, tal infiltración de la laringe, que por su luz sólo podía pasar una sonda uretral. Otro de nuestros casos fué acometido durante la noche por un acceso de asma laríngeo intensísimo que puso en peligro su vida y que desapareció rápidamente con una enérgica opoterapia. He oído referir un caso parecido a un especialista extranjero.

Localizaciones en el aparato digestivo.—La sintomatología digestiva de los mixedematosos es muy rica. Varios autores se han ocupado de ella y la ha resumido admirablemente HERNANDO (4). Sobre todo, CURSCHMANN (5) ha atribuído

la mayoría de estas manifestaciones digestivas, no hay que decirlo, "a alteraciones secundarias del sistema neurovegetativo". Ya va siendo hora de dejar en paz al sistema neurovegetativo. Lo probable es que la mayoría de estas manifestaciones se deban a localizaciones viscerales, directas, del mixema.

Antes he citado la *infiltración de las glándulas salivares* descrita por LEVI y BARTHELEMY y por PENDE (6); yo he visto cinco casos. Unas veces se trata de una simple infiltración de la glándula salivar. Pero otras se acompaña de trastornos funcionales, de disminución o anulación de la secreción salivar. Dos de mis casos habían sido diagnosticados de síndrome de Mickuliz; y, en realidad, no hay razón para no llamarlos así. El síndrome que el famoso patólogo alemán describió era eso, un síndrome, que hoy sabemos que puede ser debido a diferentes causas, como, por ejemplo, a infecciones diversas, a alteraciones retículoendoteliales de la familia de la enfermedad de Besnier-Boeck-Schaumann, a infiltraciones leucémicas, etc., y, desde luego, a esta misma infiltración mixematosa.

La *gastritis anaclorhídrica*, unas veces inadvertida para el enfermo y otras acompañada de la subsiguiente dispepsia, frecuente en los hipotiroideos, es lo más probable que se deba a la infiltración mixedematosa de la mucosa. Hasta el momento actual he observado 16 casos de mixedema con anaclorhidria, 13 con hipoclorhidria, ocho con acidez normal y cinco con ligera hiperclorhidria. BOENHEIM, ESCUDERO, HERNANDO, FALTA (7) han hecho notar la rapidez con que en algunos de estos casos de hipo o anaclorhidria se recobra la acidez normal por el tratamiento tiroideo. En un caso mío esta demostración fué particularmente expresiva.

Se trataba de una enferma de treinta y seis años, mixedematosa con dispepsia flatulenta muy molesta y anaclorhidria. La recomendé un tratamiento tiroideo, con el que desaparecieron el mixedema y los demás síntomas, persistiendo, aunque atenuada, la dispepsia. Dos años después, un nuevo análisis demostró que seguía siendo anaclorhídrica. La consideré como un caso de resistencia. Pero al año siguiente volvió a ver-

me con síntomas evidentes de intoxicación tiroidea: había adelgazado mucho y estaba temblorosa, inquieta, insomne y con $+ 27$ por 100 de metabolismo; se quejaba de ardores que nunca había tenido. Un nuevo cateterismo demostró una hiperacidez de 2,4, que desapareció dos meses más tarde, después de suprimido el tratamiento. Este caso nos demuestra que, a veces, son precisas las dosis tóxicas para hacer desaparecer la localización visceral, que suele ser más resistente que las cutáneas.

Idénticas consideraciones patogénicas pueden aplicarse al *estreñimiento*, tan frecuente, tan expresivo, en el hipotiroidismo, sobre todo en los niños, como ya HERTOGHE señaló en su magnífica descripción "princeps", y al que LEOPOLDO LEY dedicó uno de sus mejores trabajos (8). Más de una vez he llamado la atención sobre la inmovilidad intestinal de estos hipotiroideos cuando se les ve en la pantalla, recordando a la atonía del corazón, que presentan también. La interpretación de una infiltración local es, aquí también, mucho más lógica que la de un trastorno neurovegetativo. Las drogas que modifican el sistema neurovegetativo no actúan, en efecto, sobre esta forma de estreñimiento. Además, el tratamiento tiroideo no suele influir sobre la fórmula neurovegetativa de los mixe-dematosos. Por otra parte, esta fórmula neurovegetativa es muy variable en el mixedema: dado que cito sin darle un excesivo valor, por la reserva con que deben acogerse los resultados de estas pruebas, hoy al comienzo de un merecido desuso. En cambio, el tratamiento tiroideo alivia, en ocasiones, con la misma rapidez con que se funde el mixedema, el estreñimiento, sobre todo en los niños.

PENDE ha descrito la localización del mixedema en la *mu-cosa anal* (9). Yo he visto también un caso muy llamativo.

Localizaciones circulatorias.—Este aspecto del problema es muy conocido desde la publicación, ya clásica, de ZONDECK (10). A partir de ella, hay numerosísimos trabajos todos unánimes en lo que respecta a la clínica y menos conformes por lo que hace a la patogenia. En mi clínica, LÓPEZ MORALES (11) publicó un completo estudio, con copiosa casuística, sobre el llamado *corazón mixedematoso*, que, como se sabe, consiste en

una enorme dilatación del órgano, que en la pantalla da la impresión de un gran derrame pericardítico apenas movable; y ello contrastando con la casi absoluta ausencia de síntomas circulatorios.

ZONDEC, en la era de las interpretaciones neurovegetativas, atribuía este gran corazón hipotiroideo a una hipotonía neurovegetativa, explicación poco aceptable, teniendo en cuenta que esa alteración nerviosa, responsable de tan enorme alteración orgánica, no puede concebirse que existiera sin dar lugar a otros síntomas; y teniendo en cuenta también que hay otros muchos enfermos que, por otras causas, tienen profundamente perturbada la regulación nerviosa del tono miocárdico, sin que se altere, en tal medida, el tamaño del corazón. Esta consideración y la rapidez con que el corazón dilatado se reduce *casi* a sus términos normales por la opoterapia tiroidea, inducen a pensar que se trata de una infiltración mixedematosa del músculo. Y corrobora la hipótesis el que, como ahora veremos, los músculos esqueléticos se infi'tran también de mixedema, y esta infi'tración muscular obedece, como es la regla, a la opoterapia específica.

He dicho que el corazón tratado por la opoterapia vuelve "casi" a la normalidad, porque lo frecuente es que esa normalidad no se recobre casi nunca por completo, debido a que, en la mayoría de los casos, el mixedema cardíaco se ha fijado sobre corazones previamente esclerósicos. Y sue'le ocurrir que, precisamente, al fundirse el mixedema aparezcan molestias subjetivas o síntomas orgánicos de insuficiencia circulatoria que la insuficiencia tiroidea mantenía latentes. Recuérdense que durante algún tiempo se preconizó la extirpación del tiroides como tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Desde el primer momento predije que el método, que tuvo su momento de boga, caería rápidamente en desuso, y así ha sido; pero teóricamente tenía sus puntos de apoyo, y esta observación lo demuestra. En cambio, en casos de corazón mixedematoso con síntomas de hiposistolia que resistían a la digital, ésta se hace eficaz después del tratamiento tiroideo.

Localizaciones renales.—Son muy interesantes. La infi'tración mixedematosa visceral, renal, es la causa del *síndrome*

renal pseudonefrítico que presentan algunos pacientes mixedematosos. MARCHAISFAVA, SAITON y otros, y, principalmente, MUSSIO FURNIER, se han ocupado de esta cuestión (12).

Estos mixedematosos presentan oliguria, ligera albuminuria, cilindruria (principalmente de hialinos), pruebas de la función renal normales o levemente deficientes, y, finalmente, una infiltración edematosa de la cara que puede ser exactamente igual a la nefrítica, salvo el que el color del nefrítico es más pálido y no suele presentar las telangectasias, tan frecuentes y típicas del mixedema.

De todas suertes, el parecido entre los dos síndromes es tan grande, que varias veces he visto llegar a la consulta enfermos de mixedema con el diagnóstico de nefritis y con el tratamiento reiterado (y no hay que decir que inútil) subsiguiente a este diagnóstico. Oí contar nada menos que a VOLHARD que enviaron a su clínica, en instancia suprema, a un enfermo que llevaba dos años de régimen riguroso sin poderse curar una nefritis de etiología desconocida; y era, sencillamente, un mixedematoso que se curó sin régimen alguno, con unas semanas de tratamiento tiroideo. Yo he visto también varios casos análogos, y en alguno tardé bastante tiempo, a pesar de estar alerta en estos diagnósticos, en llegar a la interpretación verdadera. La última enferma de mixedema que he visto en el hospital traía el reiterado diagnóstico de nefritis. Y hace muy poco hemos visto una observación especialmente demostrativa, que quiero resumir.

Se trataba de una mujer de cincuenta años que entró en nuestra clínica muy hinchada con el diagnóstico de nefritis crónica, que venía tratándose desde hacía mucho tiempo, y una pulmonía extensa. Estaba en estado de gravedad extrema, comatosa, y murió a las pocas horas de ingreso en la clínica. En la autopsia se comprobó la pulmonía, con gran edema pulmonar bilateral. Los riñones estaban sanos pero tumefactos; y el hallazgo más importante fué la ausencia casi completa de tiroides, que estaba representado por un solo y pequeño nódulo tiroideo.

En tres mujeres mixedematosas he visto un síndrome de *cistitis* no infecciosa, en uno de ellos con imagen cistoscópica

de edema difuso de la vejiga; curadas las tres rápidamente por la opoterapia tiroidea. Tratábase, seguramente, de una localización vesical del mixedema.

Localizaciones genitales. Muy interesante es también la *localización vulvovaginal del mixedema*. Está ya citada por PENDE (13). Yo he visto cinco observaciones. En dos de estos casos, el edema de la vulva dificultaba seriamente el acto genital. Sin llegar a estas formas de edema llamativo, tengo la convicción, ya expuesta hace años, y desde entonces renovada (14), de que una leve, difusa, infiltración mixedematosa de los órganos genitales externos es causa frecuente de la frigidez sexual que presentan algunas mujeres obesas del tipo apático, linfático, no consideradas habitualmente como hipotiroideas.

Esta posible *frigidez hipotiroidea* debe ser tenida muy en cuenta por los clínicos. Muchos de tales casos se curan por la opoterapia.

Localizaciones musculares.—Antes las he citado. LANGE, como las describió en 1934 (15), y poco después DEBRE (16), publicó algunos casos con el nombre de *forma muscular del hipotiroidismo infantil*. Se trata de niños hipotiroideos, a veces muy desvanecido el síndrome, en los que los músculos aparecen hipertrofiados, con una falsa apariencia hercúlea. En algunos de los casos descritos, la hipertrofia se asocia a la miotonía de Thomson.

Yo no creo como el gran clínico francés, que se trate de una hipertrofia muscular verdadera. En otro lugar he estudiado extensamente (17) las relaciones de las atrofas e hipertrofias musculares con los diversos síndromes endocrinos. Y no hay, en verdad, ninguna razón, dentro de nuestros conocimientos actuales, para que el mixedema se asocie con una hipertrofia del sistema muscular. Los dos casos que yo he visto, ambos recientes, y los mismos de DEBRE y de sus colaboradores, dan la impresión de que se trata de una infiltración mixedematosa del sistema muscular. Lo prueba el que la pretendida hipertrofia se acompaña de profunda astenia y no de mayor energía muscular, tan notable en los niños con hipertrofia muscular verdadera, como la de los hipercorticales; y el que, por la medicación tiroidea, la supuesta hipertrofia desaparece

rápidamente, fundida, como las demás localizaciones mixedematosas.

Sería, de todos modos, fundamental el estudio histológico del músculo. En los dos casos que yo he visto no he podido hacer la biopsia.

Localizaciones nerviosas.—Me parecen las más interesantes. En la literatura clásica se encuentran datos aislados de SONDEBERG y LUNDBERG, KRAUSS, BOOCK y SLOANE, MUSSIO FURNIER, RICHET, etc. (18), de mixedematosos con diversos síndromes neurológicos, los cuales se aliviaban o desaparecían con la opoterapia tiroidea, dando así a entender que serían producidos por lesiones mixedematosas. En este sentido se han descrito síndromes cerebelosos, extrapiramidales, hemiparésicos, mioclónicos, radiculíticos, jaquecosos, etcétera, de origen mixedematoso.

Pero la responsabilidad del hipotiroidismo en varias de estas lesiones se ha discutido, y con razón. Las descripciones no siempre son claras y dejan el ánimo en la duda. no obstante, yo he recogido observaciones que me parecen incontrovertiblemente demostrativas de la existencia de *localizaciones nerviosas del mixedema*, ya que se atienen rigurosamente a las dos condiciones al comienzo indicadas, es decir, a su coincidencia cronológica con otras manifestaciones hipotiroideas, confirmadas por el hipometabolismo, y a su rápida, específica, desaparición por el tratamiento tiroideo.

Los casos más frecuentes son los de *hiperemotividad espasmódica pseudobulbar*. Yo he publicado varios. Se trata de mixedematosos graves, con la caracterología deprimida propia de esta enfermedad, pero cuya frialdad afectativa aparece entrecortada por accesos de risa o de llanto, promovidos por pequeños estímulos afectivos, casi espasmódicos, idénticos a los que presentan los enfermos pseudobulbares. Con frecuencia, la marcha a pequeños pasos y un aumento de los reflejos tendinosos completan el narecido de los dos síndromes. Otras veces el cuadro hiperemotivo es puro.

En estos casos no se descubren alteraciones arteriales ni de otra índole que puedan ser responsables del síndrome. Y aun cuando existan signos arterioscleróticos, no se les puede acha-

car el origen de las manifestaciones hiperafectivas, ya que éstas desaparecen cuando, por el tratamiento tiroideo, el cuadro mixedematoso general se cura.

Es, pues, lícito suponer que la causa de este síndrome sea también mixedematosa, pudiendo pensarse en una infiltración de la región bulbar o de la mesencefálica, donde, seguramente, existen centros importantes en el mecanismo vegetativo de la afectividad.

Recientemente he descrito un caso de *mixedema grave con miotonía pura* (19) sin hipertrofia muscular, análogo a los publicados por GARCIN, MOLLARET y HAGENAU (20). La opoterapia tiroidea hizo desaparecer radicalmente, no solamente el mixedema, sino también la miotonía. Nada más lógico que suponer, en consecuencia, que estos cuadros miotónicos se deban a la infiltración mixedematosa de los núcleos estriados y de los territorios adjuntos, reguladores del tono muscular.

Hace muy poco, ZONDECK (21) ha publicado casos de *psicosis diversas* en hipotiroideos, curadas a la vez que el hipotiroidismo por la medicación tiroidea y admite, desde luego, que se trata de localizaciones centrales del mixedema.

En conclusión, puede darse por segura la existencia de localizaciones extracutáneas del mixedema. Estas localizaciones pueden fijarse en los más diversos territorios del organismo y dar lugar, por lo tanto, a los más varios síndromes.

Yo he enumerado, un tanto concisamente, porque el signo de la Medicina actual debe ser la concisión, a'gunos de ellos, los que yo he podido observar. Pero queda el campo de la observación abierto para nuevas aportaciones, que estoy seguro que llegarán.

BIBLIOGRAFIA

1. MARAÑÓN: *Nuevos problemas clínicos de las secreciones internas*.—Madrid, 1940.
2. ORD: *Med. Chir. Trans.*—London, 1878. 61,57.
3. MARAÑÓN: *Manual de las enfermedades del tiroides*.—Barcelona, 1929.