

Reporte sobre Mixedema de la Sociedad Clínica de Londres en 1888

Fabián Pitoia, Hugo Niepomniszcze.

División Endocrinología, Hospital de Clínicas «José de San Martín», Universidad de Buenos Aires.

Glánd Tir Paratir 2009; (18): 11-15

Resumen

El 25 de mayo de 1888 se realizaba el último encuentro de la Sociedad Clínica de Londres. La asistencia a este evento usualmente mostraba a grandes maestros de la medicina acompañados de sus discípulos. Pero esta vez la audiencia, que incluía a algunos médicos de los Estados Unidos, sabía que habría un evento especial: la presentación pública, después de casi 5 años de trabajo, del reporte final del Comité de la Sociedad para Investigar el Tema del Mixedema. Las conclusiones principales fueron que: a) el mixedema, entonces una enfermedad frecuente e incurable de los adultos con engrosamiento de la piel y lenguaje lento, era prácticamente la misma enfermedad que el cretinismo esporádico observado en niños y que podía ocurrir espontáneamente o luego de la remoción total de la glándula tiroides; y b) estos síndromes eran dependientes de la destrucción o pérdida de la glándula tiroides, la cual no tenía ninguna función conocida hasta ese momento. En este artículo, hacemos un resumen de la historia que condujo al desarrollo de este informe.

Palabras clave: hipotiroidismo, historia, mixedema

Summary

THE ROYAL CLINICAL SOCIETY OF LONDON'S REPORT ON MYXEDEMA, 1888

The Clinical Society of London met on May 25th 1888 in order to show the final report of the Committee for the Investigation of the myxedema Subject. The main conclusions were that: a) mixedema, a frequent disorder that affected adult subjects, was the same entity that cretinism observed in children, and that this situation could appear spontaneously or after total thyroidectomy, and b) that these syndromes were usually observed after the compromise of the thyroid gland, that had no known function until that moment. Here, we perform a review of the historic events which led to the final report.

Key words: hypothyroidism, history, myxedema

Introducción

El Comité de la Sociedad para Investigar el Tema del Mixedema presentó sus conclusiones en 1888, luego de varios años de investigación con respecto al mixedema, entidad clínica idiopática hasta ese entonces¹. Este Comité llegó a conclusiones asombrosas, situación no muy frecuente en esos tiempos, ya que la designación de un Comité habitualmente terminaba con resultados poco satisfactorios.

La sucesión de eventos que terminaron con el informe sobre Mixedema

La historia comienza en Inglaterra en 1850

con una descripción inusual por Thomas B. Curling (1811-1888) a la Sociedad Real Médica y Quirúrgica (Sociedad Médica) del cretinismo esporádico, una antigua enfermedad de los niños manifestada con alteraciones mentales y físicas habitualmente relacionadas con bocio. Sus dos pacientes eran particulares porque no sólo no presentaban bocio, sino que además tenían una ausencia total de la glándula tiroides. Era el primer reporte sobre esta situación². Cerca de 20 años después, en otro encuentro de la Sociedad Médica, ahora con Curling como presidente de la misma, C. Milton Fagge (1838-1883) habló del cretinismo esporádico. Igualmente, encontró que los niños que él vio no presentaban bocio, y dedujo que si había bocio, los niños no tenían un fenotipo tan severo³. Esto estaba indicando que la glándula tiroides tenía funciones específicas.

Recibido para publicación: 20/05/09

Aceptado: 07/07/09

Correspondencia: Fabián Pitoia
fpitoia@intraned.net

Dos años luego de la presentación de Fagge, Sir William W. Gull (1816-1890), Médico Extraordinario de la Reina, presentó en 1873 a la Sociedad Clínica (de la cual había sido presidente) a cinco mujeres que había observado, y que, aun siendo adultas, se parecían a niños cretinos. Aludió al reporte de Fagge pero, como no tenía autopsias, no podía afirmar si estas pacientes presentaban o no glándula tiroides⁴.

La idea de una deficiencia de «algo» causando una enfermedad, situación tan familiar en la actualidad, no era un concepto popular entonces; la mayoría no lo aceptaba⁵. Gull fue un médico de elite muy influyente (increíblemente en 1970 se postuló la teoría de que él hubiera sido Jack el Destripador)⁶, finalmente concluyó que la causa de esta enfermedad era desconocida y que no existía tratamiento.

Un colega más joven, William M. Ord (1834-1902) presentó a la Sociedad Médica en 1877, cinco nuevas mujeres con el mismo cuadro. Él encontró que en la autopsia «la piel presentaba una condición edematosa, aun cuando era cortada en pequeños fragmentos, mientras que la piel de pacientes con problemas cardíacos colapsaba luego del corte»⁷, y que además contenía un exceso de mucina. Su contribución fue doble: por un lado, realizó por primera vez la autopsia de un adulto con la enfermedad y le dio un nombre específico, mixedema («edema mucinoso»). Además halló a los folículos tiroideos destruidos por el exceso de mucina. Luego de esta presentación, el *British Medical Journal*, que en ese entonces publicaba las minutas de estas sociedades en toda Gran Bretaña, presentó más de 20 reportes de casos de mixedema en los 5 años siguientes. Ord publicaba la enfermedad y su conclusión era que el exceso de mucina, producido por un mecanismo desconocido, determinaba la aparición de todos los signos y síntomas, incluyendo la lentitud en el pensamiento de estos pacientes.

La enfermedad, entonces, no sólo era ampliamente descrita en Gran Bretaña, sino que fue rápidamente reconocida en toda Europa y en los Estados Unidos. Jean Martin Charcot (1825-1893) en París, famoso por sus contribuciones neurológicas, prefería el término «caquexia paquidérmica»⁸ lo cual restringía el nombre a lo que se veía y no implicaba un mecanis-

mo fisiopatológico como lo era la del término «mixedema».

En los Estados Unidos, los primeros reportes de pacientes provienen de Nueva York, Chicago y Louisville, en los años siguientes a la presentación de Ord⁹⁻¹².

La controversia ahora aparecía en torno a la causa de la enfermedad: algunos pensaban que se trataba de una dificultad del sistema nervioso simpático o central, aunque Ord seguía con su postura y el término mixedema se terminó aceptando para denominar a esta entidad. Alrededor de 1883, algunos pacientes parecían mejorar cuando se les administraba arsénico, nitroglicerina, estriquina, quinina, etc., es decir, «estimulantes». El defecto en la sudoración, indicativo de la degeneración mucinosa de las glándulas sudoríparas, era tratado con jaborandi –un extracto vegetal– o con pilocarpina, el alcaloide principal del jaborandi*. Esto mostraba resultados alentadores incrementando el sudor, pero ningún tratamiento funcionaba bien en todos los pacientes.

En 1882-1883, algunos eventos en Suiza, donde el cretinismo endémico y a menudo enormes bocios eran frecuentes, focalizaron la atención en la conexión entre el mixedema y la glándula tiroides y cambiaron el enfoque de la Sociedad Clínica hacia una nueva dirección.

En 1882 Jacques-Louis Reverdin (1842-1929), un cirujano de Ginebra, comunicó en la Sociedad Médica de esa ciudad que la extirpación de la glándula tiroides entera –un proceso que se creía letal hasta hacía un corto tiempo– curaba el bocio, pero podía causar debilidad, hinchazón de la cara y manos, y hacía parecer a los pacientes como cretinos. Él se cuestionaba si la cirugía o la irritación nerviosa causaban esta situación¹³.

E. Theodor Kocher (1841-1917) de Berna, que era un eximio cirujano y luego el único premio Nobel por investigaciones tiroideas, conoció a Reverdin y discutieron el caso de un paciente propio de Kocher¹⁴; ambos coincidieron con las experiencias luego de la tiroidectomía. Kocher llamó a esta condición *caquexia tiropriva*.

Kocher pensaba que la cirugía causaba una

* Jaborandi, voz guaraní. Árbol del Brasil, de la familia de las rutáceas; sus hojas tienen un aroma cítrico, y su infusión se usa en medicina popular (N de la R)

cierta asfisia que terminaba con este estado luego de la extirpación de la glándula tiroides y dejó de operar a los pacientes, a menos que fuera absolutamente necesario, y escribió artículos que analizaban en profundidad la condición en 1883^{15,16}.

Felix Semon (1849-1921), otorrinolaringólogo de Londres, que había nacido y se había entrenado en Prusia pero había emigrado a Inglaterra, vio la publicación de Kocher e inmediatamente la relacionó con el mixedema de Ord, y se dio cuenta que Kocher no lo había hecho. Entonces hizo que su amigo Ord le escribiera a Kocher con respecto a sus pensamientos y que le adjuntara una foto de uno de sus pacientes mixedematosos. Kocher le contestó: «No puede haber ni la más mínima duda de la analogía entre el mixedema y la *caquexia tiropriva*, no conocía estos datos...».

En junio de 1883, Reverdin había visto la conexión también y denominó el cuadro como «mixedema operatorio»¹⁶. Al final de ese año, el encuentro de la Sociedad Clínica del 23 de noviembre fue dedicado casi enteramente al mixedema¹⁷. El presidente Sir Andrew Clark (1826-1893), le había pedido a Semon que contara su historia. Semon describió los pacientes de Kocher y concluyó que «la ausencia o degeneración completa de la tiroides era un hecho común entre cretinismo, mixedema y el síndrome de tiroidectomía». En ese entonces, se decidió la necesidad de crear un Comité especial que estudiara este tema. Este Comité de 11 expertos estaría formado por Gull, Ord y Semon, así como por 4 cirujanos¹⁸. Cuando el reporte se terminó, 5 años después, Ord era el *chairman*, Gull había fallecido por un accidente cerebrovascular y se habían incorporado cuatro nuevos miembros. Dos de éstos eran William Halliburton (1860-1931) –un fisiólogo y químico joven– y Víctor Horsley (1857-1916).

El Comité revisó toda la historia relevante en relación con la entidad, analizó los síntomas y el curso de la enfermedad en los casos publicados; y concluyó que «había evidencia de que el jaborandí y la pilocarpina tenían un efecto beneficioso sobre la enfermedad» (11 de 18 pacientes presentaban efectos positivos). Con respecto a las autopsias, se veía que «en todos los casos la tiroides estaba reducida en su

tamaño» y «que estaba convertida en puras fibras conteniendo masas de células redondas». Además identificaron que la enfermedad presentaba estadios, «primero infiltración de células pequeñas, seguido de desaparición de las vesículas (folículos), ...y que finalmente se formaba el tejido fibroso».

Horsley introdujo en el Comité la idea de la experimentación en el laboratorio¹⁹. Inmediatamente después comenzó a realizar tiroidectomías a un amplio número de animales demostrando lo mismo que sucedía en los humanos. Inicialmente lo hizo en monos^{20,21}. Los monos sin tiroides desarrollaban temblores y espasmos luego de algunos días, luego hinchazón de los ojos con una baja temperatura y finalmente fallecían en 5-7 semanas. Los perros y gatos morían más rápidamente con paroxismos de tetania. Horsley había provocado en los animales, sin saberlo, lo que ahora conocemos como hipoparatiroidismo posquirúrgico; entonces concluyó que lo observado en estos animales era lo mismo que lo que se veía en los humanos, pero que en los gatos y perros no existió el tiempo suficiente para poder ser evidenciado correctamente. No se podía explicar el por qué de sus muertes. Muchos llamaron a este evento como «mixedema agudo».

Por otro lado Halliburton comenzaba sus trabajos bioquímicos concomitantemente con los de Horsley en 1884. Los monos presentaban aumento de mucina en su sangre y en varios tejidos como la piel, confirmando el concepto de mixedema como una enfermedad mucinosa. Lo llamativo, ahora, era que no todos los monos presentaban esta situación.

Luego de un año de la formación del Comité ya había mucha información clínica, patológica, química y datos experimentales que apoyaban la hipótesis de Semon. Al fin del siguiente año, en 1885, el Comité seguía trabajando sin emitir comunicaciones²².

Ord, escribiendo para el Comité, resumió la evidencia en el Reporte final. El mixedema es «una enfermedad distinta y definida», en la cual la «herencia parece jugar algún papel». En algunos casos «el mixedema estuvo precedido por el bocio exoftálmico». Nada nuevo se propuso respecto al tratamiento.

El Comité debía resolver el porqué de la au-

sencia de mucina en muchos de los casos; finalmente concluyó que probablemente este fenómeno correspondía a sólo un estadio de la enfermedad, también una situación rara en ese entonces, ya que no se concebían estadios de enfermedad sino probables etiologías diferentes.

Las dos conclusiones finales del Comité fueron adoptadas de manera unánime: «El mixedema, como se observa en los adultos, es prácticamente la misma enfermedad que el denominado cretinismo esporádico de los niños, el mixedema es probablemente idéntico a la *caquexia tiropriva*». Y: «Estas enfermedades dependen o están asociadas con la destrucción o pérdida de la función de la glándula tiroides, aunque la causa de esta destrucción hasta el momento no es evidente».

No hubo ningún intento de trasplante o inyección de extracto o tejido tiroideo hasta 3 años después, en 1891, cuando George R. Murray (1865-1939) inyectó un extracto de tiroides de oveja a una mujer con mixedema, que mejoró y permaneció mejorada mientras se continuó con la administración del extracto²³. Esto probablemente tuvo raíces en la «organoterapia» popularizada por Charles Brown-Séquard (1817-1894)²⁴ y en una presentación de médicos portugueses en donde se mostraba esto mismo²⁵.

Finalmente, en 1888, el Reporte era ampliamente esperado. Aparecieron anuncios en el *British Medical Journal* una semana antes de que Ord hablara, el 25 de mayo de 1888²⁶. Las conclusiones aparecieron, por supuesto, publicadas en la misma revista²⁷ y se imprimieron en Filadelfia y en Nueva York dos meses después²⁸.

Conclusiones

El mixedema actualmente no es una enfermedad. Por supuesto, hipotiroidismo es el término moderno para definir la deficiencia de hormona tiroidea. Actualmente el mixedema se refiere a la apariencia del paciente y no a la entidad taxonómica. Pero Ord no estaba equivocado: la bioquímica moderna confirmó que las células de la piel producen un exceso de glicosaminoglicanos cuando hay carencia de hormona tiroidea, el equivalente actual de la «mucina»²⁹.

El Comité practicó buena ciencia, juntaron

todos los datos disponibles y no descartaron lo que no les gustaba. Aplicaron su mejor juicio a la evidencia y se comprometieron a dar conclusiones claras. Esto es buena ciencia, porque la ciencia es más que simplemente coleccionar datos para confirmar o negar una hipótesis. La ciencia es reconocer la inseguridad, aprovechar oportunidades, hacer juicio y sacar conclusiones que otros considerarán y tomarán para una nueva investigación. Esto fue, entonces, un eslabón más de la cadena.

Bibliografía

1. Report of a Committee of the Clinical Society of London nominated December 14, 1883, to investigate the subject of myxœdema. *Trans Clin Soc London* 1888; 21 (Supplement).
2. Curlig T B. Two cases of absence of the thyroid body. *Medico-chir Trans* 1850; 33: 303-6.
3. Fagge CH. On sporadic cretinism, occurring in England. *Medico-chir Trans* 1871; 54: 155-69.
4. Gull WW. On a cretinoid state supervening in adult life in women. *Trans Clin Soc London* 1874; 7: 180-5.
5. Follis RH Jr. Cellular pathology and the development of the deficiency disease concept. *Bull Hist Medicine* 1960; 34: 291-317.
6. Knight S. *Jack the Ripper: the final solution*. Granada; London, 1977.
7. Ord WM. On myxœdema, a term proposed to be applied to an essential condition in the «cretinoid» affection occasionally observed in middle-aged women. *Medico-chir Trans* 1878; 61: 57-78.
8. Ballet G. Cachexie pachidermique (myxœdema, des auteurs anglais). *Progrès Med* 1880; 8: 605-6.
9. Hammond WA. On myxœdema, with special reference to its cerebral and nervous symptoms. *St Louis Clin Record* 1880; 7: 97-100.
10. Mercer AC. Myxœdema. *Med Record* 1881; 19: 421-5.
11. Robinson JA. Myxœdema. *Chic Med J Exam* 1883; 47: 467-73.
12. Holland JW. Remarks upon a case of myxœdema. *Am Practitioner* 1882; 26: 129-34.
13. Reverdin JL. Accidents consécutifs à l'ablation totale du goitre. *Rev Méd Suisse Rom* 1882; 2: 539-40.
14. Crotti A. *Thyroid and Thymus*. Philadelphia; Lea & Febiger, 1922. Pp 199-205.
15. Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv klin Chir* 1883; 29: 254-337.
16. Reverdin JL, Reverdin A. Note sur vingt-deux opérations de goitre. *Rev Méd Suisse Rom* 1883; 3: 169-98.
17. Drewitt FGD, Semon F, Ord W, et al. A typical case of myxœdema. *Brit Med J* 1883; 2: 1072-4.

18. Clark A. Myxœdema. *Brit Med J* 1883; 2: 1244.
19. Lyons JB. *The Citizen Surgeon: A life of Sir Victor Horsley*. London; Peter Dawnay, 1966.
20. French RD. *Antivivisection and Medical Science in Victorian Society*. Princeton; Princeton University Press, 1975.
21. Horsley V. The Brown Lectures on pathology. *Brit Med J* 1885; 1: 111-5, 211-3.
22. Report of the council of the Clinical Society. *Trans Clin Soc London* 1886; 19: liv.
23. Murray G. Note on the treatment of myxœdema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *Brit Med J* 1891; 2: 796-7.
24. Brown-Séquard CE. Des effets produits chez l'homme par les injections sous-cutanées d'un liquide retiré des testicules frais de cobaye et de chien. *Comptes Rend hebdom Séances Mém Soc Biologie (Paris)* 1889; 41: 415-9.
25. Bettencourt R, Serrano JA. Un cas de myxœdema traité par la greffe hypodermique du corps thyroïde d'un mouton. *Sem Médicale* 1890; 10: 294.
26. Anónimo. Myxœdema. *Brit Med J* 1888; 1: 1072.
27. Ord WM. Report of a Committee of the Clinical Society of London nominated December 14, 1883, to investigate the subject of myxœdema. *Trans Clin Soc London* 1888; 21: 298-300.
28. Ord WM. Conclusions of the Myxœdema Committee. *Brit Med J* 1888; 1: 1162-3.
29. Anónimo. Myxœdema. *Med News (Philadelphia)* 1888; 52: 692-3.