



## Hipertiroidismo

División Endocrinología Infantil, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

### Introducción

El hipertiroidismo es un síndrome heterogéneo causado por la producción excesiva de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.<sup>1</sup> Su causa más frecuente es la enfermedad de Graves. Este desorden autoinmune es raro en niños y la población pediátrica representa sólo el 1-5% de todos los pacientes con esta patología. La incidencia aumenta con la edad, con un pico en la adolescencia y es más frecuente en mujeres.<sup>2</sup>

La experiencia del Servicio de Endocrinología del Hospital Gutiérrez describe una edad media de aparición de la enfermedad de 11,2 años, siendo el 80% mujeres y aproximadamente el 70% puberal.<sup>3</sup>

Dada la relevante participación que tienen estas hormonas para lograr un metabolismo, crecimiento y desarrollo puberal y neurocognitivo normales en la infancia y adolescencia, resulta importante conocer la fisiopatología, clínica y manejo de esta patología a fin de establecer un adecuado diagnóstico y tratamiento de la misma. Asimismo es sumamente importante la correcta interpretación del cuadro y la toma de medidas adecuadas, tanto en el debut como en el seguimiento del paciente.

### Etiología y fisiopatología

La enfermedad de Graves es un desorden autoinmune caracterizado por la estimulación del receptor de tirotrófina (TSH) por autoanticuerpos (Trab estimulantes). La patogenia no es clara pero resulta de una compleja interacción entre factores genéticos (HLA DR3, B8; CTLA-4; PTPN22), ambientales (stress, infecciones, fármacos, etc.) y el sistema inmune.<sup>4</sup> Se produce infiltración linfocitaria, con aumento de linfocitos T CD4+ helpers y disminución de la actividad de linfocitos supresores, con secreción de citocinas y activación inflamatoria local, lo cual lleva a una disregulación de la actividad de los linfocitos B y aumento en la producción de autoanticuerpos.

La enfermedad de Graves es más frecuente en pacientes con antecedentes personales y familiares de otras enfermedades autoinmunes (diabetes tipo 1, enfermedad celíaca, vitiligo, etc.) y síndromes con asociación conocida a autoinmunidad (Down, Turner, di George, etc.).

Entre otras causas menos frecuentes de hipertiroidismo en pediatría se encuentran la tiroiditis linfocitaria crónica (enfermedad de Hashimoto), que constituye el primer diagnóstico diferencial, y menos frecuentemente el nódulo autónomo, otras formas de tiroiditis como la aguda, el Síndrome de Mc Cune Albright, la activación de la producción hormonal en el niño hijo de madre hipertiroides y las mutaciones activantes del receptor de TSH. También puede existir hipertiroidismo en niños que reciben interferón alfa o en aquellos sometidos a sobrecarga externa de yodo por tratamiento con amiodarona. Los raros casos de resistencia a hormonas tiroideas y el tumor productor de TSH deben también ser considerados en el diagnóstico diferencial.

### Clínica

Síntomas	Signos ( <sup>3</sup> )
<ul style="list-style-type: none"><li>• Palpitaciones</li><li>• Temblor</li><li>• Sudoración</li><li>• Intolerancia al calor</li><li>• Nerviosismo</li><li>• Labilidad emocional</li><li>• Cambios en la conducta</li><li>• Mal rendimiento escolar</li><li>• Hiperkinesia</li><li>• Astenia</li><li>• Mialgias</li><li>• Artralgias</li><li>• Insomnio</li><li>• Hiperfagia</li><li>• Diarrea</li><li>• Alteración del ciclo menstrual</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Bocio</b> (100% en enf. de Graves): simétrico, uniforme y firme.</li><li>• <b>Temblor</b> de reposo (50%)</li><li>• <b>Retracción de párpados, mirada fija y brillante</b> (70%); exoftalmos</li><li>• <b>Piel caliente y sudorosa</b> (60%)</li><li>• <b>Hipertensión arterial</b>, con aumento de la diferencial (84%)</li><li>• <b>Taquicardia</b> (91%); fibrilación auricular; soplo cardíaco</li><li>• <b>Descenso de peso</b> (67%)</li><li>• Aumento de la velocidad de crecimiento de talla con adelanto de la edad ósea</li><li>• <b>Retardo puberal</b></li><li>• Debilidad muscular proximal</li><li>• Edema pretibial</li></ul>

### Exámenes complementarios y criterios diagnósticos

Ante la sospecha diagnóstica es necesario, luego de una correcta anamnesis y examen físico, solicitar un perfil tiroideo completo que característicamente mostrará:

- **TSH: suprimida** (menor a 0,1 mcUI/ml). Es el elemento que define el hipertiroidismo
- **T4, T4 libre, T3:** generalmente **elevadas** para el rango de referencia para la edad.
- Anticuerpos Antitiroglobulina y Antiperoxidasa tiroidea (ATG y ATPO): indicadores de autoinmunidad tiroidea .
- **Anticuerpos antitiroideos que alteran la unión del a TSH a su receptor,** específicos para enfermedad de Graves.
  
- **Hemograma y Hepatograma;** realizar previo al inicio del tratamiento con antitiroideos. Puede haber aumento de transaminasas por la enfermedad per se así como neutropenia leve (no  $<1000$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>).
- La eritrosedimentación y enzimas musculares pueden encontrarse elevadas.

En todo paciente con sospecha de hipertiroidismo debe realizarse una valoración cardiológica, si es posible con ecocardiograma, en la que se constatará taquicardia sinusal sin compromiso de la función ventricular en la mayoría de los casos.

Se debe descartar el bloqueo completo de rama antes de indicar betabloqueantes. La presencia de fibrilación o aleteo auricular constituyen un criterio de internación.

Si bien no es estrictamente necesaria en el estudio inicial, la ecografía tiroidea con Doppler mostrará una glándula tiroidea aumentada de tamaño en forma homogénea (sin nódulos), con ecogenicidad normal o hipoecogenicidad difusa e hipervascularización.

### Criterios de internación

- Trastornos graves del ritmo cardiaco (aletteo o fibrilación auricular), taquicardia extrema no controlada por betabloqueantes (frecuencia cardíaca  $> 160$  latidos por minuto), insuficiencia cardiaca.
- Efectos adversos graves del tratamiento con drogas antitiroideas, deberá ser evaluado rápidamente por el especialista.



- Recién nacido hijo de madre hipertiroidea con signos de insuficiencia cardiaca o compromiso cardiovascular severo.
- Tormenta tiroidea: exacerbación del estado hipertiroideo, grave y potencialmente mortal, caracterizado por hipertermia, signos neurológicos (temblor, delirio, letargo, convulsiones), cardiovasculares (taquicardia, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular), gastrointestinales (nauseas, vómitos, dolor abdominal). Generalmente se desencadena ante infecciones, traumatismos o procedimientos invasivos.

### Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad consta, inicialmente, de medidas de sostén hasta lograr el adecuado bloqueo de la síntesis hormonal tiroidea.<sup>5</sup>

En pacientes con taquicardia (frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto) se indicarán **betabloqueantes**, previa valoración cardiológica. El fármaco de elección es el propranolol a dosis de 1-2 mg/kg/día; se utilizarán betabloqueantes más cardiosselectivos como el atenolol en niños con antecedente de broncoespasmo. El bloqueo se mantiene hasta lograr el eutiroidismo con el tratamiento específico. *Recomendación fuerte; nivel de evidencia de baja calidad.*<sup>5</sup>

Se debe contraindicar la actividad física hasta lograr el eutiroidismo. En adolescentes mayores y bajo supervisión podrían administrarse ansiolíticos a bajas dosis.

El tratamiento específico para la enfermedad consta de 3 alternativas: drogas antitiroideas, radioiodo y cirugía. El de primera línea en nuestro medio consiste en el uso de drogas antitiroideas.

*El uso de propiltiouracilo está absolutamente contraindicado en la infancia y el generalmente indicado es el metimazol, que actúa inhibiendo la síntesis de hormonas tiroideas al impedir la organificación del yodo. La dosis recomendada es de 0,5-1 mg/kg/día (máximo 30 mg/día). Recomendación fuerte; nivel de evidencia de moderada calidad.*<sup>5</sup>

Una vez confirmado el diagnóstico, el metimazol debe ser indicado por un médico especialista en Endocrinología Infantil, previa realización de hemograma y hepatograma para descartar la neutropenia grave y hepatitis, así como para tener valores de referencia en el seguimiento y/o ante la posible aparición de efectos adversos. *Recomendación débil; nivel de evidencia de baja calidad.*<sup>5</sup>

Estos, aparecen desde el inicio hasta los primeros tres meses de instaurado el tratamiento, aunque pueden ser mas tardíos.<sup>6</sup>

Comprenden alteraciones leves como:



- Nauseas, pirosis (1-5%)
- Rash, urticaria (4-6%), que generalmente no requiere la suspensión del tratamiento antitiroideo y puede manejarse con antihistamínicos.

y graves como:

- Artralgias (1-5%): Poliartritis migratoria por antitiroideos (1-2%)
- Agranulocitosis (0,1-0,5%)
- Vasculitis ANCA positiva (raro)
- Hepatitis/colestasis (0,1-0,2%)

en los que debe indicarse suspender el metimazol y considerar la internación. Los analgésicos son de ayuda en la artralgias. En casos graves el uso de corticoides o factor estimulante de colonias debe ser considerado .

Se debe alertar a los padres del paciente para que consulten de forma urgente en caso de **fiebre, odinofagia, rash pruriginoso, hipocolia, coluria, ictericia, dolor abdominal, artralgias, nauseas. La indicación debe ser dada por escrito.** En el centro de salud se deberá realizar un **hemograma, hepatograma** y según los resultados y la valoración clínica se evaluará la conducta a seguir en relación al tratamiento antitiroideo. *Recomendación fuerte; nivel de evidencia de baja calidad.*

En pacientes con fiebre y faringitis se procederá según el recuento de glóbulos blancos. Ante recuento de neutrófilos menor a  $1000/\text{mm}^3$  se debe suspender el metimazol; con recuento  $1000-1500/\text{mm}^3$  evaluar según criterio médico suspender el metimazol o continuar bajo monitoreo estricto. En caso de sepsis, utilizar un esquema antibiótico cubriendo *Pseudomona Aeruginosa*.

El tratamiento antitiroideo es prolongado y debe ser siempre supervisado. La enfermedad remite o recae de acuerdo a la evolución del desorden inmune. Las drogas logran la remisión con 10 años de tratamiento en el 70% de los casos de enfermedad de Graves en pediatría. Aquellos pacientes que no logren la remisión, presenten recaídas, mala adherencia al tratamiento o efectos adversos a las drogas utilizadas, deberán ser sometidos a un tratamiento definitivo, de segunda línea, como la tiroidectomía total o el Iodo radioactivo. Estos últimos requieren de una preparación especial y la misma debe ser hecha por el especialista .



## Bibliografía

- 1- Pombo M, et al. Tratado de Endocrinología Pediátrica. McGraw-Hill Interamericana 2009.
- 2- Léger J, Carel JC. Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & metabolism 2018; doi: 10,1016/j.beem.2018.03.014.
- 3- Gruñeiro Papendieck L. et al. Pediatric Graves' Disease: outcome and treatment. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16(9):1249-55.
- 4- Cooper SD. Hyperthyroidism. Lancet 2003; 362:459-68.
- 5- Ross DS, Burch HB, Cooper SD, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 2016; 26:1343-421.
- 6- Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 2005; 352:905-17.