

Hipertiroidismo

Alfredo Chamoux

Definición

La tirotoxicosis es el síndrome clínico que se presenta cuando existen altas concentraciones de hormonas tiroideas circulantes. En la mayoría de los casos, se debe a una hiperactividad tiroidea definida como hipertiroidismo. En ocasiones, la tirotoxicosis se debe a otras causas que producen exceso de hormonas tiroideas, y que se mencionan a continuación.

Etiología

En la Tabla 7.2.1 se menciona la etiología del hipertiroidismo.

En Pediatría, la causa más frecuente de tirotoxicosis es la enfermedad de Graves- Basedow o bocio difuso tóxico.

TABLA N°7.2.1

Causas de tirotoxicosis

<p>Enfermedad de Graves-Basedow (bocio difuso tóxico) Hipertiroidismo neonatal Bocio nodular autónomo tóxico (unimodular o multinodular) Tiroiditis subaguda Fase hipertiroidea de la tiroiditis de Hashimoto Hipertiroidismo inducido por yodo Tirotoxicosis ficticia (ingesta de hormona tiroidea) Otras formas (raras) de tirotoxicosis son: estruma ovárico, carcinoma tiroideo, resistencia hipofisaria a T3 y T4, "tirotoxicosis por hamburguesas", tumor hipofisario secretor de TSH (tirotrófina).</p>

Etiopatogenia

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es un trastorno autoinmune órgano-específico que resulta de la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos tiroideos como el receptor de hormona tiroestimulante (TSH) en la membrana de la célula folicular, la tiroglobulina y la enzima peroxidasa entre otros. Las investigaciones en este campo evidencian que el receptor TSH es

el autoantígeno más importante en la EGB. Las inmunoglobulinas autorreactivas contra este receptor, como la TSI, estimulan la síntesis exagerada y permanente de hormona tiroidea y su liberación, lo que genera el cuadro clínico del hipertiroidismo.

El mecanismo inmune que conduce a la enfermedad se relaciona con una alteración en la función de las células T supresoras. Este subtipo de linfocitos T sensibilizan a los antígenos dentro de la tiroides y estimulan a los linfocitos B para sintetizar anticuerpos contra estos antígenos. La presencia de este anticuerpo circulante se correlaciona positivamente con la actividad y recidiva de la enfermedad.

El fenómeno por el cual se desencadena el cuadro agudo no es claro; probablemente se relacione con diversos factores ambientales. Existen otros factores que también pueden iniciar la respuesta inmunitaria de la enfermedad como, por ejemplo, el antecedente de una situación estresante previa al inicio de los síntomas, el embarazo, el período posparto, infecciones virales o bacterianas (yersinia enterocolítica), el exceso de yoduros, especialmente en áreas geográficas con deficiencia de yodo, el tratamiento con litio y la suspensión de un tratamiento con glucocorticoides.

Es conocida la predisposición genética en estos pacientes. El 60% tiene una historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune. Algunos haplotipos HLA como A1, B8 y DR se presentan en los individuos afectados, lo que sugiere que el componente genético estaría involucrado en la patogénesis de la regulación inmune.

Otras enfermedades autoinmunitarias pueden asociarse a la EGB en pacientes o algunos integrantes del grupo familiar: artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, vitiligo, alopecia, anemia perniciosa, miastenia gravis o insuficiencia suprarrenal, entre otras. Los niños con síndrome de Down tienen mayor riesgo de padecer enfermedad de Graves.

Epidemiología

El hipertiroidismo por EGB comprende el 10% a 15% de la patología tiroidea en niños y adoles-

Extraído del Libro: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. Segunda Edición. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2012. Para mayor información escribir a: info@journal.com.ar

centes. Es el tipo más frecuente de tirotoxicosis, representa más del 90% de los casos y puede presentarse a cualquier edad a partir de aproximadamente los 3 años de edad. La incidencia se incrementa con la edad y hace su pico máximo durante el período puberal. Las niñas son afectadas 3 a 5 veces más que los varones.

Formas clínicas

La enfermedad de Graves puede comenzar en forma aguda, sin embargo en niños lo más frecuente es que se presente de manera insidiosa a través de semanas o meses.

En su evolución pueden producirse breves remisiones espontáneas, pero estas suelen ir seguidas de recaídas de creciente gravedad. Si bien puede aparecer a cualquier edad, es poco frecuente en pacientes menores de 10 años y menos aún en menores de 5 años.

Existen formas leves, moderadas y graves de presentación y evolución del cuadro. El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio. Se manifiesta por nerviosismo, hiperquinesia, sudoración excesiva, temblor fino, taquicardia, palpitaciones, intolerancia al calor, astenia, debilidad muscular, irritabilidad, mal rendimiento escolar por déficit en la atención, dificultad para la concentración y labilidad emocional. Frecuentemente, son los maestros quienes detectan los primeros signos de enfermedad cuando advierten que el niño es incapaz de realizar sus tareas, se muestra intranquilo, desconcentrado, con cambios afectivos y deterioro en la caligrafía y desorden en el trabajo. El cuadro se completa con pérdida de peso, incremento del apetito, diarrea, fatiga muscular progresiva con parálisis periódica de músculos proximales de la cintura escapular y pelviana, disminución de la grasa subcutánea e irregularidades menstruales en las adolescentes. En algunos niños, se presenta crecimiento rápido con maduración ósea acelerada, sin que se afecte la talla final adulta.

Los cuadros leves, a menudo oligosintomáticos o subclínicos, son difíciles de detectar si no se tiene presente la enfermedad. Todo niño que se presente con disnea de ejercicio, nerviosismo, taquicardia y pérdida de peso injustificada, debe ser valorado y considerar el hipertiroidismo como posible diagnóstico.

En las formas graves sin tratamiento, el hipertiroidismo deriva en complicaciones cardiovasculares graves como arritmias e insuficiencia cardíaca y alteraciones neuromusculares.

El bocio se presenta casi invariablemente en los niños con EGB. Se encuentra presente en más del 95% de los casos, pero el grado de tirotoxicidad no se correlaciona con el tamaño de la glándula.

Se presenta como un aumento difuso y generalizado de la tiroides, con incremento de la consistencia y elasticidad superficial a la palpación; sin embargo, en ocasiones puede encontrarse un bocio menos voluminoso o de forma irregular a predominio de uno u otro lóbulo. Finalmente, en una minoría de pacientes el bocio suele ser de menor volumen o apenas palpable. En la Tabla 7.2.2 se detallan los signos y síntomas de la EGB. Las alteraciones oculares constituyen una manifestación típica de la enfermedad de Graves. Afortunadamente, la oftalmopatía hipertiroidea es un trastorno menos grave en los niños que en los adultos. La retracción palpebral y la mirada fija son los signos oculares más frecuentes que se notan y explican la expresión en la mirada del paciente. Suele haber lagrimeo, irritación conjuntival y escozor suave de los ojos. La proptosis, por lo general leve, es otro signo notable, ya sea unilateral o bilateral. El daño ocular de la oftalmopatía grave con quemosis, eversión palpebral, ulceración corneal, lesión de músculos del ojo y proptosis pronunciada no se produce en los niños.

La magnitud de la oftalmopatía puede variar con el transcurso de la enfermedad y el grado de compromiso ocular no se correlaciona con el grado de tirotoxicosis. En algunos pacientes, la oftalmopatía persiste o incluso empeora cuando ya se ha controlado la toxicidad del hipertiroidismo.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EGB se efectúa sobre la base del cuadro clínico y de los estudios de laboratorio. Cuando el síndrome hipertiroideo es manifiesto y se acompaña de los signos oculares propios de la enfermedad y bocio, el diagnóstico no ofrece dudas. Los datos bioquímicos muestran valores séricos elevados de triyodotironina y tiroxina (T3 y T4), especialmente la fracción libre de estas hormonas (T3L y T4L), en combinación con cifras disminuidas de TSH.

Si el cuadro clínico no es tan notorio, se debe practicar una prueba de captación de yodo radiactivo (I131): una captación aumentada es diagnóstica de la EGB, mientras que una captación disminuida se observa en los casos de hipertiroidismo transitorio como en la tiroiditis subaguda o en la fase hipertiroidea de la tiroiditis de Hashimoto. La disminución de la captación también se encuentra en los pacientes que reciben fármacos que contienen yodo o que están bajo tratamiento con T4. Es frecuente encontrar concentraciones normales de T4 y T3 normal o alta con TSH inhibida, por lo que se considera un hipertiroidismo subclínico o leve como se ve en las formas tempranas de la enfermedad. Si hay valores elevados de TSH y T4, debe pensarse

en casos raros de resistencia a las hormonas tiroideas o tumor productor de TSH.

Los anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa (ATPO) y antitiroglobulina (ATG) se presentan en la EGB y en la tiroiditis de Hashimoto. El anticuerpo antirreceptor TSH (TRAb) es específico de la EGB. La medición de este último puede ser de utilidad en el control evolutivo de la enfermedad, especialmente en las formas leves u oligosintomáticas o en la enfermedad de Graves oftálmica sin signos evidentes de hipertiroidismo.

El centellograma tiroideo con I131 o tecnecio es de utilidad en el enfermo hipertiroideo, fundamentalmente, cuando se sospeche patología nodular hiperfuncionante (secretor de T4 y T3).

La TC y la RM de la órbita revelan el crecimiento de los músculos extrínsecos del ojo en la mayoría de los pacientes con EGB.

Diagnóstico diferencial de la EGB

Adenoma hiperfuncionante.

Hipertiroidismo transitorio de la tiroiditis autoinmune.

Tiroiditis subaguda.

Hipertiroidismo iatrogénico (ficticio).

Hipertiroidismo inducido por yodo.

Feocromocitoma.

Criterios de internación

Síndrome hipertiroideo grave.

Arritmia cardíaca.

Incumplimiento del tratamiento farmacológico.

Insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia respiratoria.

Otras enfermedades asociadas: diabetes mellitus descompensada, desnutrición, insuficiencia renal.

Tratamiento

El tratamiento de la EGB contempla tres aspectos: drogas antitiroideas, yodo radiactivo y cirugía.

El tratamiento de elección es la utilización de antitiroideos por vía oral:

El metimazol es un potente inhibidor de la síntesis de hormonas tiroideas y se debe administrar una dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg/día por tiempo prolongado, especialmente en niños pequeños. Deben efectuarse controles hematológicos y hepatogramas, antes y durante todo el tratamiento en forma periódica. Aproximadamente al mes, la dosis se reduce escalonadamente una vez logrado el control de la enfermedad. Además, pueden emplearse betabloqueantes durante un breve tiempo para mejorar la sintomatología adrenérgica.

Al cabo de un período de tiempo, en general 2-4 años, se procede a la suspensión del metimazol

para estimar la respuesta al fármaco y evaluar si existe remisión del hipertiroidismo. En casos de recidivas, más o menos tempranas, la opción será el tratamiento definitivo de la tirotoxicosis con yodo radiactivo y cirugía. Por su eficacia y menos riesgos en la mayoría de los pacientes se indica el yodo radiactivo, para el cual se calcula la dosis sobre la base del peso de la glándula y de la captación de I131 a las 24 horas.

Otras causas de hipertiroidismo

Hipertiroidismos transitorios

Las tiroiditis subagudas de origen viral y la fase hipertiroidea de una tiroiditis crónica producen un hipertiroidismo, por lo general, leve y transitorio.

Estos episodios de inflamación subaguda o crónica de la glándula tiroidea pueden durar algunas semanas y los resultados de las pruebas de función tiroidea son variables, dependiendo del estadio de la enfermedad. En el momento de la liberación del contenido de hormonas a la circulación, estas se detectan elevadas (transitoriamente) en suero, con incremento de TSH y una marcada disminución de la captación tiroidea de I131.

La tiroiditis subaguda se acompaña típicamente de dolor tiroideo intenso y eritrosedimentación elevada, lo cual representa un elemento diagnóstico fundamental. Habitualmente, superado el proceso inflamatorio, se recupera la función tiroidea.

En los casos de tiroiditis crónica, luego de la fase transitoria de hipertiroidismo, continúa el mecanismo autoinmune que, finalmente, lleva al hipotiroidismo definitivo.

Durante la etapa leve de tirotoxicosis, ambas entidades requieren tratamiento para controlar los síntomas. En la tiroiditis subaguda se necesitan a menudo dosis elevadas de aspirina o eventualmente glucocorticoides para aliviar el dolor. Los síntomas adrenérgicos en ambos casos se tratan con betabloqueantes. En estos pacientes están contraindicados los antitiroideos.

Bocio nodular autónomo tóxico

Forma de hipertiroidismo infrecuente en Pediatría. El nódulo tiroideo hiperfuncionante produce un síndrome hipertiroideo que debe ser tratado quirúrgicamente.

Hipertiroidismo inducido por yodo

Estados hipertiroideos generados por la administración de fármacos que contienen yodo en su fórmula (por ejemplo, amiodarona o jarabes con yodo). En tiroides con anomalía funcional "latente", la ingesta o aplicación de yodo puede inducir un hipertiroidismo.

Tirotoxicosis ficticia

Producido por la administración subrepticia de preparados farmacéuticos que contienen hormona tiroidea o alguno de sus derivados metabólicos.

Otras formas

Otras formas de hipertiroidismo como el estruma ovárico o la resistencia a la T4 y T3 son sumamente raros.

Tirotoxicosis neonatal

El hipertiroidismo por enfermedad de Graves neonatal es un proceso poco frecuente que representa el 1% de los casos de tirotoxicosis en la niñez. En sus formas graves, puede poner en riesgo la vida del neonato. Se presenta aproximadamente en el 2% de los niños nacidos de madres con hipertiroidismo en actividad durante la gestación o con antecedentes. Pocas madres con tiroiditis autoinmune crónica tienen niños con la enfermedad.

El cuadro clínico es generado por el paso transplacentario de anticuerpos estimulantes de la función tiroidea TRAb. Se requieren títulos elevados de anticuerpos antirreceptor en el suero materno para que se desarrolle la tirotoxicosis neonatal. Las inmunoglobulinas (IGg) transferidas por la madre al recién nacido tienen una vida media aproximada de un mes y luego desaparecen de la circulación del neonato una vez metabolizadas, por lo que se logra la remisión espontánea.

Se presenta, por lo general, a los pocos días del nacimiento como una tirotoxicosis transitoria de 1 a 3 meses de duración, aunque en algún caso puede perdurar más tiempo. Clínicamente, se caracteriza por prematuridad, bocio, taquicardia, ictericia, irritabilidad y exoftalmos. En casos más graves, puede encontrarse hepatoesplenomegalia, trombocitopenia e insuficiencia cardíaca. La muerte intrauterina también puede producirse, particularmente, si la madre tiene un hipertiroidismo grave o no tratado.

Cuando la madre haya recibido tratamiento con antitiroideos, las manifestaciones clínicas de tirotoxicosis en el recién nacido pueden retardarse 10 a 15 días después del parto por el efecto de estos fármacos. Después de este tiempo los TRAb maternos persistentes producen el hipertiroidismo neonatal. La medición de TRAb en la madre y el neonato pueden predecir la probabilidad de tirotoxicosis neonatal, pues un nivel bajo de anticuerpos en la sangre materna a término reduce la posibilidad de hipertiroidismo en el niño.

Diagnóstico

Se establece por el antecedente de la historia clínica de la madre, el cuadro clínico del neonato y los estudios bioquímicos. El laboratorio muestra valores elevados de hormonas tiroideas: T4 y T3 con TSH suprimida y elevación de anticuerpos TRAb.

TABLA N°7.2.2

Signos y síntomas del hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow

- Cabeza y cuello:
 - Exoftalmos
 - Bocio
- Piel:
 - Caliente
 - Sudoración
- Sistema cardiovascular:
 - Palpitaciones
 - Taquicardia
 - Pulso saltón
 - Soplo sistólico
 - Fatiga-disnea
- Sistema neuromuscular:
 - Irritabilidad
 - Labilidad emocional
 - Nerviosismo
 - Insomnio
 - Astenia
 - Hiperkinesia
 - Debilidad muscular
 - Apatía
 - Parálisis periódica
 - Cefaleas
 - Temblor
- Sistema digestivo:
 - Polifagia
 - Diarrea
- Sistema urinario:
 - Poliuria
 - Enuresis
- Otros:
 - Problemas escolares
 - Pérdida de peso
 - Intolerancia al calor

Tratamiento

El tratamiento se ajusta a la gravedad del cuadro. Los recién nacidos con síntomas leves no requieren tratamiento y se observará su evolución. Si se trata de un hipertiroidismo moderado o grave se administrará yodo oral (Lugol), una o dos gotas cada 8 horas y 0,5-1,0 mg/kg/día de metimazol en

dosis divididas, también por vía oral. Si la situación lo exige, se agrega 1 a 2 mg/kg/día de propranolol, además de otras medidas terapéuticas requeridas: hidratación, oxígeno, digitalización, etc. El esquema terapéutico se maneja de acuerdo con la evolución de los síntomas.

Pronóstico y seguimiento

El hipertiroidismo del niño y el adolescente es potencialmente una enfermedad grave. Es importante un diagnóstico y tratamiento inmediato. El tratamiento debe estar en manos de endocrinólogos experimentados y el pediatra tiene un papel importante en el seguimiento de estos pacientes y su familia. La ganancia de peso, el correcto crecimiento y la disminución de la sintomatología adrenérgica durante el tratamiento deben ser monitorizados por el pediatra, así como la aparición de eventos adversos durante el tratamiento con antitiroideos.

Complicaciones

El pronóstico del hipertiroidismo se relaciona con su gravedad y persistencia.

La crisis tirotóxica representa la complicación más temida en estos pacientes. Es la exacerbación aguda de todos los signos y síntomas de tirotoxicosis que pone en riesgo la vida.

Las características principales de este estado

son una marcada reacción febril con una hipertermia difícil de controlar, agravamiento del cuadro cardiovascular con taquicardia, hipertensión arterial, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca y deterioro grave del sistema nervioso central que puede llevar al coma. Las manifestaciones clínicas resultan del hipermetabolismo con respuesta adrenérgica excesiva secundaria a un fenómeno desencadenante como puede ser un procedimiento quirúrgico, la descompensación diabética, un proceso infeccioso, la suspensión del tratamiento antitiroideo, el parto en una adolescente hipertiroidea mal controlada, entre otras causas. Los niveles de T4 y T3 están elevados y habría una mayor descarga de hormonas a la circulación; sin embargo, estudios minuciosos han revelado que en pacientes con "tormenta tiroidea" los niveles séricos de T4 y T3 no son mayores que en enfermos sin crisis tirotóxica. Existe una mayor sensibilidad de los tejidos cardiovascular y nervioso a las catecolaminas circulantes y disminuye la unión de hormonas tiroideas a la proteína transportadora TBG con incremento de T4 y T3 libres. El estrés quirúrgico, la infección o la enfermedad aguda favorecen la liberación de catecolaminas y la sensibilidad tisular a estas, inducida por hormonas tiroideas libres que precipitan el episodio agudo.

Bibliografía

Gilsanz A. Hipertiroidismo. En: Dieguez C, Yturriaga R (eds). Actualizaciones en Endocrinología. Tiroideos. 2º ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2007, p 253-65.

Gough SC. The Genetics of Graves' Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 255.

Kraiem Z, Newfield RS. Graves' Disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 229: 43

LaFranchi SH, Hanna CE. Graves' Disease in the Neonatal period and Childhood. En: Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner's The Thyroid*. 9º ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p 1049-62.