



CAPÍTULO

15

HIPERTIROIDISMO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Chueca Guindulain, María

Ciprés Casanovas, Luis

Ferragut Martí, Juan

Coordinación del Capítulo: *Rodríguez Arnao, María Dolores*



HIPERTIROIDISMO

CONCEPTO. INTRODUCCIÓN.

El hipertiroidismo se refiere específicamente al aumento en la síntesis y secreción de hormonas por parte de la propia glándula tiroidea. La tirotoxicosis se aplica para definir el conjunto de síntomas y signos clínicos que se derivan de la exposición de los diversos órganos y tejidos a cantidades excesivas de hormonas tiroideas.

Aunque los términos hipertiroidismo y tirotoxicosis suelen emplearse indistintamente, porque suelen coincidir con frecuencia - sobre todo en edad pediátrica - en realidad se trata de dos conceptos bien diferenciados. La confusión de ambos términos se entiende porque en la mayoría de ocasiones la tirotoxicosis suele producirse como consecuencia de un hipertiroidismo.

En niños y adolescentes, el 95% de los casos de hipertiroidismo están relacionados con la enfermedad de Graves-Basedow, que es una enfermedad multisistémica en la que se asocian el hipertiroidismo y manifestaciones oculares y cutáneas. Su origen es autoinmune, por la acción de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH. La existencia de una predisposición genética es evidente, dado que en un 60% de los casos existe una historia familiar positiva de patología autoinmune. Suele decirse que se trata de una enfermedad poco frecuente en la infancia, pero comprende el 10-15% de toda la patología tiroidea infantil. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, con un pico entre los 11 y 15 años; se ha estimado que anualmente se diagnostican 0,8 casos por cada 100.000 niños (0.1 en los menores de 11 años, y 3.0 en la adolescencia).

CLASIFICACIÓN.

- I. Hipertiroidismo (aumento de hormonas tiroideas endógenas)
 - A) Autoinmune (Enfermedad de Graves-Basedow), causada por anticuerpos estimulantes del receptor de TSH o TRAb. 1) Del paciente. 2) Maternos (gestación): Enfermedad de Graves fetal, neonatal.
 - B) De origen tiroideo:
 - Nódulos tiroideos autónomos (adenoma tiroideo único o múltiple; carcinoma tiroideo)
 - Asociado al síndrome de McCune- Albright (mutación de la subunidad α de la proteína G)
 - Mutaciones activadoras del receptor de TSH
 - C) Hipersecreción de TSH hipofisaria:
 - Adenoma tiroideo secretor de TSH
 - Resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas
 - D) Destrucción de tejido tiroideo (tiroiditis) con liberación de hormonas tiroideas:
 - Subaguda o vírica
 - Fase tirotóxica de la tiroiditis linfocitaria de Hashimoto (hashitoxicosis)
 - E) Exceso de gonadotropina coriónica (HCG). Coriocarcinoma, mola hidatídica.

- F) Inducida por sobrecarga de yodo (efecto yodo-Basedow): povidona yodada, contrastes yodados, amiodarona, empleo de yodo para la profilaxis del bocio endémico.
 - G) Tormenta tiroidea o crisis tirotóxica. Aunque excepcional en la edad pediátrica, puede aparecer en situaciones de stress (cirugía, infecciones graves), por la suspensión brusca de tratamiento con antitiroideos y después de terapia con yodo radiactivo.
- II. Tirotoxicosis por ingesta de hormonas tiroideas (hamburger tirotoxicosis, accidental, yatrógena, facticia).
- III. Hipertiroxinemia sin tirotoxicosis (hipertiroxinemia eutiroides clínicamente)
- A) Resistencia generalizada a las hormonas tiroideas
 - B) Hipertiroxinemia eutiroides por deficiencia de 5'-monodeiodinasa
 - C) Hipertiroxinemia transitoria en enfermedades no tiroideas:
 - enfermedad psiquiátrica aguda (descrita en el adulto)
 - síndrome de la enfermedad eutiroides (en enfermedades agudas)
 - hipertiroxinemia por fármacos (amiodarona, anfetaminas, heparina, propranolol, contrastes yodados) por disminución en la conversión de T4 a T3.

DIAGNÓSTICO.

Clínico: Los síntomas suelen ser nerviosismo, taquicardia, palpitaciones, cansancio, intolerancia al calor, aumento del número de deposiciones, pérdida de peso asociada a polifagia, diaforesis aumentada, mal rendimiento escolar. Bocio difuso o nodular. Suelen ser poco frecuentes: las manifestaciones oculares graves, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, mixedema pretibial y la miopatía tirotóxica.

Bioquímico: Valorar conjuntamente los niveles circulantes séricos de T4 libre (T4L) y TSH. Niveles elevados de T4L con TSH suprimida están presentes en 95% de los casos de hipertiroidismo. La determinación de T3 es necesaria en T3 tirotoxicosis. (5%). El estímulo de TRH (respuesta nula en hipertiroidismo) no es necesario con las técnicas ultrasensibles de determinación de TSH, capaces de distinguir valores suprimidos de TSH (0.01 mU/L).

En tiroiditis, son orientativas la velocidad de sedimentación elevada y el proteinograma.

Muy infrecuentemente podemos encontrar con clínica de hipotiroidismo valores elevados de T4L y de TSH, que orientan al diagnóstico de resistencia periférica a la acción de las hormonas tiroideas; el diagnóstico diferencial (clínica de hipertiroidismo) con un tumor secretor de TSH es diagnosticado con la determinación de cadenas específicas de TSH (alfa y beta) y localización anatómica con resonancia nuclear magnética (RNM).

Los anticuerpos antitiroideos determinados en la práctica clínica son anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO, previamente denominados antimicrosomales) y antitiroglobulina (anti-Tg). Títulos elevados están presentes en la enfermedad tiroidea autoinmune, tanto hiperfuncional (enfermedad de Graves-Basedow) como en la fase hipotiroidea de la enfermedad autoinmune hipofuncional (Hashitoxicosis). Los anticuerpos antireceptor de TSH (TRAb) estimulantes (TRSAb o TSI), inmunoglobulinas específicas, predominan y estimulan el receptor de TSH. Pero también los anticuerpos bloqueantes

(TRBAb) están presentes, en títulos menores. La determinación de TRSAb/TRBAb es de utilidad en la predicción de recidivas, evolución y diagnóstico de hipertiroidismo neonatal.

La determinación de tiroglobulina es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre tiroiditis (aumentada) y tirotoxicosis facticia o yatrógena (disminuida).

Las mutaciones activadoras del receptor de TSH (gen codificador localizado en cromosoma 14; 14q31) son causantes de hipertiroidismo familiar y esporádico.

Las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas, TBG en especial, son de utilidad en anomalías congénitas y valoración de la función tiroidea coincidiendo con ingesta de fármacos.

El diagnóstico etiológico del hipertiroidismo se realiza con anamnesis personal y familiar, los datos clínicos, valores bioquímicos mencionados y exploraciones morfológicas tiroideas si es necesario (ecografía en bocio difuso; gammagrafía en el caso de bocio nodular).

ESQUEMAS DIAGNÓSTICOS.

En la infancia y adolescencia

Clínica de exceso de hormonas tiroideas* + Bocio + TSH ↓

- 1. Enf. Graves-Basedow. Exoftalmos. Bocio difuso indoloro.** T4L↑, T3↑ (puede ser el comienzo o recidiva de la enfermedad), TSH indetectable en suero, TRSAb +++. Monitorizar niveles de TRSAb para determinar la actividad de la enfermedad.
- 2. Tiroiditis. Bocio difuso**
 - a) Linfocitaria crónica. Hashitoxicosis.** AAT (Anti-TPO, anti-Tg) +++. Captación yodo ↓.
 - b) Subaguda.** La captación de yodo está característicamente disminuida. Después la velocidad de sedimentación (VSG) se eleva, así como los niveles de alfa2 y gammaglobulinas.
 - c) Aguda supurativa.** Leucocitosis con desviación izquierda, VSG≠. T4L y T3 elevadas. TSH normal o inhibida. Captación de radioyodo normal (24 horas). Para diagnóstico definitivo, punción aspiración con aguja fina, gram y cultivo. Ecografía para detectar la formación de abscesos y así intervenir quirúrgicamente. Radiológicamente, con contraste, estudiar fístula del seno piriforme, generalmente presente.
- 3. Síndrome de McCune Albright.** Estudio de genética molecular proteína Gs-alpha, asociación con displasia fibrosa poliostótica, pubertad precoz frecuente.
- 4. Hiperplasia tiroidea hereditaria tóxica.** Mutaciones del gen del receptor de TSH. Anticuerpos antitiroideos negativos.
- 5. Hipertiroidismo congénito esporádico no autoinmune.** Mutaciones activadoras de novo del receptor de TSH. Anticuerpos negativos.

Clínica de exceso de hormonas tiroideas + Bocio + TSH ↑

- 1. Adenoma hipofisario TSH.** TSH α ↑. TAC/RNM
- 2. Resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas.** TSH a Normal
- 5. Hipertiroidismo congénito esporádico no autoinmune.** Mutaciones activadoras de novo del receptor de TSH. Anticuerpos negativos
- 3. Producción de sustancias similares aTSH.** Coriocarcinoma, mola hidatídica (gonadotrofina coruiónica, HCG, elevada)

Clínica de exceso de hormonas tiroideas + No Bocio

- 1. Nódulo tiroideo: Adenomas tiroideos hiperfuncionates.** Tg normal
- 2.** Captación yodo ↑ por el nódulo. Ocasionalmente sólo están elevados los niveles de T3 en el denominado "T3-toxicosis" síndrome
- 3. Ingesta de hormonas tiroideas (accidental o intencionada):** sospechar en adolescentes con problemas psiquiátricos o trastornos de la dieta (anorexia, bulimia). Tg baja. Captación yodo \emptyset
- 4. Hipertiroidismo inducido por yodo:** Tg normal, Captación yodo \emptyset . Yoduria +

Hipertiroidismo neonatal.

1. La enfermedad de Graves es infrecuente en el feto y en el neonato. Existe paso transplacentario de TRSAb de la madre (título >300%) induciendo hiperfunción del tiroides del feto o del recién nacido. Si el paso es de anticuerpos bloqueantes TRBAb, la clínica es de hipotiroidismo. Diagnóstico en el periodo periparto: detección de la supresión de niveles de TSH en sangre de cordón con niveles elevados T4L.
2. Mutaciones activantes del receptor de la TSH en la línea germinal: Hipertiroidismo AD no autoinmune. El diagnóstico se hace por la clínica: signos de hipertiroidismo, con bocio incluso una historia familiar positiva, análisis de mutaciones en el receptor de la TSH, y hallazgos bioquímicos de TSH frenada, T4 y FT4 elevada, anticuerpos antitiroideos negativos y anticuerpos del receptor de TSH negativos.

TRATAMIENTO.

a) Fármacos antitiroideos.

Metimazol. Dosis: 0.5 mg/Kg/día, oral, administrado cada 8-12 horas.

Propiltiuracilo. Dosis: 5 mg/Kg/día, oral, administrado cada 8 horas.

Propranolol. Dosis: 0.5 - 2.0 mg/Kg/día, oral, cada 8 horas, hasta normalizar hiperactividad cardiovascular, con disminución progresiva posterior.

Pauta bloqueante recomendada (protocolo actual colaborativo de la European

Society Paediatric Endocrinology, E.S.P.E): Mantener metimazol a las dosis indicadas, comprobar normofunción tiroidea después de cuatro semanas de tratamiento y añadir L-tiroxina oral a dosis sustitutivas (1-2 mcg/Kg/día oral). Duración: 2 - 4 años, hasta remisión completa.

b) Yodo radioactivo I-131*. No recomendado antes de los 10 años de edad. Si existe oftalmopatía grave, necesita pretratamiento con glucocorticoides. Si existe hipertiroidismo intenso, fármacos antitiroideos previos hasta mejoría. Dosis I¹³¹: ablativa, 50-200 uCi/gramo estimado de tejido tiroideo. Tamaño de glándula tiroides normal: 0.5-1.0 g/año de edad, máximo 15-20 g.

c) Cirugía. Reservada para recidivas después de tratamiento médico, en casos bocios de gran tamaño, en casos de rehusar I¹³¹ o de no indicación de radioyodo (oftalmopatía grave). Técnicamente, tiroidectomía casi-total, realizada por cirujanos expertos en patología tiroidea, evitando lesionar nervios recurrentes y paratiroides. Hipoparatiroidismo transitorio (10%). Los pacientes deben presentar normofunción tiroidea pre-cirugía, para prevenir crisis tiroidea. Disminuir la hipervascularidad de la glándula tiroides utilizando solución de Lugol 5-10 gotas/8h, vía oral, 7 días antes de la intervención.

El tratamiento ablativo tiroideo, con yodo radioactivo o cirugía, induce hipotiroidismo primario yatrógeno, que precisa tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina oral.

Tratamiento de la crisis tirotóxica (ver Guía Diagnóstica, capítulo 34).

El tratamiento de la crisis tirotóxica es una emergencia. Debe comenzar ante la sospecha clínica, sin demora por esperar resultados analíticos. Puede realizarse determinación previa de T4 libre urgente. Los objetivos son controlar los síntomas y disminuir los niveles de hormonas tiroideas (**TABLA I**). Preferentemente se realizará en una Unidad de Cuidados Intensivos.

TABLA I. Tratamiento de la crisis tirotóxica

- **Prevención.** Evitar desencadenantes. No utilizar atropina ni ketamina
- **Medidas generales.**
 - Antitérmicos (paracetamol). Medidas físicas
 - Reposición hidroelectrolítica
 - Glucosa
 - Antibioterapia
 - Digoxina, antiarrítmicos
- **Bloquear la liberación de hormonas tiroideas.**
 - Yodo, contrastes yodados (ácido yopanoico, ipodato sódico)
- **Inhibir la síntesis de hormonas tiroideas.**
 - Antitiroideos de síntesis: carbimazole, metimazole, propiltiuracilo
- **Inhibir la conversión periférica de T4 a T3.**
 - Glucocorticoides (dexametasona)
 - Glucocorticoides (dexametasona)
 - Propranolol.
 - Propiltiuracilo
 - Contrastes yodados: ácido yopanoico, ipodato sódico
- **Inhibir los efectos adrenérgicos de las hormonas tiroideas.**
 - Beta bloqueantes: propranolol, bloqueantes selectivos beta-1
- **Reducir los niveles circulantes de hormonas tiroideas.**
 - Plasmaféresis, dálisis, hemoperfusión.

Bloqueo rápido de la liberación de hormonas tiroideas (tirotoxicosis aguda).

Disponemos para ello del yodo (efecto Wolff-Chaikoff: dosis farmacológicas de yodo inhiben la liberación de hormonas tiroideas, inhiben la proteólisis del coloide y disminuyen también la organificación y síntesis de tironinas, con efecto transitorio).

Los preparados con yodo deben emplearse una o dos horas después de la utilización de fármacos antitiroideos de síntesis, metimazole o propiltiuracilo, para que este aporte de yodo no suponga un aporte de sustrato para la síntesis de hormonas tiroideas.

Fármacos:

- Solución yodo-yodurada, gotas de Lugol: 1 - 10 gotas/6 - 8 horas, vía oral.
- Yoduro potásico, solución saturada: 5 gotas / 8 horas, vía oral.
- Yoduro sódico en infusión i.v. lenta: 0.5 g/12 horas.
- Contrastes yodados: ácido yopanoico: 1.0 g/día por vía oral.

Hipertiroidismo neonatal. Tratamiento.

El yodo o compuestos yodados, tratamiento de elección (efecto Wolff-Chaikoff), recomendándose la administración previa de antitiroideos de síntesis (metimazole, o propiltiuracilo a las dosis descritas). La solución de Lugol (equivalente a 126 mg de yodo/mL)

se administra en gotas (una gota = aproximadamente 8 mg), 1 - 3 gotas cada 8 horas, por vía oral. En 24 - 36 horas del tratamiento combinado de fármacos antitiroideos y yodo, se observa la respuesta metabólica. En caso contrario, aumentar las dosis anteriores en un 50 %.

Efectos secundarios de los fármacos antitiroideos.

Frecuencia: 5%. Precisan suspensión del fármaco, con utilización de otro preparado, por ejemplo, propiltiuracilo en lugar de metimazole (**TABLA II**).

TABLA II. Efectos secundarios de los fármacos antitiroideos.

Gránulocitopenia
Dermatitis, urticaria
Artralgias, artritis, síndrome similar a Lupus
Linfadenopatía
Neuritis periférica
Hepatitis
Hipertermia
Edema
Conjuntivitis
Trombocitopenia
Hipoprotrombinemia
Pérdida auditiva sensorial
Coagulación intravascular diseminada
Pérdida del sentido del gusto
Aplasia cutis congénita (durante la gestación, por metimazole)
Síndrome de Clementi (embriopatía por metimazole en primer trimestre)

RECOMENDACIONES FINALES:

1. El hipertiroidismo es infrecuente en la edad pediátrica, siendo en el mayor porcentaje de casos debido a enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional (enfermedad de Graves-Basedow).

2. El diagnóstico analítico se basa en las determinaciones de T4 libre y TSH plasmática, por métodos ultrasensibles. Los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TRSA_b, TSI) positivos confirman la etiología autoinmune.

3. La ecografía y gammagrafía tiroideas no son necesarias en presencia de bocio difuso, sí son de utilidad si el bocio es nodular.

4. El tratamiento inicial mas recomendado en la infancia es el tratamiento médico con anti tiroideos de síntesis, en pauta bloqueante (añadir L-tiroxina al lograr normofunción tiroidea). En algunos países se emplean desde el comienzo dosis ablativas de yodo radioactivo, generalmente a partir de los 10 años de edad. La exéresis quirúrgica se reserva a casos recidivantes post tratamiento médico, bocios de gran tamaño, nódulos autónomos hiperfuncionantes, no aceptación de yodo radioactivo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA:

1. Foley TP Jr. Disorders of the thyroid in children. En: *Pediatric Endocrinology* (2nd Ed.). MA Sperling (Ed.). Págs. 171-194. WB Saunders Co., Philadelphia, 2002.
2. Foley T, Malvaux P, Blizzard R. Thyrotoxicosis and hyperthyroidism. En: *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence* (4ª ed.). MS Kappy, RM Blizzard, CJ Migeon (eds.). Págs. 493-503. CC Thomas Publ., Springfield, Illinois, 1994.
3. Sandrini R, Nesi S, de Lacerda L. Hipertiroidismo. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica* (3ª ed.). M Pombo Arias y cols. (Eds.). Págs. 557-564. McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 2002.
4. Alonso M, Barrio R. Tirotoxicosis. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia* (2ª ed.). J Argente Oliver, A Carrascosa Lezcano, R Gracia Bouthelier, F Rodríguez Hierro (eds.). Págs. 739-758. Doyma, Barcelona, 2000.
5. Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 14: 229-243, 2001.
6. Koch CA, Sarlis NJ. The spectrum of thyroid diseases in childhood and its evolution during transition to adulthood: natural history, diagnosis, differential diagnosis and management. *J Endocrinol Invest*, 24: 659-675, 2001.
7. Borrajo Guadarrama E, Gutiérrez Macías A. Hipertiroidismo. En: *Algoritmos Diagnóstico-Terapéuticos en Endocrinología Pediátrica*. A Ferrández Longás, M Pombo Arias, F Rodríguez Hierro, R Yturriaga Matarranz (Coords.). Págs. 55- 61. Semfar, Madrid, 1997.
8. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med*, 343: 1236-1248, 2000
9. Rodríguez-Arno MD. Tirotoxicosis. En: *Urgencias y Emergencias en Endocrinología Pediátrica*. JP López Siguero, MJ Martínez-Aedo Ollero (Coords.). Págs 109-125. Universidad Internacional de Andalucía, 2000.
10. Dabon-Almirante CM, Surks MI. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocr Metab North Am*, 27: 25-35, 1998.
11. Gittoes NJL, Frankly JA, Sarne DH, Refetoff S, Sheppard MC. Thyroid function tests. *Endocrinology* (4ª ed.). Págs. 1361-1398. LJ DeGroot, JL Jameson (Eds.), WB Saunders Co., Philadelphia, 2000.
12. Davies T, Roti E, Brauerman L, De Groot L. Thyroid controversy-stimulating antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 3777-3785, 1998.
13. Polak M. Activating mutations of the thyrotropin receptor: a short review with emphasis on some pediatric aspect. *Eur J Endocrinol*, 138: 353-357, 1998.
14. Rodríguez-Arno MD. Hipertiroidismo neonatal. *An Esp Pediatr*, 54 (supl.1): 9-13, 2001.
15. Brown RS. Juvenile Graves' disease: 131-I an option or not? www.hotthyroidology.com. *Ap*, 1, 2002.