

Revista: Hormona y Factores de Crecimiento

Artículo de fondo: *Fundamentos clínicos del hipertiroidismo en la infancia y adolescencia.*

Autores: M^a Teresa Muñoz-Calvo^{*}, Jesús Argente^{**}

Cargos: ^{*} Profesora Asociada del Departamento de Pediatría de la UAM.
Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil
Universitario Niño Jesús. Madrid.

^{**} Catedrático y Director del Departamento de Pediatría de la UAM.
Jefe de Servicio de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil
Universitario Niño Jesús. Madrid.

La tireotoxicosis es un trastorno poco frecuente en la infancia y la adolescencia. Entre los mecanismos responsables, cabe incluir la hiperfunción y la destrucción de las células foliculares tiroideas y, la ingestión o administración de hormonas tiroideas o de preparados yodados. La hiperfunción de las células foliculares puede ser mediada a través de la estimulación de los receptores de hormona tireotropa (TSH-R) por la propia TSH o por anticuerpos frente al receptor de TSH: TSAb (*thyroid stimulating antibody*), o bien, ser una hiperfunción autónoma de las células foliculares tiroideas, entidad rara en la adolescencia que puede deberse a un adenoma tóxico, bocio multinodular hiperfuncionante o bien a algunas formas de tiroiditis. La enfermedad de Graves, entidad mas representativa de la tireotoxicosis, es un trastorno de origen autoinmune caracterizado por la presencia de hipertiroidismo, bocio difuso y oftalmopatía. El tratamiento inicial se realiza con fármacos antitiroideos durante un periodo prolongado, obteniendo remisión en aproximadamente el 40% de los pacientes. En caso de no remisión, se indicaría la cirugía si el bocio es grande o hay oftalmopatía severa y, en los demás casos, puede efectuarse tratamiento definitivo con I^{131} , que se asocia a un alto índice de curación, superior al 90%. Este tipo de tratamiento debe ser evitado en niños menores de 5 años, ya que en ellos es mayor el riesgo de cáncer de tiroides, declinando dicho riesgo con la edad.

Introducción

La tireotoxicosis es un trastorno poco frecuente en la infancia y la adolescencia, variando su incidencia entre 0,1/100.000 en el niño y 3/100.000 en el adolescente. En el hipertiroidismo, la tireotoxicosis resulta de la síntesis y secreción excesiva y mantenida de hormonas tiroideas por la propia glándula.

Entre los mecanismos responsables, cabe incluir: la hiperfunción de las células foliculares con aumento de la síntesis y de la secreción de tetrayodotironina (T_4) y de triyodotironina (T_3), la destrucción de las células foliculares tiroideas con la liberación de T_4 y T_3 preformadas y, la ingestión o administración de hormonas tiroideas o de preparados yodados (1). La hiperfunción de las células foliculares puede ser mediada a través de la estimulación de los receptores de hormona tireotropa (TSH-R) por la propia TSH o por anticuerpos frente al receptor de TSH: TSAb (*thyroid stimulating antibody*), o bien, ser una hiperfunción autónoma de las células foliculares tiroideas, entidad rara en la adolescencia que puede deberse a un adenoma tóxico, bocio multinodular hiperfuncionante o bien a algunas formas de tiroiditis.

En la Tabla 1 se presenta la etiología del hipertiroidismo en la infancia y la adolescencia.

1. Enfermedad de Graves (EG)

La EG es un trastorno de origen autoinmune caracterizado por la presencia de hipertiroidismo, bocio difuso y oftalmopatía (2). Si bien es la enfermedad autoinmune más frecuente en adultos, es muy poco habitual en la edad pediátrica, con una prevalencia del 0,02%, si bien representa alrededor del 90% de los casos de hipertiroidismo. Menos del 5 % de los casos aparecen en pacientes menores de 18 años, y el inicio antes de los 5 años es excepcional. Es más frecuente en el sexo femenino, aunque antes de la pubertad la prevalencia parece ser similar en ambos sexos (3).

En las enfermedades tiroideas de base autoinmune en general y, en la EG en particular, los fundamentos etiopatogénicos se han relacionado con la existencia de susceptibilidad genética [CTLA4 (*cytotoxic-lymphocyte-associated protein 4*), HLA-DR y Tiroglobulina] y factores ambientales (fundamentalmente, la ingesta de yodo, estrés psíquico, tabaquismo, estrógenos e infecciones) (4), regulando el inicio de la respuesta autoinmune a los antígenos tiroideos, para conducir, finalmente, al inicio de la enfermedad. Estudios iniciales demostraron la asociación de HLA-DR3 en pacientes caucásicos con EG. Más recientemente, se ha demostrado la mayor susceptibilidad al padecimiento de EG en los pacientes con una

substitución de un aminoácido en la cadena beta 1 de HLA-DR3 (DRb1-Arg74). Junto a ello, hay evidencias cada vez mayores de interacción entre las variantes de tiroglobulina y DRb1-Arg74 confiriendo riesgo de padecimiento de EG (5).

Como afección autoinmune, conlleva la producción de autoanticuerpos contra el receptor de TSH (TSH-RAb). Éste pertenece a una familia de receptores acoplados a las proteínas G, que actúan activando el sistema adenil-ciclasa, que cataboliza la producción de AMP cíclico y estimula la liberación de hormonas tiroideas y el crecimiento del tiroides (5). Además, es posible el hallazgo concomitante de anticuerpos frente a la tiroperoxidasa, la tiroglobulina y, probablemente también, frente al cotransportador yodo-sodio de la membrana de las células foliculares del tiroides, si bien tienen poca influencia en la patogenia de la enfermedad.

Clínica: los síntomas más comunes están expuestos en la tabla 2 (6); entre ellos, destacan los que siguen: 1) *bocio*, generalmente difuso, simétrico, de consistencia elástica y bordes bien delimitados, con aumento de la circulación cutánea y la posibilidad de palpar un frémito o de auscultar un soplo; 2) *exoftalmos*, habitualmente poco intenso y generalmente asimétrico, que tiene el enorme interés diagnóstico de no aparecer en otro tipo de enfermedad tiroidea; 3) *taquicardia*, prácticamente constante y que el niño percibe a veces como palpitaciones; y 4) *agitación psicomotriz*, manifestada por nerviosismo, gran actividad y a veces temblor fino. Otros síntomas frecuentemente encontrados son: pérdida de peso a pesar de la polifagia, aceleración de la velocidad de crecimiento con avance concomitante de la maduración ósea, intolerancia al calor, sudoración, alteraciones en la conducta, disminución de la atención y rendimiento escolar, cansancio y debilidad muscular (en especial después de ejercicio leve). El insomnio es frecuente. En la *exploración clínica* se puede observar temblor fino, intranquilidad, hiperreflexia tendinosa, soplos cardíacos y sudoración aumentada.

Las anomalías oftalmológicas se observan en aproximadamente el 50% de los adolescentes con EG, incluyen: exoftalmos (figura 1), movimiento del párpado retradado y retracción del mismo, mirada fija, quemosis, inyección conjuntival y edema periorbitario (7).

Diagnóstico: los niveles circulantes de T_4 y T_3 total y libre elevados y, los de TSH suprimidos, confirman el diagnóstico. En estos pacientes frecuentemente se incrementan más los niveles de T_3 que los de T_4 , y, a veces, presentan niveles elevados de T_3 y normales de T_4 (hipertiroidismo por T_3) (8). Los TSAb aparecen en la EG, aunque no siempre son positivos al comienzo del cuadro clínico, su tasa va disminuyendo con el tratamiento y su utilidad como marcador de remisión de la enfermedad no está totalmente establecida. Los anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa son detectables en la mayoría de los pacientes, pero habitualmente sus títulos son más bajos que en los pacientes con tiroiditis autoinmune. No es necesaria la realización de una gammagrafía tiroidea, debiéndose efectuar en casos de bocio nodular o con sospecha de adenoma tóxico. Es necesario efectuar un hemograma basal si se va a instaurar tratamiento con fármacos antitiroideos, por la posible existencia de leucopenia y el desarrollo de granulocitopenia ocasional como reacción tóxica a los antitiroideos (9).

Tratamiento: el objetivo del tratamiento es la disminución de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas para restablecer el eutiroidismo. Las tres modalidades de tratamiento son: los fármacos antitiroideos, la tiroidectomía y el radiyodo. Ninguna de las tres opciones terapéuticas han demostrado ser la mejor, por lo que hoy en día existe controversia sobre el tratamiento idóneo de la EG infantil.

1.1. Fármacos antitiroideos:

Es la forma de terapia inicial más frecuentemente utilizada en la edad pediátrica, sobre todo en Europa. Los más empleados son los derivados de la tiourea: metimazol, carbimazol y propiltiouracilo. Actúan como inhibidores de la organificación del yodo, así como de su unión a los radicales tirosina de la tiroglobulina. También impiden el acoplamiento de la monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT) para formar T_3 y T_4 y provocan interacciones directas con la molécula de tiroglobulina. Al disminuir la síntesis hormonal se produce una

deplección de los depósitos tiroideos de tiroglobulina yodada y una disminución progresiva de la secreción de hormonas tiroideas por la glándula. Además de bloquear la síntesis hormonal, el propiltiouracilo inhibe la conversión periférica de T_4 a T_3 , por lo que es útil en el tratamiento agudo de formas severas de hipertiroidismo. Estos fármacos poseen un efecto inmunosupresor, disminuyendo los niveles de TSA_b (10).

La dosis inicial de tratamiento recomendada de metimazol o carbimazol es de 0,5-1 mg/Kg/día, en tres dosis. La dosis del propiltiouracilo varía entre 5-10 mg/Kg/día (150-300 mg/m² sc/día), repartidas en tres tomas (11). Hasta que se consiga el estado eutiroides puede requerirse la administración de betabloqueantes (*propanolol*), al objeto de controlar los síntomas adrenérgicos, a la dosis de 1-6 mg/Kg/día, vía oral, repartidos cada 8 horas. El tiempo para alcanzar el estado eutiroides, tras tratamiento hasta conseguir el eutiroidismo, oscila entre 4-6 semanas.

Alcanzado el estado eutiroides, tanto clínica como analíticamente, el tratamiento de mantenimiento se realizará, en general, reduciendo la dosis a la mitad o a dos terceras partes, en una sola dosis al día (11).

Se deben realizar revisiones frecuentes del paciente durante las primeras 4-6 semanas hasta conseguir el estado eutiroides y, posteriormente, cada 3 meses. En cada una de estas revisiones se valorará la función tiroidea con la determinación de T_3 , T_4 total y libre y de TSH. La normalización de los niveles de T_3 suele ser posterior a los de T_4 . Los niveles de TSH suelen permanecer suprimidos durante varios meses después de alcanzar el estado eutiroides. Durante el tratamiento el tamaño de la glándula suele reducirse de un 30 a un 50%, si bien hay casos en los que no se modifica o incluso aumenta de tamaño.

El tratamiento debe continuarse hasta que se produzca la remisión espontánea, que viene definida por la presencia de eutiroidismo bioquímico que se mantiene por un tiempo superior al año después de la retirada del fármaco. En general, el tratamiento debe mantenerse un tiempo mínimo de 2 años y, en la mayoría de los casos, debe prolongarse hasta que la glándula pierda su carácter hiperplásico. La suspensión del tratamiento requiere disminución lenta y progresiva.

Efectos tóxicos de los fármacos antitiroideos: oscilan entre el 17% y el 30% en las distintas series. En general, en la edad pediátrica, los efectos adversos son leves y no requieren retirada del tratamiento, aconteciendo en los 2-3 primeros meses del tratamiento. Los efectos secundarios leves mas comunes son la neutropenia transitoria y el exantema papular urticariano. Otras reacciones menores incluyen: náuseas, vómitos, cefaleas, parestesias, artralgias, artritis y caída del cabello. La agranulocitosis (neutrófilos inferiores a 250/mm³) es la reacción tóxica mas severa y se observa en 1/500 a 1/1000 niños, produciéndose en las primeras semanas o meses del tratamiento y acompañándose de fiebre y odinofagia. Es preciso realizar el cese inmediato de la medicación, utilizar antibioterapia y plantear otra alternativa de tratamiento (12).

Remisión y recaídas: Ningún estudio ha establecido cuál es la duración mínima del tratamiento médico en la edad pediátrica para prevenir la recaída. En la EG en la adolescencia el índice de remisión con fármacos antitiroideos es en general bajo, ya que tras un periodo prolongado de tratamiento, la remisión se produce entre un 30% y un 40% (13).

Después de dos años de tratamiento el índice de remisión es del 25%, a los 4 años del 50%, y a los 10 años del 75% de los niños afectados. La remisión en los niños prepúberes se retrasa más en comparación con los púberes (3). La eficacia de los fármacos antitiroideos parece estar inversamente relacionado con los niveles de TSA_b (14). Rivkees *et al* (15) observan remisión en el 15% de los pacientes que presentan glándula tiroidea de pequeño tamaño y niveles bajos de TSA_b.

El riesgo de cáncer de tiroides tras el tratamiento con antitiroideos presenta una incidencia a los 10-20 años de seguimiento 5 veces mayor en adultos tratados con tionamidas que en pacientes tratados con I^{131} , y ocho veces mayor que en pacientes tratados con cirugía (16).

Obtenida la remisión, la recidiva se produce entre un 3% a un 47% de los adolescentes. La recaída es más alta cuanto más corto ha sido el periodo de tratamiento (17). Después de suspender los fármacos antitiroideos, la recidiva puede tener lugar de manera precoz (algunas

semanas o meses después de la retirada de los fármacos), siendo el primer dato analítico el incremento de los niveles de T_3 con niveles normales de T_4 . No se han demostrado factores predictivos para predecir la remisión completa con los fármacos antitiroideos, habiéndose valorado la edad, el tamaño del bocio, los niveles iniciales de T_3 , T_4 y anticuerpos antitiroideos, y la dosis de antitiroideos necesaria para mantener el eutiroidismo.

1.2. Tratamiento con radioyodo

La aplicación de I^{131} es probablemente la mejor opción terapéutica para el tratamiento de la EG que no ha remitido con fármacos antitiroideos. Es un tratamiento eficaz, fácil de realizar, de bajo coste y aparentemente seguro (18).

La dosis de radioyodo es también un tema de discusión, y va a estar influenciada por el tamaño de la glándula tiroidea y los niveles circulantes de TSAb, siendo la respuesta más baja en tiroides grandes (>80g) y niveles elevados de TSAb, que en glándulas más pequeñas. Es mejor individualizar la dosis según el tamaño de la glándula tiroidea y su capacidad de captar radioyodo, siendo recomendable una dosis de 100-400 Ci/g de tejido tiroideo. Rivkees *et al* demuestran que para una dosis segura de ablación del tejido tiroideo se necesitan dosis superiores a 300 mCi por gramo de tejido, sobre todo si el tiroides es grande (15). En niños tratados con dosis de 150-200 mCi/g de tejido tiroideo, el hipertiroidismo persiste en el 5-20% y desarrollan hipotiroidismo el 60-90% de los casos.

Rivkees *et al* estudiaron niños entre 7 y 15 años tratados con I^{131} siete años atrás, y observan que aquéllos que recibieron dosis de 80-120 mCi de I^{131} /g de tejido tiroideo a los 6-12 meses del tratamiento, el 28% eran hipertiroides y el 42% hipotiroideos; si la dosis fue de 200-250 mCi/g de tejido tiroideo, el 37% eran hipertiroides y el 62% hipotiroideos; y si la dosis fue de 300-400 mCi/g de tejido tiroideo, el 0% eran hipertiroides y el 93% hipotiroideos (19). Antes de la administración del radioyodo se suspende la medicación antitiroidea tres días antes, y se puede volver a administrar tres días después. Cuando falla un primer tratamiento con I^{131} se puede dar una nueva dosis seis meses más tarde. Estudios retrospectivos sugieren que la terapia con tionamidas después del I^{131} se asocia a un nivel más bajo de hipotiroidismo, pero a un nivel más alto de recidiva de hipertiroidismo. En un ensayo randomizado con 149 pacientes con hipertiroidismo tratado o no con metimazol siete días después del tratamiento con I^{131} , no se encontraron diferencias significativas después de un año, en la frecuencia de recurrencias o el desarrollo de hipotiroidismo (20).

Efectos secundarios del tratamiento con I^{131}

- El hipotiroidismo es el efecto adverso más frecuente, ocurriendo en el 20-40% de los niños después de un año de tratamiento y su incidencia se incrementa del 2% al 3% por año, de manera que la mayoría de los niños terminan siendo hipotiroideos. El porcentaje de hipotiroidismo durante el primer año depende de la dosis de I^{131} , pero éste no influye en los años posteriores (21).
- Recurrencia del hipertiroidismo: suele ser secundario al crecimiento del tiroides remanente en pacientes que permanecen eutiroides por el estímulo continuado de los anticuerpos estimulantes del tiroides.
- Alteración de la función paratiroidea: puede ser secundaria a la exposición de las glándulas paratiroides a dosis significativas de radiación. El hipoparatiroidismo es muy poco frecuente tras el I^{131} y suele ser transitorio (22).
- Tiroiditis inducida por la radiación: se produce en al menos el 1% de los pacientes y suele desarrollarse en las primeras semanas después del tratamiento. Se manifiesta por dolor intenso en la zona tiroidea durante 2-3 semanas, y puede acompañarse de exacerbación del hipertiroidismo.
- Incremento de riesgo de adenomas benignos del tiroides en adolescentes tratados con radioyodo (23), siendo mayor el riesgo en pacientes que reciben dosis menores de I^{131} .
- El riesgo de cáncer de tiroides no es significativo por encima de los 15 años en el momento de la exposición, por lo que se sugiere que puede ser utilizado como terapia de segunda línea en adolescentes. Ron *et al* en un análisis de siete

estudios sobre el riesgo de desarrollar cáncer de tiroides después de la irradiación, evidenció que el riesgo en menores de 5 años era dos veces superior que en niños tratados entre los 5 y los 9 años de edad, y cinco veces mayor que en los niños tratados entre los 10 y los 14 años (24). La alta susceptibilidad del niño pequeño al efecto carcinogénico de las radiaciones en el tiroides contrasta con la susceptibilidad muy baja en los adultos. Esto es debido al mayor efecto de la irradiación en los periodos de rápida proliferación celular, como se observa en el momento de desarrollo de la glándula tiroides. En efecto, los estudios de seguimiento realizados en niños y adolescentes tratados con I^{131} es de más de 1.200 individuos tratados con altas dosis de radioyodo, con una duración del seguimiento en los diferentes estudios de 5 a 15 años, y en algunos pacientes más de 20 años, no demuestran mayor riesgo de cáncer de tiroides. Read *et al* en un estudio retrospectivo analizando los datos de más de 100 pacientes menores de 20 años que fueron tratados con I^{131} entre 26 y 36 años, y que en el momento del tratamiento tenían entre 3 y 19 años, observaron que ninguno de los pacientes desarrolló cáncer de tiroides o leucemia (25). Diferentes estudios de más de 500 descendientes nacidos de sujetos tratados con I^{131} por hipertiroidismo en la infancia o la adolescencia, no observaron un incremento de malformaciones congénitas ni de abortos espontáneos (26). Todos estos hallazgos justifican que se utilicen dosis altas de I^{131} para el tratamiento de la EG infantil.

- Está en discusión si el radioyodo afecta al desarrollo o progresión de la oftalmopatía de la EG. Diferentes estudios sugieren una relación entre la terapia con radioyodo y el desarrollo o empeoramiento de la oftalmopatía. En un estudio de tratamiento con I^{131} por EG, los signos oculares mejoraron en el 90% de los casos, y empeoraron sólo en el 3% después del tratamiento (27).

1.3. Tratamiento quirúrgico

Es el método terapéutico más rápido en establecer el eutiroidismo. En manos de un experimentado cirujano es un método seguro y eficaz en erradicar el hipertiroidismo debido a la EG. La tiroidectomía subtotal bilateral es el método de elección en:

- pacientes demasiado jóvenes para el tratamiento con radioyodo
- aquéllos que no sigan el tratamiento con fármacos antitiroideos o tengan reacciones tóxicas a los mismos
- presenten una oftalmopatía grave
- tengan un bocio difuso grande (28).

La enfermedad puede recurrir a partir del tejido tiroideo residual hasta en el 3% de los pacientes intervenidos. Rivkees *et al* en un metanálisis analiza las complicaciones quirúrgicas en 2000 niños y observa hipocalcemia transitoria en el 10%, hipoparatiroidismo en el 2%, parálisis del nervio recurrente en el 2% y muerte en <0,1% (29).

En conclusión, el tratamiento inicial de la EG se realiza con fármacos antitiroideos durante un periodo prolongado, obteniendo remisión en aproximadamente el 40% de los pacientes. En caso de no remisión, se indicaría la cirugía si el bocio es grande o hay oftalmopatía severa y, en los demás casos, puede efectuarse tratamiento definitivo con I^{131} , que se asocia a un alto índice de curación, superior al 90%. Este tipo de tratamiento debe ser evitado en niños menores de 5 años, ya que en ellos es mayor el riesgo de cáncer de tiroides, declinando dicho riesgo con la edad.

2. Hipertiroidismo neonatal

Es una enfermedad infrecuente, representando menos del 1% de los casos de hipertiroidismo infantil y afectando a 1/50.000 RN. La incidencia se estima alrededor del 0,2% de las mujeres con enfermedad de Graves. Después del parto, los signos de tireotoxicosis fetal y neonatal pueden presentarse inmediatamente o retrasarse varios días, principalmente si la madre esta en tratamiento con antitiroideos en el momento del parto. En el neonato, los signos aparecen habitualmente 10 días después del nacimiento o pueden no estar presentes hasta 4-6 semanas después del parto (30). Los signos y síntomas están expuestos en la tabla 3.

Hipertiroidismo neonatal transitorio:

En la mayoría de los casos la tireotoxicosis es debida al paso transplacentario de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH, más comúnmente debido a EG, y excepcionalmente a tiroiditis. Ello va a condicionar un aumento de la secreción de hormonas tiroideas en el útero y, posteriormente, tras el nacimiento hasta que los anticuerpos maternos hayan desaparecido de la circulación sanguínea; ésto ocurre aproximadamente a los 4 meses de vida. Este proceso se resuelve espontáneamente en un periodo de 3-12 semanas (31).

Hipertiroidismo neonatal persistente:

Existe una forma infrecuente sin alteraciones inmunológicas, debidas a mutaciones activadoras en el gen del receptor de TSH, donde se distinguen dos variantes: hipertiroidismo hereditario no autoinmune familiar y esporádico (32).

Las características clínicas principales son:

- Historia familiar de tireotoxicosis
- Hipertiroidismo neonatal severo y persistente o hipertiroidismo recurrente en la infancia
- Bocio moderado y difuso
- Ausencia de oftalmopatía tiroidea
- Ausencia de anticuerpos antitiroideos
- Recurrencia del hipertiroidismo después del tratamiento médico, con radioyodo o con cirugía

Tratamiento:

El yodo y los compuesto yodados son el tratamiento de elección para disminuir rápidamente la liberación de hormonas tiroideas por bloqueo tiroideo (efecto Wolff-Chaikoff). El propiltiouracilo se administra a dosis de 5-10mg/kg/día, repartido en tres dosis. La solución de lugol (equivalente a 126 mg de yodo/ml) se administra en gotas (1gota= 8 mg): 1-3 gotas cada 8 horas, por vía oral. En 24-36 horas de tratamiento combinado de fármacos antitiroideos y yodo se observa una respuesta positiva. Otros fármacos que se pueden administrar en situaciones graves estan expuestos en la tabla 4.

3. Nódulos tiroideos autónomos

Son de pequeño tamaño y funcionan con independencia del control de la TSH. Se han descrito mutaciones en el gen *GNAS1* (20p13) que codifica la subunidad alfa de la proteína Gs y en del receptor de TSH (exones 9 y 10). La incidencia en la edad pediátrica es muy baja, y la mayoría de los niños suelen estar eutiroideos (33). Es frecuente encontrar datos analíticos de hipertiroidismo subclínico, con niveles normales de T₄ total y libre, elevados de T₃, y niveles suprimidos de TSH. La autonomía del nódulo se establece generalmente mediante la gammagrafía tiroidea; si el nódulo es el único tejido tiroideo que capta contraste, probablemente, pero no definitivamente sea autónomo. El tratamiento de elección en niños es la extirpación quirúrgica, ya sea del nódulo o de todo el lóbulo si el nódulo es benigno, o bien se realizará tiroidectomía total en caso de nódulos malignos (34).

4. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas

Entidad clínica heterogénea causada por anomalías en el lugar de acción hormonal o en el receptor, que producen una pérdida total o parcial de respuesta de los tejidos a las hormonas endógenas o exógenas.

La existencia de mutaciones en el gen β del receptor de hormona tiroidea (3 p22-24.1), explica, al menos en parte, la base molecular heterogénea de este síndrome (35). En efecto, en el 75% de los casos las mutaciones son familiares y heredadas de forma autosómica dominante, y el 15% son mutaciones *de novo*. Presentan niveles séricos elevados de T_3 y T_4 libre y total, y TSH normal o elevada. Los niveles elevados de hormonas tiroideas en estos pacientes se compensan por una resistencia generalizada en la mayoría de los tejidos, produciéndose un estado eutiroideo (resistencia generalizada a hormonas tiroideas). Por el contrario, algunos individuos con las mismas anomalías bioquímicas presentan síntomas y signos de hipertiroidismo. La manifestación clínica más común es el bocio, que está presente en el 95% de los casos. Se asocia frecuentemente a hiperactividad y a trastornos del aprendizaje y de la audición (36).

Si su estado es eutiroideo no precisan tratamiento. Por el contrario, los niños que tienen una reserva tiroidea limitada (valores elevados de TSH), seguirán tratamiento con hormonas tiroideas o con análogo de T_3 , ácido triiodotiroacético (*Triac*), capaz de inhibir la secreción hipofisiaria de TSH (36).

5. Adenomas productores de TSH

Son infrecuentes en la edad pediátrica. Los síntomas y signos clínicos son los propios del hipertiroidismo, siendo el bocio frecuente y no existiendo exoftalmos.

Presentan niveles elevados de T_4 y T_3 , con niveles normales o elevados de TSH, reflejo de un mecanismo de retroalimentación anormal, con elevación de la subunidad alfa de la TSH. La secreción inapropiada de TSH-omas provoca un agrandamiento de la silla turca y alteraciones visuales si el macroadenoma afecta al quiasma óptico. En la actualidad el diagnóstico es más precoz gracias a las técnicas de TSH de tercera generación y al progreso de la neuroimagen hipofisiaria.

El tratamiento de elección es la adenomectomía, precedida de un tratamiento con fármacos antitiroideos. Puede emplearse radioterapia postquirúrgica si la resección quirúrgica ha sido incompleta. Un tratamiento alternativo lo constituyen los análogos de somatostatina, que disminuirían los niveles de TSH y de la subunidad alfa y normalizarían los valores de hormonas tiroideas (37).

6. Tiroiditis

El hipertiroidismo puede ser secundario a tiroiditis en sus diferentes modalidades: linfocitaria crónica, subaguda y aguda.

El curso natural de la tiroiditis linfocitaria crónica es hacia el hipotiroidismo por destrucción progresiva del parénquima tiroideo, pero el 5-10% de los adolescentes presenta una fase hipertiroides al inicio de la enfermedad que suele ser de corta duración y con clínica y analítica de hipertiroidismo. Puede evolucionar en tres etapas: comienzo con tireotoxicosis, seguida de normofunción tiroidea y culminando en hipotiroidismo. Los anticuerpos antimicrosomales están elevados prácticamente en el 100% de los pacientes con tiroiditis sintomática. Si existiera hipertiroidismo al inicio de la enfermedad, pueden requerir tratamiento transitorio con propranolol (38).

La tiroiditis subaguda va precedida de un cuadro respiratorio de vías aéreas superiores, acompañado de fiebre, malestar general y dolor en la región tiroidea. La glándula tiroidea es dolorosa y de tamaño normal o ligeramente aumentada. La mitad de los casos presentan anticuerpos antitiroideos positivos, encontrándose elevada la velocidad de sedimentación y el recuento leucocitario normal. Los niveles de TSH se encuentran suprimidos y los de T_3 , T_4 y tioglobulina están elevados. La captación con yodo radioactivo durante la fase tireotóxica es

baja. Durante la fase inicial el tratamiento será sintomático, administrando salicilatos. En los casos en que se produzca hipertiroidismo, se añadirán betabloqueantes (39).

7. Ingestión de hormonas tiroideas

Produce tireotoxicosis con sintomatología similar a las de origen tiroideo, no existiendo tiromegalia. La ingestión aguda, accidental o intencionada de grandes dosis de hormonas tiroideas puede producir fiebre, taquicardia, irritabilidad, vómitos, diarrea e hiperactividad. Los niveles de hormonas tiroideas circulantes se incrementan y los niveles de TSH se suprimen. Los niveles de tiroglobulina son bajos, ya que la hormona tiroidea no procede de la tiroglobulina endógena. Por tanto, la presencia de hipertiroidismo con baja captación de yodo y niveles bajos de tiroglobulina, sugieren la ingestión de hormona tiroidea (40).

8. Hipertiroidismo inducido por yodo

Puede ser producido por la ingestión de medicamentos (expectorantes, amiodarona), por absorción cutánea (antisépticos con yodo) o por el uso de distintas vías de contrastes yodados. Los datos clínicos de sospecha incluyen historia de ingestión de yodo, hipertiroidismo leve con ausencia de signos oculares, bocio pequeño, concentraciones elevadas de T_4 y normales o discretamente elevadas de T_3 , niveles de yoduria elevados, y captación de radioyodo por la glándula baja. La captación con radioyodo por la glándula tiroidea es baja o nula. El tratamiento debe iniciarse suspendiendo la administración de yodo. Puede ser útil el propranolol durante las semanas posteriores a la supresión del yodo. La recuperación puede tardar aproximadamente unos seis meses (41).

Tabla 1.

Etiología del hipertiroidismo en la infancia y en la adolescencia

1. Enfermedad de Graves
 2. Nódulos funcionantes autónomos:
 - adenoma tóxico
 - carcinoma papilar o folicular hiperfuncionante
 - síndrome de McCune Albright
 3. Hipertiroidismo por mutaciones del receptor de TSH
 4. Hipertiroidismo inducido por TSH:
 - adenoma hipofisiario productor de TSH
 - resistencia hipofisiaria a hormonas tiroideas
 5. Tiroiditis:
 - autoinmune
 - subaguda
 6. Ingestión de hormonas tiroideas
 7. Hipertiroidismo inducido por yodo
 8. Estimulantes tiroideos tumorales:
 - coriocarcinoma
 - mola hidatiforme
-
-

Tabla 2.

Signos y síntomas más frecuentes en la enfermedad de Graves en la infancia y en la adolescencia

Signos y síntomas	Frecuencia (%)
Bocio	98
Taquicardia	82
Nerviosismo	82
Proptosis	65
Aumento de la ingesta	60
Temblor	52
Pérdida de peso	50
Intolerancia al calor	30

Tabla 3.
Síntomas del hipertiroidismo neonatal

Síntomas oculares: Proptosis, Edema periorbitario, Mirada fija
Síntomas nerviosos: Nerviosismo. Intranquilidad. Temblores. Hiperreactividad
Síntomas cardiovasculares: Taquicardia. Cardiomegalia. Soplos. Hepatomegalia
Disnea. Cianosis
Síntomas digestivos: Hambre voraz. Pérdida excesiva de peso. Vómitos. Diarrea
Otros síntomas: Deshidratación. Sudoración. Hipoglucemia. Fiebre. Poliglobulia.
Hepatoesplenomegalia. Aceleración de la maduración ósea. Sinostosis craneal

Tabla 4.
Tratamiento del hipertiroidismo neonatal (formas graves)

Propiltiouracilo (*): 5-10 mg/kg/día
Solución Lugol: Una gota/8 horas
Propranolol: 1-2 mg/kg/día
Digital (si hay signos de insuficiencia cardíaca)
Glucocorticoides (formas muy graves): Prednisona (2 mg/Kg/día)
Fenobarbital (5-10 mg/kg/día) o Midazolam (50-100 mcg/Kg) (si hay gran agitación)
Mantener buena hidratación
(*): Si no se dispone de propiltiouracilo se administra carbimazol (2,5 mg/kg/día).

Tabla 5.
Tratamiento de la Enfermedad de Graves

	Médico	Cirugía	Radioyodo
Remisión	15-25%	90-100%	90-100%
Efectos 2º leves	20-30% Rash/urticaria Artralgia Leucopenia	5% Hipocalcemia transitoria	5% dolor
Efectos 2º graves	0,8% Hepatitis severa Agranulocitosis recurrente	1-5% Parálisis nervio	0,01% Tormenta tiroidea
Mortalidad	13 niños	0,03%	0,05%
Riesgo de cáncer de tiroides	0,3%	0,03%	0,05%

BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper DS. Hyperthyroidism . Lancet 2003; 362: 459-68.
2. Brent GA. Graves' disease. N Engl J Med 2008; 24: 2594-2605.
3. Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Weintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3678-3682.
4. Chen QY, Huang W, She JX, Baxter F, Volpe R, Maclaren NK. HLA-DRB1*08, DRB1*03/DR3*0101 and DRB3*0202 are susceptibility genes for Grave's disease in North Americans Caucasians, whereas DRB1*07 is protective. J ClinEndocrinol Metab 1999; 84:3182-3186.
5. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. J Autoimmun 2008; 30: 48-62.
6. Kraiem Z, Newfield RS. Graves' Disease in childhood. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 299-43.
7. Rubio-Cabezas O, Muñoz MT, Pozo J, Argente J. Enfermedad de Graves en la infancia: Estado actual y revisión de 20 casos. An Ped 2004; 61:131-136.
8. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endoc Rev 2008; 29: 76-131.
9. Hung W, Sarlis NJ. Autoimmune nad non-autoimmune hyperthyroidism in pediatric patients: a review and personal commentary on management. Pediatr Endocrinol Rev 2004; 2: 21-38.
10. Dotsch J, Rascher W, Dorr HG. Graves' disease in childhood: a review of the options for diagnosis and treatment. Paediatr Drugs 2003; 5 (2): 95-102.
11. Rivkees SA. Graves' disease therapy in children: truth and inevitable consequences. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20(9):953-955.
12. Grüters A. Treatment of Graves' disease in children and adolescents. Horm Res 1998; 49: 255-257.
13. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1241-1245.
14. Beck-Peccoz P, Persani L, LaFranchi S. Safety of medications and hormones used in the treatment of pediatric thyroid disorders. Pediatr Endocrinol Rev 2004; 2 (suppl 1): 124-133.
15. Rivkees SA. The treatment of Graves' disease in children. J Pediatr Endocrinol Metab 2006; 19: 1095-1111.
16. Barrio R, Lopez-Capapé M, Martínez-Badás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment: Acta Paediatr 2005; 94: 1-7.
17. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Soeheim JI, Skeie S, Eide GE et al. Predictors of outcome and comparison of different drugs regimens for prevention of relapse in patients with Graves' disease. Eur J Endocrinol 2006; 155: 783-786.
18. Pinto T, Cummings EA, Barnes D, Salisbury S. Clinical course of pediatric and adolescent Graves' disease treated with radioactive iodine. J Ped Endocrinol Metab 2007; 20: 973-980
19. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. Pediatrics 2003; 111: 745-749.
20. Bonnema SJ, Bennedback FN, Gram J, Veje A, Marving J, Hegedus L. Resumption of methimazole after I131 therapy of hyperthyroid diseases: effect on thyroid function and volume evaluates by a randomized clinical trial. Eur J Endocrinol 2003; 149: 485-492.
21. Aizawa Y, Yashida K, Kaise N, Fukazawa H, Kiso Y, Sayama N et al. The development of transient hypothyroidism after iodine-131 treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease: prevalence, mechanism and prognosis. Clin Endocrinol 1997; 46: 1-4

22. Fjalling M, Dackenberg A, Hedman I, Tissell LE. An evaluation of the risk of developing hyperparathyroidism after ¹³¹I treatment for thyrotoxicosis. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 681-686.
23. Kumagai A, Reiners C, Drozd V, Yamashita S. Childhood thyroid cancers and radioactive iodine therapy: necessity of precautious radiation health risk management. *Endocr J*. 2007;54(6):839-847.
24. Ron E, Cusin JH, Shore RE, Mabuchi K, Rodan B, Potteen LM et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation Res* 1994; 141: 259-277.
25. Read Ch, Tansey M, Menda Y. A 36 years retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive Iodine in treating young Grave's patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4229-4233.
26. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antúnez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. *N Eng J Med*. 1975; 292: 167-171.
27. Krassas GE. Ophthalmic complications in juvenile Graves' disease- clinic and therapeutic approaches. *Pediatr Endocrinol Rev* 2003 (suppl 2): 223-229.
28. Montero C, Muñoz MT, Pozo J, Colmenero I, Alonso-Calderón JL, Argente J. Tumores tiroideos en la infancia: aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos. *Rev Esp Ped* 2005;61:282-28
29. Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF 2nd, van Heerden J, Farley DR, et al. Surgical management of Graves' disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery* 2006; 140: 1056-1061.
30. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:57-75.
31. Tonacchera M, Agretti P, Rosellini V, Ceccarini G, Perri A, Zampolli M et al. Sporadic nonautoimmune congenital hyperthyroidism due to a strong activating mutation of the thyrotropin receptor gene. *Thyroid* 2000; 10: 859-863.
32. Ferrara AM, Capalbo D, Rossi G, Capuano S, Del Prete G, Esposito V, et al. A new case of familial nonautoimmune hyperthyroidism caused by the M463V mutation in the TSH receptor with anticipation of the disease across generations: a possible role of iodine supplementation. *Thyroid*. 2007;17(7):677-80
33. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Cochaux P, Gervy C, Mockel J, et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenoma. *Nature* 1993;365: 649-651.
34. Martín-Díaz MJ, Soriano-Guillén L, Pozo J, Muñoz MT, Argente J. Adenoma tóxico: causa infrecuente de hipertiroidismo en la edad pediátrica. *An Ped* 2006; 65 (3): 266-274.
35. Mamasiri S, Yesil S, Dumitrescu AM, Liao XH, Demir T, Weiss RE, Refetoff S. Mosaicism of a thyroid hormone receptor-beta gene mutation in resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3471-3477
36. Olateju TO, Vanderpump MP. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 431-440.
37. Ness-Abramof R, Ishay A, Harel G, Sylvetzky N, Baron E, Greenman Y, Shimon I. TSH-secreting pituitary adenomas: follow-up of 11 cases and review of the literature. *Pituitary*. 2007;10(3):307-10
38. Demirbilek H, Kandemir N, Gonc EN, Ozon A, Alikasifoglu A, Yordam N. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:1199-205.
39. Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:447-451.
40. Cohen JH, Ingbar SH, Braverman LE. Thyrotoxicosis due to ingestion of excess thyroid hormone. *Endocr Rev* 1989; 10: 113-124.
41. Gilsanz A. Hipertiroidismo. Actualizaciones en Endocrinología. Dieguez C, Yturriaga R eds. *Tiroides 2ª ed.* McGraw-Hill. Interamericana. 2007, pags: 235-252.

