

Enfermedad de Graves-Basedow en el niño preescolar

A. Coca Pérez, E. Colino Alcol, M. López Capapé,
M. Alonso Blanco y R. Barrio Castellanos

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Introducción

La enfermedad de Graves-Basedow, que es la causa más frecuente de hipertiroidismo en la edad pediátrica, es muy infrecuente en el niño preescolar. Se describen los casos de 4 niñas menores de 6 años de un total de 30 pacientes diagnosticados de enfermedad de Graves-Basedow entre 1985 y 2004. El motivo del estudio fue taquicardia, diarrea, retraso del lenguaje y estudio fortuito por alteraciones ecográficas tiroideas. La talla y la maduración ósea estaban avanzadas en 3 de las 4 pacientes. El bocio estuvo ausente o fue de muy pequeño tamaño, y en ningún caso existió oftalmopatía. Todas presentaron elevación de T_4 y T_3 con hormona tiroestimulante (TSH) suprimida y en 3 casos los anticuerpos estimulantes del tiroides fueron positivos (en el caso más antiguo la técnica no estaba disponible). Dos de las pacientes están curadas tras 5 años de tratamiento con carbimazol, y las otras dos están aún en tratamiento, sin haberse evidenciado ningún efecto secundario.

Palabras clave:

Graves-Basedow. Hipertiroidismo. Preescolares. Fármacos antitiroideos.

GRAVES' DISEASE IN PRESCHOOL CHILDREN

Introduction

Graves' disease, which is the main cause of hyperthyroidism in the pediatric age group, is very rare in pre-school children. We describe the cases of four girls, aged less than 6 years old, out of a total of 30 patients diagnosed with Graves' disease between 1985 and 2004. Investigations were motivated by tachycardia, chronic diarrhea, language development delay or thyroid nodules detected by cervical ultrasonography. In three of the four patients height and bone age were advanced. In all patients goiter was small or absent. None of the patients had

ophthalmic disease. In all patients free T_3 and T_4 were elevated and thyroid-stimulating hormone was suppressed. Three patients were positive for thyroid-stimulating immunoglobulins (the method was not available for the oldest case). Two patients showed complete resolution after 5 years of treatment with carbimazole. The remaining two patients are still under treatment and no adverse effects have been documented.

Key words:

Graves' disease. Hyperthyroidism. Preschool children. Antithyroid drugs.

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo en niños y adolescentes es poco frecuente, siendo la enfermedad de Graves-Basedow la responsable del 90-95% de los casos¹. Su incidencia se incrementa a lo largo de la infancia, con un pico entre los 11 y 15 años. La afectación preferente en niñas es un hecho no evidente en los preescolares.

El comienzo antes de los 6 años es raro. En la experiencia de Glick y Wright² sólo el 2% de los hipertiroidismos en edades pediátricas se expresaban en menores de 4 años. Hasta 1999, en que Segni et al³ describieron una serie de 3 casos de enfermedad de Graves-Basedow en niñas de 3 años, las publicaciones sólo habían referido casos aislados^{2,4,5} (tabla 1) El tratamiento en este grupo de edad se basa fundamentalmente en antitiroideos, aunque Rahman et al⁶, en 2003, publican el caso de una niña de 3 años tratada satisfactoriamente con radioyodo. Se presentan nuestros 4 casos, en niñas menores de 6 años diagnosticadas de enfermedad de Graves-Basedow en un período de 20 años durante el cual se diagnosticaron un total de 30 pacientes pediátricos.

Correspondencia: Dra. A. Coca Pérez.

Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,4. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: pdacoca@hotmail.com

Recibido en julio de 2004.

Aceptado para su publicación en mayo de 2005.

TABLA 1. Enfermedad de Graves en menores de 6 años

	Altman ¹¹	Robinson et al ¹⁸	Park y Frasier ¹²	Rangel-Guerra et al ⁵	Arisaka et al ⁴	Glick y Wright ²	Segni et al 1 ³	Segni et al 2 ³	Segni et al 3 ³	Rahman et al ⁶	R y C 1	R y C 2	R y C 3	R y C 4
Año	1950	1969	1970	1992	1997	1998	1999	1999	1999	2003	2004	2004	2004	2004
Sexo	M	V	V	V	M	V	M	M	M	M	M	M	M	M
Edad al diagnóstico (meses)	24	20	18	48	19	36	36	32	38	36	42	53	78	43
Bocio	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
Exoftalmos	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Taquicardia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Nerviosismo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anomalías psicomotrices	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+
Alteraciones del lenguaje	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Epilepsia	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Clínica gastrointestinal	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
TSI	NR	+	-	NR	NR	NR	+	+	+	+	NR	+	+	+
AF de enfermedad tiroidea	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-
Tratamiento	ATD/Cx	ATD	ATD	ATD/RI	ATD	RI	ATD	ATD	ATD	ATD/RI	ATD	ATD	ATD	ATD

R y C: Hospital Ramón y Cajal; V: varón; M: mujer; TSI: anticuerpos estimulantes del tiroides; NR: no recogido; AF: antecedentes familiares; ATD: anti-tiroideos; Cx: cirugía; RI: radioyodo.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Niña de 3 años en tratamiento con digoxina por episodios de taquicardia desde los 18 meses. Durante un proceso infeccioso se observó taquicardia de 220 lat./min y se realizó estudio de la función tiroidea.

Presentaba historia de hiperhidrosis, poliuria, polidipsia, enuresis e incremento subjetivo de la velocidad de crecimiento en el último año.

Sin antecedentes personales de interés ni antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

Los datos analíticos y clínicos al diagnóstico se recogen en la tabla 2.

Se inició tratamiento con carbimazol a 1,5 mg/kg/día en tres dosis alcanzándose el eutiroidismo a las 6 semanas. Se redujo la dosis a la mitad administrándola una vez al día y se mantuvo el tratamiento 2 años. Tras 31 meses de retirar el anti-tiroideo presentó recaída clínica y analítica, por lo que se reintrodujo el carbimazol. Se retiró el tratamiento a los 5 años con normalidad de la función tiroidea que persiste tras 13 años.

Caso 2

Niña de 4 años en la que se detectan cifras elevadas de T₄ libre y hormona tiroestimulante (TSH) suprimida en el estudio sistemático por diarrea crónica. Presentaba nerviosismo, sueño intranquilo, mal rendimiento escolar, hi-

perhidrosis, ritmo intestinal de 3-6 deposiciones blandas/día y taquicardia.

Antecedentes personales de retraso motor con sedestación a los 12 meses y deambulación a los 18 meses; y retraso ponderoestatural con talla en -2,4 DE e índice de masa muscular (IMC) en -0,88 DE. Tenía antecedentes de talla baja familiar pero no de enfermedad tiroidea.

Los datos clínicos y analíticos al diagnóstico se recogen en la tabla 2.

Se comenzó tratamiento con carbimazol a 1 mg/kg/día en tres dosis. Los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI) se negativizaron a los 9 meses y el tamaño del tiroides se normalizó desde el tercer año tras el diagnóstico. El tratamiento se retiró tras 5 años. Tres años después del tratamiento mantiene la normalidad de la función tiroidea.

Caso 3

Niña de 6 años en la que se encuentran nódulos hipocogénicos tiroideos en una ecografía cervical realizada por parotiditis de repetición.

Referían nerviosismo, sueño intranquilo, hiperhidrosis, ritmo intestinal de 3-4 deposiciones/día e incremento del crecimiento en los últimos 3 meses.

Sin antecedentes personales de interés. Abuela paterna con bocio coloideo. Los datos clínicos y analíticos al diagnóstico se recogen en la tabla 2.

Se inició tratamiento con carbimazol a 0,75 mg/kg/día en 3 dosis. Se alcanzó el eutiroidismo en 5 semanas, re-

TABLA 2. Características clínicas y función tiroidea al diagnóstico

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	3,6	4,5	6	3,7
Sexo	M	M	M	M
Talla (DE)*	+ 3,2	-2,4	+ 0,5	+ 1
IMC (DE)*	-0,87	-0,88	-1	+ 1,5
Edad ósea (años)**	8,2	3,6	7,3	7,5
Bocio	No	Grado I-II	Grado I	No
Oftalmopatía	No	No	No	No
FC (lat./min)	220	142	69	168
PA (mmHg)	80/40	132/78	98/66	100/56
T ₃ libre (pg/ml)			3,77	16,78
T ₄ total (µg/dl)/T ₄ libre (ng/dl)	20,4/	/4,6	/2,16	/3,27
TSH µU/ml	< 0,03	0,04	< 0,007	0,00
Anticuerpos anti-TPO (U/ml)	(-)	(-)	857	156
Anticuerpos anti-TG (U/ml)	(-)	(-)	382	462
TSI (U)	No disponible	(+)	57	67
Ecografía tiroidea	↑ difuso tamaño, ecogenicidad homogénea	↑ difuso tamaño, ecogenicidad homogénea	Nódulos hipocogénicos	No realizada

*Gráficas de Hernández¹⁹; **Atlas de Greulich y Pile²⁰.

M: mujer; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial; T₃: triyodotironina (valores normales: 1,71-4,53 pg/ml); T₄: tiroxina (VN: T₄ total: 6-12 µg/dl; VN: T₄ libre: 0,7-1,480 ng/dl); TSH: hormona tiroestimulante (VN: 0,3-5,5 µU/ml); anti-TPO: antiperoxidasa (positivo títulos > 1/400); anti-TG: antitiroglobulina (positivo títulos > 1/160); TSI: anticuerpos estimulantes del tiroides (positivo > 25 U).

duciéndose la dosis a la mitad en una toma al día. En la actualidad, tras 14 meses de tratamiento, está bien controlada. Persiste el bocio grado I.

Caso 4

Niña de 4 años seguida en neurología infantil por retraso motor leve y del lenguaje, en donde se realizó estudio de la función tiroidea. Presentaba historia de nerviosismo, hiperhidrosis, nicturia y poliuria.

Sin antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

Los datos clínicos y analíticos al diagnóstico se recogen en la tabla 2.

Se inició tratamiento con carbimazol en dosis de 1 mg/kg/día, en 3 dosis. A las 10 semanas se consiguió el eutiroidismo reduciéndose la dosis a la mitad en una toma al día. Lleva 7 meses en seguimiento.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Graves-Basedow infantil suele manifestarse con una sintomatología similar a la del adulto, aunque existen manifestaciones específicas de la edad pediátrica, como la nicturia y enuresis, el mal rendimiento escolar y la aceleración del crecimiento y maduración ósea⁷. En los niños menores de 6 años la tirotoxicosis puede pasar desapercibida durante meses por su comienzo insidioso, como ocurrió en nuestras pacientes. El retraso en el diagnóstico puede alterar el desarrollo cognitivo, sobre todo en los más pequeños, por el papel que tienen las hormonas tiroideas en el desarrollo del sistema nervioso central en esta etapa de la vida.

La mayoría de los niños hipertiroideos por enfermedad de Graves-Basedow presentan bocio al diagnóstico que suele ser poco llamativo. Aunque hay casos referidos de tiroides no palpable⁷. En nuestra serie sólo 2 pacientes presentaban bocio de pequeño tamaño. La oftalmopatía es más frecuente que en la edad adulta aunque no suele ser una manifestación inicial y generalmente son formas leves y con tendencia a remitir espontáneamente⁸. Y aunque en los niños preescolares parece ser una característica común, como se describe en la mayoría de los casos referidos en la literatura médica, no estuvo presente en ninguna de nuestras pacientes⁴.

La aceleración del crecimiento lineal se acompaña de una maduración epifisaria incrementada y un avance rápido en la edad ósea. A pesar de ello, varios estudios coinciden en afirmar que en los niños hipertiroideos por enfermedad de Graves-Basedow las tallas adultas alcanzadas son iguales o superiores a las tallas diana^{9,10}. La paciente número 1, a pesar del avance madurativo al diagnóstico, alcanzó una talla final acorde con su talla diana.

Las alteraciones cognitivas y del comportamiento son, con frecuencia, el motivo de consulta en el niño con enfermedad de Graves-Basedow. La hiperactividad, los problemas de atención y el mal rendimiento escolar son manifestaciones frecuentes de la tirotoxicosis en la edad pediátrica y tienden a mejorar o desaparecer según se corrige el hipertiroidismo⁸. Los 3 casos descritos por Segni et al³ tenían en común las alteraciones del lenguaje, manifestación a la que también hacen referencia otros autores^{11,12} y que está presente en una de nuestras pacientes.

El objetivo del tratamiento es disminuir el exceso de producción de hormona tiroidea y alcanzar el eutiroidismo. Existe controversia sobre el tratamiento en niños y adolescentes, no habiendo consenso sobre la mejor opción.

La mayoría de los endocrinólogos pediátricos utilizan los antitiroideos como primera terapéutica, consiguiéndose la normalización de la función tiroidea en 4-6 semanas¹³. En nuestro protocolo de tratamiento este se suspende siguiendo tres criterios: cifras de TSH normales, negativización de los TSI y necesidad de baja dosis de antitiroideos para mantener el eutiroidismo. Los niños presentan mayor número de complicaciones con los antitiroideos (5-32%), pero menos graves, aunque en nuestras 4 pacientes no se han observado efectos secundarios. Sin embargo, el mayor problema de los antitiroideos es la baja tasa de curaciones que se obtienen tras tratamiento prolongado. Lippe et al¹⁴ refieren un 25% de remisiones cada 2 años de tratamiento farmacológico. Sin embargo, Gruñeiro-Papendieck et al¹⁵ refieren tasas inferiores: 7,5% a los 2 años, 25% entre los 2 y 4 años, y 27,5% entre los 4 y 6 años. En nuestra experiencia, de 21 pacientes pediátricos mayores de 6 años tratados con antitiroideos durante una media de 5,7 años, la tasa de curaciones fue de 33% (datos personales no publicados). En el grupo de edad preescolar se pueden considerar curadas a las 2 pacientes fuera de tratamiento, según el criterio de mantenimiento de función tiroidea normal 2 años después de retirar el tratamiento. En niños y adolescentes no hay datos que apoyen que el uso conjunto de L-tiroxina y antitiroideos reduzca la posibilidad de recaída, pero esta combinación, una vez alcanzado el eutiroidismo, impide el desarrollo de bocio e hipotiroidismo en un niño que está en crecimiento, permitiendo un seguimiento más flexible.

La cirugía es una alternativa si recidiva la enfermedad durante o tras el tratamiento con antitiroideos, cuando éstos no son tolerados o en casos de bocios muy grandes. Existe gran controversia acerca del uso del ¹³¹I en niños/adolescentes por los teóricos efectos carcinogénicos a largo plazo sobre el tiroides. Teóricamente el radioyodo a altas dosis destruiría la mayor parte de la glándula tiroidea, disminuyendo o eliminando el riesgo de desarrollar tumores. Hasta ahora no se ha puesto de manifiesto un mayor riesgo de neoplasias de tiroides. Read et al¹⁶ llevaron a cabo el seguimiento, durante 26 años, de un grupo de 107 pacientes menores de 20 años tratados con ¹³¹I por enfermedad de Graves-Basedow, de los cuales seis tenían menos de 6 años; ninguno desarrolló neoplasias malignas del tiroides o leucemia. Sin embargo, son pocos los estudios realizados y sólo se han incluido varios miles de niños. Como hay poca experiencia en el uso de ¹³¹I en menores de 5 años y es en este grupo de edad donde existe un mayor riesgo de carcinogénesis, parece razonable evitar su uso en niños menores de 5-6 años^{1,17}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:229-43.
2. Glick JE, Wright PE. Three-year-old boy presenting in thyrotoxicosis. *J Am Osteopath Assoc.* 1998;98:112-4.
3. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid.* 1999;9:871-7.
4. Arisaka O, Hosaka A, Hajime A, Fujiwara S, Tadokoro R, Yabuta K. Graves' disease associated with exophthalmos, cerebral ventricular dilatation and accelerated growth. *Arch Dis Child.* 1997;76:62-4.
5. Rangel-Guerra R, Martínez HR, García Hernández P, Sagastegui-Rodríguez JA, Zacarías Villareal J, Infante Cantú JA. Epilepsia y tirotoxicosis en un niño de cuatro años. *Rev In Clin.* 1992;44:109-14.
6. Rahman MAS, Birrel G, Stewart H, Lucraft H, Cheetham TD. Successful radioiodine treatment in a 3-year-old child with Graves' disease following antithyroid medication induced neutropenia. *Arch Dis Child.* 2003;88:158-9.
7. Maldonado MS, Barrio R, Alonso M, Lucio A, Yturriaga R. Enfermedad de Graves infantil. *An Esp Pediatr.* 1998;29:440-4.
8. Segni M, Gorman CA. The aftermath of childhood hyperthyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:1277-82.
9. Pavía Sesma C, Villanueva Lamas J, Torres Lacruz M, Valls Tolsa C, Rodríguez Hierro F, Martín Ramos MR, et al. Enfermedad de Graves-Basedow en la infancia y la adolescencia: aspectos clínico-biológicos en 49 casos. *An Esp Pediatr.* 2000;53:6-11.
10. Nebesio TD, Siddiqui AR, Pescovitz OH, Eugster EA. Time course to hypothyroidism after fixed-dose radioablation therapy of Graves' disease in children. *J Pediatr.* 2002;140:99-103.
11. Altman LD. Juvenile thyrotoxicosis treated with propylthiouracil and two subtotal thyroidectomies. *J Pediatr.* 1950;36:244-6.
12. Park RW, Frasier SD. Hyperthyroidism under 2 years of age. *Am J Dis Child.* 1970;120:157-9.
13. Bergman P, Auldism AW, Cameron F. Review of the outcome of management of Graves' disease in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2001;37:176-82.
14. Lippe B, Landaw E, Kaplan S. Hyperthyroidism in children treated with long-term medical therapy: Twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1241-5.
15. Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Finkielstain G, Heinrich JJ. Pediatric Graves' disease: Outcome and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16:1249-55.
16. Read CH, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4229-33.
17. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3767-76.
18. Robinson DC, Hall R, Munro S. Graves' disease, an unusual complication: Raised intracranial pressure due to premature fusion of skull sutures. *Arch Dis Child.* 1969;44:252-7.
19. Hernández M, Castellet J, García M, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, et al. Curvas y tablas de crecimiento. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editors. *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia.* Madrid: EDIMSA; 1995. p. 1119-78.
20. Greulich WW, Pyle SI. Female Standards. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2ª ed. Stanford; 1958. p. 125-84.