

Francisco José Sebastián Cuevas*,
 María Isabel Lázaro Carreño, Ana Barrés Fernández,
 Sandra Noguera Carrasco
 y Carlos Miguel Angelats Romero

Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fran.sebastian.21@hotmail.com
 (F.J. Sebastián Cuevas).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.01.013>
 1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Enfermedad de Graves con autoanticuerpos contra el receptor de la TSH negativos: a propósito de 5 casos



Graves disease with negative TSH receptor antibodies: A presentation of 5 cases

Sr. Editor:

La enfermedad de Graves (EG) es la causa principal de hipertiroidismo en la infancia. Es una enfermedad autoinmune con producción de autoanticuerpos dirigidos al receptor de hormona estimulante del tiroides (TSHR) e infiltración progresiva del tiroides por linfocitos T y B¹.

Existen 3 tipos de anticuerpos que se unen al TSHR (TRAb): los estimulantes (TSAb); los bloqueadores (TBAb) y los llamados «neutrales»¹. Su detección se puede realizar mediante inmunoanálisis, con una sensibilidad de hasta el 98% en los de tercera generación^{1,2}, o mediante ensayos biológicos, que detectan la actividad funcional, siendo incluso más sensibles¹⁻³.

El diagnóstico de la EG se basa en la detección de una TSH plasmática suprimida y de TRAb⁴. Sin embargo, existen pacientes en los que, siendo el cuadro clínico, el perfil hormonal y las pruebas de imagen altamente indicativas de EG, no se detectan TRAb³. En la [tabla 1](#) describimos 5 casos pediátricos de esta situación clínica todavía poco estudiada y comprendida.

Caso 1: paciente puberal con antecedentes personales y familiares de enfermedad autoinmune que presenta hipertiroidismo clínico con TSH suprimida y T4 libre en límite superior de normalidad en sucesivos controles analíticos en los 2 meses posteriores. Aumento de anticuerpos anti-TPO y anti-TG y ecografía compatible con tiroiditis. Controlada actualmente con tratamiento antitiroideo.

Caso 2: adolescente de 14 años que consulta por clínica inicial de hipotiroidismo: astenia, malestar general, somnolencia, dolor abdominal, estreñimiento y pérdida del apetito. En la analítica destaca TSH suprimida con T4 libre inicialmente normal, evolucionando en el plazo de un mes a una clínica más característica del hipertiroidismo: palpitaciones, agitación, insomnio, retracción palpebral, con aumento del bocio y T4 libre elevada.

Caso 3: niña de 10 años con clínica y bioquímica de hipertiroidismo. En la evolución destaca hipofunción tiroidea con dosis bajas de metimazol por lo que tras 1,5 años se suspendió, observándose recaída y recibiendo finalmente

radioyodo. Los TRAb se positivizaron levemente para las técnicas de primera generación 3 años más tarde del inicio de la clínica y posteriormente fueron claramente positivos con los inmunoanálisis de segunda generación.

Caso 4: recién nacido que presenta un hipertiroidismo neonatal transitorio con una madre con antecedentes de EG tiroidectomizada por carcinoma papilar. Los TRAb por inmunoanálisis de segunda generación resultaron negativos tanto en la madre como en el niño.

Caso 5: paciente que presenta hipertiroidismo de aparición temprana y persistente, con antecedentes familiares de hipertiroidismo y TRAb negativos. Estudio genético para la detección de mutaciones activadoras del TSHR negativo. Pendiente de recibir radioyodo como tratamiento definitivo.

Aunque disponemos de pocos estudios en población pediátrica, parece que los pacientes con hipertiroidismo compatible con EG pero con niveles indetectables de TRAb suelen tener una tirotoxicosis clínica y bioquímicamente menos grave³. En este sentido, nuestros hallazgos concuerdan con los estudios previos: ninguno de los 5 casos presentaba oftalmopatía ni mixedema pretibial y los niveles de T4L al diagnóstico no eran extremadamente altos.

En los casos 2 y 3, con una evolución muy silente, podríamos plantearnos la coexistencia de TSAb y TBAb durante la evolución de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado la coexistencia y cambios en las proporciones de TSAb y TBAb en un mismo paciente, que se dan sobre todo durante el embarazo y en hasta el 10% de los pacientes con EG tratados con fármacos antitiroideos⁴. Es por esto y por su mayor sensibilidad que algunos autores recomiendan utilizar los ensayos biológicos para diagnosticar casos en los que se espera un nivel bajo de autoanticuerpos, en embarazadas o en el hipertiroidismo neonatal².

Ante un paciente con hipertiroidismo y TRAb negativos, en primer lugar, debemos realizar el diagnóstico diferencial con la fase tirotóxica de una tiroiditis de Hashimoto (ecografía y anticuerpos compatibles con una T4L que disminuirá en unas semanas). A pesar de ser muy poco frecuente (4,5% de los pacientes con hipertiroidismo, bocio difuso y TRAb negativos⁵), en casos de hipertiroidismo de inicio precoz con antecedentes familiares y mala respuesta al tratamiento antitiroideo (caso 5), debemos considerar mutaciones activadoras del TSHR. Otras causas de tirotoxicosis pueden ser descartadas por anamnesis, exploración física y ecografía.

Habiendo descartado otras enfermedades, una hipótesis para explicar por qué los TRAb son negativos es que la sensibilidad de los ensayos es demasiado baja para cap-

Tabla 1 Resumen de la clínica, exploraciones complementarias, tratamiento y evolución

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad ^a	12 años	14 años	10 años	20 días	3 años
Sexo	F	F	F	M	F
Antecedentes familiares	Madre con DG e hipotiroidismo desde la 2. ^a gestación	Tía materna con hipotiroidismo adquirido	Sin interés	Madre con EG, posteriormente tiroidectomizada por CMT	Hermana mayor y tía paterna con hipertiroidismo
Antecedentes personales	Artritis idiopática juvenil desde los 3 años	Alergia a ácaros. Asma intermitente leve	Sin interés	RNPT 29 SG Sepsis neonatal HIV, osteopenia	Sin interés
Clínica ^a	Bocio, nerviosismo, insomnio, hambre, pérdida peso, calor	Bocio con síntomas hipotiroidismo. Posteriormente aumenta bocio y síntomas hipertiroidismo (insomnio, temblor, taquicardia, pérdida peso)	Bocio, insomnio, palpitaciones, agitación	Ictericia, colestasis, taquicardia	bocio, nerviosismo, insomnio, taquicardia
TSH ^a (0,64-6,27 mU/l)	0,01	0,426 → 0,23	0,01	0,02	Suprimida ^c
T4L ^a (0,8-1,76 ng/dl)	2,09	1,42 → 2,31	1,71	> 7,77	Alta ^c
T3L ^a (2,3-4,2 pg/ml)	7,58	3,83 → 4,58			
Anti-TPO ^a (0-35 UI/ml)	2.669	84,2	61		Negativos ^c
Anti-TG ^a (0-40 UI/ml)	292	1812	70		Negativos ^c
TRAb ^a (0-1,8 UI/ml)	< 0,3 UI/l	< 0,3 UI/l	TSI ^b -lats: 5,2 (VN: 0-15 UI/l)	< 0,3 UI/l (madre y paciente)	< 0,3 UI/l
Ecografía	Heterogéneo hiperflujo Doppler	Aumento difuso hiperflujo Doppler	Aumento difuso hiperflujo Doppler	normal	Aumento difuso, heterogéneo
Gammagrafía		Leve aumento captación difusa	Hipercaptación difusa		
Tratamiento	Metimazol (> 1,5 años)	Propranolol (6 sem) Metimazol (> 1 año)	Metimazol Levotiroxina Radioyodo	Lugol 5 días Levotiroxina 8 meses	Metimazol (> 10 años) ± levotiroxina
Edad actual	14 años	15 años	17 años	4 años	13 años
Evolución	Desaparición de la clínica y función tiroidea estable con tratamiento	Desaparición de la clínica y función tiroidea estable con tratamiento	Mal control TRAb+ a los 3 años del inicio	Hipotiroidismo secundario a lugol → eutiroidismo	Recaídas que no permiten retirar metimazol

Entre paréntesis se expresan los valores normales de referencia en las unidades correspondientes utilizados en nuestro laboratorio. AC: concentraciones de anticuerpos; CMT: carcinoma medular de tiroides; DG: diabetes gestacional; HIV: hemorragia intraventricular; RNPT: recién nacido pretérmino; TG: thyroglobulin; TPO: thyroid-peroxidase; TSH: thyroid-stimulating hormone; TSI: thyroid-stimulating immunoglobulin; TRAb: TSH Receptor Antibody; VN: valor normal.

^a En el momento del diagnóstico.

^b El método de detección de TRAb en ese momento no era el que se utiliza actualmente.

^c Paciente seguida en otro centro hasta los 10 años de vida, en los informes que aporta no constan datos al diagnóstico.

tar concentraciones bajas de anticuerpos. Otra explicación posible es que la producción de TRAb se limita a la glándula tiroidea sin llegar a la circulación sistémica. Esta hipótesis se fundamenta en que se ha demostrado que linfocitos aislados de la glándula tiroides de un paciente con tiroiditis autoin-

mune sin autoanticuerpos tiroideos plasmáticos son capaces de producir autoanticuerpos antitiroideos^{3,6}.

En conclusión, ante un cuadro de hipertiroidismo con TRAb negativos no puede descartarse la EG. Es importante

considerar esta situación clínica para iniciar el tratamiento antitiroideo lo más precozmente posible.

Bibliografía

1. Stożek K, Bossowski A, Ziora K, Bossowska A, Mrugacz M, Noczyńska A, et al. Functional TSH receptor antibodies in children with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2018;51:62–8, <http://dx.doi.org/10.1080/08916934.2018.1431776>.
2. Diana T, Brown RS, Bossowski A, Segni M, Niedziela M, König J, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric Graves' disease —a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1648–55.
3. Vos XG, Smit N, Endert E, Tijssen JG, Wiersinga WM. Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:311–7.
4. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: Potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid*. 2013;23:14–24.
5. Kiefer FW, Klebermass-Schrehof K, Steiner M, Worda C, Kasprian G, Diana T, et al. Fetal/neonatal thyrotoxicosis in a newborn from a hypothyroid woman with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:6–9.
6. Armengol MP, Juan M, Lucas-Martín A, Fernández-Figueras MT, Jaraquemada D, Gallart T, et al. Thyroid autoimmune disease: Demonstration of thyroid antigen-specific B cells and recombination-activating gene expression in chemokine-containing active intrathyroidal germinal centers. *Am J Pathol*. 2001;159:861–73.

Aina Scatti Regàs^{a,*}, Ricard Pujol Borrell^b,
Roser Ferrer Costa^c, Elsa Puerto Carranza^d
y María Clemente León^e

^a *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España*

^b *Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España*

^c *Servei de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España*

^d *Unidad de Endocrinología Infantil, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Doctor Josep Trueta (IDIBGI), Girona, España*

^e *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Grupo de Investigación Crecimiento y Desarrollo, Instituto Investigación Vall d'Hebron (VHIR), CIBER de Enfermedades Raras, Instituto Salud Carlos III, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ainarescatti@gmail.com
(A. Scatti Regàs).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.01.008>

1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).