

## Hipertiroidismo na Criança: A Propósito de Cinco Casos Clínicos

C. CASTRO-CORREIA \*, M. FONTOURA \*\*, R. TSOU \*\*\*

*Departamento de Pediatria do Hospital de São João*

### Resumo

O hipertiroidismo é raro na idade pediátrica, aumentando a sua incidência na puberdade, sobretudo no sexo feminino. Uma das suas causas mais frequentes é a doença de Graves, cujo tratamento é ainda objecto de grande controvérsia, em todos os grupos etários, mas de forma ainda mais intensa na infância.

Os autores fazem uma revisão dos cinco casos clínicos observados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de S. João.

A idade média dos doentes é de 12 anos e oito meses. Em uma das crianças, foi diagnosticada uma tiroidite de Hashimoto, correspondendo as restantes a doença de Graves. A terapêutica inicial consistiu na administração de medicação anti-tiroideia, sob o sistema de bloqueio-substituição. Não surgiram quaisquer efeitos laterais. Duas continuam actualmente em tratamento, duas obtiveram remissão e uma das crianças aguarda realização de tiroidectomia.

O sistema de bloqueio-substituição parece ser vantajoso, permitindo um melhor controle e com menor número de consultas hospitalares, não se tendo sequer verificado o aparecimento de efeitos laterais.

**Palavras-Chave:** Hipertiroidismo; doença de Graves; terapêutica.

### Summary

#### Hyperthyroidism in Childhood: A Review

The hyperthyroidism is rare in paediatric practice, though its incidence increases in puberty, and especially in the female. One of its most frequent aetiologies is Graves' disease and its treatments is still surrounded of great controversy.

We reviewed the records of five patients observed in the Paediatric Endocrinology Unit of Hospital de S. João.

The mean age is 12 years and eight months. One child had a Hashimoto thyroiditis, and the others were diagnosed as having Graves' disease.

Anti-thyroid drugs were used as the primary form of treatment, using the block-replacement regimen. There are no reports of any toxicity.

Two of the children are still on anti-thyroid drugs treatment and have yet to attain remission. Remission was achieved in two patients. The fifth child is planned for a surgical resection.

The block-replacement system seems to be quite advantageous, achieving a better control and fewer hospital visits.

**Key-Words:** Hyperthyroidism; Graves' disease; treatment.

### Introdução

O hipertiroidismo é raro na idade pediátrica. A doença de Graves é a causa mais frequente sendo, menos vezes, manifestação de tiroidite subaguda, tiroidite linfocítica crónica, ou bócio nodular tóxico.

A incidência de hipertiroidismo é baixa neste grupo etário (as crianças representam 1 a 5% dos doentes com esta patologia) <sup>(1)</sup>, aumentando marcadamente durante a puberdade, sobretudo no sexo feminino <sup>(2)</sup>.

Em 60% dos casos <sup>(2)</sup> é possível encontrar uma história familiar de patologia tiroideia ou de outras doenças de etiologia auto-imune.

Na doença de Graves aparecem auto-anticorpos estimulantes da tiroide (TSI – Thyroid Stimulating Immunoglobulins) que têm a capacidade de mimetizar a função da TSH, através da ligação e consequente activação do seu receptor.

*Correspondência:* M. Fontoura

Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica – Departamento de Pediatria  
Hospital de São João  
Alameda Hernani Monteiro  
4200 Porto

\* Departamento de Pediatria do Hospital de S. João

\*\* Unidade de Endocrinologia Pediátrica

Departamento de Pediatria do Hospital de S. João

\*\*\* Unidade de Endocrinologia e Diabetologia Pediátrica

Departamento de Pediatria do Hospital de S. João

Aceite para publicação em 06/02/2002.

Entregue para publicação em 06/11/2000.

A doença caracteriza-se clinicamente pelo aparecimento insidioso ou repentino de um conjunto de sintomas como ansiedade, palpitações, aumento do apetite, emagrecimento, perturbações do comportamento e diminuição do rendimento escolar. Estas duas últimas alterações constituem motivo de alerta para uma intervenção precoce.

O bócio surge em 95% dos casos <sup>(2)</sup> e tem dimensões variáveis; a exoftalmia, característica habitual nos doentes adultos, ocorre mais raramente nas crianças.

No entanto, a sua presença traduz maior gravidade e indica uma menor probabilidade de boa resposta ao tratamento médico. As lesões cutâneas presentes no adulto são raras nas crianças.

A avaliação laboratorial inicial deve incluir a quantificação dos níveis séricos das hormonas tiroideias, sendo comum verificar um aumento de T3, T4, T4 livre e simultaneamente uma frenação de TSH, que pode ser indoseável. A avaliação da existência de anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb-Thyroxine Receptors Antibodies) é útil, visto que a sua presença com valores elevados tem significado prognóstico, indicando maior probabilidade de falência do tratamento médico. Na fase aguda é frequente encontrarem-se também aumentados os níveis de anticorpos antitireoglobulina e antiperoxídase.

O tratamento tem como objectivo suprimir o excesso de produção de hormonas tiroideias com a consequente diminuição dos seus efeitos.

Existem três métodos de tratamento: médico, cirúrgico, e radioterapia utilizando Iodo radioactivo.

O tratamento médico constitui a 1.<sup>a</sup> opção para a maioria dos centros pediátricos que tratam crianças e adolescentes com este problema.

A taxa de sucesso com a medicação antitiroideia é variável segundo diversos autores, sendo de cerca de 60 a 70%.

Os antitiroideus ao inibirem a oxidação do Iodo bloqueiam a síntese hormonal. Existem dois fármacos: o Metimazole ou o Propiltiouracilo (PTU). O 1.<sup>o</sup> tem como vantagem ter maior semivida o que permite a sua administração numa só toma diária. O Metimazole é utilizado numa dose de 0.4 a 0.6 mg/kg/dia.

A dose inicial de PTU é de 4 a 6 mg/kg/dia, em três tomas. Os efeitos laterais (cuja incidência é de 17 a 30% <sup>(1)</sup>) são exantema, granulocitopenia (após 4 a 8 semanas de tratamento), hepatotoxicidade e eritema multiforme.

Há duas modalidades de tratamento. Uma consiste em ir diminuindo a dose inicial até conseguir obter níveis normais de T4 e TSH com dose de manutenção. A outra recorre ao bloqueio-substituição, ou seja, procura suprimir a função tiroideia até se obter hipotiroidismo para de seguida, iniciar a administração de tiroxina, de modo a normalizar os valores de T4 e TSH. Este último método permite obter níveis mais estáveis e assim, aumentar a

hipótese de remissão, tendo a desvantagem de poder produzir mais efeitos laterais.

Há alguns factores que indicam um pior prognóstico <sup>(2)</sup>, nomeadamente: a presença de bócio de grandes dimensões, a história de recidiva em tratamento anterior, valores de T4 > 20mcg/dl, a presença de exoftalmia ou a existência de níveis elevados de TRAb no diagnóstico.

Quando a hiperactividade simpática é causadora de sintomatologia grave, pode recorrer-se transitoriamente ao tratamento com  $\beta$ -bloqueadores.

O tratamento cirúrgico tem a vantagem de permitir um seguimento dos doentes mais esporádico. No entanto, é fundamental o recurso a uma equipa cirúrgica experiente nesta área uma vez que a maior parte dos autores considera que o hipoparatiroidismo e a lesão do nervo laríngeo recorrente são complicações possíveis da cirurgia e surgem ainda num número considerável de casos.

A utilização do Iodo radioactivo, se bem que eficaz, continua a associar-se à preocupação da possível oncogénese por radiação e lesão genética, assim como é causa frequente de hipotiroidismo permanente (10 a 20% ao fim de 1 ano e 3 a 5% por ano, em seguida) <sup>(3)</sup>. A sua utilização restringe-se habitualmente aos doentes adolescentes que não cumprem adequadamente o tratamento médico e que recusam ou não permitem a preparação necessária para a tiroidectomia, assim como nos doentes gravemente tóxicos; utiliza-se também na preparação pré-operatória de indivíduos que vão ser submetidos a tiroidectomia subtotal.

Na unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de S. João são seguidos cinco doentes, cujos casos são a seguir resumidos.

### Caso clínico n.º 1

J.I.M.C., sexo feminino, caucasiana.

Idade de diagnóstico: 8 anos e sete meses

Forma de apresentação: Bócio difuso, exoftalmia, hiper-sudorese, taquicardia e diminuição do rendimento escolar.

O estudo analítico inicial revelou franco hipertiroidismo com frenação de TSH [T3 – 3.89 ng/ml (N: 0.8 a 2); T4 – 18.4  $\mu$ g/dl (N: 5 a 9.4); TSH – <0.03  $\mu$ UI/ml (N: 0.5 a 3.1). A pesquisa de TRAb foi positiva (TRAb – 77.4  $\mu$ I/l (N<14.0), assim como os anticorpos antitireoglobulina e antimicrosoma (415.8 e > 5000 U/ml, respectivamente). Foi efectuada ecografia que mostrou um bócio difuso, sem nódulos. A idade óssea apresentava um avanço de 2 anos e cinco meses.

Foi então instituída a terapêutica com PTU e Propranolol. Um ano após o diagnóstico a dose de PTU foi diminuída e iniciado o suplemento com Tiroxina.

Estado actual: a criança tem 9 anos e 9 meses e encontra-se controlada do ponto de vista clínico e analítico.

**Caso clínico n.º 2**

J.F.C.R., sexo feminino, caucasiana.

Idade de diagnóstico: 12 anos

Forma de apresentação: Bócio, trémulo e ansiedade.

Estudo analítico inicial: T3 – 7.88 ng/ml; T4 – 20.98 µg/dl; TSH – 0.10 µUI/ml; anticorpos antimicrosoma – 1516 U/ml; anticorpos antitireoglobulina – 495 U/ml. A ecografia confirmou a presença de bócio. Biópsia aspirativa – resultado compatível com Tiroidite de Hashimoto. Iniciou terapêutica com PTU.

Quatro meses depois, mantinha bócio, mas com uma diminuição da função tiroideia (T3 – 0.51 ng/ml; T4 – 1.25 µg/dl; TSH – 60.18 µUI/ml) pelo que a dose de PTU foi reduzida e adicionada a Levotiroxina. A medicação foi suspensa 1 ano e 9 meses após o diagnóstico.

Estado actual: 14 anos de idade; mantém-se sem medicação e tem função tiroideia normal.

**Caso clínico n.º 3**

P.S.C., sexo feminino, caucasiana.

Idade de diagnóstico: 13 anos e 2 meses

Forma de apresentação: Bócio

Função tiroideia: T3 – 6 ng/ml; T4 – >30 µg/dl; TSH – 0 µUI/ml; anticorpos antitireoglobulina e antimicrosoma – negativos, TRAb negativos. A ecografia revelou um bócio difuso.

Cintilograma – resultado compatível com bócio multinodular. Procedeu-se então à realização de uma biópsia aspirativa, que revelou um bócio coloide tendo sido instituída a terapêutica (PTU e propanolol).

Um ano depois, apresentava uma diminuição do valor de T4 (1.92 µg/dl) e um aumento de TSH (7.96 µUI/ml), pelo que se iniciou levotiroxina, e simultaneamente se reduziram as doses de PTU que suspende após 2 meses. No entanto, cerca de três meses depois, recidiva do hipertiroidismo, e o PTU foi reinstituído. Dois anos depois, houve um breve período (cerca de 3 meses) de normalização da função tiroideia, após o que surgiu emagrecimento, alterações do ciclo menstrual, taquicardia e trémulo.

Nessa altura, iniciou-se o Metimazole que mantém até agora.

Estado actual: 19 anos e sete meses; medicada com Metimazole e Levotiroxina.

**Caso clínico n.º 4**

M.J.M.S., sexo feminino, caucasiana.

Idade de diagnóstico: 15 anos e 5 meses.

Estudo analítico inicial: T3 – 4.92 ng/ml; T4 – 21.6 µg/dl, TSH – 0 µUI/ml. A ecografia mostrou um bócio difuso. Iniciou-se a terapêutica com PTU. Três meses

depois, a função tiroideia tinha normalizado e o eixo hipofisário também apresentava valores sem frenagem, adicionando-se a levotiroxina. Dois anos e 10 meses depois, a terapêutica com PTU foi suspensa, mantendo-se apenas a levotiroxina em baixa dose (25 mg/dia). No entanto, após três meses, a adolescente referia palpitações e ansiedade, e o estudo analítico confirmou a impressão clínica, revelando um hipertiroidismo com TSH ausente, tendo reiniciado a terapêutica com PTU, que mantém até à data.

Estado actual: 16 anos e 9 meses; medicada com PTU e Levotiroxina.

**Caso clínico n.º 5**

M.A.S.S., sexo feminino, caucasiana.

Idade de diagnóstico: 14 anos e sete meses.

Forma de apresentação: Diminuição do rendimento escolar e exoftalmia.

Função tiroideia: T3 – 6.48 ng/ml; T4 – 22 µg/dl; TSH – <0.05 µUI/ml. A pesquisa de TRAb foi negativa. A ecografia mostrou um aumento difuso da glândula, sem nódulos. Iniciou-se o tratamento com PTU.

Estado actual: 15 anos e nove meses; mantém-se o PTU associado à levotiroxina, e a criança encontra-se equilibrada do ponto de vista clínico e analítico.

**Discussão**

Os cinco casos que apresentamos são do sexo feminino, com idades compreendidas entre os oito anos e sete meses e os quinze anos e cinco meses (média – 12 anos e 8 meses) o que está de acordo com os dados referidos na literatura. As formas de apresentação compreenderam: bócio (4/5); exoftalmia, diminuição do rendimento escolar, alterações do ciclo menstrual (2/5); hipersudorese, trémulo, ansiedade (1/5). A incidência de manifestações psiquiátricas é difícil de quantificar na infância e depende dos critérios considerados, havendo vários autores que incluem, para além do mau rendimento escolar, outras formas de perturbação como irritabilidade, labilidade emocional ou choro frequente<sup>(7)</sup>. Sendo assim, se estas tivessem sido consideradas, seria de esperar uma maior percentagem de crianças incluídas.

Os exames complementares realizados englobaram um estudo analítico inicial, com determinação dos valores de T3, T4, T4 livre e TSH. Tal como é relatado pela maior parte dos Centros, todas as crianças apresentavam um aumento franco da função tiroideia e uma frenagem do eixo hipotálamo-hipofisário. Curiosamente, mesmo a criança a quem foi diagnosticada a Tiroidite de Hashimoto se apresentou da mesma forma, do ponto de vista analítico.

A determinação dos anticorpos anti-microsoma foi positiva nos três casos em que se pesquisaram (uma das doentes não efectuou este estudo já que na data do seu diagnóstico, este exame não era possível realizar no Hospital de S. João; outra das crianças era inicialmente observada em outra Unidade Hospitalar, onde não se efectuou esta pesquisa). Os anticorpos anti-tireoglobulina foram positivos em duas crianças e negativos numa delas.

A importância da pesquisa destes anticorpos relaciona-se com a vigilância da evolução clínica, já que pelo facto de associarem à fase aguda, o seu desaparecimento e posterior subida de valor sérico aponta a ocorrência de uma recidiva e conseqüente necessidade de intervenção terapêutica.

A determinação de TRAb (efectuada em 3 doentes) foi positiva em apenas um caso. No entanto, contrariamente ao que tem sido referido pela maior parte dos autores, esta criança teve uma boa evolução clínica, apesar de ter um valor de TRAb muito aumentado. A nossa pequena amostra não permite tirar conclusões, mas considerando a extensa experiência de alguns centros que defendem a determinação deste anticorpo, parece-nos aconselhável o seu doseamento, uma vez que o seu valor pode ter implicações terapêuticas, nomeadamente exigindo uma vigilância mais apertada do doente.

Todos os doentes efectuaram ecografia tiroideia tendo sido observado um aumento difuso da glândula, sem a presença de nódulos. A ultrassonografia tiroideia é um exame extremamente útil porque ao permitir a observação da sua estrutura e excluir a presença de nódulos, nos permite reiterar a hipótese de hipertiroidismo difuso. Isto é fundamental, já que a existência de um bócio multinodular determina um modo de actuação absolutamente distinto.

Realizou-se um cintilograma a uma criança cujo bócio era de grandes dimensões. Pelo facto deste exame ter mostrado a existência de múltiplos nódulos, houve necessidade de proceder a uma biópsia aspirativa que veio a demonstrar tratar-se de um bócio colóide. Optou-se por efectuar também uma biópsia aspirativa a outra criança em que foi observada, à palpação, uma tiroide de consistência dura.

O exame histopatológico revelou uma Tiroidite de Hashimoto. A biópsia aspirativa é uma técnica que implica a existência de um profissional experiente e, embora invasiva, com o auxílio da ultrassonografia, pode ser um exame de rápida localização. Tem como principal indicação a tiroide de estrutura heterogênea, de modo a excluir malignidade. É também a única forma de efectuar o diagnóstico definitivo de Tiroidite Linfocítica Crónica.

Em relação à opção terapêutica, esta baseou-se no princípio do bloqueio – substituição. Sendo assim, todas

as crianças foram inicialmente tratadas com Propiltiouracilo, numa dose de 4 a 6 mg/kg/dia, por um período que variou entre 2 a 12 meses, sendo a média de 5.4 meses. Quando foi atingido o estado de hipotiroidismo, foi associada a terapêutica com levotiroxina. A nossa opção por esta modalidade prende-se com o facto da maior parte dos centros apresentarem franca vantagem com esta metodologia, embora persistam dúvidas sobre o mecanismo fisiológico que lhe está subjacente, parecendo ocorrer alguma imunossupressão determinada pelo uso de doses elevadas destas drogas <sup>(5)</sup>. A experiência tem vindo a demonstrar uma maior estabilidade terapêutica, com um controle mais fácil da doença.

Apesar da utilização deste método, não se verificou a presença de efeitos laterais. Isto provavelmente deve-se à faixa etária dos nossos doentes não englobar as idades que mais frequentemente se associam a estes problemas (crianças pré-pubertárias têm mais efeitos secundários <sup>(1)</sup>).

Nenhuma das crianças tinha uma história familiar de patologia tiroideia ou de doença auto-imune, aconselhando-se, no entanto, uma vigilância dos parentes em 1.º grau.

Actualmente, três crianças mantêm terapêutica com Propiltiouracilo e levotiroxina (duas delas desde há 1 ano e dois meses, e outra desde há dois anos). A criança a quem foi diagnosticada a Tiroidite de Hashimoto encontra-se sem medicação desde há oito meses, tendo efectuado a terapêutica descrita durante dois anos e três meses. Uma das adolescentes encontra-se actualmente medicada com Metimazole e por ter já experimentado dois episódios de recidiva sob terapêutica médica, é uma forte candidata a uma outra alternativa terapêutica.

A pouca experiência da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de S. João tem a ver provavelmente com a faixa etária predominante nesta entidade, o que levará a que muitos doentes sejam observados em serviços não pediátricos. No entanto, reflecte a noção que actualmente prevalece sobre o benefício da manutenção da terapêutica médica, mesmo algum tempo depois da normalização dos valores da função tiroideia, já que um cessar precoce da medicação parece favorecer o aparecimento de recidivas <sup>(4, 6)</sup>.

O hipertiroidismo é uma patologia cujo aparecimento pode ser insidioso, levando a que passe despercebido por longos períodos de tempo, tanto mais que é uma doença rara na idade pediátrica. No entanto, pode ser causador de marcado desconforto e ter conseqüências de certo modo graves, pelo que a sua existência deve ser lembrada e quando diagnosticado, será vantajoso que o doente seja referenciado a uma Unidade de Endocrinologia Pediátrica, uma vez que o tratamento destas situações se revela frequentemente difícil e prolongado.

**Bibliografia**

1. J. Raza, PC Hindmarsh, CGD Brook. Thyrotoxicosis in children: Thirty years' experience. *Acta Paediatr* 1999; 88: 937-41.
2. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998 Mar, 27 (1): 127-49.
3. G. C. Mussa, A. Corrias, L. Silvestro, E. Battan, M. Mostert, F. Mussa, et al. Factors at onset predictive of lasting remission in pediatric patients with Graves disease followed for at least three years. *J Paediatr Endocr Metab* 1999; 12: 537-41.
4. D. Reinwein, G. Benker, J. H. Lazarus, W. D. Alexander and the European Multicenter Study Group. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves disease therapy. *J Paediatr Endocr Metab* 1993, 76 (6): 1516-21.
5. A. Lucas, I. Salinas, F. Rius, E. Pizarro, M.L. Granada, M. Foz et al. Medical therapy of graves disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism? *J Paediatr Endocr Metab*, 1997, 82 (8): 2410-13.
6. Allanic H, Faucdhet R, Orgiazzi J. Antithyroid drugs and Graves disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70: 675-9.
7. Levy WJ, Schumacher OP, Manjula G. Treatment of childhood Greaves' disease. *Clin J Med* 1988; 55: 373-82.