

Rev. Chil. Pediatr. 67 (1); 13-16, 1996

Hepatitis crónica activa en un caso de hipertiroidismo severo

Verónica Mericq G.¹; Martha Eggers M.¹; Ethel Codner D.¹; Fernando Cassorla G.¹

Chronic hepatitis and hyperthyroidism

An adolescent girl with severe longstanding hyperthyroidism, poor response to propylthiouracil and two previous episodes of jaundice, had clinically active hyperthyroidism during propylthiouracil treatment, together with jaundice and liver enlargement. The etiologic study of her hepatic disease was oriented to several possibilities of hepatic dysfunction including drug toxicity, cardiac failure, hyperthyroidism by its own and autoimmune hepatitis. Control of hyperthyroidism was eventually achieved by stopping propylthiouracil administration and a management schedule that included high calory diet, propranolol and two doses of I₁₃₁. Laboratory workup showed high serum total and direct bilirubin, SGOT, SPT and plasma gammaglobulin levels. Liver biopsy specimens showed mononuclear and polynuclear inflammatory infiltrates, with moderate fibrosis, microvacuolated hepatocytes and hepatocellular necrosis, which were considered to be consistent with chronically active hepatitis, that has been managed with oral prednisone. Liver functional tests became normal two months after suppression of the antithyroid drug and one month after beginning steroidal treatment. Two months later reduction of the inflammatory reaction but persistent hepatic cell necrosis was shown by the second liver biopsy.

(**Key words:** hyperthyroidism, Graves disease, hepatitis, chronic active, toxic, propylthiouracil.)

El hipertiroidismo es poco frecuente en niños, menos de 5% de los casos se registran preferentemente en niñas en edad peripuberal¹. Las manifestaciones clínicas están dadas por exceso de hormonas tiroideas que condicionan un estado hipermetabólico, por lo que un diagnóstico precoz es aconsejable. Este debe plantearse frente a aumento de tamaño del tiroides, taquicardia, pérdida de peso, labilidad emocional, sudoración excesiva y cambios oculares. El diagnóstico se basa en los hechos clínicos, el aumento de las concentraciones circulantes de hormonas tiroideas (T4 y T3) y la supresión de la hormona hipofisaria tiroestimulante (TSH).

La causa más frecuente del hipertiroidismo es la enfermedad de Graves. La tiroiditis linfocitaria crónica (TLD) y el adenoma tóxico lo son menos. La enfermedad de Graves es una

afección de tipo autoinmune con disfunción de los linfocitos T supresores, lo que permitiría la formación de anticuerpos que estimulan el receptor de TSH. Puede asociarse a otras afecciones autoinmunes como la diabetes mellitus, enfermedad de Addison, lupus erimatoso y hepatitis crónica.

Las posibilidades terapéuticas de la enfermedad de Graves son tres: drogas antitiroideas, radioyodo o cirugía^{1, 2}. En nuestro medio el tratamiento habitual ha sido el uso de propiltiouracilo (PTU), fármaco antitiroideo que interfiere con la síntesis hormonal e inhibe la conversión periférica de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3). En los niños, las otras opciones terapéuticas se pueden considerar cuando hay respuesta insatisfactoria o reacciones adversas severas al medicamento antitiroideo.

A continuación se describe el caso de una paciente con hipertiroidismo al que se agregaron manifestaciones de compromiso hepático severo durante el tratamiento con propiltiouracilo.

1. Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Materno-Infantil (IDIMI), Hospital Clínico San Borja-Arriarán.

Caso clínico

Niña de 12 años 11 meses, enviada de Puerto Octay por taquicardia, sudoración, insomnio, labilidad emocional, intolerancia al calor, de un año y medio de evolución, diagnosticado como hipertiroidismo en base a concentración sérica de T4 > 20 µg/dl. Fue tratada con propiltiouracilo (6 mg • kg • día) y propranolol (1 mg • kg • día), con persistencia de sus síntomas. Durante ese tratamiento sufrió dos episodios de ictericia y coluria y entre sus antecedentes destacaban dos episodios que habían sido catalogados como hepatitis a los 5 y 7 años de edad. No se registraban antecedentes de enfermedades tiroideas en su familia. Al ingresar pesaba 30 kg (< percentil 5, NCHS); su talla era 153 cm (T/E p 25; P/T 71%); frecuencia cardíaca 136 latidos por min; presión arterial 130/60 mm de Hg; piel suave, sudorosa; ictericia; exoftalmo intenso; bocio visible a distancia, difuso, de consistencia normal; soplo sistólico II/VI en foco aórtico; hígado 1 cm bajo el reborde costal, 8 cm de proyección; disminución generalizada de las masas musculares y temblor fino distal de ambas extremidades. La concentración de la transaminasa glutámica-oxaloacética en el suero era 727 IU/L, transaminasa glutámica-pirúvica 688 IU/L, bilirubinemia total 7,4 mg/dl, bilirubinemia directa 4,7 mg/dl, fosfatasa alcalinas 449 IU/L, protrombina 53%. Anticuerpos para virus hepatitis A y C negativos, antígeno de superficie de virus hepatitis B negativo; anticuerpos antinucleares, antimicrobianos y antimúsculo liso negativos en dos oportunidades; ceruloplasmina 47,7 mg/dl; alfa 1 antitripsina 292 mg/dl; hipergammaglobulinemia absoluta (3,39 g/dl) y relativa (40,4% de las proteínas totales). La biopsia hepática por punción mostró infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y polimorfonuclear, fibrosis moderada, hepatocitos con aspecto microvacuolado y necrosis hepatocelular, alteraciones compatibles con hepatitis crónica activa (figura 1). Se suspendió el propiltiouracilo, por la posibilidad de un efecto hepatotóxico del fármaco y, ante la sospecha de una etiología autoinmune, se indicó tratamiento con prednisona 2 mg • kg • día. Dos meses después de la suspensión del propiltiouracilo, y uno después del inicio de los corticoides, se normalizaron las pruebas hepáticas, por lo que se disminuyó la dosis de prednisona a 0,5 mg • kg • día. A los 3 meses de iniciado el tratamiento esteroide se realizó una nueva biopsia hepática, que mostró disminución del componente inflamatorio portal y lobulillar, pero persistencia de la disrupción de la placa limitante y áreas de necrosis hepatocelular.

En cuanto al hipertiroidismo, las correspondientes actividades séricas eran: T3 > 600 ng/ml, T4 > 20 µg/dl, TSH < 0,1 uIU/ml; no se detectaron anticuerpos antitiroglobulina, pero los antimicrosomales daban título de 1: 10 000. La ecografía tiroidea confirmó un bocio difuso sin nódulos ni quistes. Dado el potencial riesgo al volver a utilizar drogas antitiroideas, se le dió una dosis de 10 mCi de I131, con lo que disminuyeron parcialmente los síntomas, aumentó kg su peso, desapareció la intolerancia al calor y disminuyó la fatigabilidad, pero el bocio se mantuvo y T4 y T3 en sangre siguieron muy elevados (T4 > 20 mcg/dl, T3 537 ng/ml y TSH < 0,1 uIU/ml). En vista de lo anterior se repitió I131 6 meses después en dosis de 15 mCi, con lo cual se logró controlar el hipertiroidismo e indujo hipotiroidismo. Actualmente la paciente está

asintomática, recibiendo l-tiroxina 100 µg • día y prednisona por su hepatitis crónica.

Comentario

La disfunción hepática asociada a hipertiroidismo puede ser causada por el propio hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca secundaria, drogas antitiroideas (tioureas) o enfermedad hepática de tipo autoinmune. Hasta en 76% de los pacientes con hipertiroidismo se han descrito anomalías bioquímicas hepáticas, principalmente aumento de dos a cinco veces en las transaminasas séricas y otros más leves o moderados de la bilirubinemia conjugada. Son escasas las menciones a daño hepático colestásico severo causado únicamente por el hipotiroidismo^{5, 10}. Generalmente estas anomalías son poco sintomáticas, como en una serie⁴ —en que 33% de los hipertiroideos no complicados tenían hepatomegalia y 11% ictericia—, 67% tenían transaminasas elevadas, 50% aumento moderado de bilirrubina y 50% aumento de fosfatasa alcalinas. Este último hallazgo se atribuye a aumento de actividad osteoblástica más que a enfermedad hepática. En los estudios en que se ha realizado biopsia hepática, los hallazgos histopatológicos no se han correlacionado con el grado de disfunción bioquímica.

La asociación de disfunción hepática con medicamentos antitiroideos es conocida. En

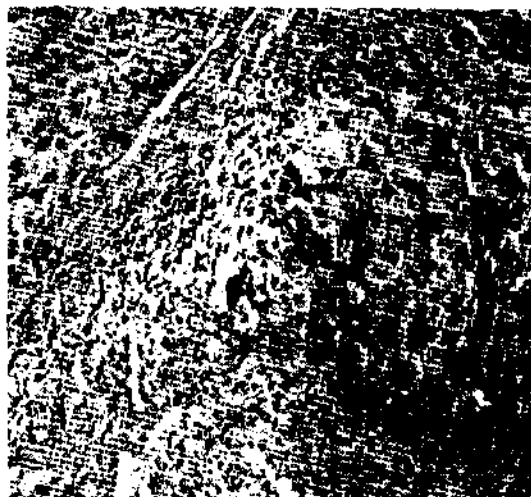


Figura: Tejido hepático con infiltrado inflamatorio, fibrosis moderada y necrosis hepatocelular.

35% de pacientes tratados con tioureas, asintomáticos, se han detectado aumentos leves de transaminasas, que tienden a desaparecer aun sin variar la dosis del medicamento. La hepatitis durante el tratamiento con propiltiouracilo es infrecuente. Su mecanismo puede ser idiosincrásico, relacionado con autoinmunidad mediada por células o tóxico, ya que este compuesto es capaz de producir metabolitos que pueden causar necrosis centrolobulillar. La posibilidad de desarrollar una hepatitis durante la terapia con este medicamento se ha correlacionado con los niveles circulantes de T4 previos al tratamiento, que condicionarían mayor hipoxemia relativa del hepatocito centrolobulillar, más vulnerable al efecto tóxico de la droga⁹. En nuestra paciente se combinaban varios de estos factores, incluyendo altas concentraciones séricas de hormonas tiroideas e intensa desnutrición.

Tanto la enfermedad de Graves como la hepatitis crónica son mediadas por mecanismos autoinmunes. La asociación de ellas fue descrita por Thompson y cols. en 1973⁷ y, en la serie de Fong⁴, dos de 48 pacientes hipertiroides la presentaban. En el caso de la paciente que se comenta, hay elementos que producen confusión en el momento de atribuir una causa precisa al daño hepático. En efecto, la historia destaca un hipertiroidismo de larga evolución no tratado que pudo haber causado daño hepático por sí mismo. Sin embargo también registra dos episodios de hepatitis antes del tratamiento con propiltiouracilo, los que no fueron estudiados en detalle y pudiesen corresponder a hepatitis viral, efecto del hipertiroidismo en el hígado o a las primeras manifestaciones de una hepatitis crónica activa. Además se observó un episodio de hepatitis colestásica severa durante el tratamiento con el fármaco antitiroideo, que remitió en forma parcial al suspender la droga. Los marcadores virales y los de autoinmunidad fueron negativos, pero el patrón electroforético de proteínas y la biopsia fueron concordantes con la posibilidad de hepatitis crónica activa. Sin embargo, es posible que su hepatitis crónica activa pudiese haber sido reagudizada por el propiltiouracilo, dada la rápida remisión de los síntomas al suspenderlo. Sobre el tratamiento con tioureas en niños con enfermedad de Graves, distintas series muestran que sólo 30 a 60% tienen buena respuesta y que 1 a 3% sufren reac-

ciones adversas mayores^{3, 14} que requieren suspenderlas. Esto ha motivado controversias respecto al tratamiento inicial para el hipertiroidismo en edad pediátrica, apreciándose preferencia por el radioyodo en algunos centros de Estados Unidos¹². En nuestra paciente no se logró controlar su hipertiroidismo con propiltiouracilo por lo que se optó por I131, siendo necesario emplear dos dosis antes de controlar el hipertiroidismo, que era nuestro objetivo. El uso de radioyodo en dosis ablativas tiene pocos efectos secundarios y generalmente causa hipotiroidismo, como ocurrió en esta paciente. El seguimiento prolongado de individuos jóvenes tratados con radioyodo no ha mostrado efectos deletéreos^{1, 12}, por lo que debe ser considerado como una opción en el tratamiento del hipertiroidismo.

Resumen

Se describe una adolescente que sufría de hipertiroidismo severo de larga evolución, con pobre respuesta a medicamentos antitiroideos y dos episodios de ictericia previos, que ingresó con un hipertiroidismo clínicamente activo a pesar de estar recibiendo propiltiouracilo, ictericia intensa y hepatomegalia. El estudio y manejo de su hepatitis fue complejo, dado que las posibilidades de disfunción hepática en el contexto de un hipertiroidismo podían obedecer a toxicidad por drogas, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo por sí mismo o hepatitis autoinmune. Se manejó con suspensión del propiltiouracilo, régimen hipercalórico, propranolol y dos dosis de I131, con lo cual se logró controlar el hipertiroidismo. El estudio de laboratorio e histopatológico fue compatible con hepatitis crónica activa que se manejó con corticoides orales, coincidiendo con lo cual la paciente está asintomática, si bien la biopsia hepática muestra aún signos de actividad.

(Palabras clave: hipertiroidismo, enfermedad de Graves, hepatitis crónica activa, tóxica, propiltiouracilo.)

Referencias

1. Levy W, Schumacher P, Gupta M: Treatment of childhood Grave's disease. *Cleveland Clin Medicine* 1988; 55: 373-382.

2. *Orgiazzi J*: Managment of Graves hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1987; 16: 365-385.
3. *Cooper DS*: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 1984; 311: 1353-1361.
4. *Fong TL, Mchutchinson JG, Reynolds TJ*: Hyperthyroidism and hepatic dysfunction. *Clin Gastroenterol* 1992; 14: 240-244.
5. *Arab DM, Malajalian DA, Rittmaster R*: Severe cholestatic jaundice in uncomplicated hyperthyroidism treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1083-1085.
6. *Dooner H, Parada J, Atiaga C, Hoyl C*: The liver in thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 1967; 120: 25-32.
7. *Thompson WG, Hart IR*: Chronic active hepatitis and Grave's disease. *Dis Dis Schi* 1973; 18: 111-118.
8. *Habershon SO*: Exophthalmic goitre, heat disease, jaundice, death. *Lancet* 1974; 1: 510-515.
9. *Liaw YF, Huang MJ, Fan KD, et al.*: Hepatic injury during propilthiouracil therapy in patients with hyperthyroidism. *Ann Int Med* 1993; 118: 424-428.
10. *Yao J, Gross J, Ludwig J, Purnell D*: Cholestatic jaundice in hyperthyroidism. *JAMA* 1989; 86: 619-620.
11. *Hanson J*: Propilthiouracil and hepatitis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 994-996.
12. *Hamburger J*: Managment of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1019-1023.
13. *Collen RJ, Landaw EM, Kaplan SA, Lippe BM*: Remission rates of children and adolescents with thyrotoxicosis treated with antithyroid Drugs. *Pediatrics* 1980; 65: 550-556.
14. *Cassorla FG, Finegold DN, Parks JS, et al.*: Vasculitis, pulmonary cavitation and anemia during antithyroid drug therapy. *Am J Dis Child* 1983; 137: 118-122.

AVISO A LOS AUTORES

Por acuerdo del Comité Editorial, la Revista Chilena de Pediatría devolverá sin tramitar todos los trabajos que no den estricto cumplimiento al *Reglamento de Publicaciones* y a las *Instrucciones de los Autores* que se editan en cada número de la Revista.