

Enfermedad de Basedow Graves en pacientes pediátricos

MARIO ZANOLLI DE S.¹, ANDREA ARAYA DEL P.¹, ANDREINA CATTANI O.²,
PILAR ORELLANA³, ALEJANDRO MARTÍNEZ-AGUAYO²

1. Interno de Medicina. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
2. Unidad de Endocrinología, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
3. Unidad de Medicina Nuclear, Servicio de Radiología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

ABSTRACT

Graves-Basedow disease in pediatric patients

Objective: Determine differences in the epidemiology, clinical features and diagnosis of Graves-Basedow disease (GBD) in prepubertal and pubertal patients. **Method:** Retrospective study analyzing medical records of 38 patients with GBD at Pontificia Universidad Católica de Chile between 1992-2007. Statistical analysis was performed with non parametric test of Mann-Whitney U and proportions difference with Fisher Test (SPSS 10.0 for Windows and Graphpad Prism 4). **Results:** 21 patients were prepubertal and 17 were pubertal, with ages between 3 and 15,9 years. There were more girls than boys in both groups (5:2 and 15:2, respectively; $p = 0.2$). The most common clinical presentations were diffuse goiter, hyperactivity, frequent bowel movements, insomnia and heat intolerance. The prepubertal group had a taller stature (+2.4 SDS) compared with the pubertal group (+0.2 SDS; $p = 0.03$) and the most frequent ocular manifestation was exophthalmus in both groups. **Conclusions:** We did not find any differences in the clinical presentations of Graves-Basedow disease among prepubertal and pubertal patients. Neuropsychiatric symptoms such as hyperactivity and insomnia, together with tall stature are common features in children with GBD.

(**Key words:** Hyperthyroidism, thyroid, Graves-Basedow, autoimmunity, hyperactivity).

Rev Chil Pediatr 2008; 79 (1): 26-35

RESUMEN

Objetivo: Determinar si existen diferencias en las características epidemiológicas y clínicas al momento del diagnóstico de hipertiroidismo por Basedow Graves (BG) en sujetos pre-púberes y púberes. **Pacientes y Método:** Estudio descriptivo y retrospectivo. *Universo:* Pacientes con diagnóstico de BG en control en endocrinología pediátrica en la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre 1991 y abril 2007 ($n = 38$). Se registraron los hallazgos clínicos y de laboratorio. Se evaluó las diferencias entre los grupos con pruebas

Trabajo recibido el 28 de septiembre de 2007, devuelto para corregir el 23 de noviembre, segunda versión el 05 de diciembre de 2007, aceptado para publicación el 22 de diciembre de 2007.

Correspondencia a:
Alejandro Martínez-Aguayo
E-mail: alemarti@med.puc.cl

no paramétricas (Mann-Whitney U), las diferencias de proporciones con la Prueba de Fisher (SPSS 10.0 para Windows y graphpad Prism 4). **Resultados:** El rango de edad fue 3 a 15,9 años. Veintiún sujetos eran pre-púberes y 17 eran púberes; hubo más mujeres que hombres (5: 2 y 15: 2, respectivamente; $p = 0,2$). Los síntomas y signos más frecuentes fueron bocio difuso, hiperactividad, polidefecación, insomnio e irradiación de calor. No hubo diferencias entre los pre-púberes y púberes. El grupo pre-púber tenía talla más alta que su carga genética (+2,4 DS) comparados con los púberes (+0,2 SDS; $p = 0,03$). El compromiso ocular más frecuente fue el exoftalmo. **Conclusión:** No encontramos diferencias en la forma de presentación del BG entre los niños pre-púberes y púberes. Los síntomas neuropsiquiátricos tales como hiperactividad e insomnio, y una talla mayor a la esperada para la diana familiar, fueron hallazgos frecuentes en los niños con BG.

(**Palabras clave:** Hipertiroidismo, Tiroides, Basedow Graves, Autoinmunidad, Hiperactividad).

Rev Chil Pediatr 2008; 79 (1): 26-35

Introducción

El hipertiroidismo es el resultado de un aumento de la actividad de la glándula tiroidea. Las manifestaciones clínicas del exceso de hormonas tiroideas se conocen como tirotoxicosis. La causa más frecuente de hipertiroidismo en niños es de origen autoinmune, y corresponde en un 95% de los casos a la enfermedad de Basedow Graves (BG), caracterizada por bocio, hipertiroidismo y ocasionalmente oftalmopatía. Otras causas de hipertiroidismo incluyen la Hashitoxicosis, la cual corresponde a la fase hipertiroides de la Tiroiditis de Hashimoto, donde existe liberación de hormonas tiroideas por destrucción de la glándula tiroidea; menos frecuente, los nódulos tóxicos, bocio multinodular, tiroiditis aguda y subaguda, nódulos hipofisiarios productores de TSH e ingestión de hormonas tiroideas¹ (figura 1).

La prevalencia de BG se estima en 0,1 a 3 casos por 100 000 sujetos²⁻⁴. La mayoría de los pacientes son diagnosticados durante la pubertad^{2,5}. La enfermedad de BG debe considerarse una patología multisistémica, que compromete no sólo la función tiroidea originando un estado hipertiroides, sino además puede existir compromiso y manifestaciones oculares y dermatológicas^{6,7}.

Los síntomas de hipertiroidismo son inespecíficos y pueden tener un inicio insidioso y de esta forma su índice de sospecha puede ser bajo⁸. Se ha planteado que los individuos pre-púberes tienen una enfermedad más severa que los púberes, caracterizada por una mayor frecuencia de pér-

dida de peso, diarrea, bocio y taquicardia. Sin embargo, son poco los estudios de síntomas y signos en BG que analizan en forma separada los niños pre-púberes y púberes^{1-5,7-9}.

El objetivo de este estudio fue conocer las manifestaciones clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico de BG en sujetos pediátricos y determinar si existen diferencias entre los pre-púberes y púberes.

Pacientes y Métodos

Diseño y Universo

Estudio descriptivo y retrospectivo, cuyo universo fueron todos los pacientes con diagnóstico de BG que se controlan en endocrinología pediátrica en la red de salud de la Pontificia

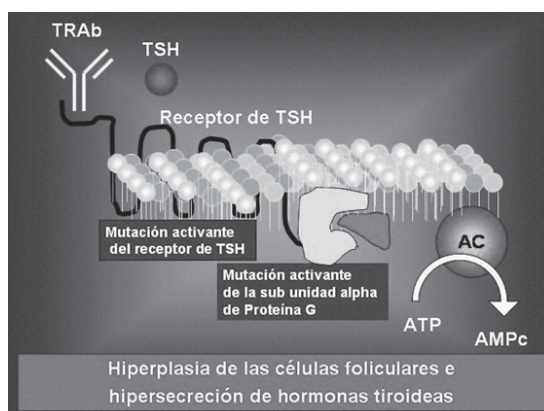


Figura 1. Fisiopatología de las causas que originan aumento de la síntesis de hormonas tiroideas.

Universidad Católica (AC & AM), entre los años 1991 hasta abril 2007. La unidad de observación fue la historia clínica (n = 38). Se excluyeron los casos de BG neonatal.

Antropometría y desarrollo puberal

Todos los pacientes fueron evaluados por endocrinólogo pediátrico (AC ó AM). Se realizó un registro de los síntomas y signos al momento de la primera evaluación. Los pacientes fueron examinados en ropa ligera. Las medidas antropométricas fueron determinadas utilizando un estadiómetro de pared (Seca, Quickmedical, Snoqualme, WA) y una balanza manual graduada cada 10 g. (Seca, Quickmedical, Snoqualme, WA). Se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) con el peso (kg) dividido por la talla al cuadrado (m²). La talla y el IMC fueron transformados a puntaje de desviaciones estándar (SDS) utilizando el programa computacional epinut (www.cdc.gov), en base a las referencias del "National Center for Health Statistics"¹⁰. El desarrollo puberal fue determinado utilizando los estadios de Tanner¹¹.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos; pre-púberes, estadio de desarrollo puberal Tanner I y púberes, estadios de desarrollo puberal entre Tanner II-V.

La historia familiar de autoinmunidad fue investigada; se consideró positiva si familiares de primer y/o segundo grado tenían antecedentes de BG, Tiroiditis de Hashimoto, Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), vitiligo y enfermedad celiaca entre otros.

Además se consignó los antecedentes morbidos y/o síndromes de los pacientes como DM1, Síndrome de Down, Micro deleción 22 q11, o cualquiera reportado como posible asociación.

Síntomas y signos de hipertiroidismo

Se registraron la presencia de los siguientes síntomas y signos: ansiedad, sudoración, insomnio, hiperactividad, intolerancia al calor, palpitaciones, fatiga, disnea, dificultad para subir de peso o pérdida de peso, prurito, polidefecación, polidipsia, polifagia, oligomenorrea, frecuencia cardíaca, dermatografismo, temblor, irradiación de calor, alteraciones de fanéreos (caída de cabello o crecimiento acelerado de uñas), soplo y/o frémito tiroideo y debilidad muscular.

El tamaño del bocio se registró en base a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS - www.who.int/en), se consideró grado OMS 0, sin bocio; grado 1, lóbulos más grandes que los pulgares o visibles con el cuello extendido; grado 2, visible con cuello en posición normal; y grado 3, bocio visible a 10 metros.

Todos los pacientes fueron evaluados por oftalmólogo, constatándose la presencia de exoftalmos, prurito ocular, dolor ocular, retracción palpebral, edema periorbitario, disfunción muscular, queratitis, visión borrosa y neuropatía óptica. La clasificación de la oftalmopatía se basó en la evaluación de signos y síntomas de severidad definidos en la tabla modificada de Krassas¹², y de actividad de la oftalmopatía, por la escala modificada propuesta por un comité compuesto por cuatro sociedades de Tiroides¹³, además de la descripción de signo de Graefe y Moebius⁶.

Hormonas tiroideas

La hormona tiroestimulante (TSH) se determinó utilizando un inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics E 170, ROCHE) con un coeficiente de variación (CV) intraensayo de 7,2% para concentración de 0,035 µUI/ml, 3,2% para concentración de 0,151 µUI/ml y 3,3% para concentración de 3,66 µUI/ml. La hormona tiroxina (T4) fue determinada utilizando un inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics E 170, ROCHE) con un CV intraensayo de 3,7% para niveles de 5,09 ug/dl y de 4,2% para niveles de 18,0 ug/dl. La hormona T4 Libre (T4-L) fue determinada utilizando un inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics E 170, ROCHE) con un CV intraensayo de 2,7% para concentración de 1,16 ng/dl y de 3,6% para concentración de 2,0 ng/dl. La hormona Triyodotironina (T3) fue determinada utilizando un inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics E 170, ROCHE); con un CV intraensayo de 4,5% para concentración de 80 ng/dl, 3,4% para concentración de 149 ng/dl y de 3,7% para concentración de 46 ng/dl.

Anticuerpos anti-TRAb, anti-TPO y anti-Tg

Antes del 2003 se midió TRAb en forma cualitativa considerándose positiva una dilución > 1/1 600, posteriormente, el laboratorio de la Pontificia Universidad Católica de Chile desarrolló la determinación cuantitativa de los anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb), mediante técnica de "radio-receptor assay", utilizando un Kit Dynotest Trak human (BRAHMS Diagnóstica). Se consideró positivo > 1,5 UI/L; indeterminado entre 1 a 1,5 UI/L y negativo < 1 a UI/L. El CV es 12,7% para concentración de 1,6 UI/L y < 6% para concentraciones entre 6,5 y 20 UI/L.

Los anticuerpos anti-Peroxidasa Tiroidea (anti-TPO), anticuerpos anti-Tiroglobulina (anti-Tg), fueron determinados utilizando un ensayo inmunoenzimático de micropartículas (AXSYM-ABBOT). Los CV intraensayo fueron 8,1% para 78,0 UI/ml y de 7,0% para 391,1 UI/ml.

Medicina nuclear

La mayoría de los pacientes fueron evaluados con captación de I^{131} (n = 24). Esto se realizó en la Unidad de Medicina Nuclear del Servicio de Radiología de la Pontificia Universidad Católica. Se utilizó el protocolo del laboratorio de Medicina Nuclear, con dosis pediátricas descritas por Piepz¹⁴. Se consideró positivo un valor sobre 35% a las 24 h.

Diagnóstico de enfermedad de Basedow Graves

El diagnóstico de BG se fundamentó en la presencia de un estado hipertiroideo persistente por más de 6-8 semanas con TSH suprimida, asociado a captación I^{131} a las 24 horas mayor a 35% y/o anticuerpos anti TRAb positivos.

Tratamiento inicial y uso de I^{131}

Se registró el tipo de tratamiento utilizado para el hipertiroidismo; tales como, drogas antitiroideas (Metimazol o Propiltiouracilo), I^{131} y betabloqueadores (propranolol o atenolol).

Se utilizó la clasificación propuesta por Cooper et al¹⁵ para definir reacción adversa a medicamentos (RAM). Se consideró RAM menores a: prurito generalizado, artralgia y síntomas gastrointestinales, mientras que RAM mayores incluyó agranulocitosis, hepatotoxicidad y vasculitis.

Análisis Estadístico

Se utilizó los programas SPSS 10.0 para Windows y graphpad Prism 4; como base de datos, análisis estadístico y confección de las figuras. Los resultados se presentan en mediana (rango). Se evaluó las diferencias entre los grupos con pruebas no paramétricas (Mann-Whitney U), las diferencias de proporciones con la Prueba de Fisher. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados**Características clínicas de la población estudiada (Tabla 1)**

Fueron evaluados treinta y ocho pacientes (30 mujeres). De éstos, 21 sujetos eran prepúberales (relación mujer/hombre = 5: 2) con mediana de edad de 6,7 años (3-13 años) y 17 eran puberales (relación mujer/hombre = 15: 2; $p = 0,195$) con mediana de edad de 12,7 años (6,5-15,9 años). Al momento del diagnóstico, un 10,5% tenían edad ≤ 5 años; 44,7% edad > 5 y ≤ 10 años y 44,7% edad > 10.

Se registraron las siguientes condiciones asociadas: Presencia de vitíligo (2/38), Síndrome de Down (2/38), DM1 (2/38), micro deleción 22 q 11 (1/38). El antecedente de patología autoinmune en familiar de primer o segundo grado se observó en 10/38 pacientes: DM1 (3/38), Tiroiditis de Hashimoto (4/38), Basedow Graves (2/38) y vitíligo (1/38).

Tabla 1. Características generales de los pacientes al momento del diagnóstico

	Prepuberal (n = 21)	Puberal (n = 17)	p
Edad (años)	6,6 (3 a 13)	12,7 (7,3 a 15,9)	< 0,001
Sexo (F/M)	16 / 6	13 / 2	0,270
Talla (SDS)	0,7 (-2,1 a 4,6)	0,4 (-1,3 a 1,4)	0,290
Δ (SDS) talla sujeto-diana	2,4 (-2,0 a 3,8)	0,2 (-1,3 a 2,0)	0,03
IMC (SDS)	0,17 (-2,5 a 2,2)	0,1 (-3,6 a 1,5)	0,470

Los resultados están expresados en mediana (rango). F: femenino; IMC: índice de masa corporal; M: masculino; SDS: puntaje de desviaciones estándar

Hallazgos clínicos al momento del diagnóstico

Considerando los 38 pacientes, los síntomas más frecuentes fueron: polidefecación (62,2%); hiperactividad (56,8%) e insomnio (51,4%). Los signos más frecuentes fueron: irradiación de calor (35,1%), temblor (27%) y dermatografismo (27%); se describió la presencia de soplo tiroideo en un 18,9%. No observamos diferencias en los hallazgos clínicos al momento del diagnóstico

entre los sujetos pre-púberes y púberes (tabla 2).

La presencia de compromiso ocular se describió en un 48,6% de los pacientes; no hubo casos de neuropatía óptica (tabla 3).

No se observó diferencias en la frecuencia cardiaca entre los niños pre-púberes (105/min; rango, 90 a 140) y púberes (101/min; rango, 60 a 158; $p = 0,295$).

La presencia de bocio se identificó en todos los pacientes; considerando la clasificación de

Tabla 2. Síntomas y signos de Basedow Graves al momento del diagnóstico

Síntomas y signos	Prepuberal (n = 21)		Puberal (n = 17)		Total (n = 38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>Síntomas</i>						
Ansiedad	3	(13,6)	1	(6,7)	4	(10,8)
Sudoración	8	(36,4)	3	(20,0)	11	(29,7)
Insomnio	11	(50,0)	8	(53,3)	19	(51,4)
Hiperactividad	15	(68,2)	6	(40,0)	21	(56,8)
Intolerancia al calor	8	(36,4)	5	(33,3)	13	(35,1)
Palpitaciones	8	(36,4)	6	(40,0)	14	(37,7)
Fatiga	1	(4,5)	2	(13,3)	3	(8,1)
Disnea	1	(4,5)	2	(13,3)	3	(8,1)
Problemas del Peso*	5	(22,7)	5	(33,3)	10	(27,0)
Prurito	1	(4,5)	-	-	1	(2,7)
Polidefecación	12	(54,5)	11	(73,3)	23	(62,2)
Polidipsia o Polifagia	2	(9,1)	-	-	2	(5,4)
Oligomenorrea	-	-	-	-	-	-
<i>Signos</i>						
Dermatografismo	5	(22,7)	5	(33,3)	10	(27,0)
Temblor	6	(27,3)	4	(26,7)	10	(27,0)
Irradia Calor	9	(40,9)	4	(26,7)	13	(35,1)
Alteraciones de fanéreos	5	(22,7)	2	(13,3)	7	(18,9)
Soplo tiroideo	3	(13,6)	2	(13,3)	7	(18,9)
Debilidad	2	(9,1)	-	-	2	(5,4)

*dificultad para subir de peso o pérdida de peso.

Tabla 3. Hallazgos oftalmológicos al momento del diagnóstico

Hallazgos Oftalmológicos	Prepuberal (n = 21)		Puberal (n = 17)		Total (n = 38)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prurito Ocular	1	(4,5)	-	-	1	(2,7)
Dolor Ocular	2	(9,1)	-	-	2	(5,4)
Retracción Palpebral	2	(9,1)	2	(13,3)	4	(10,8)
Edema Periorbitario	1	(4,5)	1	(6,7)	2	(5,4)
Exoftalmo	10	(45,5)	8	(53,3)	18	(48,6)
Disfunción Muscular	-	-	1	(6,7)	1	(2,7)
Graefe	1	(4,5)	3	(20,0)	4	(10,8)
Moebius	2	(9,1)	2	(13,3)	4	(10,8)
Queratitis	2	(9,1)	1	(6,7)	3	(8,1)
Visión Borrosa	-	-	2	(13,3)	2	(5,4)
Neuropatía Óptica	-	-	-	-	-	-

la OMS, la mediana fue grado 2 de OMS (Rango, 1-3) en ambos grupos de niños; y no se observó diferencias en la distribución de sus proporciones (χ^2 de Pearson; $p = 0,64$).

En la figura 2, se muestra signos de hipertiroidismo asociados a enfermedad de BG.

Hormonas tiroideas

Todos los pacientes fueron evaluados con TSH; de ellos 33 con T3 Total y 23 con T4-L.

Las medianas y rangos de las hormonas tiroideas fueron las siguientes, TSH 0,05 mUI/ml (0,01 a 0,18 mUI/ml); T4-L 2,9 ng/dl (0,7 a 7,5 ng/dl), T4 total 21,5 mg/dl (10,0 a 30,7 mg/dl) y T3 423 ng/dl (148 a 651 ng/dl). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los individuos pre-púberes y púberes (figura 3).

Anticuerpos anti-TRAb, anti-TPO y anti-Tg
Fueron evaluados con TRAb 22/38 sujetos,

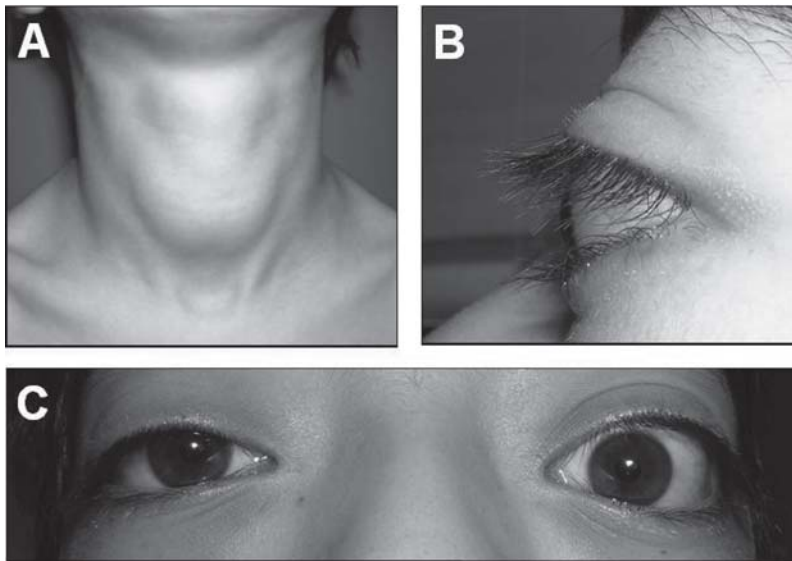


Figura 2. Signos de hipertiroidismo asociados a enfermedad de basedow graves. Bocio grado III OMS (A). Edema palpebral y quemosis (B). Retracción palpebral (C).

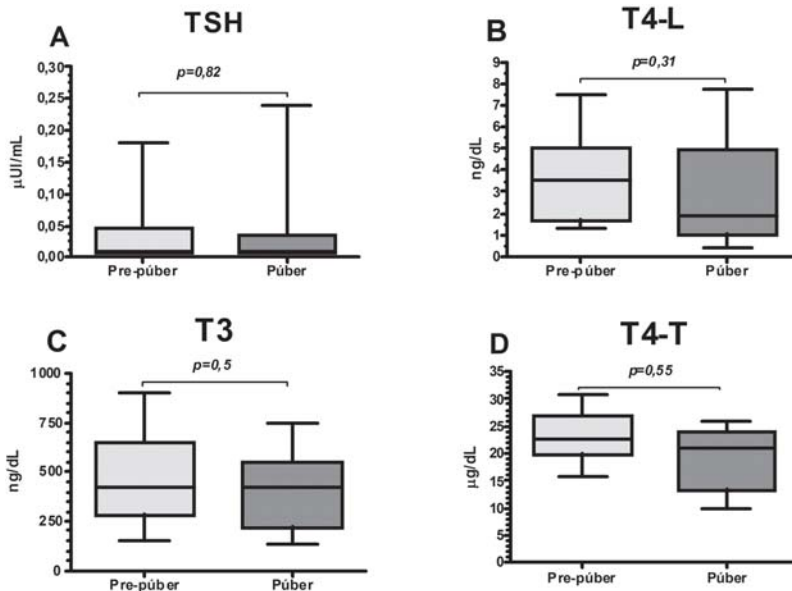


Figura 3. Hormonas tiroideas en grupo pre-púber y púber. Gráfico de “box & whiskers”. La línea horizontal indica la mediana, el límite inferior del rectángulo el percentil 25 y el límite superior el percentil 75; las líneas verticales muestran los rangos mínimo y máximo; para tsh (A); t4-l (B); t3 (C) y t4-t (D). Los valores de p fueron obtenidos utilizando la prueba de u mann-whitney. Tsh, hormona tiroestimulante; t4-l, hormona tiroxina libre; t3, hormona triyodotironina y t4-t, hormona tiroxina total.

todos con resultados considerados como positivos; de ellos 5/38 en forma cualitativa (con dilución > 1/1 600) y en forma cuantitativa ("radio-receptor assay") 17/38, con una mediana de 10,1 UI/L (2,0 a 44,0 UI/L). Catorce sujetos sin determinación de TRAb, tenían captación de I¹³¹ aumentada; sólo dos pacientes no tenían TRAb, como tampoco captación de I¹³¹, pero clínicamente fueron considerados como BG y no como Hashitoxicosis por la presencia de exoftalmos y persistir hipertiroideos por más de ocho semanas.

En los pacientes en quienes se solicitó TRAb, los anticuerpos anti-TPO y anti-Tg fueron registrados en 18/38 y 17/38; con una mediana de 912 UI/L (150 a 5 900 UI/L) y 211 UI/L (14 a 8 850 UI/L) respectivamente.

Medicina nuclear

Fueron evaluados 24 pacientes con captación de I¹³¹. A las 24 horas la captación de I¹³¹ tuvo una mediana de 65% (38 a 92%) en los individuos pre-púberes y 63,5 (18 a 95%) en púberes ($p = 0,79$). Dos pacientes tenían una captación de 18 y 32%, con TRAb 16 y > 20 UI/L; por ese motivo igual fueron considerados como BG en el contexto de su hipertiroidismo. Los datos de la captación a las 2 horas no fueron reportados porque fueron menores que los obtenidos a las 24 horas.

Tratamiento inicial y efectos adversos

El uso de betabloqueadores se registró en el 60,5% de los pacientes (11/21 pre-púberes y 12/17 púberes; $p = 0,25$). Usaron propranolol 17/23 sujetos y atenolol 6/23 sujetos.

Como primera opción terapéutica se utilizaron las drogas antitiroideas en 36/38 pacientes. La más utilizada fue PTU en dosis de 9,1 mg/kg/día (3,0 a 11,3 mg/kg/día). Sin embargo, MMI ha sido la droga más usada desde el año 2006 ($p = 0,002$); con una dosis de 0,4 mg/kg/día (0,2 a 0,7 mg/kg/día).

Presentaron RAM 4/36 pacientes; 3 RAM mayores (asociadas a PTU) y 1 RAM menor (asociada a MMI). La más frecuente fue la hepatitis ($n = 2$), luego vasculitis ($n = 1$) y poliartralgia ($n = 1$).

El uso de I¹³¹ fue la primera opción terapéu-

tica en un solo paciente. Se decidió esta opción, con el objetivo de asegurar adherencia por razones sociales. Un paciente de reciente debut fue tratado sólo con betabloqueador por tratarse de un hipertiroidismo subclínico.

Discusión

En este trabajo describimos las características clínicas y de laboratorio, así como el tratamiento inicial de pacientes pediátricos con hipertiroidismo por enfermedad de BG.

La enfermedad de BG es una patología autoinmune con una susceptibilidad genética asociada a los antígenos de histocompatibilidad humano (HLA) haplotipos A1, B8 y DR3. Los anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (TRAb) pueden estimular al receptor de TSH para producir y liberar T4, además de originar hiperplasia folicular que produce bocio en presencia de una TSH suprimida; y muchas veces sobre la glándula se puede palpar frémito y auscultar soplo por el aumento del flujo vascular¹⁶.

Es probable que la Tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de BG sean espectros diferentes de una misma enfermedad autoinmune, donde el comportamiento de la glándula varíe dependiendo del tipo de anticuerpo que predomine. TRAb, anticuerpos característicos del BG, pueden identificarse en algunos pacientes con Tiroiditis de Hashimoto, y por otro lado anti-TPO pueden estar positivos en más del 80% de los pacientes con BG¹⁷. En nuestro estudio, todos los pacientes con TRAb positivos tenían niveles elevados de anti TPO.

La enfermedad de BG ocurre en el 0,02% de los niños y con mayor frecuencia se observa en los adolescentes. Tiene un peak de incidencia entre los 11 y 15 años de edad.

Es más frecuente en mujeres en una relación de 3,5-6,1 mujeres por cada hombre^{4,8,18}, en nuestro trabajo fueron de sexo femenino un 78,9% de los pacientes, con una relación de 5: 2 en pre-púberes y 15: 2 en pacientes púberes. Wilkins reportó en 1965 una distribución por edad en la cual menos del 5% de los pacientes con BG eran menores de 5 años y un 15% entre los 6 y 10 años de edad¹⁹. Nosotros

observamos un mayor porcentaje de niños menores de 10 años (55,3%).

En el estudio de Lazar y col, sólo siete pacientes (un 17,5% de su muestra) eran pre-puberales. Este autor observó diferencias al diagnóstico, concordante con los hallazgos de Shulman⁹, que reportó 32 pacientes prepúberales (48%). Nosotros evaluamos un número importante de sujetos prepúberes y no encontramos diferencias significativas en la presentación clínica al ser comparados con el grupo puberal.

La asociación familiar para enfermedad autoinmune tiroidea se ha descrito hasta en un 60% de los niños con BG¹⁸. En nuestra muestra encontramos que tenía antecedente de patología autoinmune tiroidea (Tiroiditis de Hashimoto o BG) un 10,5% de los familiares de primer y segundo grado. Sí consideramos otras patologías autoinmunes, tales como DM 1 y vitiligo, esta asociación aumenta a un 26,3%.

Al momento del diagnóstico predominaron los síntomas neuropsiquiátricos (hiperactividad, insomnio). Es posible que esto se explique por ser síntomas más evidentes para los padres en comparación con otros, como palpitaciones, intolerancia al calor, cambios sutiles de peso, disnea o fatiga.

En este estudio lamentablemente no se dispuso de edad ósea. Los pacientes pre-puberales tenían mayor estatura a la esperada por carga genética, lo que no necesariamente se reflejará en ganancia de talla final, dado que el hipertiroidismo junto con aumentar la velocidad de crecimiento, produce un avance de la edad ósea, y por ende eventual compromiso de su talla final.

La severidad del compromiso ocular parece ser menor en los niños que en los adultos, Young et al²⁰ evaluaron 33 niños y no encontraron lesión muscular, corneal como tampoco describió pérdida de la agudeza visual. En nuestro estudio, y al igual que lo descrito en la literatura^{21,22} el compromiso oftalmológico fue principalmente de tejidos blandos tales como edema y eritema palpebral, inyección conjuntival, quemosis y proptosis, en cambio es poco frecuente la alteración de la motilidad de los músculos de la órbita y la disfunción del nervio óptico.

Los pacientes pediátricos con BG sin tratamiento, pueden tener mayor riesgo de alteraciones del rendimiento escolar y complicaciones a largo plazo como compromiso ocular¹² o alteración en el crecimiento^{23,1,24}. Las alternativas terapéuticas son las drogas antitiroideas (PTU ó MMI), terapia con radio yodo (I^{131}) y tiroidectomía, siendo el objetivo de la terapia alcanzar idealmente un estado eutiroideo, donde los beneficios del procedimiento superen los riesgos. En el caso de la población pediátrica, en el tratamiento con DAT se reportan más efectos adversos que en adultos (20-30% vs 10%)^{25,26}. En nuestro trabajo, hubo RAM en un 10,8%. Los sujetos con hepatitis y vasculitis estaban utilizando PTU, y la paciente que presentó artralgias usaba MMI. Si bien los efectos adversos suelen observarse principalmente en las primeras ocho semanas de iniciado el tratamiento, estos también puede ocurrir después de varios años del uso de DAT. Los padres y sus pediatras deben estar atentos a las RAM por DAT como hepatitis, que debe ser sospechada en caso de ictericia, coluria, acolia y aumento de las aminotransferasas en tres veces su valor normal; granulocitopenia ($< 1\ 500/mm^3$) que puede ser severa ($< 250/mm^3$) asociado o no con fiebre, amigdalitis, úlceras en la mucosa oral u otros signos de infección; periarteritis nodosa y otras formas de vasculitis, síndrome nefrótico, hipotrombinemia y anemia aplásica²³.

Es importante recordar que las DAT no modifican el curso de la enfermedad autoinmune por eso no nos debe sorprender la baja tasa de remisión, en general menor al 30% después de un año de tratamiento^{1,27} y un 40% a 13,8 años de seguimiento⁵. Por este motivo no es infrecuente que en BG se requiera un tratamiento definitivo con I^{131} o la tiroidectomía^{28,29}.

Las diferentes opciones deben ser evaluadas con las posibilidades técnicas de cada centro, considerando el costo y beneficio a corto y largo plazo. En niños menores de 10 años y especialmente en los menores de 5 años, se sugiere considerar como primera opción el uso de DAT³⁰. Si se observan reacciones adversas se debe plantear el tratamiento definitivo con cirugía o el uso de I^{131} . Aunque sigue siendo materia de debate^{28,29}, en los pacientes mayores de 10 años y especialmente en adolescen-

tes, se ha sugerido considerar la opción del I^{131} . Sin embargo, en la mayoría de los centros, la primera opción sigue siendo el uso DAT. Si se utiliza I^{131} el objetivo debe ser la ablación de la glándula tiroidea, para lograr esto se ha sugerido dosis de I^{131} entre 250-300 μ Ci/gramo de tejido tiroideo.

La tiroidectomía total es un tratamiento definitivo en la enfermedad de BG, con un bajo porcentaje de recurrencia, las complicaciones a largo plazo incluyen la parálisis del nervio recurrente laríngeo en alrededor de un 2%; hipoparatiroidismo en el 1% de los pacientes. La cirugía debe ser considerada en aquellos sujetos con bocios gigantes²⁹, y debe ser realizada sólo por cirujanos de mucha experiencia^{29,31}.

Se ha observado que los pacientes con BG pueden tener mayor riesgo de presentar nódulos y cáncer tiroideo. Después de 10 a 20 años de seguimiento, los pacientes con BG que usaron DAT tuvieron cinco veces más riesgo de desarrollar cáncer tiroideo que los pacientes tratados con I^{131} , y ocho veces más riesgo que los pacientes tratados con cirugía³².

Todos los niños con hipertiroidismo deben ser referidos a un endocrinólogo pediátrico para establecer el diagnóstico etiológico (en su mayoría enfermedad de BG), y orientar a los padres y su pediatra en relación a los tipos de tratamientos y riesgos asociados.

En conclusión, en nuestra población el hipertiroidismo por BG se caracterizó por tener un porcentaje mayor de niños pre-púberes y menores de 10 años de edad que lo reportado en la literatura. No encontramos diferencias significativas en las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico entre pacientes pre-puberales y puberales. Los síntomas y signos más frecuentemente observados pueden simular patología neuro-psiquiátrica. Por este motivo, los médicos-pediatras, neurólogos y psiquiatras deben considerar al BG dentro del diagnóstico diferencial en un niño hiperactivo o con trastornos del sueño, buscando en forma dirigida signos clínicos de hipertiroidismo. Nos parece importante recordar que aquellos sujetos con diagnóstico de BG y en tratamiento con DAT, se debe estar atentos a los síntomas y signos de RAM, que pueden ser de alta morbimortalidad.

Referencias

- 1.- Zimmerman D, Lteif AN: Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998; 27: 109-26.
- 2.- Lazar L, Kalter-Leibovici O, Pertzlan A, Wintrob N, Josefsberg Z, Phillip M. Thyrotoxicosis in Prepubertal Children Compared with Pubertal and Postpubertal Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3678-82.
- 3.- Vaidya VA, Bongiovanni AM, Parks JS, et al: Twenty-two years experience in the medical management of juvenile thyrotoxicosis. *Pediatrics* 1974; 54: 565-70.
- 4.- Lavard L, Ranlov I, Perrild H, Andersen O, et al: Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark. 1982-1988. *Eur J Endocrinol*. 1994; 130: 565-8.
- 5.- Barrio R, López-Capapé M, Martínez-Badás I, Carrillo A, Moreno J, Alonso M: Graves` disease in children and adolescents: response to long-term treatment. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1583-9.
- 6.- Weetman A: Graves`s Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-48.
- 7.- Kraiem Z, Newfield R: *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 229-43.
- 8.- Segni M, Leonardi W, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM: Special features of Graves` disease in early childhood. *Thyroid* 1999; 9: 871-7.
- 9.- Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW: Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and response to medical therapy. *Thyroid* 1997; 7: 755-60.
- 10.- Kuczarski RJ, Ogden, CL, Grummer-Strawn, LM, et al: CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics; 2000; no. 314. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics.
- 11.- Tanner JM: Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev* 1981; 39: 43-55.
- 12.- Krassas G, Gogakos A: Thyroid-associated Ophthalmopathy in Juvenile Graves` Disease-Clinical, Endocrine and Therapeutic Aspects. *J Ped Endoc Met* 2006; 19: 1193-206.
- 13.- Pinchera A, Wiersinga W, Glinoe D, et al: Classification of eye changes of Graves` disease. *Thyroid* 1992; 2: 235-6.
- 14.- Piepz A, Hahn F., Roca I et al: A radiopharmaceuticals schedule form imaging in peadiatrics. *Eur J Nucl Med*. 1990; 17: 127-9.
- 15.- Cooper DS: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352: 905-17.
- 16.- Kokotos F: Hyperthyroidism. *Pediatr Rev* 2006; 27: 155-7.
- 17.- Johnstone HC, Dharmaraj P, Cheetham TD: The evaluation and management of thyrotoxicosis. *Current Paediatrics* 2004; 14: 430-7.
- 18.- Birrell G, Cheetham T: Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? *Arch Dis Child* 2004; 89: 745-50.

- 19.- *Wilkins L*: The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Children and Adolescence. Hypothyroidism. Springfield, Thomas, 1965; 141-50.
- 20.- *Young LA*: Dysthyroid ophthalmopathy in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979; 16: 105-7.
- 21.- *Uretsky SH, Kennerdell JS, Gutai JP*: Graves' ophthalmopathy in childhood and adolescence. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1963-4.
- 22.- *Chan W, Wong GW, Fan DS, Cheng AC, Lam DS, Ng JS*: Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 740-2.
- 23.- *Rivkees S*: The Management of Hyperthyroidism in Children with Emphasis on the Use of Radioactive Iodine. *Ped Endocrinol Rev* 2003; 1: 212-222.
- 24.- *Fisher DA*: Graves' disease in children. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994; 5: 71-4.
- 25.- *Zimmerman, Hamburger J*: Management of Hyperthyroidism in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1019-24.
- 26.- *Cooper DS*: Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 225-43.
- 27.- *Glaser N, Styne D*: Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1719-1726.
- 28.- *Lee JA, Grumbach MM, Clark OH*: The optimal treatment for pediatric Graves' disease is surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 801-3.
- 29.- *Rivkees SA, Dinauer C*: An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 797-800.
- 30.- *Krassas GE, Rivkess SA, Kiess W (eds)*: Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence. *Pediatr Adolesc Med. Basel, Karger* 2007; 11: 169-91.
- 31.- *Ward L, Huot C, Lambert R, Deal C, Collu R, Van Vliet G*: Outcome of pediatric Graves' disease after treatment with antithyroid medication and radioiodine. *Clin Invest Med* 1999; 22: 132-9.
- 32.- *Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV*: Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 976-98.