

Romolo Sandrini
Suzana Nesi França
Luiz de Lacerda
Hans Graf

UEP - Unidade de Endocrinologia
Pediátrica do Hospital de Clínicas da
Universidade Federal do Paraná
(RS,SNF,LL) e SEMPR -
Serviço de Endocrinologia e
Metabologia do Hospital de Clínicas
da Universidade Federal do Paraná
(HG), Curitiba, Paraná.

Recebido em 15/12/00
Aceito em 10/01/01

RESUMO

A Doença de Graves (DG) é responsável por mais de 90% dos casos de hipertireoidismo em crianças. Na DG, o hipertireoidismo é causado por anticorpos estimuladores dirigidos contra o receptor do TSH, conhecidos como TRAb (TRAb, *Thyrotropin Receptor Antibody*), que mimetizam os efeitos do TSH. O hipertireoidismo pode, ainda, ser devido a mutações nos genes do receptor do TSH ou da sub-unidade α da proteína G e secreção inadequada de TSH, ao passo que tireotoxicose pode ser causada por tireoidite de Hashimoto ou tireoidite sub-aguda. O tratamento inicial da DG é feito com drogas antitireoidianas (DAT) e o tratamento definitivo com DAT, tireoidectomia ou ^{131}I . Nenhum oferece segurança, efetividade e eutireoidismo permanente. β -bloqueadores podem ser usados para diminuir os sinais adrenérgicos. As DAT inibem a síntese de T_3 e T_4 e agem sobre o sistema imune; o propiltiouracil (PTU) diminui a conversão periférica de T_4 a T_3 . Recomenda-se PTU, 5-10mg/kg/dia, em três tomadas; ou metimazol, 0,5-1mg/kg/dia, em tomada única. L-tiroxina (100 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$) deve ser adicionada quando se obtém o eutireoidismo. A taxa de remissão é muito baixa. Efeitos adversos leves (*rash* cutâneo, náusea, cefaléia, artralgias) são mais freqüentes, enquanto os mais graves (hepatite, vasculite, purpura *fulminans* e agranulocitose) raros. A recidiva pode ser tratada com novo ciclo de DAT, tireoidectomia ou ^{131}I . A taxa de mortalidade com a cirurgia é baixa (0,08%) e o índice de cura é de 80%. O ^{131}I é seguro e econômico. Ultimamente tem sido utilizado com maior freqüência como primeira opção de terapia definitiva em vários países. Doses elevadas são utilizadas para se obter ablação total da glândula. Repete-se o ^{131}I se necessário. O hipotireoidismo (pós-cirurgia ou ^{131}I) deve ser adequadamente tratado com L-tiroxina. A cirurgia e o ^{131}I são indicados nos hipertireoidismos por mutações nos genes do receptor do TSH ou da sub-unidade α da proteína G. A cirurgia é a melhor opção nos tumores produtores de TSH. Na síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano, T_3 ou ácido tri-iodotiroacético (TRIAC) têm sido empregados. Causas de tireotoxicose por ruptura folicular são manejadas apenas com β -bloqueadores. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:32-36)

Unitermos: Doença de Graves; TRAb; Sub-unidade α ; Proteína G; Anti-tireoidianos; ^{131}I -Iodo

ABSTRACT

Graves' disease (GD) is responsible for more than 90% of all cases of hyperthyroidism in children. Hyperthyroidism in GD is due to stimulating antibodies directed to TSH receptors, known as TRAb (Thyrotropin Receptor Antibody), that mimic the effects of TSH. Infrequent causes of hyperthyroidism include activating mutations of genes related to TSH receptors and G protein α subunit and inadequate secretion of TSH seen in pituitary TSH secreting tumors and thyroid hormone resistance syndrome (THRS) while thyrotoxicosis is seen in Hashimoto's and subacute thyroiditis. Initial treatment of GD is done with antithyroid drugs (ATD) while definitive treatment is accomplished with either ATD, radioactive iodine (^{131}I) or

subtotal thyroidectomy. None of these alternatives is totally safe, effective and able to afford a permanent euthyroid state. β -blockers can be used in all forms of hyperthyroidism to attenuate sympathetic signs. ATD inhibit T_3 and T_4 synthesis and show immunosuppressive effect. Propylthiouracil (PTU) reduces the T_4 to T_3 conversion. PTU, 5-10mg/kg/d, or methimazole, 0.5-1.0mg/kg, once a day, are commonly used. *l*-thyroxine, 100 μ g/m²/day should be added once the child is euthyroid. Remission rate is low. Mild adverse effects (rash, nausea, headache, and arthralgia) are not infrequent, whereas severe side effects (hepatitis, vasculitis, purpura *fulminans* and agranulocytosis) are fortunately rare. Recurrences can be treated with a new cycle of ATD, ¹³¹I or thyroidectomy. Mortality rate in thyroidectomy is low (0.08%) and the cure rate is around 80%. ¹³¹I is safe and cheap. Its use as first choice therapy is increasing in different countries. High enough doses of ¹³¹I that lead to a complete ablation of the gland are advocated. Hypothyroidism should be adequately treated with *l*-thyroxine. Surgery and ¹³¹I are indicated to patients with TSH receptor and G protein α subunit gene mutations. Surgery also is the best treatment for pituitary TSH secreting tumors. In patients with THRS, T_3 or triiodothyroacetic acid (TRIAc) have been used. Thyrotoxicosis due to follicular disruption is managed with β -blockers. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/1:32-36)

Keywords: Graves disease; TRAb; α subunit; G protein; Anti-thyroid drugs; ¹³¹I-iodine

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE O HIPERTIREOIDISMO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

A DOENÇA DE GRAVES (DG) é a causa mais comum de hipertireoidismo em crianças. A prevalência da DG, responsável por mais de 90% dos casos de hipertireoidismo, é de aproximadamente 0,02% (1:5.000) em crianças. A DG é pouco freqüente antes dos 5 anos, aumenta na puberdade e tem um pico máximo entre 11 e 15 anos, sendo sua incidência na infância menor que nos adultos (1,2). As meninas são aproximadamente 5 vezes mais afetadas do que os meninos (3). A DG é uma doença autoimune, na qual o hipertireoidismo é causado pela produção de anticorpos estimuladores dirigidos contra o receptor do TSH, conhecidos como TRAb (TRAb, *Thyrotropin Receptor Antibody*), que mimetizam os efeitos do TSH nas células foliculares da tireóide, estimulando a hiperprodução de T_4 e T_3 , bem como a hiperplasia da glândula (4). O hipertireoidismo por DG na infância geralmente se desenvolve de forma insidiosa, não sendo

facilmente diagnosticado nas fases iniciais da doença. Em geral, em pré-púberes a duração dos sintomas é mais longa do que em pacientes adolescentes. Isto provavelmente se deve à dificuldade do diagnóstico e à raridade da doença nas crianças menores (4). Praticamente 100% dos pacientes apresentam bócio difuso e sua ausência deixa dúvidas sobre o diagnóstico (5). As alterações de comportamento são mais freqüentes na criança do que no adulto e incluem irritabilidade, nervosismo, alteração de conduta, intranqüilidade e diminuição do rendimento escolar (4,5). Aumento da idade estatural e da maturação esquelética são observados em mais da metade dos pacientes sem repercussão na estatura final (6). Alterações oculares estão presentes na maioria dos casos, porém com menor gravidade que nos adultos (7). O diagnóstico da DG, na maioria dos casos, se baseia nos achados de história clínica e de exame físico. A confirmação diagnóstica se fundamenta na presença de T_3 e T_4 total e T_4 livre aumentados, associados a valores suprimidos de TSH. Pacientes pré-púberes com DG costumam ter níveis proporcionalmente mais elevados de T_3 do que pacientes púberes, refletindo a maior demora no diagnóstico (7). A presença de níveis elevados de TRAb confirma o diagnóstico do hipertireoidismo por causa auto-imune. A cintilografia de tireóide na doença de Graves mostra uma distribuição difusa e homogênea do isótopo com valores aumentados de captação com ¹³¹I (4). Mutações no gene do receptor do TSH ou do gene da sub-unidade α da proteína G podem levar a um hipertireoidismo por estimulação constitutiva da adenilciclase e aumento dos níveis de AMPc intracelular (8). Se a mutação é germinativa, o quadro clínico resultante pode ser de um hipertireoidismo congênito intenso (8). Em outros casos pode ocorrer uma forma menos exuberante de hipertireoidismo, que é transmitida de forma autossômica nos casos de mutação do receptor do TSH ou fazer parte da síndrome de McCune Albright nos casos de mutação do gene da sub-unidade α da proteína G (8). A mutação somática do receptor do TSH pode levar à formação de um adenoma tóxico, situação raramente encontrada na criança e no adolescente (2). Outra causa rara de hipertireoidismo em crianças inclui a produção inadequada de TSH, por tumores hipofisários produtores de TSH e na síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano (1,4). Nestes casos iremos encontrar níveis elevados de T_4 livre na presença de valores normais ou aumentados de TSH (2). Causas de tireotoxicose por ruptura folicular e liberação de hormônios tireoideanos incluem a tireoidite de Hashimoto e, mais raramente, a tireoidite sub-aguda. Caracteristicamente nestes casos encon-

traremos uma captação diminuída de iodo radioativo pela tireóide (2). Deve ser lembrado que o uso de doses farmacológicas de hormônios tireoidianos é uma causa de tireotoxicose na ausência de bócio, com quadro bioquímico semelhante ao da tireoidite sub-aguda.

TRATAMENTO DO HIPERTIREOIDISMO DA DOENÇA DE GRAVES

Como a imensa maioria dos casos de hipertireoidismo na infância e na adolescência é causada pela DG, o tratamento da última será abordado de forma mais aprofundada. Os objetivos primordiais do tratamento são a restauração e a manutenção, de forma rápida e segura, de um estado eutireoideu permanente. O tratamento inicial da DG deve ser com o uso de drogas antitireoideanas (DAT) até se obter o eutireoidismo, e o tratamento definitivo pode então ser realizado por três formas: uso prolongado de DAT (tionamidas), tireoidectomia ou iodo radioativo. Nenhuma das três alternativas preenche todos os critérios de segurança, efetividade e estabelecimento de um eutireoidismo permanente. No tratamento medicamentoso, da mesma forma como no hipertireoidismo em pacientes adultos, as tionamidas são a escolha inicial. Mais de 90% dos pacientes são controlados em até 8 semanas. Neste ínterim, os pacientes com sintomatologia muito intensa devem ser tratados com β -bloqueadores. O mais largamente utilizado é o propranolol, na dose de 1-2mg/kg/dia, dividido em 3 tomadas. As tionamidas bloqueiam a síntese dos hormônios tireoidianos porque inibem a oxidação e a organificação do iodeto tireoideano, exercendo também um efeito supressivo sobre o sistema imune. O propiltiouracil (PTU) adicionalmente diminui a conversão periférica de T_4 a T_3 . Podem ser utilizados o PTU, na dose de 5-10mg/kg/dia, em três tomadas ou o metimazol (MTZ), na dose de 0,5-1,0mg/kg, em tomada única diária. A aderência ao tratamento costuma ser melhor com o último esquema, em dose única de MTZ, ao qual se associa *l*-tiroxina no momento em que se obtém o eutireoidismo. A dose de *l*-tiroxina gira ao redor de 100 μ g/m²/dia e deve manter normais os níveis plasmáticos de TSH. Este esquema, conhecido como bloqueio/reposição, mantém a glândula inibida sem o inconveniente do hipotireoidismo, e permite utilizar com boa aderência o tratamento medicamentoso por vários anos. Além do mais, este último esquema é vantajoso porque diminui a freqüência dos exames laboratoriais e de visitas médicas. A duração do tratamento é variável, mas em geral preconiza-se um

período mínimo de 2 anos. Após a suspensão do medicamento a criança deve ser examinada regularmente, pois a taxa de remissão (definida como mais de 1 ano em eutireoidismo) é muito baixa, da ordem de 25% após 2 anos de tratamento e de 50% após 5 anos de uso da droga (11). A remissão em crianças pré-púberes é mais rara comparada com pacientes já na puberdade. Alguns pacientes poderão desenvolver espontaneamente hipotireoidismo. Embora o desaparecimento do bócio e os valores normalizados de TRAb possam apontar para uma taxa maior de remissão, não existem parâmetros que permitam predizer de forma previsível o aspecto evolutivo da doença. Por isto, cada paciente deve ser tratado de forma individualizada. Apenas 19% de nossos 63 pacientes com DG com menos de 18 anos entraram em remissão com uso prolongado de DAT (12). O endocrinologista pediátrico deve conhecer os riscos e benefícios das tionamidas. Em torno de 2 a 5% dos pacientes desenvolvem *rash* cutâneo, náusea, cefaléia, artralgias ou febre, que costumam ser transitórios. Entretanto se persistirem, deve-se trocar a tionamida. Efeitos maiores incluem hepatite, vasculite, púrpura *fulminans* e agranulocitose (13). As últimas podem levar a efeitos secundários graves e mesmo ao óbito. Por esse motivo, é importante prevenir aos familiares sobre o risco de seu uso. A agranulocitose costuma ser acompanhada de faringite, febre e outros sinais e sintomas sistêmicos de infecção. Uma vez diagnosticada, deve-se hospitalizar o paciente e iniciar tratamento com antibiótico. Recomenda-se a realização de hemograma antes do início da DAT e, durante o tratamento, quando é encontrado qualquer um dos achados acima descritos. Os efeitos secundários são mais freqüentes com doses elevadas de MTZ e parece não existir dose dependência com o PTU. Os efeitos secundários das DAT são mais freqüentes nas crianças que nos adultos, girando em torno de 5% a 32% e costumam ocorrer mais freqüentemente nos primeiros meses do uso da droga (1,14). Com a falta de aderência às DAT, as complicações após a reintrodução das DAT costumam ser mais graves. Alguns pacientes, geralmente em uso de PTU, podem apresentar uma síndrome semelhante ao *lupus* sistêmico, com febre, púrpura, esplenomegalia e granulocitopenia que, em alguns casos pode ser grave, com glomerulonefrite e envolvimento pulmonar. A pesquisa de células LE geralmente é positiva. Pode ocorrer vasculite, associada com ANCA positivo (*anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies*). Na nossa experiência, de 52 meninas e 13 meninos, com menos que 18 anos de idade, encontramos 19% de efeitos secundários que incluíam agranulocitose, artrite, púr-

pura, síndrome *lupus*-símile, hepatite e púrpura *fulminans* (12). Na recidiva do hipertireoidismo pode-se optar por novo ciclo de antitireoidianos; indicar tireoidectomia, após restauração do eutireoidismo ou usar radioiodo. Em pacientes com bólios grandes a cirurgia pode ser a melhor forma de tratamento, podendo ser indicada como primeira opção de tratamento após a obtenção do eutireoidismo (1,10). A tireoidectomia deve contemplar uma retirada quase total da glândula, de forma a obter a cura da doença e evitar a recorrência do hipertireoidismo. Os pacientes devem estar eutireoidianos por ocasião da cirurgia e, para tanto, se acrescenta às DAT lugol (5 a 10 gotas 3 vezes ao dia) ou solução saturada de iodeto de potássio, (2 a 10 gotas ao dia). O iodo, além de bloquear a liberação dos hormônios tireoidianos, reduz a vascularização da glândula. A taxa de mortalidade com a cirurgia é de 0,08% e leva a cura em torno de 80% dos pacientes. Existem riscos potenciais no tratamento cirúrgico, como hipoparatiroidismo permanente e lesão dos nervos laríngeo recorrentes. Por isto, a importância de que seja realizada por um cirurgião com grande experiência. A terceira opção de tratamento, o radioiodo, parece ser uma forma segura e econômica de tratar o hipertireoidismo em crianças e adolescentes. Mais de 90% dos pacientes são curados e raramente os efeitos secundários são importantes. Existe hoje uma tendência em vários países para um aumento do uso do radioiodo como primeira opção de terapia definitiva após a recidiva com a suspensão da DAT. Em geral administra-se o radioiodo após um período de DAT e normalização do níveis de T_4 total e T_4 livre, devendo-se suspender a DAT 5 dias antes do ^{131}I . No nosso serviço, inicialmente utilizávamos doses relativamente baixas de radioiodo, em torno de 5mCi (calculadas em função do volume da glândula e dos valores de captação de ^{131}I) objetivando tornar a criança ou o adolescente eutireóideo. Entretanto, doses baixas podem levar à persistência do hipertireoidismo. Além disso, o acidente de Chernobyl, na Ucrânia, mostrou que a exposição ambiental a doses baixas de ^{131}I aumentava de forma importante a incidência de carcinoma papilífero, especialmente em crianças de pouca idade (9). Como um dos principais objetivos do tratamento da doença de Graves em crianças é a cura rápida, definitiva e com segurança do hipertireoidismo, utilizamos atualmente doses mais elevadas de ^{131}I , em torno de 150-200 μ Ci/g de tecido glandular, suficientes para promover uma ablação total da glândula. Se houver persistência do hipertireoidismo após 3 a 6 meses, deve ser feita uma segunda dose de ^{131}I . Os pais dos pacientes devem estar

cientes da necessidade do tratamento definitivo com *L*-tiroxina em dose adequada. Em adultos, o uso do radioiodo nos últimos cinquenta anos não mostrou aumento da incidência de câncer de tireóide, leucemias, diminuição da fertilidade, lesão das células germinativas ou anomalias congênitas na prole de pacientes tratados durante a infância (10). Na realidade, a incidência de câncer de tireóide após 20 anos de tratamento é maior em pacientes tratados com DAT (1/132 pacientes tratados) do que com ^{131}I (1/783 pacientes tratados) (10). Em crianças com DG o radioiodo é seguro, embora não se tenha uma experiência acumulada como aquela de pacientes adultos. As taxas de cura a longo prazo são superiores a 90%.

TRATAMENTO DE OUTRAS FORMAS DE HIPERTIROIDISMO

A opção terapêutica ideal para nódulos hiperfuncionantes de tireóide, por mutação somática do gene do receptor do TSH, é a cirurgia, com retirada do lobo ipsilateral (2). Recentemente tem sido utilizada, com sucesso, a escleroterapia com etanol para nódulos tóxicos em adultos, podendo ser uma alternativa terapêutica em casos selecionados em outras faixas etárias (15). Nos quadros de mutação germinativa do receptor do TSH com hipertireoidismo congênito intenso, com bólio difuso, o tratamento inicial deve ser feito com DAT, seguido de tireoidectomia subtotal ou ^{131}I (16). Os casos de produção inadequada de TSH por tumor hipofisário produtor de TSH são tratados com hipofisectomia (preferencialmente transfenoidal); enquanto que na síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano com hipertireoidismo associado, o tratamento pode ser feito com T_3 ou ácido triiodotiroacético (TRIAC) (17). Causas de tireotoxicose, por ruptura folicular e liberação de hormônios tireóideanos, que incluem a tireoidite de Hashimoto e mais raramente a tireoidite sub-aguda, devem ser tratados com β -bloqueadores até a resolução da fase de hipertireoidismo.

REFERÊNCIAS

1. LaFranchi S, Mandell SH. Graves' disease in the neonatal period and childhood. In: Braverman LE, Utiger RD. eds. **The Thyroid: a Fundamental and Clinical Textbook**. JB Lippincott:New York, 6^a. ed. 1991:p.1237-46.
2. Zimmerman D, Lteif NA. Thyrotoxicosis in children. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1998;27:109-26.
3. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, et al. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features

- at diagnosis and responses to medical therapy. **Thyroid** 1997;7:755-60.
4. Foley Jr TP. Disorders of the Thyroid in Children. In: Sperling MA, ed. **Pediatric Endocrinology**. Philadelphia:WB Saunders Company, 1996:p.171-94.
 5. Güell R. Hipertireoidismo. In: ____, ed. **Enfermedades del Tiroides en Niños y Adolescentes**. Barcelona: Permanyer Publications, 1998:p.89-105.
 6. Péter F. Hyperthyroidism and puberty. **The Thyroid and Age. Merck European Thyroid Symposium**. Pinchera A, Mann K, Hostalek U, eds. Stuttgart:Schattauer, 1998:p.179-90.
 7. Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B. Special features of Graves' disease in early childhood. **Thyroid** 1999;9:871-7.
 8. Polak M. Activating mutations of the thyrotropin receptor: a short review with emphasis on some pediatric aspects. **Eur J Endocrinol** 1998;138:353-7.
 9. Nikiforov Y, Genepp DR, Fagin JA. Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumorigenesis. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:9-14.
 10. Rivkees AS, 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.
 11. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan AS. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:1241-5.
 12. Khaled MP, Nesi-França S, Albino C. Graves' disease in children and adolescents: critical evaluation of the therapeutic. **The Proceedings of the 72nd Annual Meeting of the American Thyroid Association**. Palm Beach, Florida, 1999, Abstract n.68.
 13. Cooper DS. The side effects of antithyroid drugs. **The Endocrinologist** 1999;9:457-67.
 14. Hamburger JI. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;60:1019-24.
 15. Ferrari C, Reschini E, Paracchi D. Treatment of the autonomous thyroid nodule: A review. **Eur J Endocrinol** 1996;135:383-90.
 16. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. **Thyroid** 1999;9:727-33.
 17. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. **Endocr Rev** 1993;14:348-99.

Endereço para correspondência:

Romolo Sandrini
UEP – Unidade de Endocrinologia Pediátrica
Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná
Rua Padre Camargo 250
80.060-240 Curitiba, PR
Fax: 55 (41) 360-5356
e.mail: sandrini@reitoria.ufpr.br