

Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment

Hipotireoidismo na criança: diagnóstico e tratamento

Nuvarte Setian*

Resumo

Objetivo: Apresentar dados relevantes e atualizados referentes ao quadro de hipotireoidismo do recém-nascido ao adolescente.

Fontes dos dados: Artigos, revisões e livros contendo informações atualizadas e de interesse.

Síntese dos dados: Esta revisão aborda dados sobre etiopatogenia do hipotireoidismo. A triagem para o hipotireoidismo congênito é importante para o diagnóstico e tratamento precoce do recém-nascido. Aponta as dificuldades na conduta do hipotireoidismo subclínico. Destaca a importância do diagnóstico da tireoidite auto-imune de Hashimoto, sua alta incidência entre os adolescentes, principalmente meninas, e a existência de um quadro neurológico grave, a encefalopatia de Hashimoto. Aponta para situações em que o hipotireoidismo grave pode levar a distúrbios da puberdade com situações de precocidade e retardo puberal. Descreve a importância dos fatores de transcrição na embriogênese da tireóide. Critérios diagnósticos e terapêuticos são abordados.

Conclusão: Os hormônios tireoidianos são necessários para o crescimento e desenvolvimento normal desde a vida fetal. Sua produção insuficiente ou sua ação inadequada em nível celular ou molecular levam ao hipotireoidismo. Esses hormônios são necessários para o desenvolvimento do cérebro na vida fetal e pós-natal. Neonatologistas e pediatras deparam-se com problemas do desenvolvimento da criança, muitos dos quais já começam em vida intra-uterina. Atualmente, com a triagem neonatal, neonatologistas e pediatras podem evitar danos irreversíveis com tratamento precoce. Também devem estar atentos para disfunções como as do hipotireoidismo subclínico e tireoidite de Hashimoto, que podem provocar danos não só no crescimento, mas também no desenvolvimento neurológico e psicológico destas crianças e adolescentes.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Supl):S209-216: Hipotireoidismo, hormônios tireoidianos, tireopatias, insuficiência tireoidiana, hipotireoidismo em pediatria, deficiência tireóidea.

Introdução

A deficiência na produção ou na atuação dos hormônios tireoidianos (HT) leva ao quadro de hipotireoidismo, que é uma das doenças hormonais mais frequentes em pediatria. A

Abstract

Objective: To present relevant and updated information on the status of hypothyroidism in the pediatric population (newborn infants to adolescents).

Sources: Original and review articles and books containing relevant updated data.

Summary of the findings: This review addressed data on the etiopathogeny of hypothyroidism and on the importance of screening for congenital hypothyroidism to assure early diagnosis and treatment of the newborn. We point out the difficulties experienced in the handling of subclinical hypothyroidism; we also address the importance of diagnosing autoimmune Hashimoto's thyroiditis, the high incidence of the disease among adolescents, mainly females, and the occurrence of a severe neurological condition, Hashimoto's encephalopathy. We indicate situations in which severe hypothyroidism may lead to puberty disorders (precocious or delayed puberty) and describe the importance of transcription factors in thyroid embryogenesis. Diagnostic and therapeutic criteria are also addressed.

Conclusion: Thyroid hormones are necessary for normal growth and development since fetal life. Insufficient production or inadequate activity on the cellular or molecular level lead to hypothyroidism. These hormones are necessary for the development of the brain in the fetus and in the newborn infant. Neonatologists and pediatricians deal with child development issues in their practice, and many of these issues start during intrauterine life. Currently, with neonatal screening, neonatologists and pediatricians can prevent irreversible damage through early treatment. They should also be alert for dysfunctions such as subclinical hypothyroidism and Hashimoto's thyroiditis, which may provoke damage not only to growth, but also to the neurological and psychological development of these children and adolescents.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(5 Suppl):S209-216: Hypothyroidism, thyroid hormones, thyropathies, thyroid failure, pediatric hypothyroidism, thyroid deficiency.

primeira descrição de que se tem notícia desta que é uma verdadeira síndrome é de 1874, feita por Gull, sendo que a denominação mixedema foi dada por Ord em 1878. O nome mixedema para a doença persistiu durante muitos anos,

* Professora associada, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

Este estudo foi realizado na Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

Como citar este artigo: Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Supl):S209-216.

doi 10.2223/JPED.1716

embora Haliburton, em 1893, chamasse a atenção para a ausência deste sinal em muitos pacientes¹. Os quadros clínicos resultantes da deficiência dos HT dependerão do grau e do tempo de duração desta deficiência, afetando praticamente todos os tecidos em maior ou menor intensidade. Entretanto, é já em vida intra-uterina que a falta de produção adequada determina conseqüências mais danosas, uma vez que os HT têm papel importante no desenvolvimento cerebral normal do feto². Com o advento da biologia molecular, muitas informações importantes surgiram, trazendo elucidções etiológicas desta doença, que pode ter seu início desde a vida intra-uterina. Nas últimas 3 décadas, vimos crescer o conhecimento sobre ontogênese, fisiopatologia e diagnóstico precoce, este último permitindo intervenção nos primeiros dias de vida de um recém-nascido (RN) e evitando danos para o desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). Para uma produção adequada do HT, é importante que o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide esteja íntegro, garantindo a seqüência das atuações do hormônio liberador hipotalâmico (TRH) sobre a hipófise, produzindo hormônio tireotrófico hipofisário (TSH), o qual, por sua vez, atua na tireóide, produzindo os HT. Deficiências nessas etapas levam a um hipotireoidismo terciário ou hipotalâmico, secundário ou hipofisário e primário ou tireoidiano^{3,4}.

Fisiologia

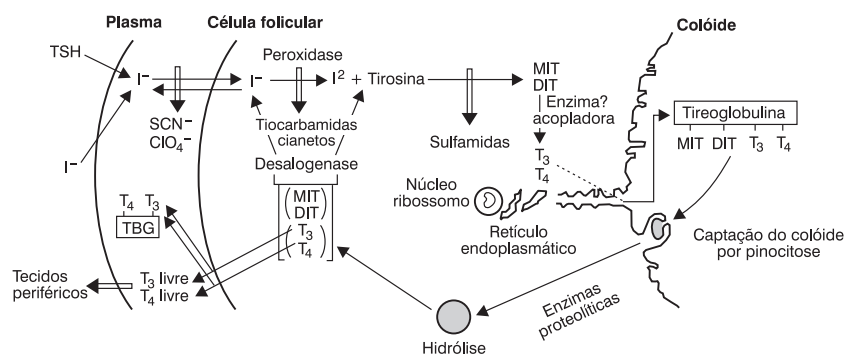
O iodo é o elemento essencial para a síntese dos HT, que são as únicas substâncias do nosso organismo que contêm iodo na sua configuração. As fontes de iodo na alimentação são o pão, o sal iodado e os laticínios. A ingestão diária recomendada de iodo é de, no mínimo, 75 µg/dia, o que corresponde a 10 g de sal iodado, de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (uma parte de iodeto de potássio em 100.000 partes de NaCl)⁵.

O iodo inorgânico presente na circulação é levado para o interior do folículo tireoidiano, onde será organificado. Este transporte depende do TSH e de um carregador *sodium iodide symporter* (NIS), que está localizado na membrana da célula acinar tireoidiana. Em geral, um aumento do conteúdo de iodo

orgânico no interior do folículo diminui o transporte do iodeto. Este transporte também pode ser inibido por alguns ânions, como perclorato e tiocianato. O NIS humano já foi identificado na mama, cólon e ovário, e, por esta via, tecidos como glândulas salivares e mucosa gástrica são também capazes de concentrar o iodeto³. A pendrina, proteína cujo gene é o PDS, foi descrita após estudos realizados na síndrome de Pendred, hipotireoidismo associado à surdo-mudez. Ela também atua no transporte do iodeto para o interior da célula. Já no interior da célula, o iodeto liga-se à tirosina, que é um resíduo da tireoglobulina. Esta iodinação é catalisada pelo peróxido de hidrogênio ou peroxidase, cuja fonte é desconhecida. Esta passagem pode ser inibida por tiocarbamidas e cianetos.

A capacidade de utilização desses iodetos pela tireóide é limitada³. Em condições normais, a taxa do *clearance* do iodeto pela tireóide é maior do que a taxa de organificação (incorporação do iodeto em aminoácidos). O aumento progressivo do iodeto no extracelular aumenta seu transporte para o interior da célula e sua organificação até atingir o seu máximo, quando então a organificação sofre uma súbita queda, o que é chamado efeito Wolff-Chaikoff. Esta inibição é de curta duração. Uma vez organificada, a tirosina vai dar lugar à formação das monoiodotirosinas (MIT) e diiodotirosinas (DIT) já incorporadas à tireoglobulina. Estes hormônios vão agora acoplar-se para dar lugar à formação dos dois principais HT: triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4). A tireoglobulina é uma grande proteína solúvel com peso molecular de 660.000, presente na luz do folículo tireoidiano (folículo colóide). Apenas três a quatro moléculas de T4 são formadas em cada molécula de tireoglobulina, e normalmente a glândula tireóide produz muito mais T4 do que T3. A relação T4 para T3 é de 15:1 na tireoglobulina normal. A formação de MIT e DIT pode ser inibida pelas sulfamidas (Figura 1).

A tireoglobulina libera os HT por ação de proteases dos lisossomos dentro da célula folicular. Estimulados pelo TSH, formam-se gotas de colóide na superfície apical da célula folicular por mecanismo de endocitose, quando então os lisossomos liberam enzimas proteolíticas que vão liberar os HT. A



DIT = diiodotirosinas; MIT = monoiodotirosinas; T3 = triiodotironina; T4 = tetraiodotironina; TBG = globulina; TSH = hormônio tireotrófico hipofisário.

Figura 1 - Apresentação esquemática da síntese dos hormônios tireoidianos

tireoglobulina só é encontrada na circulação em quantidades apreciáveis quando a célula tireoidiana estiver lesada. O excesso de iodeto inibe a liberação dos HT. Este efeito é aproveitado no tratamento do hipertireoidismo grave³.

Os HT lançados na circulação vão se ligar a moléculas carregadoras: globulina (TBG), transtiretina (TTR), anteriormente chamada pré-albumina (TBPA), e albumina; a TBG liga 70% do T4 e 80% do T3^{6,7}.

O T3 reverso (rT3) deriva da monodesalogenação periférica do T4.

Mecanismo de ação dos hormônios tireoidianos

A maioria dos efeitos biológicos dos HT é determinada por interações do T3 com seus receptores nucleares específicos. Esta ligação do HT com seu receptor nuclear permite a transcrição (receptores nucleares são fatores de transcrição) de mRNA específicos. O receptor nuclear tem alta afinidade pelo T3, e sua afinidade pelo T4 é 15 vezes menor. No animal normal, cerca de 85% da iodotironina total ligada ao núcleo de células hepáticas e renais são de T3, sendo apenas 15% de T4. Os HT estimulam a enzima Na⁺, K⁺ -ATPase na membrana celular, aumentando o consumo de oxigênio.

O HT pode ser considerado um verdadeiro fator de crescimento, e sua deficiência prejudica o crescimento e desenvolvimento da criança, mesmo na presença do hormônio de crescimento (GH). Os HT atuam em praticamente todos os tecidos do organismo, sobre a concentração e atividade enzimática, sobre o metabolismo de substratos, vitaminas e sais minerais, sobre o metabolismo basal ou calorigênese, estimulam o consumo de oxigênio e ainda agem sobre outros sistemas endócrinos^{1,3}.

Os HT estimulam a síntese e a degradação de proteínas. A influência do HT sobre o crescimento está ligada à sua atividade sobre a síntese protéica. Quando em níveis muito elevados, o HT acelera o catabolismo protéico e aumenta a excreção de nitrogênio.

Os HT alteram o metabolismo dos hidratos de carbono. Aumentando a ação da epinefrina, estimulam a glicogenólise e a neoglicogênese e ainda potencializam a ação da insulina sobre a síntese de glicogênio e utilização da glicose. Baixos níveis de HT aumentam a síntese de glicogênio na presença da insulina, ao passo que níveis elevados estimulam a glicogenólise. Os HT ainda aumentam a taxa de absorção intestinal de glicose e de sua captação pelos tecidos adiposo e muscular.

Os HT atuam sobre o metabolismo de lípidos. Nas condições de insuficiência de HT, ficam diminuídas a síntese do colesterol e sua conversão metabólica, porém, como a degradação é mais afetada do que a síntese, os níveis sanguíneos do colesterol tornam-se altos. O inverso ocorre nas condições de excesso de HT, quando então os níveis de colesterol, fosfolípidos e triglicérides estão baixos. Um mecanismo que pode contribuir para o aumento do metabolismo do colesterol, em resposta ao HT, é a habilidade dos HT de aumentarem

o número dos receptores das lipoproteínas de baixa densidade na superfície da célula. Ao aumentar a lipólise no tecido adiposo, o HT afeta o metabolismo dos ácidos graxos^{1,3}.

O HT é essencial para o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), e a deficiência desses hormônios na vida fetal e no RN mantém a imaturidade deste tecido, leva à hipoplasia dos neurônios corticais, atraso da mielinização e redução da vascularização. Se a reposição hormonal não se fizer logo após o nascimento, essas lesões tornar-se-ão irreversíveis, com prejuízo do DNPM.

Efeitos da deficiência de HT: quadro clínico do hipotireoidismo

O reconhecimento precoce dos aspectos clínicos na situação de deficiência de HT é da maior importância e considerado emergência pediátrica entre os RN. Os sinais mais precoces são: icterícia prolongada ou recorrente, atraso na queda do funículo umbilical e hérnia umbilical. O choro é rouco, e os sons emitidos são graves. Nos primeiros meses, outros sinais tornam-se presentes: dificuldade alimentar, ganho de peso insuficiente, respiração ruidosa, congestão nasal, distúrbios respiratórios, obstipação, letargia, pele seca, fria, pálida e com *livedo reticularis*. Contudo, esses sinais e sintomas nem sempre se apresentam de modo evidente, podendo-se perder um tempo precioso para o início do tratamento. Daí a importância dos testes laboratoriais em berçário.

Há atraso do DNPM e do crescimento, e suas proporções corpóreas são desarmônicas, os membros inferiores são curtos se comparados ao tronco.

Quando o hipotireoidismo é adquirido, com início mais tardio, o retardo mental pode ser menos evidente, porém o crescimento será afetado e estas crianças terão atraso da maturação óssea, ou seja, atraso de idade óssea (IO). No adolescente, o hipotireoidismo pode exteriorizar um quadro clínico de evolução mais lenta, com fadiga, dificuldades escolares, obstipação intestinal, pele e cabelos secos, queda de cabelo, unhas quebradiças, intolerância ao frio e apetite diminuído, ressaltando-se que a obesidade não é característica do hipotireoidismo. As meninas podem apresentar irregularidades menstruais, sendo que o aumento do fluxo é mais comum do que amenorréia¹.

Quando o hipotireoidismo fica sem tratamento, a longo prazo surgem alterações físicas mais profundas. A pele torna-se cérea, pálida ou amarelada por impregnação do caroteno. Pode surgir o mixedema por acúmulo de mucopolissacarídeos no tecido celular subcutâneo e outros tecidos. Há lentidão dos movimentos e dos reflexos osteotendíneos. Algumas crianças com mixedema grave dos músculos exibem pseudo-hipertrofia muscular e lentidão de ação muscular. O mixedema pode atingir a musculatura cardíaca, que pode ter seu volume aumentado e até derrame pericárdico¹.

Outras alterações endócrinas podem acompanhar o hipotireoidismo. O adolescente pode apresentar infantilismo

sexual. Paradoxalmente, alguns podem apresentar puberdade precoce. A longo prazo, pode haver hipertrofia dos tireotrofos, com aumento da hipófise e até da sela túrcica⁸.

Diagnóstico diferencial

Deve ser feito com síndrome de Down, síndrome de Beckwith, mucopolissacaridoses, condrodistrofias, hipopituitarismo e obesidade. Deve-se lembrar sempre que o hipotireoidismo é raramente associado a quadros de obesidade.

Hipotireoidismo congênito: classificação

Segue-se a classificação e prevalência do hipotireoidismo congênito (Tabela 1), segundo Fisher⁹.

As manifestações que o hipotireoidismo acarreta em praticamente todos os tecidos não depende da etiologia, mas sim do grau da deficiência hormonal.

As causas da agenesia tireóidea permanecem desconhecidas, porém existem evidências que indicam mutações de alguns fatores de transcrição, como o TTF1, TTF2 e PAX8, que são importantes na embriogênese da glândula tireóide¹⁰⁻¹⁴.

Triagem neonatal

A triagem neonatal (teste do pezinho) deve ser realizada no berçário, sendo de 3 a 5 dias de vida o momento ideal para a coleta de sangue. Como muitas mães recebem alta antes

do terceiro dia, as dosagens realizadas antes do tempo ideal aumentam a prevalência do RN com níveis elevados de TSH devido ao aumento fisiológico deste hormônio, podendo levar a resultados falso-positivos. Uma gota de sangue coletada é colocada em papel de filtro. Atualmente, as dosagens de T4 e TSH podem ser realizadas. Os valores de TSH considerados significativos estão por volta de 20 a 25 µU/mL. Uma vez que o hipotireoidismo primário é o mais freqüente, elevados valores de TSH possibilitam diagnóstico e tratamento precoces. RN masculinos normais podem apresentar níveis baixos de T4 total e níveis normais de TSH. Nestes casos, deve-se avaliar o T4 livre e os valores do carregador TBG. Se o T4 livre está normal na presença de hipotireoidismo, este menino é normal, ou seja, está afastado do diagnóstico de hipotireoidismo congênito. A deficiência de TBG tem prevalência de 1:5.000 a 1:12.000, e sua transmissão genética é ligada ao X¹⁵.

Disormonogênese

Estes erros inatos do metabolismo correspondem a cerca de 15% das causas de hipotireoidismo congênito e estão ligados a defeitos enzimáticos com transmissão genética autossômica recessiva. Quando se analisa a cascata de reações em direção à síntese dos HT, percebemos que cada atuação enzimática ineficiente altera essa cascata, levando a uma produção hormonal deficiente e quadro de hipotireoidismo. Com

Tabela 1 - Classificação e prevalência do hipotireoidismo congênito⁹

Disgenesia	1:4.000
Agenesia	
Hipogenesia	
Ectopia	
Disormonogênese	1:30.000
Ausência de resposta ao TSH	
Defeito no transporte ou captação do iodeto	
Defeito de organificação	
Defeito de síntese da tireoglobulina	
Defeito da iodotirosinase deiodinase	
Hipotalâmico-hipofisário	1:100.000
Anomalia hipotálamo-hipofisária	
Pan-hipopituitarismo	
Deficiência isolada de TSH	
Resistência ao HT	
Hipotireoidismo transitório	1:40.000
Induzido por drogas	
Induzido por anticorpos maternos	
Gestantes tratadas com drogas antitireoidianas ou irradiação	
Idiopático	

HT = hormônio tireoidiano; TSH = hormônio tireotrófico hipofisário.

exceção da ausência de resposta ao TSH, todas as outras formas evoluem com aparecimento de bócio, que pode ou não estar presente desde o nascimento. Os vários tipos de hipotireoidismo guardam um quadro clínico semelhante, e sua distinção será apenas laboratorial. A exceção é a síndrome de Pendred, um defeito de organificação, na qual coexiste surdez e hipotireoidismo^{16,17}.

Hipotireoidismo hipotalâmico-hipofisário

O hipotireoidismo central é relativamente raro entre os RN. Sua prevalência está entre 1:50.000 e 1:150.000. Até a década de 1990, esta disfunção era considerada consequência do trauma de parto. Com o encontro de deficiência de HT junto com imagens revelando ectopia da hipófise posterior, foi aventada a possibilidade de que esta situação fizesse parte de um conjunto maior de deficiências hormonais hipofisárias ligadas a mutações dos genes de fatores de transcrição envolvidos na embriogênese hipotálamo-hipofisária. Mutações gênicas do POU1F1 (anteriormente Pit1) estão associadas a um subtipo de pan-hipopituitarismo com deficiências de GH, prolactina (PRL) e TSH. Apesar da gravidade da presença destas múltiplas deficiências hormonais, elas raramente são diagnosticadas no período neonatal. A suspeita diagnóstica pode advir de testes de triagem neonatais com valores baixos para T4 e TSH^{14,18}.

Resistência aos hormônios tireoidianos

A resistência aos HT (RHT) pode revelar dois quadros diferentes: o de hipotireoidismo, em que todos os tecidos são afetados, conhecido como síndrome de RHT generalizada; e o de hipertireoidismo, que afeta mais gravemente a hipófise, conhecido como síndrome de RHT hipofisários. Admite-se que o fenótipo para esses dois defeitos não sejam de síndromes diferentes, porém refletem um espectro contínuo de um defeito molecular semelhante com resistência tecidual variável. As proteínas do receptor do HT são codificadas por dois genes: o gene α , localizado no cromossomo 17, e o β , localizado no cromossomo 3. O defeito molecular dos casos estudados até agora envolve o receptor β_1 do cromossomo 3. A herança é considerada autossômica dominante, com 15 a 20% de casos esporádicos. Pacientes com RHT geralmente apresentam níveis séricos aumentados de T3 e T4 e valores normais ou aumentados de TSH. Os programas de triagem dos RN que avaliam primeiramente o TSH podem detectar este defeito, pois este hormônio pode estar pouco ou moderadamente elevado, ao passo que T4 aumentado com níveis de TSH não suprimidos poderia lembrar este diagnóstico¹⁴. A prevalência em alguns países tem sido de aproximadamente 1:100.000 RN. Os portadores apresentam-se geralmente com atraso de crescimento e bócio. A hiperatividade e déficit de atenção podem estar associados à RHT. A perda da audição também tem sido observada nos portadores da RHT, provocada pela mutação do receptor β HT¹⁹, relacionada às otites de repetição com impacto negativo sobre a função coclear.

O análogo do T3, 3,5,3' ácido triiodotiroacético (Triac), em uma dose inicial de 1 a 2 mg/dia, tem sido utilizado de maneira

empírica no tratamento da RHT, melhorando os sintomas e parâmetros da função tireoidiana (TSH e T4 diminuem, embora T3 permaneça elevado)¹⁹.

Hipotireoidismo subclínico

Esta denominação aplica-se aos pacientes assintomáticos com níveis de T3 e T4 normais e TSH discretamente elevados. Esta forma de hipotireoidismo, tida como leve, tem sido considerada um fator de risco para uma evolução a hipotireoidismo franco e a outras disfunções. Implicações diagnósticas começam com a definição de níveis normais para os HT e, mais especificamente, para o TSH. O ponto de corte para níveis normais de TSH tem sido aceito como 4 a 5 mU/L, sendo convencionalmente utilizado para diagnosticar concentrações elevadas de TSH²⁰. Algumas citações têm baixado esses níveis para 2 a 2,5 mU/L, porém as justificativas para adoção desses números foram consideradas insuficientes, e a recomendação tem sido a de manter os valores de TSH normais de 0,4-4 mU/L. Classificar como anormal valores entre 2 e 4 mU/L e introduzir medicação provavelmente provocará mais malefícios do que benefícios.

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é tido como fator de risco para algumas doenças cardiovasculares, hipotireoidismo, alterações dos metabolismos lipídico e de carboidratos, sintomas neuromusculares e diminuição do metabolismo energético. Quando os limites considerados normais são ultrapassados, são considerados fatores que justificam a conduta terapêutica com a levotiroxina: bócio, presença de anticorpos antiperoxidase e tireoglobulina, distúrbios maníaco-depressivos, problemas de fertilidade, gravidez ou antecipação da gravidez, portadores de tireoidite autoimune (correm o risco de progressão da disfunção tireoidiana) e crianças e adolescentes com ou sem bócio (para evitar possíveis efeitos adversos sobre o crescimento e desenvolvimento).

Em cerca de 40% dos casos, o TSH pode normalizar-se espontaneamente, sem medicação, o que explica o surgimento das controvérsias para o tratamento do HSC: os riscos cardiovasculares não foram totalmente comprovados, não há padrão definido de normalização do TSH, o custo, a falta de aderência ao tratamento e hiperdosagens de T4 que podem agravar a osteoporose. Recomenda-se que os níveis de TSH sejam monitorados cuidadosamente para não atingirem níveis abaixo do normal, uma vez que T3 e T4 estimulam a reabsorção óssea e aumentam o número de osteoclastos.

Em caso de parâmetros entendidos como não justificativa terapêutica, recomenda-se que sejam feitas avaliações clínicas e laboratoriais a cada 6 meses.

Hipotireoidismo transitório

Nesta situação, os níveis hormonais funcionam como no hipotireoidismo primário, ou seja, teremos níveis baixos de T4 e elevados de TSH. Sua prevalência varia geograficamente, sendo relacionada à ingestão de iodo, e é tanto maior

quanto menor a idade gestacional. Os prematuros necessitam níveis maiores de iodo do que os de termo para manter um balanço positivo de iodo e produção adequada de T4 em vida extra-uterina, de tal forma que, em áreas geograficamente pobres em iodo, eles podem desenvolver deficiência neonatal de iodo. O hipotireoidismo surge na primeira ou segunda semana de vida, geralmente associando-se à hipotiroxinemia transitória da prematuridade. Como este hipotireoidismo pode persistir por meses, o tratamento é recomendado.

Hipotiroxinemia transitória

Geralmente são prematuros que apresentam um quadro semelhante ao do hipotireoidismo terciário ou hipotalâmico. É transitória e corrige-se espontaneamente até a 10ª semana. A terapêutica não se faz necessária, a menos que o TSH esteja elevado¹⁵.

Outras causas

Situações de iatrogenia, como as determinadas por intervenções cirúrgicas, terapia antitireoidiana, ou por iodo radioativo. O hipotireoidismo provocado por ingestão excessiva de medicamentos contendo iodo é mais raro, mas deve ser também lembrado.

Tireoidite crônica linfocitária auto-imune ou de Hashimoto

Hashimoto fez, em 1912, a primeira descrição da doença em mulheres portadoras de bócio assintomático. Após retirada cirúrgica dessas glândulas, o autor as classificou como *struma lymphomatos*. Mais tarde, em 1938, o diagnóstico foi feito em crianças portadoras de bócio com infiltrado linfocitário. Até 1956, quando se descobriu a presença de anticorpos, ela foi considerada rara em pediatria. Desde então, os números mostram uma incidência crescente e, hoje, a tireoidite de Hashimoto é considerada a doença da tireóide mais frequente em pediatria, quando comparada às outras doenças tireóideas auto-imunes.

Etiopatogenia

Determinada basicamente por mecanismos imunológicos, deixa sua marca pela presença dos anticorpos antitireoglobulina e peroxidase no sangue. A tireoidite linfocitária crônica (TLC) e a doença de Graves são controladas por processos auto-imunes alterados, e algumas vezes há dificuldade para o patologista em diferenciar ambas as doenças. São descritos casos de pacientes com manifestações histológicas clássicas de TLC na presença de manifestações clínicas clássicas de doença de Graves. Ambos os processos podem aparecer em uma mesma família e compartilham haplótipos HLA. Os genes do *major histocompatibility complex* (MHC) são responsáveis pelas diferentes respostas imunológicas, incluindo os auto-antígenos tireóideos. A elevada incidência no sexo feminino, qualquer que seja a faixa etária, sugere a participação de genes dominantes mutantes no cromossomo X, ou até mesmo ser influenciado pela ausência do cromossomo Y, com

mudança na suscetibilidade genética, que poderia estar vinculada aos cromossomos X e 21. Isso poderia explicar o alto grau de incidência da doença nas síndromes de Turner e Down (trisomia 21). Foram descritas famílias com gêmeos homozigotos, um portador de TLC e o outro de Graves. Essas famílias revelam-se portadoras de doenças auto-imunes com uma frequência muito elevada, nas quais também se registram casos de diabetes melito, anemia perniciosa, miastenia grave, artrite reumatóide e doença de Addison. Embora exista uma predisposição genética, alguns poucos caminham para uma fase clínica evidente do processo, e a grande maioria permanecerá em um estado subclínico, que os autores chamam de vigilância imunológica.

Incidência

A TLC é considerada a tireopatia mais comum entre crianças e adolescentes, sendo reconhecida como a principal causa dos bócios não tóxicos. Em uma população estadunidense de 11 a 18 anos de idade, houve registro de cinco casos novos por 1.000 adolescente por ano. A incidência é maior entre as meninas, variando de 4:1 até 8:1, dependendo da origem geográfica do levantamento. A doença é rara antes dos 4 anos e elevada entre 10 e 11 anos.

Quadro clínico

A presença de bócio é uma das principais queixas. A glândula é difusamente aumentada de volume (duas a cinco vezes o normal) e geralmente não é nodular. A história natural da doença segue uma seqüência: 1) tireoidite tóxica, transitória e autolimitada; 2) bócio eutireóideo; 3) hipotireoidismo com ou sem bócio. Portanto, na primeira consulta, a criança pode estar em qualquer destas fases que não têm tempo certo de duração. O curso clínico da tireoidite tóxica pode ser variável, de semanas a meses. Nessa fase, os dados laboratoriais (HT e anticorpos) confundem-se com os do hipertireoidismo. Portanto, muitas vezes é difícil estabelecer um quadro clínico bem definido. Muitas crianças podem manter-se eutireóideas por alguns anos para só então exibirem um quadro de hipotireoidismo²¹. Crianças e adolescentes portadores de baixa estatura, ou velocidade de crescimento progressivamente diminuída, IO atrasada, pele seca e outros aspectos do hipotireoidismo, mesmo sem bócio, podem apresentar uma forma de hipotireoidismo mais grave, na qual a glândula se tornou fibrótica. Portanto, o portador da TLC deve ser reavaliado periodicamente, com especial atenção para o aparecimento de nódulos ao ultra-som, o que pode merecer uma punção biópsia para afastar tumor, uma vez que 10 a 25% dos nódulos podem ser carcinomas^{22,23}.

A encefalopatia de Hashimoto, que é o envolvimento do SNC com quadro de encefalopatia, deve ser lembrada em casos de etiologia desconhecida. Adolescentes com história da presença de anticorpos, mesmo em situações de eutireoidismo (T4 e TSH normais), que apresentam declínio cognitivo progressivo devem ser pesquisados. Embora a etiologia seja desconhecida, a boa resposta à medicação com esteróides sugere uma disfunção inflamatória ou auto-imune^{22,23}.

Os anticorpos são considerados marcadores importantes para identificar os pacientes que se beneficiarão com o tratamento eficiente do glicocorticóide.

Quadro laboratorial do hipotireoidismo

O diagnóstico de hipotireoidismo congênito pode ser confirmado com as dosagens de T4 e TSH. No período neonatal, ou seja, de 1 a 4 semanas, níveis de T4 < 6,5 µg/dL e de TSH > 10 mU/L sugerem hipotireoidismo congênito.

O hipotireoidismo hipotálamo-hipofisário caracteriza-se por valores baixos de T4 e normais ou até diminuídos de TSH. Respostas diminuídas de TSH durante o teste com TRH dirigem o diagnóstico para o hipotireoidismo central.

Crianças do sexo masculino com T4 total baixo e TSH normal devem ter valores de T4 livre e TBG avaliados. Esta situação pode estar relacionada com o quadro de hipotireoidismo e, portanto, são crianças normais que não devem receber tratamento por hipotireoidismo.

Após os 4 anos de idade, principalmente, além dos valores de T4 e TSH, devemos ter os dos anticorpos antitireoglobulina e antiperoxidase para diagnosticar a tireoidite de Hashimoto.

A presença de tireoglobulina no soro indica lesão do parênquima, podendo ser um marcador tumoral^{22,23}.

A ultra-sonografia da tireóide será sempre um exame de laboratório importante para diagnóstico e seguimento. Imagens de textura irregular do parênquima lembram o diagnóstico de tireoidite. A presença de nódulos ou cistos merecerão atenção especial para afastar carcinomas^{24,25}.

A captação (2 e 24 h) da glândula por isótopos radioativos (^{99m}Tc ou ¹²³I) é um exame solicitado para definir glândulas ectópicas, agenesia, ou diagnosticar disgenesias tireóideas²⁶.

Tratamento

No berçário, a triagem pode garantir diagnósticos precoces e iniciação de tratamento nas primeiras 3 a 4 semanas de vida, o que vai garantir para o RN um DNPM adequado.

A reposição com HT é a mais simples das terapias hormonais. A droga de escolha é a levotiroxina (sal sódico da L-T4), que ainda permite a medida do T4 no soro para avaliar a eficácia do tratamento e ajustar doses. Sua vida média é de 7 dias, e a resposta máxima é atingida na segunda semana de tratamento, tendo convertido em grande parte a T3. É administrada uma vez ao dia, pela manhã. A Tabela 2 mostra as doses recomendadas.

Essas doses são reajustáveis conforme as variações laboratoriais. Devem ser ajustadas toda vez que houver sinais de superdosagem: irritabilidade, perda de sono, rubor, diarreia, taquicardia e sudorese. Lactentes submetidos a altas doses podem desenvolver cranioestenose.

Tabela 2 - Doses de levotiroxina recomendadas para crianças e adolescentes

Idades	Dose (µg/kg/dia)
0 a 3 meses	10 a 15
3 a 12 meses	6 a 10
1 a 3 anos	4 a 6
3 a 10 anos	3 a 5
10 a 16 anos	2 a 4

Como estas crianças podem apresentar algum grau de distúrbio de psicomotricidade, elas podem necessitar acompanhamento fonoaudiológico, fisioterápico e até psicopedagógico²⁷.

Referências

- Setian N. Hipotireoidismo congênito. In: Setian N, editora. Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 259.
- Morreale de Escobar G. The role of thyroid hormone in fetal neurodevelopment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14 Suppl 6:1453-62.
- Griffin JE. The thyroid. In: Griffin JE, Ojeda SR, editors. Textbook of endocrine physiology. New York: Oxford University Press; 2004. p. 294-318.
- Foley TP. Disorders of the thyroid in children. In: Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology. Philadelphia: W B Saunders; 1996. p. 171-94.
- Dunn JT. Endemic goiter and cretinism: an update on iodine status. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:1469-73.
- Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature.* 1996;379:458-60.
- Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and diseases nutritional implications. *Annu Rev Nutr.* 1994;14:495-533.
- Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:276-9.
- Fisher DA. Thyroid disease in the neonate and childhood. In: De Groot LJ, editor. Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 1981. p. 733.
- Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisps MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet.* 1998;19:399-401.
- Sheng HZ, Moriyama K, Yamashita T, Li H, Potter SS, Mahon KA, et al. Multistep control of pituitary organogenesis. *Science.* 1997;278:1809-12.
- Damante G. Thyroid defects due to Pax 8 gene mutation. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:563-6.

13. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet.* 1998;19:83-6.
14. Kambe E, Seo H. Thyroid specific transcription factors. *Endocr J.* 1997;44:775-84.
15. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1704-12.
16. Medeiros-Neto G, Bunduki V, Tominori E, Gomes S, Knobel M, Martin R, et al. Prenatal diagnosis and treatment of dysmorphogenetic fetal goiter due to defective thyroglobulin synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4239-42.
17. van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten Jr B, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3350-9.
18. Kunitake JM, Hartman N, Henson LC, Lieberman J, Williams DE, Wong M, et al. 3,5,3' - triiodothyroacetic acid therapy for thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:461-6.
19. Yoh SM, Chatterjee VK, Privalski ML. Thyroid hormone resistance syndrome manifests as an aberrant interaction between mutant T3 receptors and transcriptional corepressors. *Mol Endocrinol.* 1997;11:470-80.
20. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol.* 2006;154:633-7.
21. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006;149:827-32.
22. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:315-37, viii.
23. Janes SE, Santosh B, Thomas D, Vyas H. Hashimoto's encephalopathy: an unusual cause of seizures in the intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:578-81.
24. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bencedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24:102-32.
25. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2003;143:759-64.
26. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:291-13, viii.
27. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keiser-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005;147:768-74.

Correspondência:

Nuarte Setian
Rua Voluntários da Pátria, 3812
CEP 02404-400 – São Paulo, SP
E-mail: nuarte@uol.com.br