



Enfermedad de graves, signos, síntomas, diagnóstico y tratamiento

Graves' disease, signs, symptoms, diagnosis and treatment

Doença de Graves, sinais, sintomas, diagnóstico e tratamento

Erika Paola Llamuca-Salazar ^I

paoerika2797@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9659-8750>

Daniela del Cisne Lima-Erréis ^{II}

dany_le15@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-6188-4297>

Sandy Carola Salazar-Santana ^{III}

salazarsandy94@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-9455-7356>

Katherine Dayanna Guanotasig-Guamba ^{IV}

katherinedayanna95@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-7925-9115>

Correspondencia: paoerika2797@hotmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 10 de junio de 2024 * **Aceptado:** 20 de julio de 2024 * **Publicado:** 03 de agosto de 2024

- I. Médica, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.
- II. Médico, Investigador Independiente, Loja, Ecuador.
- III. Médico Residente Hospital General Docente Ambato, Ambato, Ecuador.
- IV. Médica, Especialista en Salud y Seguridad Ocupacional con mención en Salud Ocupacional, Investigador Independiente, Quito, Ecuador.

Resumen

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune que se presenta con hipertiroidismo, bocio, enfermedad ocular orbitaria y, en ocasiones, mixedema localizado. La característica principal de la enfermedad de Graves es el hipertiroidismo, que afecta a casi todos los pacientes y está causado por anticuerpos que activan los receptores de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Estos anticuerpos estimulan la producción y liberación de hormona tiroidea, lo que provoca el crecimiento de la tiroides y el desarrollo de un bocio difuso. La presencia de estos anticuerpos en la sangre y la presencia de enfermedad ocular tiroidea ayudan a distinguir la enfermedad de Graves de otras causas de hipertiroidismo.

Este artículo proporciona una descripción general de las opciones de tratamiento para el hipertiroidismo de Graves en adultos, la patogénesis de la enfermedad de Graves, las manifestaciones clínicas y el diagnóstico del hipertiroidismo.

Palabras Clave: Enfermedad de Graves; Tratamiento; Etiología; Fisiopatología; Sintomatología, Clínica enfermedad de Graves; Hipertiroidismo.

Abstract

Graves' disease is an autoimmune disorder that presents with hyperthyroidism, goiter, orbital eye disease, and sometimes localized myxedema. The main feature of Graves' disease is hyperthyroidism, which affects almost all patients and is caused by antibodies that activate thyroid-stimulating hormone (TSH) receptors. These antibodies stimulate the production and release of thyroid hormone, leading to thyroid growth and the development of a diffuse goiter. The presence of these antibodies in the blood and the presence of thyroid eye disease help distinguish Graves' disease from other causes of hyperthyroidism.

This article provides an overview of treatment options for Graves' hyperthyroidism in adults, the pathogenesis of Graves' disease, clinical manifestations, and diagnosis of hyperthyroidism.

Keywords: Graves' disease; Treatment; Etiology; Pathophysiology; Symptomatology, Clinical Graves' disease; Hyperthyroidism.

Resumo

A doença de Graves é uma doença autoimune que se apresenta com hipertiroidismo, bócio, doença ocular orbital e, por vezes, mixedema localizado. A principal característica da doença de Graves é o hipertiroidismo, que afeta quase todos os doentes e é causado por anticorpos que ativam os recetores da hormona estimuladora da tiroide (TSH). Estes anticorpos estimulam a produção e libertação da hormona tiroideia, que provoca o crescimento da tiroide e o desenvolvimento de bócio difuso. A presença destes anticorpos no sangue e a presença de doença ocular da tiroide ajudam a distinguir a doença de Graves de outras causas de hipertiroidismo.

Este artigo fornece uma visão geral das opções de tratamento para o hipertiroidismo de Graves em adultos, a patogénese da doença de Graves, as manifestações clínicas e o diagnóstico do hipertiroidismo.

Palavras-chave: doença de Graves; Tratamento; Etiologia; Fisiopatologia; Sintomas Clínicos da doença de Graves; Hipertiroidismo.

Introducción

La enfermedad de Graves es una afección médica que puede incluir síntomas como tiroides hiperactiva (hipertiroidismo), agrandamiento de la glándula tiroides (bocio), problemas oculares conocidos como enfermedad ocular tiroidea y, ocasionalmente, una afección de la piel llamada mixedema pretibial o localizado.(1) Es importante tener en cuenta que la enfermedad de Graves y el hipertiroidismo no siempre son lo mismo, ya que algunos pacientes pueden tener problemas oculares sin experimentar hipertiroidismo y existen otros factores que pueden causar hipertiroidismo además de la enfermedad de Graves.(2).

Sin embargo, el hipertiroidismo es el síntoma más común de la enfermedad de Graves y afecta a casi todos los pacientes. Es causada por la presencia de autoanticuerpos en el cuerpo que activan el receptor de tirotropina, lo que lleva a una mayor producción y liberación de hormonas tiroideas, así como al crecimiento de la glándula tiroides (lo que resulta en un bocio difuso). La presencia de estos autoanticuerpos en la sangre y los problemas oculares durante un examen clínico pueden ayudar a distinguir la enfermedad de Graves de otras causas de hipertiroidismo. Otras posibles causas de una glándula tiroides hiperactiva se analizan por separado.(3,4).

La glándula tiroides en la enfermedad de Graves

La glándula tiroides en pacientes con hipertiroidismo de Graves suele estar agrandada, aunque no siempre es así. Al examinar la histología de la glándula tiroides, se observan varias características. Estos incluyen hiperplasia folicular, presencia de gotitas de coloide intracelular, festoneado de células, reducción del coloide folicular y aparición de infiltración linfocítica en parches (multifocal). Es poco común observar centros germinales linfoides.(5) Es importante señalar que el uso de fármacos antitiroideos como tratamiento previo puede influir potencialmente en la apariencia histológica, lo que lleva a una subestimación del grado de infiltración linfocítica. La mayoría de los linfocitos que se encuentran dentro de la glándula tiroides son células T, aunque también puede haber algunas células B. Sin embargo, la presencia de células B no es tan prominente como la observada en la tiroiditis autoinmune crónica (enfermedad de Hashimoto).(6) En ciertas áreas, el tamaño de las células epiteliales tiroideas puede correlacionarse con la intensidad del infiltrado linfocítico, lo que sugiere que las células B locales pueden estimular las células tiroideas mediante la secreción de anticuerpos estimulantes del receptor tiroideo. Además, pueden estar presentes pequeñas áreas de apoptosis de células tiroideas cuando se tiñen adecuadamente.(7).

Receptor TSH

En la enfermedad de Graves, el autoantígeno principal es el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR), que se encuentra en varias células, incluidas la tiroides, los adipocitos, los fibroblastos, las células óseas, los tanicitos cerebrales y otras células. El TSHR es un receptor acoplado a proteína G responsable de la transducción de señales y participa en la regulación del crecimiento de la tiroides y la producción de hormonas.(8) Se somete a un complejo procesamiento postraduccional, que incluye dimerización y escisión intramolecular, lo que da como resultado una forma estructural de dos subunidades del receptor. El fragmento de ectodominio desprendido del TSHR se considera la región más antigénica. Sin embargo, los factores que contribuyen a su presentación como diana en la enfermedad de Graves no se comprenden completamente.(9).

Autoanticuerpos tiroideos

No hay animales que desarrollen la enfermedad de Graves, aunque se puede inducir en roedores mediante la inmunización con TSHR. Se sabe que los linfocitos presentes en el tejido tiroideo de

la enfermedad de Graves segregan espontáneamente autoanticuerpos tiroideos, incluidos los anticuerpos del receptor de la tirotropina (TRAb), in vitro, lo que demuestra su estado activado.(10) Se ha observado una disminución de las concentraciones séricas de autoanticuerpos tiroideos después del tratamiento con medicamentos antitiroideos, después de la tiroidectomía y después de la terapia con radioyodo. Los linfocitos B son excelentes presentadores de antígenos a las células T y es probable que una de las principales funciones de los autoanticuerpos tiroideos en la superficie de los linfocitos B sea dirigirlos a la glándula tiroidea, donde obtienen antígenos tiroideos y los presentan a las células T.(11) Los autoanticuerpos estimulantes del receptor de la TSH tienen varias características adicionales. Son específicos para la enfermedad tiroidea autoinmune, especialmente la enfermedad de Graves, a diferencia de los anticuerpos contra la tiroglobulina (Tg) y la peroxidasa tiroidea (TPO) que se encuentran en la población "normal". Casi todos los pacientes con hipertiroidismo de Graves tienen TRAb detectables cuando se miden con pruebas sensibles. También se pueden detectar TRAb en aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Estos anticuerpos son únicos en los seres humanos.(11,12)

En la enfermedad de Graves, el autoantígeno principal es el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR), que se encuentra en varias células, incluidas la tiroides, los adipocitos, los fibroblastos, las células óseas, los tanicitos cerebrales y otras células. El TSHR es un receptor acoplado a proteína G responsable de la transducción de señales y participa en la regulación del crecimiento de la tiroides y la producción de hormonas.(13) Se somete a un complejo procesamiento postraduccional, que incluye dimerización y escisión intramolecular, lo que da como resultado una forma estructural de dos subunidades del receptor. El fragmento de ectodominio desprendido del TSHR se considera la región más antigénica. Sin embargo, los factores que contribuyen a su presentación como diana en la enfermedad de Graves no se comprenden completamente.(14,15).

Células T en la enfermedad de Graves

Las células T están presentes en el repertorio inmune de pacientes con enfermedad de Graves que reaccionan con péptidos procesados adecuadamente derivados de todos los autoantígenos de la tiroides. Estas células T activadas a su vez liberan una variedad de citocinas que causan inflamación y aumentan la secreción de autoanticuerpos específicos de la tiroides a partir de las células B.(16) El concepto actual es que las células T específicas de la tiroides en la enfermedad de Graves actúan

principalmente como células colaboradoras (CD4+ Th1). Sin embargo, se han identificado distintos subconjuntos de células T que se distinguen más fácilmente por las citocinas que producen.(17)

Mecanismo autoinmune de la enfermedad

Aún se desconoce la causa exacta de la enfermedad de Graves, aunque existen varios mecanismos inmunológicos potenciales que podrían contribuir al desarrollo de esta afección de hipertiroidismo. Algunos de estos mecanismos incluyen el mimetismo molecular, donde el sistema inmunológico del cuerpo confunde los tejidos tiroideos con sustancias extrañas, la expresión de moléculas HLA por las células tiroideas y la activación de espectadores. En todos estos mecanismos, hay una alteración en la capacidad del cuerpo para tolerar el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSHR), lo que conduce al desarrollo de la enfermedad de Graves.(13,17)

Mimetismo molecular

El mimetismo molecular se refiere a la similitud de estructura entre ciertos agentes infecciosos o externos y proteínas en el cuerpo humano. Esta similitud puede hacer que los anticuerpos y las células T se dirijan por error a las proteínas tiroideas humanas cuando responden al agente externo. Por ejemplo, en un estudio en el que se analizaron 600 anticuerpos monoclonales diferentes para determinar su reacción ante diversos virus, se descubrió que el 4 por ciento de estos anticuerpos también reaccionaban con tejidos sanos. Sin embargo, cuando se trata del hipertiroidismo de Graves, actualmente no existe evidencia sustancial que respalde la participación del mimetismo molecular, la evidencia disponible sólo sugiere una conexión potencial.(12,17,18)

El suero de algunos pacientes contiene anticuerpos que reaccionan con antígenos derivados de *Yersinia enterocolitica*. Además, el suero de algunos pacientes que se recuperan de infecciones por *Yersinia* bloquea la unión de la TSH a sus receptores. Además, en un informe sobre gemelos discordantes en cuanto a enfermedad de Graves, el gemelo con enfermedad de Graves tenía un mayor índice de probabilidades de infección previa por *Yersinia*. Sin embargo, los pacientes que tienen o han tenido infecciones por estos organismos no presentan disfunción tiroidea, se han detectado similitudes estructurales entre las secuencias retrovirales y el receptor de TSH (TSHR).(19) Las proteínas de choque térmico bacterianas pueden provocar respuestas de anticuerpos y células T, que pueden tener una reacción cruzada con las proteínas de choque térmico

del huésped. Se ha informado sobre la proteína de choque térmico 72 en el tejido tiroideo de pacientes con hipertiroidismo de Graves, pero no en el tejido tiroideo de sujetos normales.(20)

Las células tiroideas en individuos con enfermedad tiroidea autoinmune, específicamente enfermedad de Graves, expresan moléculas HLA de clase II (como HLA-DR) junto con una mayor expresión de moléculas HLA de clase I, mientras que los individuos normales no lo hacen. Esto puede ocurrir debido a infecciones virales u otras infecciones en las células tiroideas, o puede ser inducido por citoquinas como el interferón gamma (IFN-gamma) liberado por las células T que son atraídas hacia la glándula debido a una infección o a la presencia de antígenos tiroideos. La presencia de interferón alfa, potencialmente inducida por una infección viral, refuerza aún más la idea de una participación viral. La expresión de moléculas de clase II permite la presentación de antígenos tiroideos a las células T autorreactivas, lo que lleva a su activación y potencialmente causa enfermedad tiroidea persistente. Varios hallazgos experimentales apoyan esta hipótesis.(12,14)

La expresión de moléculas de clase II desempeña un papel en la presentación de antígenos tiroideos a las células T autorreactivas, lo que lleva a su activación y posible persistencia de la enfermedad tiroidea. Hay varias observaciones experimentales que apoyan esta hipótesis. En primer lugar, la inducción de moléculas de clase II en las células epiteliales de la tiroides mediante interferón gamma puede desencadenar tiroiditis autoinmune en ratones susceptibles. Además, los virus tienen la capacidad de inducir directamente la expresión de moléculas de clase II en las células tiroideas, independientemente de la secreción de citoquinas. Estos hallazgos sugieren la participación de moléculas de clase II en la patogénesis de la enfermedad de Graves.(11,17,19)

Epidemiología

El hipertiroidismo es una afección que afecta aproximadamente a 1 de cada 5000 niños y adolescentes, siendo la enfermedad de Graves la principal causa. Otras causas se describen en la tabla 1. En un estudio realizado en el Reino Unido e Irlanda en 2004, la incidencia anual de tirotoxicosis en niños menores de 15 años fue de 0,9 por 100.000, y la enfermedad de Graves representó el 96 por ciento de los casos. Un estudio de Dinamarca informó una incidencia de 0,79 por 100.000 en niños menores de 15 años entre 1982 y 1988, que se duplicó a 1,58 por 100.000 entre 1998 y 2012.(12,16) La incidencia de la enfermedad de Graves aumenta significativamente durante la pubertad, y aproximadamente el 80 por ciento de los casos ocurren después de los 11

años. Existe un fuerte predominio femenino durante la adolescencia, con una proporción aproximada de 5:1.(4,10) Esta proporción es menor en niños más pequeños, lo que sugiere que la secreción de estrógeno puede desempeñar un papel en la predisposición autoinmune a la enfermedad de Graves. Un estudio realizado en Estados Unidos encontró que la tirotoxicosis era más común en los estadounidenses negros no hispanos en comparación con los estadounidenses mexicanos, que tenían una incidencia mayor que los estadounidenses blancos no hispanos.(15,19)

Patogénesis

La enfermedad de Graves es una afección caracterizada por hipertiroidismo, donde los anticuerpos juegan un papel crucial en su desarrollo. Los anticuerpos estimulantes del receptor de tirotropina (TSHR-Ab) son responsables del mecanismo primario del hipertiroidismo. Por otro lado, otros tipos de anticuerpos bloquean el TSHR y su producción intermitente puede impactar la manifestación clínica de la enfermedad.(11,13)

Si bien la estimulación o el bloqueo de TSHR-Ab también puede estar presente en algunas formas de tiroiditis destructiva, es importante tener en cuenta que estos trastornos son distintos de la enfermedad de Graves. En la tiroiditis destructiva, los anticuerpos no son la causa principal de la disfunción tiroidea.(11,18)

Los factores genéticos tienen una influencia significativa en la predisposición a la enfermedad de Graves. Los estudios han demostrado que aproximadamente el 80 por ciento del riesgo de padecer la enfermedad de Graves puede atribuirse a factores genéticos. En algunos casos, la enfermedad de Graves también puede desarrollarse en niños después de un trasplante de células madre hematopoyéticas, lo que se conoce como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune de Graves. Se cree que esto ocurre debido a una desregulación inmunológica durante el injerto de células T, lo que lleva a la producción de TSHR-Ab por las células B.(1,7)

La oftalmopatía de Graves, una complicación común de la enfermedad de Graves, no es el resultado únicamente de tirotoxicosis. Más bien, se cree que es causado por anticuerpos dirigidos a una proteína similar a TSHR en el tejido conectivo detrás de los ojos. Los estudios en niños con enfermedad de Graves han demostrado una asociación positiva entre niveles elevados de inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI) y el desarrollo de oftalmopatía, lo que respalda aún más la naturaleza autoinmune de esta afección. El mismo mecanismo también puede ser

responsable de la dermatopatía de Graves, ya que se ha descubierto que los fibroblastos dérmicos normales expresan la proteína TSHR.(3,5,9)

Manifestaciones clínicas

En niños y adolescentes, el hipertiroidismo presenta muchas características clínicas que se parecen mucho a las observadas en adultos. Por lo general, estos síntomas surgen gradualmente y los cambios a menudo persisten durante meses o incluso años antes de que se establezca un diagnóstico. Es importante destacar que el hipertiroidismo en personas jóvenes puede afectar significativamente tanto el crecimiento como la progresión de la pubertad.(2,11)

- **Síntomas generales:** La enfermedad de Graves se asocia con los siguientes síntomas y signos, que también se observan en otras causas de tirotoxicosis:
- **Cardiovascular:** Los pacientes diagnosticados con hipertiroidismo experimentan un aumento en el gasto cardíaco debido a una mayor demanda periférica de oxígeno y una mayor contractilidad cardíaca. Esta afección conduce a una frecuencia cardíaca elevada, un aumento de la presión del pulso y una reducción de la resistencia vascular periférica. En los niños, la fibrilación auricular, que ocurre sólo entre el 10 y el 20 por ciento de los adultos con hipertiroidismo, se considera poco común. Sin embargo, el prolapso de la válvula mitral, comúnmente observado en adultos con tirotoxicosis, también se ha informado en niños. Las personas con hipertiroidismo comúnmente presentan niveles séricos reducidos de colesterol total y de lipoproteínas de alta densidad (HDL) junto con una proporción baja de colesterol total: colesterol HDL. Sin embargo, estos valores tienden a aumentar después del tratamiento.(1,5,9)
- **Gastrointestinal:** Es común que las personas experimenten falta de aumento o pérdida de peso, a pesar del aumento del apetito. La pérdida de peso es causada principalmente por un aumento en la calorificación y está influenciada además por una mayor motilidad intestinal, lo que resulta en una defecación excesiva y malabsorción. El tratamiento puede ayudar a los niños a recuperar el peso perdido [23]. Sin embargo, debido a la creciente prevalencia de la obesidad infantil, algunos niños pueden enfrentar dificultades para lograr ganar peso.(1,12,14,16)
- **Ojos:** Los niños con hipertiroidismo, independientemente de su forma, a menudo experimentan síntomas comunes como "mirada fija" y retraso del párpado. Se cree que estos

síntomas son causados por una actividad excesiva en el sistema nervioso simpático, lo que lleva a una mayor tensión del músculo elevador del párpado. Es crucial diferenciar entre el retraso palpebral y la mirada fija y las características de la oftalmopatía, como la proptosis y el edema periorbitario, ya que estos últimos se encuentran típicamente en la enfermedad de Graves, pero rara vez en otros tipos de hipertiroidismo. (1,3,5)

- **Neurológico:** La enfermedad de Graves puede estar asociada con varias manifestaciones neurológicas, incluyendo trastornos del movimiento, disfunción cognitiva, afectación del sistema nervioso periférico y parálisis periódica. Los temblores, la hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos y la debilidad muscular son algunas de las características comunes. Además, la enfermedad puede causar retraso en el desarrollo neurocognitivo en niños pequeños, especialmente en el habla y el lenguaje. La parálisis periódica hipokalémica también puede estar relacionada con la enfermedad, especialmente en adolescentes varones de ascendencia asiática. (11,12,16)
- **Conductual:** Los niños con hipertiroidismo suelen presentar cambios de humor y alteraciones del comportamiento más que los adultos. Pueden experimentar una disminución en la capacidad de atención, hiperactividad, dificultades para dormir y una disminución en el rendimiento escolar. En algunos casos, tanto los niños como los adultos con hipertiroidismo pueden sufrir cambios significativos de personalidad, volviéndose agitados, ansiosos, deprimidos, maníacos o incluso psicóticos. Como resultado, muchos niños con hipertiroidismo son remitidos inicialmente a un especialista en desarrollo o a un psiquiatra infantil para evaluar sus síntomas emocionales y conductuales antes de que se sospeche de hipertiroidismo. Desafortunadamente, síntomas como la falta de capacidad de atención y el bajo rendimiento escolar a veces se atribuyen erróneamente al trastorno por déficit de atención con hiperactividad. (2,3,5,8)
- **Huesos:** La hormona tiroidea promueve la descomposición del tejido óseo, lo que resulta en una mayor porosidad de la capa externa dura del hueso y un volumen reducido de la capa interna esponjosa. Esto está indicado por niveles más altos de fosfatasa alcalina y osteocalcina en la sangre, lo que sugiere un aumento del recambio óseo. El aumento de la degradación ósea puede provocar un aumento de los niveles de calcio en la sangre, lo que a su vez inhibe la secreción de la hormona paratiroidea y la conversión de calcitriol en

calcitriol. En general, el hipertiroidismo crónico provoca osteoporosis y un mayor riesgo de fracturas.(2,4,6)

- **Piel:** En el hipertiroidismo, la piel se calienta debido a un aumento del flujo sanguíneo. Además, la piel parece más tersa porque la capa de queratina disminuye. La sudoración también aumenta como resultado de una mayor calorigénesis. También puede ocurrir onicólisis, que se refiere al aflojamiento de las uñas del lecho ungueal.(5)
- **Crecimiento y desarrollo:** La aceleración del crecimiento va acompañada del avance de la maduración epifisaria. La tasa de aceleración del crecimiento suele ser sutil y depende de cuánto tiempo ha estado presente el hipertiroidismo antes del diagnóstico. Por ejemplo, en niños que han tenido hipertiroidismo durante uno o dos años, su altura puede aumentar del percentil 50 al 75.(5,10) El impacto en el crecimiento puede ser más notorio si el hipertiroidismo ocurre en la primera infancia. En un estudio de niños de 3,4 a 7,5 años, se encontró que la altura mediana era de +1,25 desviaciones estándar (DE), mientras que el índice de masa corporal era de -0,48 DE. Sin embargo, con el tratamiento con fármacos antitiroideos, tanto la velocidad de crecimiento como la edad ósea tienden a normalizarse. Otro estudio de 101 niños con enfermedad de Graves en Italia encontró que la edad ósea estaba avanzada en el momento del diagnóstico. Sin embargo, después del tratamiento con fármacos antitiroideos, la altura adulta fue normal e incluso aumentó ligeramente en los niños diagnosticados durante la pubertad.(5,7)
- **Pubertad:** El inicio de la pubertad y la progresión de las etapas puberales no parecen verse afectados por el hipertiroidismo. Las niñas que ya han comenzado a menstruar pueden experimentar períodos irregulares o ausentes, y muchos ciclos son anovulatorios. El hipertiroidismo está relacionado con niveles elevados de globulina fijadora de hormonas sexuales, lo que provoca niveles elevados de estradiol en las niñas y de testosterona en los niños. Sin embargo, los niveles de estas hormonas que no están unidas o libres se reducen, lo que puede explicar el ligero aumento en los niveles de la hormona luteinizante. Además, el hipertiroidismo puede provocar una mayor conversión de andrógenos en estrógenos. Estos cambios hormonales se han asociado con el desarrollo de los senos en los hombres, aunque no se han informado casos de desarrollo de los senos en niños con hipertiroidismo de Graves.(2,3,5,7,8)

Diagnostico:

La presencia de hipertiroidismo a menudo se puede identificar fácilmente en niños y adolescentes a través de su historial médico y examen físico, pero la familia o el médico no siempre lo reconocen como anormal debido a la aparición gradual de los síntomas. Si un niño experimenta una pérdida de peso inexplicable o un aumento en la tasa de crecimiento, cambios emocionales como cambios de humor o hiperactividad, inflamación de la tiroides, síntomas oculares anormales, frecuencia cardíaca rápida o reflejos aumentados, un médico debe sospechar de la enfermedad de Graves y realizar más pruebas de diagnóstico.(5,6,16)

Prueba de función tiroidea sérica: Si se sospecha clínicamente de hipertiroidismo, el primer paso es medir los niveles séricos de tirotrópica (hormona estimulante de la tiroides), tiroxina libre (fT4) y triiodotironina (T3) cuando fT4 y T3 están elevados para la edad, con TSH suprimida: estos hallazgos confirman la tirotoxicosis.(14,16)

Cuando Ft4 esta normal y TSH reducida: Algunos niños que se someten a pruebas para evaluar su función tiroidea debido a una sospecha de trastorno tiroideo muestran niveles suprimidos de TSH (hormona estimulante de la tiroides) en suero, pero niveles normales de fT4 (tiroxina libre) y T3. Este patrón de resultados es consistente con hipertiroidismo subclínico. Un estudio hizo un seguimiento de 23 de estos niños durante unos pocos meses y encontró que 14 regresaron a la función tiroidea normal, 4 desarrollaron hipotiroidismo, 3 mantuvieron TSH suprimida, pero niveles normales de fT4 y 2 progresaron a hipertiroidismo manifiesto. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas periódicas a estos niños para determinar si desarrollan un trastorno de la tiroides que requiere tratamiento o si su función tiroidea vuelve a la normalidad. En los casos en que los pacientes estén tomando biotina, los niveles suprimidos de TSH pueden deberse a un error de laboratorio, como se explica a continuación.(11,16,17)

Pruebas de anticuerpos tiroideos en suero: Nuevos inmunoensayos de tercera generación de TSHR-Ab, utilizando la metodología competitiva de unión a proteínas, se han informado como positivos en cerca del 97 por ciento de los adultos con enfermedad de Graves. Otros anticuerpos antitiroideos, como los anticuerpos peroxidasa tiroidea (TPO-Abs) y los anticuerpos tiroglobulina (Tg-Abs), generalmente no se obtienen en las pruebas de laboratorio iniciales. Sin embargo, en niños con hipertiroidismo confirmado en las que las pruebas de TSHR-Ab son negativas, la medición de TPO-Abs y Tg-Abs puede ayudar a evaluar una posible fase tirotóxica de tiroiditis autoinmune.(12,14)

Captación y exploración de radionúclidos: El siguiente paso si el nivel de TSI no está elevado es realizar una captación de yodo-123 (I-123) para el escaneo tiroideo. El I-123 es el radionúclido de elección debido a su menor tiempo de vida media (13,2 horas) y su menor radiación a la glándula tiroides en comparación con el I-131. La captación de yodo-123 y el escaneo tiroideo también ayudan a determinar otras etiologías además de la enfermedad de Graves. El aumento de captación en una localización concreta indica un adenoma tóxico, mientras que una captación dispersa en diferentes áreas indica un bocio multinodular tóxico. En casos de tiroiditis destructiva, la captación será reducida o ausente. La ecografía tiroidea no es parte de la evaluación de rutina en niños con hipertiroidismo, pero puede realizarse si se identifican nódulos en el examen físico o en casos de trauma en el cuello.(3,18,20)

Diagnostico enfermedad de graves

Se debe sospechar enfermedad de Graves en pacientes que presentan signos y síntomas de tirotoxicosis (taquicardia, pérdida o aumento deficiente de peso y retraso palpebral, a menudo con temblor y síntomas neuropsiquiátricos). La mayoría de los pacientes tienen bocio y oftalmopatía. No todos los hallazgos oculares indican enfermedad de Graves; La mirada fija y el retraso del párpado pueden estar presentes con otras causas de hipertiroidismo, y los verdaderos hallazgos de la enfermedad ocular de Graves pueden ser sutiles y aparentes sólo cuando los examina un oftalmólogo.(7,9,16)

- **Tirotoxicosis:** La confirmación del diagnóstico de tirotoxicosis implica la identificación de niveles elevados de tiroxina libre (fT4) y triyodotironina (T3), junto con una hormona estimulante de la tiroides (TSH) suprimida.(7)
- **Enfermedad de graves:** La enfermedad de Graves se diagnostica como la causa de tirotoxicosis cuando los anticuerpos del receptor de tirotropina (TSHR-Ab) están presentes, lo que suele ser el caso en la mayoría de los niños con enfermedad de Graves. Se obtiene una confirmación adicional de la presencia de un anticuerpo estimulante de TSHR mediante una prueba positiva de inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI). Si los niveles de TSI no están elevados, otra prueba de TSHR-Ab que utiliza un método competitivo de unión a proteínas, como los inmunoensayos de tercera generación más nuevos, puede confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Graves. En los casos en los que no se detectan anticuerpos, una captación de yodo radiactivo (RAI) y una exploración que muestre una

captación aumentada difusa durante un período de 24 horas pueden respaldar el diagnóstico.(7,14,15)

A algunos niños se les puede diagnosticar hipertiroidismo leve cuando se les realizan pruebas de función tiroidea para otros fines. Es posible que estos niños no presenten muchos síntomas de hipertiroidismo o que no muestren ningún síntoma en absoluto. Pueden tener un nivel bajo de TSH con niveles normales de fT4 y T3 (hipertiroidismo subclínico) o niveles ligeramente elevados de fT4 y/o T3. La medición de TSHR-Ab (TSI o inmunoglobulina inhibidora de la unión a tirotropina [TBII]) puede mostrar resultados dudosos o normales.(10,14,20)

- **Hipertiroidismo leve:** En estos casos, se recomienda observar al paciente sin tratamiento y controlar periódicamente sus pruebas de función tiroidea cada seis semanas a tres meses. Si el niño tiene síntomas leves que podrían estar relacionados con el hipertiroidismo, como palpitaciones, temblores o ansiedad, se puede considerar un betabloqueante como opción de tratamiento mientras se continúa monitoreando su función tiroidea. Los pacientes con enfermedad de Graves normalmente progresarán hacia un hipertiroidismo verdadero, mientras que aquellos con algún tipo de tiroiditis destructiva experimentarán un retorno gradual a la función tiroidea normal. Es importante señalar que altas dosis de biotina pueden provocar falsas anomalías en las pruebas de tiroides.(17,19)

Tratamiento

La enfermedad de Graves se puede tratar con fármacos antitiroideos (tionamidas), yodo radiactivo o cirugía. Las tres opciones son efectivas, pero tienen efectos secundarios importantes. Es importante señalar que estas opciones de tratamiento no son mutuamente excluyentes. Los fármacos antitiroideos se pueden utilizar inicialmente para controlar el hipertiroidismo antes de considerar el yodo radiactivo o la cirugía. También se pueden recetar por un período de uno a dos años o más en un intento de lograr la remisión, o se pueden utilizar como tratamiento a largo plazo. El yodo radiactivo se puede administrar como terapia inicial o después del tratamiento previo con fármacos antitiroideos. La cirugía suele implicar el uso previo de fármacos antitiroideos para conseguir un estado eutiroideo antes de la operación.(7,16,21)

- **Selección de la terapia:** Los factores que consideramos al seleccionar el tratamiento incluyen las tasas de éxito, los efectos secundarios y la rapidez con la que se puede lograr

el eutiroidismo. Este enfoque se alinea con las directrices de la Asociación Estadounidense de Tiroides.(2,5)

Un estudio que explora los factores que influyen en los pacientes y los médicos en sus elecciones de tratamiento encontró que ambos grupos valoran mucho lograr la remisión (y evitar el hipotiroidismo), lo que lleva a una preferencia por los fármacos antitiroideos Como segunda opción, los pacientes generalmente prefieren la cirugía.(14)

- **Hipertiroidismo leve (p. ej., T4 libre de 1 a 1,5 veces el límite superior normal con agrandamiento mínimo de la tiroides)** Los pacientes con hipertiroidismo leve sin enfermedad ocular tiroidea pueden lograr altas tasas de remisión mediante un tratamiento con tionamidas de uno a dos años. Si los pacientes prefieren un enfoque más definitivo, se puede utilizar yodo radiactivo como terapia inicial sin necesidad de tratamiento previo con tionamida, siempre que toleren los síntomas de hipertiroidismo y no corran riesgo de complicaciones. La cirugía requiere un tratamiento previo con tionamida, a menos que esté contraindicada.(6,10,12)
- **Hipertiroidismo moderado (p. ej., T4 libre de 1,5 a 2 veces el límite superior normal con agrandamiento moderado de la tiroides)** Para pacientes con hipertiroidismo moderado y sin enfermedad ocular tiroidea, es razonable un ciclo de uno a dos años (o más) con tionamida. Puede ser necesaria una terapia con tionamida a largo plazo. Para los pacientes que prefieren una terapia definitiva, se puede administrar yodo radiactivo con o sin tratamiento previo con una tionamida, según los síntomas. Alternativamente, los pacientes pueden preferir la cirugía después del tratamiento previo con tionamida.(1,4,7)
- **Hipertiroidismo severo (p. ej., T4 libre de 2 a 3 veces el límite superior normal con bocio) y/o alto riesgo de complicaciones:** Para los pacientes que tienen hipertiroidismo grave o tienen un alto riesgo de complicaciones debido al hipertiroidismo (p. ej., edad avanzada o enfermedad cardiovascular), se recomienda comenzar el tratamiento con una tionamida además de betabloqueantes para alcanzar rápidamente un estado de función tiroidea normal. Posteriormente, las opciones para un tratamiento adicional incluyen el uso de yodo radiactivo para destruir la glándula tiroides (si no hay enfermedad ocular tiroidea), realizar una cirugía o continuar el tratamiento con tionamida durante uno o dos años o incluso más con el objetivo de lograr la remisión. Alternativamente, también se puede considerar el tratamiento a largo plazo con una tionamida.(13,17,20)

- **Enfermedad ocular Por afectación tiroidea:** La terapia con yodo radiactivo con cobertura de glucocorticoides o un ciclo de tionamidas durante uno o dos años son opciones de tratamiento recomendadas para pacientes con hipertiroidismo leve y enfermedad ocular tiroidea mínima. Sin embargo, para los pacientes con enfermedad ocular tiroidea de moderada a grave, el enfoque de tratamiento ideal puede diferir.(12–14)

Conclusiones

- La enfermedad de graves puede ser tratada adecuadamente cuando esta es diagnosticada a tiempo, en dependencia del grado en el que se encuentre.
- La enfermedad de Graves se puede tratar con fármacos antitiroideos (tionamidas), yodo radiactivo o cirugía. Las tres opciones son efectivas, pero tienen efectos secundarios importantes.
- Se debe sospechar enfermedad de Graves en pacientes que presentan signos y síntomas de tirotoxicosis (taquicardia, pérdida o aumento deficiente de peso y retraso palpebral, a menudo con temblor y síntomas neuropsiquiátricos).

Referencias

1. Gruters A. Treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Horm Res.* 1998;49(6):255–7.
2. Ross D. Thionamides in the treatment of Graves' disease. *UpToDate* [Internet]. 2021;1–25. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/thionamides-in-the-treatment-of-graves-disease>
3. Rubin D. Neurologic manifestations of hyperthyroidism and Graves' disease. *UpToDate* [Internet]. 2016;1–14. Available from: http://www.uptodate.com/contents/neurologic-manifestations-of-hyperthyroidism-and-graves-disease?source=search_result&search=Neurologic+manifestations+of+hyperthyroidism+and+Graves'+disease&selectedTitle=1~150
4. Yokoyama N, Nagataki S. Pathogenesis of Graves' disease. *Nippon rinsho Japanese J Clin Med.* 1994;52(4):1110–7.

5. Harland S Winter. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. UpToDate [Internet]. 2016;1–21. Available from: https://ezproxy.ufm.edu:2053/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-disease-in-children-and-adolescents?search=pediatric-gastritis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3%0Ahttps://upto
6. Ross DS, Cooper DS. Graves' hyperthyroidism in nonpregnant adults: Overview of treatment. Up To Date. 2015;1–11.
7. Watkins VY, Dotters-Katz SK, Kuller JA. Treatment for Hyperthyroidism During Pregnancy. *Jama*. 2024;331(9):798.
8. Ross DS. 7/2/13 Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy. 2013;1–11.
9. Disorders that cause hypothyroidism-UTD. 2003;1–8.
10. ROBBINS R. Radioiodine in the treatment of thyrotoxicosis. *Postgrad Med*. 1950;8(1):25–7.
11. Orloff LA, Shindo ML. Surgical Management of Hyperthyroidism. *Surg Thyroid Parathyroid Gland*. 2021;79-88.e2.
12. Ross DS. Hyperthyroidism during pregnancy : Clinical manifestations , diagnosis , and causes. UpToDate [Internet]. 2013;1–24. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hyperthyroidism-during-pregnancy-clinical-manifestations-diagnosis-and-causes?sectionName=Pregnancy-complications&search=pregnancy-loss&topicRef=5439&anchor=H12&source=see_link#H12
13. Iodine in the treatment of hyperthyroidism. 2024;1–12.
14. Please U. Patient education : Graves ' disease (The Basics). 2024;1–11.
15. Dull K, Teach SJ, Paysse EA, Wiley JF, Disclosures C. UTD : Approach to the pediatric patient with acute vision change. 2022;
16. Ross DS, Cooper DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules Author. 2011;1–30.
17. Ross D. ★Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults - UpToDate. Uptodate [Internet]. 2020;1–13. Available from:

- [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-hyperthyroidism-in-adults?search=tirotoxicosis](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-hyperthyroidism-in-adults?search=tirotoxicosis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2) no específica&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
18. Ross ADS. Overview of thyroid disease and pregnancy. 2021;1–26. Available from: www.uptodate.com
 19. LeFranchi S. Approach to acquired goiter in children and adolescents - UpToDate. UpToDate [Internet]. 2020;i(table 2):1–25. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-acquired-goiter-in-children-and-adolescents?search=goitrogens> and hypothyroidism&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1443729790
 20. Zondek H. Diagnosis of hyperthyroidism. J Am Med Assoc. 1958;166(16):2074.
 21. LaFranchi S. Evaluation and management of neonatal Graves' disease. UpToDate.com [Internet]. 2014;1–18. Available from: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-neonatal-graves-disease?source=search_result&search=hyperthyroidie+neonatale&selectedTitle=1~23

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).