

# Síndrome de artritis por antitiroideos en paciente pediátrico con Enfermedad de Graves: Reporte de caso

## *Antithyroid arthritis syndrome in a pediatric patient with Graves' disease: A case Report*

SEBASTIÁN CASTRO<sup>a</sup>, PATRICIA PAPENDIECK<sup>a</sup>, ANA CHIESA<sup>a</sup>

### Resumen

Las drogas antitiroideas (DAT) constituyen el tratamiento de primera línea en niños y adolescentes con Enfermedad de Graves (EG). Existe una multiplicidad de efectos adversos asociados al tratamiento farmacológico de esta patología, afortunadamente la gran mayoría poco frecuentes. De los efectos indeseados del tratamiento, la presencia de artritis constituye una rareza donde la disquisición entre la presencia de artralgias por el estado hipertiroideo, por otro trastorno autoinmune asociado a la EG o por el uso de DAT puede resultar un desafío para la continuidad del tratamiento.

Se describe el cuadro clínico de una niña de 12 años con EG tratada con DAT (metimazol) que presentó poliartitis migratoria a los 20 días del inicio del tratamiento y posteriormente, tras la terapéutica definitiva del hipertiroidismo con I<sup>131</sup>, un síndrome miopático con elevación extrema de enzimas musculares requiriendo internación en cada una de estas circunstancias.

**Palabras claves:** *agentes antitiroideos, enfermedad de Graves, artritis, enfermedades musculares, pediatría.*

### Abstract

Antithyroid drugs (ATD) represent the first choice of treatment in children and adolescents with Graves' disease (GD). There is a multiplicity of pharmacologic treatment-linked side effects, most of which are rarely observed. Overall, arthritis is infrequent and the diagnostic disquisition between arthralgia associated with the hyperthyroid state, another autoimmune disorder linked to GD or to the use of ATD may result challenging to the endocrinologist.

We report the case of a 12-year-old girl with GD treated with ATD (methimazole) who developed migratory polyarthritis 20 days after starting treatment and then, once definitive hyperthyroidism treatment with I<sup>131</sup> was established, she suffered from a myopathic syndrome associated with extremely high muscular enzymes levels requiring hospitalization in both circumstances.

**Key words:** *antithyroid agents, Graves' disease, arthritis, muscular diseases, pediatrics.*

### Glosario

TRAb: Anticuerpos estimulantes del receptor de TSH.

T3: Triiodotironina.

T4: Tiroxina total.

T4L: Tiroxina libre.

TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

ATPO: Anticuerpos anti-peroxidasa.

ATG: Anticuerpos anti-tiroglobulina.

ANCA-c: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos, patrón citoplasmático.

ANCA-p: Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos, patrón perinuclear.

AMA: Anticuerpos anti-mitocondriales totales.

A. anti-LKM: Anticuerpos anti-microsomas hepáticos y renales.

### INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Graves (EG) es una patología de origen multifactorial, esencialmente autoinmune, mediada por TRAb. Puede presentar entre otras un abanico amplio de manifestaciones como taquicardia, bocio, temblor, insomnio, hiperfagia.<sup>1,2</sup> El tratamiento óptimo de la EG en la infancia es aún controvertido y las opciones actuales incluyen las drogas antitiroideas (DAT), la tiroidectomía total y el yodo radiactivo I<sup>131</sup>.<sup>1</sup> Las DAT suelen constituir la primera elección terapéutica aunque no están exentas de efectos adversos.<sup>1,3</sup> Estos pueden

a. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" CONICET - FEI - División de Endocrinología, HNRG

**Correspondencia:** scastro@cedie.org.ar

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de interés:** Ninguno que declarar.

ser leves, como reacciones cutáneas y manifestaciones gastrointestinales, -que generalmente no obligan a la suspensión del tratamiento- o potencialmente riesgosas para la vida como la agranulocitosis y la toxicidad hepática.<sup>2,3</sup> La aparición de artralgias merece una consideración especial, ya que puede ser una manifestación de un trastorno autoinmune asociado o constituir un efecto secundario severo por antitiroideos.<sup>3,4</sup>

El objetivo principal de esta comunicación es describir la presentación clínica del síndrome de artritis por DAT en una niña con EG y sus diagnósticos diferenciales.

### CASO CLÍNICO

Una niña de 12 años de edad fue derivada a la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez para su valoración por presentar desde hace 8 meses temblor distal, simétrico, bilateral y fino al que agregó sucesivamente exoftalmos, insomnio, astenia diurna, disminución del rendimiento escolar y pérdida de peso.

Al examen físico presentaba: peso en percentilo 75 y talla en percentilo 30 de las tablas de crecimiento de la OMS. Piel caliente y sudorosa, exoftalmos bilateral discreto, temblor distal referido, taquicardia (FC 120/minuto) y bocio moderado y asimétrico a expensas del lóbulo tiroideo derecho. Desarrollo puberal completo y edad ginecológica de 1 año, con ciclos menstruales regulares.

Los estudios de laboratorio evidenciaron niveles de: T4L > 7,77 ng/dl. (VR: 0,8-2,2 ng/dl) y T3 > 651 ng/dl. (VR: 80-220 ng/dl), TSH < 0,01 uUI/ml (VR 0.5-5 uUI/ml). Se detectó positividad en todos los marcadores de autoinmunidad estudiados: ATPO >1000 UI/ml (VR < 10 UI/ml), ATG 24 UI/ml (VR < 20 UI/ml) y TRAb 35,44 UI/ml (VR < 1,75 UI/ml). El hemograma y hepatograma eran normales.

Se diagnostica hipertiroidismo por EG y se inicia tratamiento con metimazol 40 mg/día, propranolol 60 mg/día y restricción de la actividad física.

Los aspectos más relevantes de la evolución bioquímica se resumen en la *Tabla 1*.

**Tabla 1:** Evolución de los valores de laboratorio desde el diagnóstico al último control

	Dx	Suspensión MMI.	1° In.	30 días tras I131	45 días tras I131	2° In. 50 días tras I131	UC
TSH (uUI/ml)	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,4	N-E	2,43
T4t (ug/dl)	N-E	2,8	19,8	7,6	4,1	N-E	N-E
T4L (ng/dl)	>7,77	0,32	2,49	0,96	0,45	0,53	1,61
T3 (ng/dl)	651	122	>651	126	53	N-E	N-E
ATPO (UI/ml)	>1000	N-E	N-E	N-E	N-E	N-E	>1000
ATG (UI/ml)	24	N-E	N-E	N-E	N-E	N-E	221
TRAb (UI/ml)	35,44	N-E	N-E	N-E	N-E	N-E	>40
GB (mm <sup>3</sup> )	7300	14100	14300	13300*	N-E	9200	N-E
CT (mg/dl)	93	159	148	N-E	N-E	173	138
LDL (mg/dl)	N-E	N-E	73	N-E	N-E	120	71
HDL (mg/dl)	N-E	N-E	N-E	N-E	N-E	50	43
TGL (mg/dl)	N-E	N-E	72	N-E	N-E	311	119
CPK (U/L)	N-E	N-E	140	N-E	N-E	5893	82
A.CPG	N-E	N-E	N-E	N-E	N-E	++++	N-E

Dx: Al momento del diagnóstico. 1° In: primera internación. 2° In: segunda internación. UC: último control.

MMI: Metimazol. TSH: Tirotrófina estimulante de la tiroides. T4t: Tiroxina total. T4L: Tiroxina libre.

T3: Triiodotironina. ATPO: Anticuerpos anti-tiroperoxidasa. ATG: Anticuerpos anti-tiroglobulina.

TRAb: Anticuerpo anti-receptor de TSH. GB: Glóbulos blancos. CT: colesterol total. LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad. TGL: Triglicéridos. CPK: Creatinina fosfo-quinasa.

A.CPG: Anticuerpos contra células parietales gástricas. N-E: No evaluado.

\*Presencia de hipocromía y microcitosis.



La ecografía tiroidea evidenció una glándula aumentada de tamaño, heterogénea no presentando nódulos ni quistes.

A los 20 días posteriores del inicio del tratamiento farmacológico estando afebril consultó a la guardia por las siguientes manifestaciones: artralgias en cintura escapular derecha y muñeca izquierda no asociadas a eritema, tumefacción, aumento de la temperatura local ni cambios en la piel suprayacente a las articulaciones afectadas. La sintomatología progresó comprometiendo luego la cadera izquierda con ligera impotencia funcional. Así mismo surgió incumplimiento en la contraindicación para realizar actividad física. El evento se interpretó como un efecto adverso a las DAT por lo que se suspendió el metimazol y se indicó ibuprofeno 400 mg cada 8 horas. Debido a la persistencia del dolor se internó a las 48 horas, descartándose patología reumatológica con sedimento urinario sin hematuria ni proteinuria y radiografías de los 4 miembros normales. Ante la persistencia bioquímica del hipertiroidismo con valores de hormonas tiroideas similares a los previos al tratamiento y, con una CPK sérica de 140 U/L (VR < 170 U/L) se descartó miopatía asociada. Al mismo tiempo la paciente desarrolló un cuadro de obstrucción bronquial concomitante, por lo que se rotó la medicación betabloqueante a atenolol 50 mg/día incrementando la analgesia con el uso de naproxeno 1000 mg/día con buena respuesta clínica. Por la evolución favorable se otorgó el alta hospitalaria a las 72 horas con la misma terapéutica.

El episodio fue considerado un efecto adverso mayor asociado a DAT, optándose por un tratamiento definitivo del hipertiroidismo con  $I^{131}$  que recibió sin complicaciones en una única dosis de 12 mCi. Al mes de iniciada esta terapéutica la paciente se encontraba clínicamente eutiroidea y con franca reducción del tamaño del bocio. Los dosajes de laboratorio mostraron concentraciones de hormonas tiroideas periféricas normales (T4 total: 7,6 ug/dl; T4L: 0,96 ng/dl y T3: 126 ng/dl) y TSH aún suprimida, por lo que se indicó suspender la medicación analgésica y betabloqueante.

Luego de 45 días de tratamiento con  $I^{131}$  consultó al servicio por artralgia migratoria sin respuesta a analgésicos comunes. En un primer momento el dolor afectó las grandes articulaciones del miembro inferior derecho (cadera, rodilla y tobillo), luego las contralaterales resolviendo las iniciales y finalmente se circunscribió a las cinturas pélvicas y escapulares; sin otras manifestaciones

clínicas. Con determinaciones de laboratorio que evidenciaban TSH aun baja (< 0,4 uUI/ml) con hormonas periféricas también bajas (T4 total de 4,1 ug/dl; T4L 0,45 ng/dl y T3 53 ng/dl) lo que permitió asumir el cuadro como hipotiroidismo secundario al tratamiento definitivo indicándose levotiroxina a 75 ug/día.

Pese al tratamiento sustitutivo y analgésico instaurado, la paciente consultó nuevamente por mialgias incapacitantes que comprometían los músculos laterales del cuello, los intercostales y la pelvis, por lo que se internó nuevamente para manejo del dolor. Se constata una dislipemia fundamentalmente a expensas de hipertrigliceridemia (311 mg/dl) y CPK marcadamente elevada (5893 U/L). Como medida nefroprotectora se indicó hiperhidratación parenteral con una dosis única de morfina continuando luego con tramadol. Con un valor de T4L de 0,53 ng/dl se aumentó la dosis de levotiroxina a 100 ug/día. Los marcadores de autoinmunidad en otros órganos como Ig G, A, M y E, ANCA-c, ANCA-p, AMA, anticuerpos anti-actina, anti-músculo liso, anti-LKM, anti-gliadina y anti-transglutaminasa resultaron negativos. Los anticuerpos anti-célula parietal gástrica fueron positivos (++++) sin presencia de macrocitosis propia de la anemia perniciosa. Tras constatarse mejoría clínica y concentraciones de CPK en descenso, la paciente se externó a las 96 horas. Retrospectivamente el diagnóstico de este cuadro fue el de miopatía secundaria a hipotiroidismo franco.

Desde el egreso hospitalario se encuentra bajo tratamiento con levotiroxina. Continúa eutiroidea por clínica y laboratorio y logró la normalización de las concentraciones de colesterol total, HDL, LDL y CPK, como así también el descenso de los valores de triglicéridos, aunque aún persisten ligeramente elevados (119 mg/dl).

## DISCUSIÓN

Existe una amplia gama de efectos adversos asociados al uso de DAT. La mayoría de ellos son considerados leves y no obligan a la suspensión del tratamiento, como erupciones cutáneas, síntomas gastrointestinales o artralgias con compromiso monoarticular. La frecuencia estimada de estas manifestaciones oscila entre el 1 y el 6 % y es variable el grado de intensidad de estos síntomas.<sup>3,5</sup> Los efectos adversos graves o mayores incluyen: agranulocitosis descrita entre el 0,1 al 0,5 % de los pacientes tratados con DAT, hepatotoxicidad presente en el 0,1 al 1 % de los casos (asociación

casi exclusiva con el uso del propiltiouracilo como DAT) y poliartritis con una frecuencia estimada de aparición del 1-2 % de los pacientes.<sup>3</sup>

Es importante distinguir las distintas etiologías que pueden producir artralgiás en un niño con EG y tratamiento con DAT. Si el origen de las mismas se debe al estado hipertiroideo, las manifestaciones clínicas y las determinaciones de laboratorio orientarán en este sentido y la evaluación de la adherencia al tratamiento será determinante en la conducta a seguir.<sup>3,4</sup>

En el caso del debut de una patología autoinmune bajo la forma de artralgiás, especialmente las de causa reumatológica, el compromiso de otros órganos, los estudios complementarios que lo pongan de manifiesto y la valoración clínica guiarán el curso del tratamiento médico. Distintas enfermedades reumatológicas pueden debutar con artralgiás como primera manifestación; ellas incluyen el lupus inducido por drogas, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss, entre otras. Se agrupan bajo la denominación de “vasculitis asociadas con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA)”, en particular ANCA-p.<sup>4</sup> La explicación fisiopatológica se considera que radica en la internalización de la DAT por los neutrófilos, su interacción con la mieloperoxidasa (MPO) y la formación de especies reactivas del oxígeno que desencadenan una reacción autoinmune (producción de ANCA-p); o bien la unión de las DAT a la MPO y a otras proteínas (como lactoferrina, elastasa, etc.) tornándolas inmunogénicas.<sup>4,6</sup>

En el caso del síndrome de artritis por antitiroideos, facilitan el diagnóstico el carácter migratorio de las artralgiás, la ausencia de compromiso de otros órganos, el tiempo transcurrido del tratamiento con DAT al momento de la presentación (típicamente dentro de los primeros 30 días) y la dosis utilizada (dosis variables mayor/menor a 30 mg/día).<sup>3,4</sup> El síndrome de artritis por antitiroideos no presenta marcadores serológicos de autoinmunidad característicos (pauciinmune) en contraposición a la mayoría de las entidades reumatológicas donde la combinación de distintos autoanticuerpos orienta la etiología. Pese a ser reconocida como una entidad distinta de las artralgiás por vasculitis hace más de 60 años, el diagnóstico del síndrome de artritis por antitiroideos puede ser difícil e infrecuentemente considerado. Las características más sobresalientes del mismo son: mayor frecuencia en el sexo femenino (en concordancia

con la mayor prevalencia de la EG en mujeres), presentación dentro del mes de inicio del tratamiento con DAT (reportes de la literatura oscilan desde 10 días a 10 años), resolución del compromiso articular sin secuelas siendo la suspensión del tratamiento con DAT la única intervención que la favorece en forma inequívoca, y la presencia de marcadores clínicos y/o serológicos de inflamación (fiebre, leucocitosis o aumento de la proteína C reactiva). El signo más elocuente es su carácter pauciinmune (ANCAs negativo).<sup>4,6</sup>

Las muy variadas teorías sobre el mecanismo fisiopatológico subyacente al síndrome de artritis por antitiroideos, se destacan aquellas que incluyen: 1) disrupción del metabolismo del glutatión, 2) unión del grupo tiol de las DAT con macromoléculas y 3) origen alérgico. La primera de ellas sería producida por complejos cobre-DAT que generarían liberación de interleukinas e inflamación. Esta explicación es más probable en personas con menor capacidad celular quelante del cobre, y que consecuentemente tienen concentraciones mayores de cobre libre disponibles para interactuar con las DAT.<sup>4,6</sup> La segunda teoría, unión del grupo tiol de las DAT con macromoléculas, gatillaría una respuesta autoinmune. La ausencia de autoanticuerpos genera pocos adeptos a esta teoría dentro de la comunidad médica.<sup>6</sup> Finalmente, se postula un posible origen alérgico por la demostración de pruebas de estímulo linfocitario fuertemente positivas.<sup>4</sup>

El caso clínico presentado concuerda con la descripción que la literatura hace de esta patología, la ocurrencia en el sexo femenino, su presentación dentro del mes de iniciado el tratamiento con DAT, la remisión de la sintomatología tras la suspensión del uso de DAT, la restitución *ad integrum* de las articulaciones inicialmente afectadas, la presencia de leucocitosis durante el período agudo de la enfermedad y el carácter pauciinmune. La paciente en cuestión no presentó fiebre, signo frecuentemente descrito en otros reportes de casos.

Sin considerar su origen, ante un niño con EG bajo tratamiento con DAT que desarrolla dolor articular, la suspensión del tratamiento farmacológico se impone y la evaluación de la etiología quedará para una segunda instancia.<sup>3</sup> Resulta deseable contar con un panel de autoanticuerpos en todo paciente con EG, similar al estudiado en el caso índice, ya que orientará hacia la necesidad de un abordaje multidisciplinario.<sup>4</sup>



Adicionalmente, en las disfunciones tiroideas pueden observarse distintas formas de compromiso muscular. Estudios prospectivos demuestran que más del 90 % de las personas adultas con diagnóstico reciente de hipotiroidismo manifiestan alguna forma de compromiso muscular, siendo lo más frecuente la debilidad muscular. Por medio del examen físico, dinamometría y electromiografía, la debilidad se objetiva en aproximadamente entre el 30 al 60 % de los casos. Los grupos musculares más frecuentemente implicados son los flexores del cuello e integrantes de la cintura escapular y pélvica como deltoides y psoas-ilíaco respectivamente.<sup>7</sup> El estado hipotiroideo podría generar una actividad muscular enlentecida y un menor recambio proteico que podrían llevar a distintos grados de atrofia de las fibras musculares. Apoyan este origen estructural y no funcional de las manifestaciones musculares, la ausencia de correlación entre los niveles de TSH, T4L y T3 séricas con la severidad de la debilidad y la concentración plasmática de CPK.<sup>7,8</sup>

La práctica asistencial permite suponer la existencia de factores de susceptibilidad individual para determinadas manifestaciones asociadas a una enfermedad o su tratamiento, con impacto principal sobre un órgano o sistema. Conocer dicha susceptibilidad al momento de iniciar un tratamiento podría resultar beneficioso ya que permitiría actuar en forma anticipatoria. El campo de la farmacogenómica se presenta como una herramienta prometedora en este sentido.

## CONCLUSIÓN

Ante un paciente que recibe DAT la aparición de artralgiás obliga a considerar entre los diagnósticos diferenciales la instauración de un evento adverso mayor a la medicación, un mal control del estado hipertiroideo o el comienzo de una patología reumatológica autoinmune.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Leo S, Lee S, Braverman L. Hyperthyroidism. *Lancet* 2016; 388 (10047):906-18.
2. Léger J. Graves' Disease in children. *Endocr Dev* 2014; 26:171-82.
3. Cooper D. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med* 2005; 352:905-17.
4. Takaya K, Kimura N, Hiyoshi T. Antithyroid Arthritis Syndrome: A case report and review of the literature. *Intern Med* 2016; 55:3627-33.
5. Nihei H, Tada H, Naruse Y, et al. Polyarthritis caused by methimazole in two Japanese patients with Graves' disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(4):270-2.
6. Modi A, Amin H, Morgan F. Antithyroid Arthritis Syndrome. *BMJ Case Rep* 2017; 2017:bcr2016218459.
7. Duffy R, Van den Bosch J, Laman D, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(6):750-5.
8. Horak H, Pourmand R. Endocrine myopathies. *Neurol Clin* 2000; 18(1):203-213.

**Texto recibido:** 19 de junio de 2020.

**Aprobado:** 10 de agosto de 2020.

**Conflicto de interés:** ninguno que declarar.

**Forma de citar:** Castro S, Papendieck P y Chiesa A.

Síndrome de artritis por antitiroideos en paciente pediátrico con Enfermedad de Graves: Reporte de caso. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2020;62 (279):223-227.