

HIPOTIROIDISMO E INSUFICIÊNCIA RENAL TERMINAL NO PERÍODO NEONATAL

Maria ALFARO, Carla SIMÃO, Teresa CAMPOS, Manuela MADEIRA,
Margarida ALMEIDA

RESUMO

Estão descritas alterações nos testes de função tiroideia em pacientes com insuficiência renal crónica (IRC), na ausência de patologia primária da glândula tiroideia. No entanto, o hipotiroidismo primário é mais frequente nesta população do que noutros casos de doença crónica não renal.

Apresentam-se dois casos de hipotiroidismo diagnosticado em bebés com insuficiência renal terminal (IRT) que surge no período neonatal, secundária a hipoplasia/displasia renal, ambos em programa de diálise peritoneal. O diagnóstico de hipotiroidismo foi admitido com base num valor inicialmente elevado de tirotrófina (TSH), detectado no teste de rastreio de doenças metabólicas (teste TSH/PKU) e posteriormente confirmado com a repetição do doseamento plasmático de TSH e simultaneamente de triiodotironina total (T3), tiroxina total (T4), triiodotironina livre (FT3), tiroxina livre (FT4) e tiroglobulina (TGB). Foram também pesquisados anticorpos antitiroideus. Em ambos foi instituída terapêutica de substituição hormonal com tiroxina, que se suspendeu numa das crianças após os 2 anos de idade, por normalização dos valores da função tiroideia.

SUMMARY

HYPOTHYROIDISM AND TERMINAL RENAL FAILURE IN THE NEONATAL PERIOD

It has been described alterations of the thyroid function in patients with chronic renal disease without primary disease of the thyroid gland. Nevertheless primary hypothyroidism is more frequent in this population than in other non renal chronic disease. Authors report two cases of hypothyroidism diagnosed in infants with terminal renal failure in the neonatal period, secondary to renal hypoplasia / dysplasia, both in peritoneal dialysis programme. The diagnosis was made by elevated value of thyrotropin (TSH) on the metabolic screening test (TSH/PKU screening test) and confirmed later by measure of serum TSH, total triiodothyronine (T3), total thyroxine (T4), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and thyroglobulin (TGB). It was also investigated antithyroid autoantibodies. Both infants initiated hormonal substitution with thyroxin, which have been suspended in one of them by two years of age when thyroid function was normal.

M.A., C.S., T.C., M.A.: Unidade de Nefrologia Pediátrica. Clínica Universitária de Pediatria do Hospital de Santa Maria. Lisboa.
M.M. Unidade de endocrinologia pediátrica. Clínica Universitária de Pediatria do Hospital de Santa Maria. Lisboa.

© 2008 CELOM

INTRODUÇÃO

Os pacientes com IRT podem apresentar alterações nos valores laboratoriais da função tiroideia na ausência de doença primária da glândula, resultante de alterações fisiológicas de adaptação ao estado urémico^{1,2,3}. No entanto, o hipotiroidismo primário é mais frequente em situação de IRC (9%) do que na população geral (0,6-1,1%). Em crianças com doença renal crónica é mais frequente encontrarem-se alterações da função tiroideia, compatíveis com hipotiroidismo nos casos de síndrome nefrótica e cistinose, no primeiro caso resultante da perda renal da proteína transportadora da hormona tiroideia e no segundo por deposição de cristais de cistina ao nível da glândula tiroideia^{4,5,6}.

Nos doentes com IRT as manifestações clínicas e bioquímicas do hipotiroidismo estão tipicamente mimetizadas ou mascaradas pelas manifestações da insuficiência renal pelo que é necessário um elevado índice de suspeição para diagnosticá-lo em doentes de risco e é necessário uma confirmação bioquímica antes do início da terapêutica. Do ponto de vista analítico é importante o achado de valores persistentemente elevados de TSH, normalmente acima de 20 µU/mL, associados a valores reduzidos de T4 total e T4 livre no soro. É igualmente importante o doseamento da proteína transportadora da tiroglobulina (TGB) para avaliar a sua normalidade¹. A importância de um diagnóstico precoce e da instituição de terapêutica atempada e adequada são essenciais para prevenir o aparecimento de alterações neurológicas irreversíveis.

Discute-se a propósito destes casos os critérios de diagnóstico de hipotiroidismo no doente urémico e as indicações para o início da terapêutica de substituição hormonal.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

B.M.P., sexo masculino, nascido a 13 de Abril de 2003, segundo filho de pais jovens, não consanguíneos e com antecedentes familiares irrelevantes. Gestação de 38 semanas, vigiada, com diagnóstico pré-natal de nefrouropatia. Parto distócico (cesariana) por apresentação pélvica. Diagnóstico de refluxo vesicoureteral e displasia renal bilateral no período neonatal precoce. Ao 5º dia de vida foi transferido para um centro de diálise para início de diálise peritoneal por insuficiência renal terminal, não tendo sido transmitida a informação de que não havia efectuado o teste TSH/PKU. Este teste foi por isso efectuado tardiamente, evidenciando um valor de TSH elevado. Aos 33

dias de vida, quando foi obtida informação do valor do teste anterior, repetiu o doseamento e confirmou-se a alteração do valor de TSH: 73,1 µU/mL (valor de referência: 0,35-5,50) acompanhado de outras alterações da função tiroideia: FT3: 3.28 pg/mL (2.0-4.2); e FT4: 0.63 ng/dL (0.89-1.80) com TGB normal. A ecografia tiroideia que efectuou não evidenciou alteração na localização ou no aspecto morfológico da glândula. Iniciou tratamento com levotiroxina na dose de 25 mcg/dia. Os valores de função tiroideia normalizaram ao fim de 3 meses de terapêutica e após 15 meses de terapêutica os valores laboratoriais eram os seguintes: TSH: 2.48 µU/mL; FT3: 3.7pg/mL; FT4: 1.33 ng/dL. A 18 de Fevereiro de 2005 efectuou uma cintigrafia tiroideia que evidenciou normal captação do radiofármaco pela glândula. Ao longo do tempo manteve sempre a mesma dose de levotiroxina. A confirmação da normalidade dos valores da função tiroideia em avaliações posteriores sem necessidade de ajuste da dose terapêutica inicial levou à suspensão do tratamento após os 2 anos de idade, mantendo sempre a vigilância clínica e laboratorial. As últimas análises, efectuadas após descontinuação do tratamento, em 29 de Junho de 2005, revelaram valores hormonais dentro da normalidade: TSH: 4,48 µU/mL; FT3: 3.75 pg/mL; FT4: 4.84 ng/dL. Actualmente encontra-se clinicamente bem, mantendo-se em programa de diálise peritoneal crónica ambulatória. A avaliação de desenvolvimento psicomotor efectuada aos 2 anos de idade evidenciou atraso acentuado na área da linguagem, motricidade fina e grosseira e socialização.

Caso 2

D. M. S., sexo masculino, nascido a 15 de Setembro de 2004, quarto filho de pais não consanguíneos e com antecedentes familiares irrelevantes. Gestação de 32 semanas, gemelar (biamniótica e bicoriónica) vigiada, com diagnóstico pré-natal de nefrouropatia. Parto distócico (cesariana) por sinais de sofrimento fetal, 2º gêmeo ao nascimento. No período neonatal imediato é diagnosticado a presença de ureterohidronefrose bilateral com displasia renal à esquerda e ausência de refluxo vesico-ureteral. Aos 15 dias de vida iniciou diálise peritoneal. O teste de rastreio de doenças metabólicas (TSH/PKU) efectuado na idade habitual (6º dia de vida) evidenciou um valor elevado de TSH. A 19 de Outubro de 2004, data em que é conhecido o resultado do teste de rastreio, repetiu a avaliação analítica da função tiroideia e confirma-se um valor de TSH superior a 150 µU/mL; FT4: 0.46 ng/dL e FT3: 2.04 pg/mL. Iniciou terapêutica com levotiroxina na dose de 25 mcg/dia. A pesquisa de anticorpos antitiroideos foi negativa e foi normal o valor da TGB. Aos 3 meses de idade (2 meses de terapêu-

tica) os valores laboratoriais estão dentro da normalidade. Em Fevereiro de 2005 os valores laboratoriais da função tiroideia continuam dentro da normalidade, mantendo a mesma dose terapêutica de levotiroxina. A avaliação do desenvolvimento psicomotor tem sido considerada normal e sobreponível à do seu irmão gémeo. Mantém-se em programa de diálise peritoneal ambulatoria crónica aos 30 meses de idade.

DISCUSSÃO

Na IRC podem surgir alterações nos teste de função tiroideia mesmo na ausência de doença primária da glândula^{1,7,8}. Uma redução significativa nos níveis plasmáticos de T3 e T4 total e FT3 e FT4 ocorre habitualmente quando a taxa de filtração glomerular está abaixo de 50%. O valor de TSH é habitualmente normal e o valor de TRH está normal ou diminuído¹. Estas alterações parecem resultar de um mecanismo de alteração no fenómeno de regulação do tirostato central, consequência fisiológica do estado urémico^{1,2}. O valor da tiroglobulina (TGB) é habitualmente normal. No entanto, o hipotiroidismo primário é mais frequente na população de IRC (9%) do que na população geral (0,6-1,1%). No caso de um hipotiroidismo primário, para além dos valores de T3 e T4 total e livre estarem diminuídos, também há alteração no valor de TSH e TRH, que estão aumentados. O valor da TGB pode estar normal ou diminuído, verificando-se valores baixos nos casos de síndrome nefrótica ou nos doentes em diálise peritoneal (por perda proteica)^{1,2}. Também nos pacientes em programa de diálise peritoneal crónica automatizada o uso de protocolos que incluam desinfetantes tais como povidona iodada pode ser um factor indutor de hipotiroidismo.

No doente urémico as manifestações clínicas do hipotiroidismo podem ser mascaradas ou mimetizadas pelos sintomas e sinais da IRC pelo que é preciso um elevado índice de suspeição para o diagnóstico⁷. Em ambos os casos apresentados a suspeita de um estado de hipotiroidismo foi baseado no resultado positivo do teste de rastreio de doenças metabólicas (TSH/PKU), com confirmação posterior das alterações da função tiroideia.

Assim, dado que a clínica é frequentemente sobreponível, os critérios de diagnóstico de hipotiroidismo num contexto de IRC requerem a presença de valores laboratoriais de TSH persistentemente elevados, normalmente acima de 20 $\mu\text{U/mL}$, associados a valores reduzidos de T4 e FT4 no soro¹. Estes critérios foram identificados em ambos os pacientes. A ecografia permitiu confirmar a existência da glândula e caracterizar a sua ecoestrutura e a cintigrafia permitiu demonstrar a actividade da mesma¹⁰.

A terapêutica de substituição hormonal com levotiroxina (L-T4) deverá ser instituída quando houver critérios de diagnóstico de hipotiroidismo e deve fazer parte da terapia multidisciplinar destes pacientes, com o objectivo de conseguir, entre outros aspectos, um desenvolvimento cognitivo e estaturoponderal adequados. Tendo em conta que as hormonas tiroideias são imprescindíveis para o desenvolvimento e formação do sistema nervoso central (SNC), a sua carência durante um curto período de tempo pode produzir danos irreversíveis, pelo que o início da terapêutica deve ser o mais precoce possível, para prevenir o aparecimento de sequelas neurológicas futuras^{1,2,10,11}.

Está descrito que nos pacientes com IRC habitualmente as doses de terapêutica de substituição são mais baixas que as necessárias nos casos de hipoplasia tiroideia¹.

Iniciamos o tratamento de substituição com levotiroxina (L-T4) na dose de 10 $\mu\text{g/kg/dia}$, segundo a dose recomendada em função da idade dos nossos doentes, com controlos periódicos frequentes para otimizar o tratamento e conseguir níveis séricos hormonais adequados^{2,10}. Segundo a literatura, os níveis de TSH descem até valores inferiores a 10 $\mu\text{U/mL}$ após 2-6 semanas de terapêutica na população em geral, se as doses de L-T4 forem as adequadas¹¹. Níveis elevados de TSH após esse tempo indicam dose insuficiente de L-T4. As doses deverão ajustar-se quando os níveis de TSH plasmática forem superiores a 5.0 $\mu\text{U/mL}$ ou inferiores a 0.1 $\mu\text{U/mL}$ ¹⁰. Nos nossos doentes não foi necessário aumentar a dose inicial de L-T4, atingindo-se valores hormonais adequados com poucos meses de terapêutica. Nos doentes com IRC a má depuração pode ser um factor que condiciona a utilização de doses terapêuticas mais baixas e por vezes a necessidade de mais tempo para obter a normalização dos valores laboratoriais. Nestes paciente há um risco aumentado de se induzir um estado de catabolismo associado ao tratamento hormonal, o que é importante vigiar e reconhecer^{1,2,7}.

No 1º caso apresentado, os valores laboratoriais de função tiroideia normalizaram após 3 meses de terapêutica e aos 2 anos de idade os valores laboratoriais de função tiroideia mantiveram-se normais, sem necessidade de aumentar a dose de L-T4 inicialmente instituída. A imagem da cintigrafia tiroideia era normal para o grupo etário e pôs-se a hipótese de se tratar de uma situação de hipotiroidismo transitório, possível adaptação ao estado urémico e foi suspensa a terapêutica de substituição hormonal. Actualmente com 4 anos de idade mantêm-se sem alteração das provas de função tiroideia.

O 2º caso, actualmente com 30 meses de idade, mantém a dose terapêutica inicial de L-T4 e provas laboratoriais

dentro da normalidade, mas sob efeito terapêutico. Ambos se mantêm em programa ambulatorio de diálise peritoneal crónica e aguardam a possibilidade de transplantação renal.

CONCLUSÃO

A avaliação da função tiroideia deve fazer parte da avaliação regular dos doentes com IRC e em presença de critérios de diagnóstico de hipotireoidismo num doente com IRC (TSH > 20 μ U/mL, T4 total e T4 livre reduzidos no soro), a terapêutica de substituição hormonal com L-tiroxina deverá sempre ser iniciada, o mais precocemente possível para evitar sequelas neurológicas e alterações no desenvolvimento psicomotor que serão irreparáveis no futuro.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. SCHAEFER F. Endocrine and Growth Disorders in Chronic Renal Failure – In: Ellis D Avner, Harmon WE, Niaudet P. eds.

Pediatric Nephrology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004:131-145

2. ZEITLER PS, TRAVERS S, KAPPY MS. Advances in the recognition and treatment of endocrine complications in children with chronic illness. *Adv Pediatr* 1999;46:101-149

3. KAPTEIN EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996;17(1):45-63

4. MATOO TK. Hypothyroidism in infants with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8(6):657-9

5. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;8(4):412-5

6. KIMONIS VE, TROENDLE J, ROSE SR, YANG ML, MARKELLO TC, GRAHL WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropatic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(11):3257-61

7. DUSUNSEL R, POYRAZOGLU HM, GUNDUZ Z, KURTOGLU S, KIRIS A, GUNES T. Evidence of central hypothyroidism in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1999;15:262-8

8. LIN CC, CHEN TW, YANG WC. Thyroid dysfunction and nodular goiter in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998;18(5):516-521

9. NAKAHAMA H, SAKAGUCHI K, HORITA Y et al. Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients. *Nephron* 2001;88(3):264-7

10. RODRIGUEZ ARNAO MD, RODRIGUEZ SA, POSE AF, RODRIGUEZ AJ. Tratamiento del hipotireoidismo. *Ann Esp Pediatr* 2002;56(4):53-61

11. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocrine Practice* 2002;8:457-469