

Endocrinología

OBESIDAD *pág.* 354

Puntos clave

● La alteración más prevalente es el bocio, en especial el producido por déficit de yodo y, en zonas con disponibilidad suficiente de yodo, el bocio simple y el causado por tiroiditis autoinmunitaria.

● El hipotiroidismo congénito, al carecer de manifestaciones clínicas en el recién nacido, precisa de detección temprana por cribado para evitar el retraso mental.

● Todo hipotiroidismo primario tiene el valor sérico de TSH elevado y a veces T4 libre normal.

● El hipertiroidismo tiene el valor de TSH suprimido a excepción del síndrome de resistencia a hormonas tiroideas y del adenoma hipofisario, que son excepcionales.

● El tratamiento de la enfermedad de Graves no tiene curación específica. Se debería explicar al niño y/o su familia las opciones terapéuticas existentes, sus resultados, complicaciones y consecuencias para así adoptar una decisión conjunta.

● En el niño, todo nódulo tiroideo debe considerarse sospechoso de ser maligno hasta que no se demuestre lo contrario, mediante un método diagnóstico sistemático que debe iniciarse con una punción-aspiración con aguja fina (PAAF).

Enfermedad tiroidea

ESTEBAN MAYAYO, JOSÉ IGNACIO LABARTA Y M. MAR GIL

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.
emayayo@salud.aragon.es; jilabarta@salud.aragon.es; mmgilm@yahoo.es

En la edad pediátrica la enfermedad tiroidea tiene las peculiaridades que le confieren la enfermedad congénita, la influencia de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento y desarrollo del niño y, en cuanto a la enfermedad adquirida, su menor prevalencia y mayor agresividad con respecto al adulto. La enfermedad paradigmática es el hipotiroidismo congénito, dado que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo cerebral del niño durante las etapas prenatal y posnatal. La puesta en marcha de los programas de cribado neonatal a mitad de la década de los setenta está permitiendo evitar el retraso mental a muchísimos niños.

Hipotiroidismo

Concepto y clasificación

El hipotiroidismo es la situación (congénita o adquirida) resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, bien por producción deficiente o bien por resistencia a su acción en los tejidos diana.

En función de la localización del trastorno causal del hipotiroidismo, se clasifica en: *a)* primario o tiroideo; *b)* central o hipotálamo-hipofisario (conociéndose como hipotiroidismo secundario cuando el origen es hipofisario y terciario cuando es hipotalámico); *c)* periférico: síndrome de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas. A su vez, el hipotiroidismo puede ser: esporádico o hereditario (genético), y desde el punto de vista evolutivo, permanente o transitorio.

Etiología

En la tabla 1 se relaciona la etiología del hipotiroidismo. Las disgenesias tiroideas, la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito, ge-

neralmente son esporádicas, de origen desconocido y de predominio femenino (3:1)¹⁻³; excepcionalmente se deben a mutaciones de genes que alteran el receptor de TSH (TSH-R) o a factores de transcripción tiroideos^{4,5} (tabla 2). En la actualidad están identificados todos los genes implicados en la dishormonogénesis⁶⁻¹³. En los últimos años se ha descubierto la base genética de los déficit de TSH, aislados o combinados con otras hormonas antehipofisarias, por alteración de factores de transcripción hipofisarios¹⁴⁻¹⁸, e hipotiroidismos centrales transitorios en hijos de madres con enfermedad de Graves¹⁹.

Las causas más frecuentes de hipotiroidismo adquirido son el déficit de yodo, que puede producir bocio endémico, con o sin hipotiroidismo, y la tiroiditis crónica autoinmunitaria, excepcional antes de los 5 años de edad y frecuente en la adolescencia (1-2%), con claro predominio femenino (7-9:1)^{20,21}.

Clínica

En el hipotiroidismo primario, los signos y los síntomas son los propios de la falta de acción hormonal y afectan a todos los órganos, metabolismos y sistemas. Dependen de la edad en que son diagnosticados, de la duración y de la intensidad del hipotiroidismo. En el período neonatal, no suele manifestarse clínicamente. En los niños detectados por cribado neonatal se puede calcular el índice clínico de Letarte et al²² (tabla 3); se considera sugestivo de hipotiroidismo una puntuación superior a 4. Los signos clínicos que se puede observar en edades posteriores se relacionan en la tabla 3^{2,3}.

En el hipotiroidismo central, la sintomatología suele ser moderada, y se manifiesta por detención temprana del crecimiento y de la maduración ósea. En el recién nacido puede sospecharse por manifestaciones clínicas de otros déficit hormonales, como diabetes insípida,

Lectura rápida



Hipotiroidismo

Etiología

Hipotiroidismo primario: el congénito (1/3.000 recién nacidos [RN]) es permanente cuando está causado por disgenesias tiroideas (80-90%), que suelen ser esporádicas, y por dishormonogénesis genéticas. El transitorio puede estar producido por déficit o exceso de yodo, ser inmunológico y muy raramente genético. El adquirido está causado, sobre todo, por déficit de yodo o por tiroiditis autoinmunitaria.

Hipotiroidismo central: el congénito (1/20.000 RN) puede producirse por déficit aislado de TRH o por déficit aislado de TSH o combinado con otras hormonas antehipofisarias, de forma esporádica o genética. El RN prematuro y el hijo de madre con enfermedad de Graves pueden sufrir hipotiroidismo transitorio. Diversas alteraciones del sistema nervioso central (SNC), sobre todo tumores, y la radioterapia pueden ocasionar hipotiroidismo adquirido.

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es raro y se produce por mutaciones del gen del receptor de hormonas tiroideas (*TRβ*).



Tabla 1. Etiología del hipotiroidismo (incidencia y frecuencia relativa)

Hipotiroidismo congénito (HC)

Primario: 1/3.000 recién nacidos

Permanente: 90%

Disgenesias tiroideas

Esporádicas

Genéticas (excepcionales): genes *TSH-R*, *PAX 8*, *NKX2.1 (TTF1)*, *FOXE1 (TTF2)*

Dishormonogénesis: hereditarias (AR) (10-20%)

Insensibilidad a TSH: genes *TSH-R*, *Prto-G (PHP Ia)*

Defectos de captación-transporte de yodo: gen *NIS*

Defectos de organificación del yodo: defectos tiroperoxidasa (1/40.000 RN): gen *TPO*;

defectos del sistema generador H_2O_2 : gen *THOX 2*

Defectos de síntesis de Tg: gen *Tg* (1/40.000-100.000 RN); expresión reducida TTF1

Síndrome de Pendred: gen *PDS* (7,5-10/10.000 RN)

Defectos de desyodación: gen *DEHAL1*

Transitorio

Iatrogénico: exceso de yodo, fármacos antitiroideos

Déficit de yodo

Genético: gen *THOX2*

Central

Permanente

Déficit de TRH: esporádico

Deficiencia aislada de TSH: esporádica o genética (gen *TRH-R*, subunidad B TSH)

Panhipopituitarismo:

Esporádico

Genético

Gen *POUF1*: def. TSH, GH, PRL

Gen *PROP1*: def. TSH, GH, PRL, LH, FSH

Gen *LHX3*: def. TSH, GH, PRL, LH, FSH

Gen *LHX4*: def. TSH, GH, PRL, LH, FSH y ACTH

Transitorio

RN prematuro

RN hijo de madre con enfermedad de Graves (1/35.000 RN)

Periférico (raro)

Síndrome de resistencia generalizada a hormonas tiroideas: gen *TRβ*

Hipotiroidismo adquirido (HA)

Primario

Déficit de yodo

Tiroiditis

Tiroiditis crónica autoinmunitaria

Aislada

Asociada a otras enfermedades autoinmunitarias (diabetes mellitus tipo 1, síndromes poliglandulares) o a síndrome de Down o de Turner

Tiroiditis aguda

Tiroiditis subaguda o enfermedad de Quervain

Tiroiditis crónica leñosa de Reidel

Enfermedades infiltrativas: histiocitosis, amiloidosis, cistinosis, etc.

Exposición a agentes que deprimen la función tiroidea: alimentos (col, soja, mandioca) o fármacos (antitiroideos, compuestos de yodo, lino, perclorato, tiocianato, etc.)

Iatrogénico: cirugía, radioyodo, radioterapia

Enfermedades mitocondriales

Hemangioma

Hipotiroidismo congénito de manifestación tardía

Central

Infecciones

Tumores (especialmente craneofaringioma)

Continúa en la página siguiente

Tabla 1. Etiología del hipotiroidismo (incidencia y frecuencia relativa) (continuación)

Traumatismos
Accidentes vasculares
Enfermedades granulomatosas
Radioterapia
Cirugía
Hipotiroidismo congénito de manifestación tardía
Fármacos: hormona de crecimiento, dopamina, glucocorticoides, octreotrida

ACTH: corticotropina; AR: autosómica recesiva; FSH: folitropina; GH: hormona de crecimiento; LH: hormona luteinizante; PHP-1a: pseudohipoparatiroidismo tipo 1a; RN recién nacido; TBII: inmunoglobulinas inhibidoras de TSH-R; Tg: tiroglobulina; TRH: hormona liberadora de tirotrópina; TSH: tirotrópina; TSH-R: receptor de TSH.

micropene o hipoglucemia (sugestivo de déficit de ACTH y/o GH). En los panhipopituitarismos de origen genético las manifestaciones de los diferentes déficit hormonales tienen variabilidad clínica y secuencial^{15,16}.

En el síndrome de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas, las manifestaciones son muy heterogéneas, y pueden coexistir síntomas y signos de hipertiroidismo e hipotiroidismo. Los más frecuentes son: bocio (41-98%), hiperactividad y déficit de atención (70%), taquicardia (30%), retraso de la maduración ósea y sordera (21%). Dos tercios de los niños tienen trastornos del aprendizaje y una tercera parte, retraso mental^{23,24}.

Diagnóstico

El diagnóstico de hipotiroidismo primario se basa en la constatación de valores séricos elevados de TSH y valores bajos de T4 libre (FT4) (hipotiroidismo franco) o normales (hipotiroidismo compensado o subclínico).

El hipotiroidismo primario congénito se detecta por cribado neonatal sistemático. En la figura 1 se esquematiza el algoritmo diagnóstico. El estudio de confirmación incluye la medida de los valores séricos de FT4 y TSH que confirman el hipotiroidismo, la realización de una ecografía y gammagrafía tiroideas, la medida de los valores séricos de tiroglobulina (detecta la existencia de tejido tiroideo), del título de anticuerpos antitiroideos y de la yoduria que esclarecen la etiología. A los 3 años de edad se realiza reevaluación diagnóstica y se suspende el tratamiento 4 semanas para establecer si el hipotiroidismo es permanente o transitorio; éste es un buen momento para el diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis, cuyo algoritmo se esquematiza en la figura 2^{125,26}.

El hipotiroidismo primario adquirido o el hipotiroidismo primario congénito de manifestación tardía, así como el hipotiroidismo central y periférico, se diagnostican tras la sospecha clínica. En la figura 3 se expone el algoritmo

Lectura rápida



Clínica

En el RN el hipotiroidismo casi no tiene expresión y debe detectarse por cribado neonatal. En edades posteriores depende de su antigüedad y gravedad, con depresión de toda la economía, dando lugar a retraso del crecimiento y edad ósea y alteraciones neuropsíquicas, cutáneas, digestivas y cardiovasculares. El bocio depende del trastorno causal.



Tabla 2. Disgenesias tiroideas. Defectos moleculares descritos en humanos

	TSH-R	Pax 8	TTF2	NKX2.1
Expresión	Tiroides ¿Hipófisis? ¿Hipotálamo? ¿Tejido adiposo?	Tiroides Cerebro medio y posterior Riñón	Tiroides Hipófisis anterior Pulmón	Cerebro frontal Hipófisis
Fenotipo tiroideo	Hipoplasia Tiroides normal	Hipoplasia Rudimentos quísticos Ectopia Tiroides normal	Agenesia	Agenesia Hipoplasia Tiroides normal
	Hipotiroidismo congénito grave o moderado	Hipotiroidismo grave o leve	Hipotiroidismo grave	Hipotiroidismo grave o moderado
	Hipertirotropinemia			Hipertirotropinemia
Manifestación		Defecto de desarrollo de los riñones	Paladar hendido Epiglotis bífida Atresia coanal Pelo erizado	Coreoatetosis Distrés respiratorio Infecciones pulmonares Retraso mental
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica dominante	Autosómica recesiva	Autosómica dominante

Modificada de Grüters et al⁴.

Lectura rápida



Diagnóstico

En el hipotiroidismo primario siempre está elevado el valor sérico de TSH; el de FT4 suele ser bajo o normal. En el hipotiroidismo central el valor de FT4 es siempre bajo y el de TSH, bajo o normal. El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas se sospecha ante valores elevados de FT4 y no suprimidos de TSH. El resto de los exámenes esclarecen la etiología.



diagnóstico²⁷. En el diagnóstico del hipotiroidismo primario adquirido por tiroiditis autoinmunitaria es clave la medida del título de anticuerpos antitiroideos.

El diagnóstico de hipotiroidismo central se basa en la comprobación de valores séricos bajos de FT4 y valores bajos o normales de TSH. La prueba de TRH permite distinguir el hipotiroidismo

Tabla 3. Clínica del hipotiroidismo primario

Período neonatal: índice clínico*

Problemas de alimentación: 1 punto
Estreñimiento: 1 punto
Inactividad: 1 punto
Hernia umbilical: 1 punto
Macroglosia: 1 punto
Piel moteada: 1 punto
Piel seca: 1,5 punto
Fontanela posterior mayor de 5 cm²: 1,5 punto
Facies típica: 3 puntos

Infancia y adolescencia

Alteraciones del crecimiento y desarrollo físico

Velocidad de crecimiento baja
Talla baja
Segmento superior/inferior aumentado
Retraso variable de la edad ósea (según la antigüedad del hipotiroidismo)
Dentición retardada

Alteraciones del desarrollo puberal

Pubertad retrasada o temprana
Trastornos menstruales

Alteraciones neuropsíquicas

Retraso mental (sólo en hipotiroidismo congénito no tratado precozmente)
Somnolencia
Bajo rendimiento escolar
Depresión
Hipotonía, hiporreflexia, pseudohipertrofia muscular

Alteraciones cutáneas y de pelo

Piel seca, fría, pálida, engrosada y carotinémica
Edema de manos, cara, párpados y región pretibial
Enrojecimiento malar
Cutis marmorata
Pelo ralo y quebradizo
Alopecia de cejas o cuero cabelludo

Alteraciones digestivas y nutritivas

Anorexia
Oclusión intestinal
Hipercolesterolemia
Estreñimiento
Ascitis
Sobrepeso

Alteraciones cardiorrespiratorias

Bradipnea, bradicardia
Reducción de la capacidad de ventilación
Derrames pleurales, derrames pericárdicos
Alteraciones del electrocardiograma
Hipotensión arterial
Cardiomegalia

Otros síntomas

Aumento del tamaño de la hipófisis y silla turca
Intolerancia al frío
Galactorrea
Anemia
Bocio

Hipotiroidismo congénito: defecto captación-transporte, defecto organificación, defecto síntesis de tiroglobulina, defecto de desyodación, síndrome de Pendrel, hipotiroidismo transitorio
Hipotiroidismo adquirido: déficit y exceso de yodo, tiroiditis autoinmunitaria

*Sugestivo de hipotiroidismo si la puntuación es > 4.

Lectura rápida



Tratamiento

Todo tipo de hipotiroidismo se trata con L-tiroxina por vía oral, una vez al día. La dosis por peso es decreciente con la edad y debe individualizarse mediante monitorización de FT4 y TSH. El hipotiroidismo central suele requerir dosis menores que el primario. Por el contrario, el síndrome de resistencia a hormonas tiroideas precisa dosis suprafiológicas.

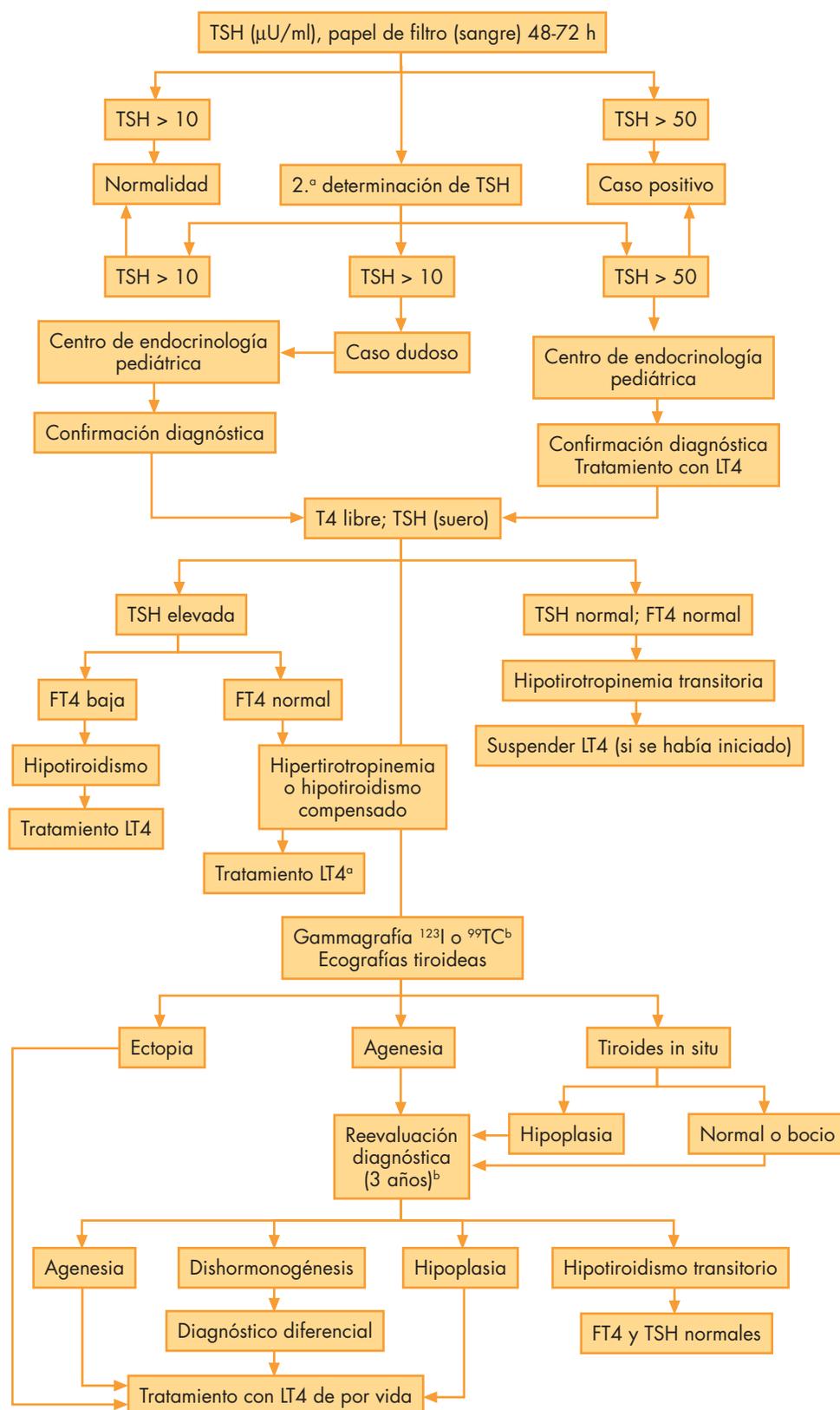


Figura 1. Cribado neonatal del hipotiroidismo congénito primario.

^aIniciar tratamiento en todas las disgenesias y en los tiroides in situ si la FT4 \geq p10 y/o TSH tras TRH $>$ 35 μ U/ml.

^bLa gammagrafía no detecta tejido tiroideo ("falsas agenesias") en los defectos de captación de yoduros, en muchos casos de insensibilidad a TSH, en hipotiroidismos transitorios por transferencia placentaria de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH (TBII), en sobrecarga aguda de yodo y ectopia de localización intratorácica (en tales casos la concentración de tiroglobulina es detectable).

Lectura rápida



Hipertiroidismo

Etiología

Puede ser autoinmunitaria o no autoinmunitaria. La causa más frecuente es la enfermedad de Graves (0,02%) por anticuerpos estimulantes del TSH-R (TSI). En el RN estos anticuerpos provienen de la madre afecta a través del paso transplacentario. El no autoinmunitario es raro y puede estar ocasionado por mutaciones activadoras del TSH-R, de la proteína Gsa o del gen TRβ, que pueden manifestarse a cualquier edad. Otras causas incluyen el yodo, la tirotoxicosis facticia y el adenoma hipofisario.

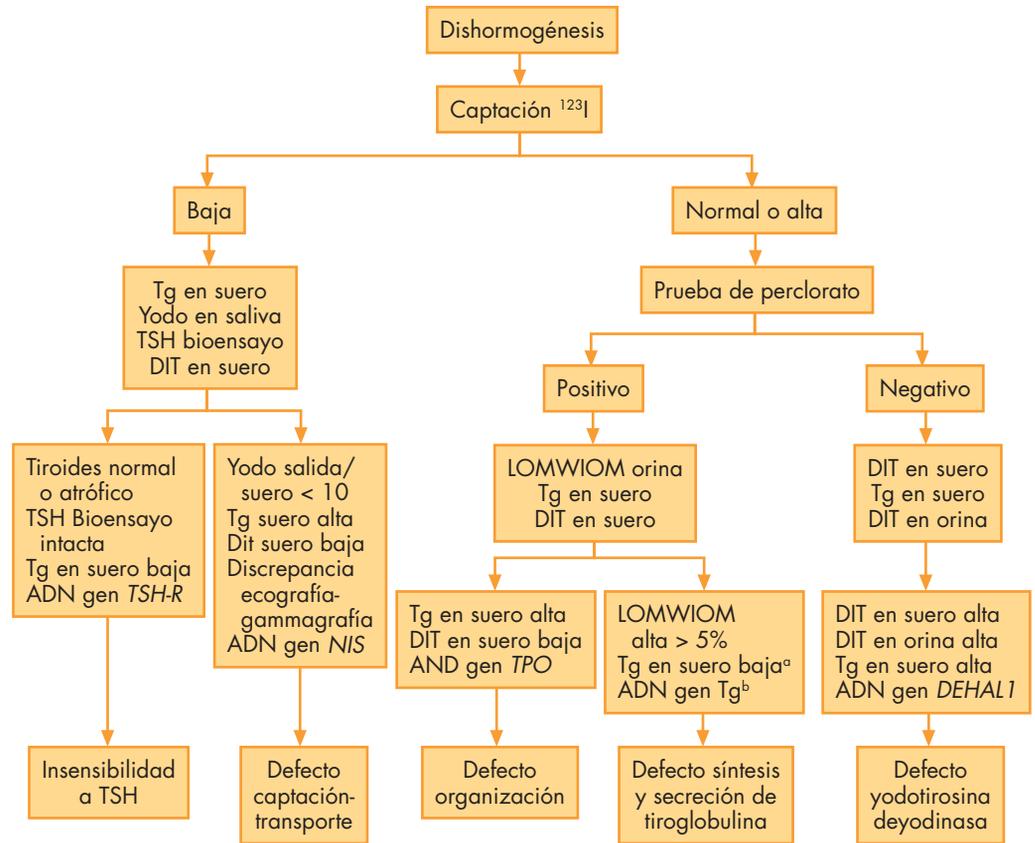


Figura 2. Diagnóstico diferencial de las dishormogénesis.

DIT: diyodotirosina; LOMWIOM: material yodado de bajo peso molecular; Tg: tiroglobulina.

^aEn los déficits cualitativos es normal o elevada (diagnóstico diferencial, déficits cuantitativos-déficits cualitativos; prueba TSH bovina).

^bAnte resultados negativos, estudiar los genes TTF1, Pax8 y THOX 2.

dismo secundario o hipofisario (ausencia de respuesta de TSH) del hipotiroidismo terciario o hipotalámico (respuesta de TSH fuerte y sostenida). En ocasiones, en el hipotiroidismo hipotalámico el valor sérico basal de TSH puede estar ligeramente elevado^{2,3,20}.

El diagnóstico del síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas se sospecha ante el hallazgo de valores séricos elevados de FT4 y valores no suprimidos de TSH que estén siempre por encima del límite inferior del rango normal o incluso, en el 15%, ligeramente elevadas. El estudio del efecto de la administración de dosis crecientes de T3 ayuda al diagnóstico; los parámetros biológicos más sensibles son el colesterol, la creatinina, las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y la excreción de hidroxiprolina. El diagnóstico se confirma con el estudio de ADN del gen TRβ^{2,3,23,24}.

Tratamiento y control evolutivo

Todo tipo de hipotiroidismo se trata con L-tiroxina sódica sintética por vía oral, en dosis única diaria. El hipotiroidismo primario, especialmente el congénito, suele requerir dosis más elevadas que el hipotiroidismo central. En

el recién nacido detectado por cribado, la dosis inicial es elevada: 10-15 µg/kg/día. Estas dosis consiguen normalizar rápidamente el valor de FT4 (1-2 semanas) y el de TSH en el primer mes. Las dosis de mantenimiento en relación con el peso son decrecientes con la edad. Dosis orientativas son: 0-1 mes: 10-15 µg/kg/día; 1-2 meses: 7-10 µg/kg/día; 3-5 meses: 4-7 µg/kg/día; 6-12 meses: 4-6 µg/kg/día; 1-2 años: 4-6 µg/kg/día; 3-7 años: 3-4 µg/kg/día; 7-10 años: 3-4 µg/kg/día; 10-12 años: 2-3 µg/kg/día; mayor de 12 años: 2 µg/kg/día²⁶. La dosis debe ser individualizada según el control clínico y analítico de los valores de FT4 y TSH. En el hipotiroidismo primario congénito, cuando las concentraciones de TSH se mantienen normales, los valores de FT4 tienden a estar algo elevados. Este fenómeno no se observa en el hipotiroidismo primario adquirido²⁸.

En el hipotiroidismo central el parámetro bioquímico a considerar en la monitorización es el valor de FT4, que ha de mantenerse normal, dado que la TSH estaba descendida o normal antes del tratamiento.

El tratamiento del síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es necesario en los niños

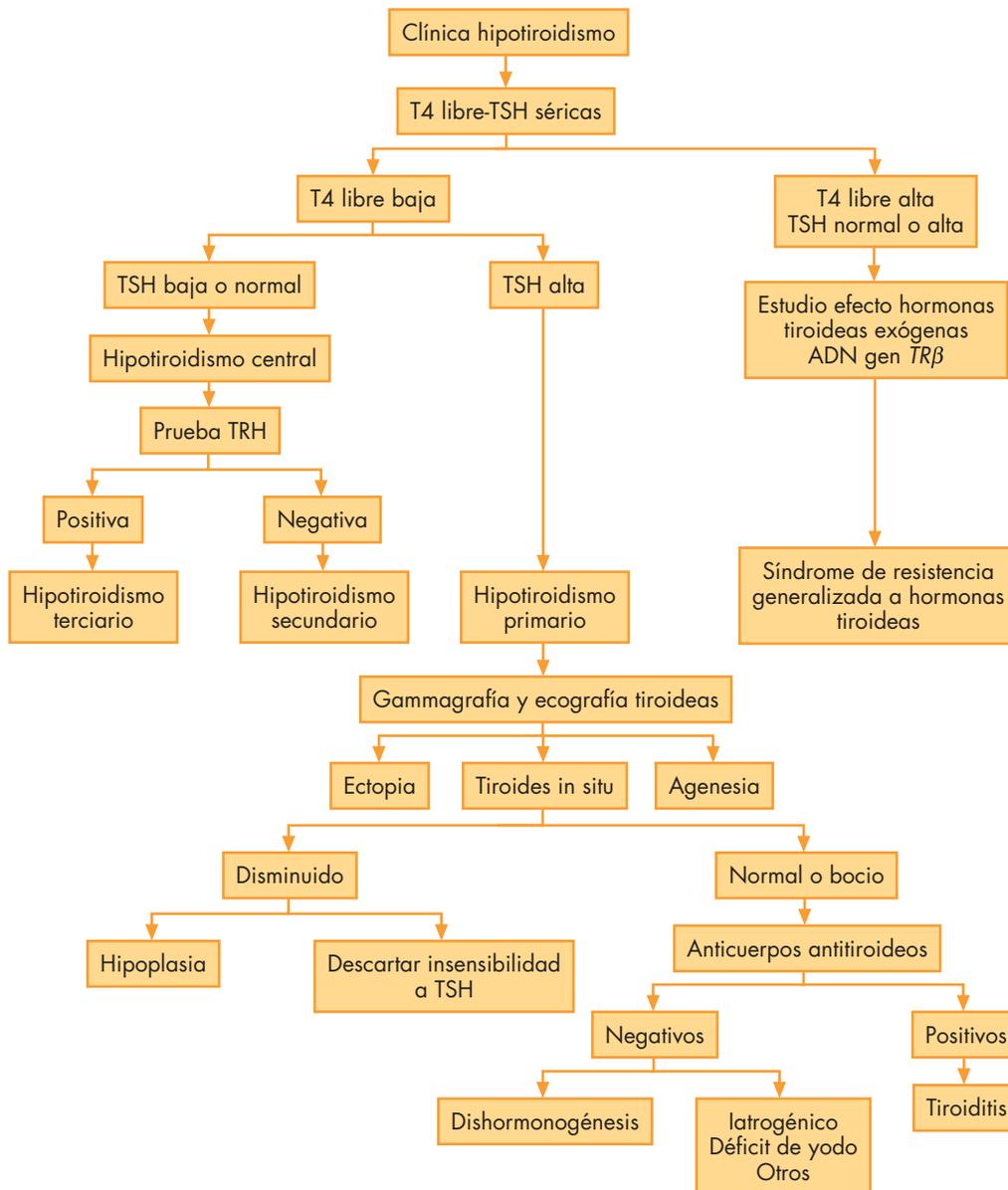


Figura 3. Diagnóstico del hipotiroidismo basado en la sospecha clínica. AAT: anticuerpos antitiroideos; Tg: tiroglobulina; TSI: inmunoglobulinas estimulantes del receptor de TSH (TSH-R).

que tienen una reserva tiroidea limitada indicada por los valores elevados de TSH; requieren tratamiento con dosis suprafisiológicas de LT4 o LT3 en cantidad suficiente para normalizar el valor de TSH, empezando con dosis menores e incrementándolas en cada control, monitorizando el balance de nitrógeno, SHBG, ferritina e hidroxiprolina^{2,3,23}.

El control evolutivo incluye la vigilancia del crecimiento y desarrollo, la evaluación anual de la edad ósea y la valoración periódica del cociente intelectual²⁶. A este respecto, los resultados obtenidos a largo plazo en muchos programas de cribado neonatal señalan que globalmente el cociente intelectual de los niños detectados es normal pero que puede ser inferior al de los controles. El factor pronósti-

co más negativo es un valor muy bajo de T4 al diagnóstico²⁹⁻³¹.

Hipertiroidismo

Hipertiroidismo y tirotoxicosis son dos términos que suelen utilizarse indistintamente por su frecuente coincidencia, pero tienen significados distintos. El primero se refiere al aumento de síntesis y secreción de hormonas tiroideas por el tiroides; el segundo, al conjunto de síntomas y signos clínicos que se derivan de la exposición de los diversos órganos y tejidos a cantidades excesivas de hormonas tiroideas³². En la tabla 4 se relaciona su etiología.

Lectura rápida



Diagnóstico

En la enfermedad de Graves el diagnóstico se basa en la clínica (sobre todo, bocio y taquicardia) y en los valores séricos altos de FT4 y/o FT3 y bajos de TSH. El origen autoinmunitario se detecta por anticuerpos TSI positivos. En la resistencia a hormonas tiroideas y en el adenoma hipofisario la TSH está elevada o normal.

Tratamiento en hipertiroidismo perinatal

En el hipertiroidismo fetal: propiltiouracilo a la madre a una dosis que mantenga la frecuencia cardíaca fetal < 160 lpm. En el RN: metimazol o carbimazol (0,5-1 mg/kg/día) y solución de Lugol (1 gota/8 h) y, si es necesario, propranolol. En el hipertiroidismo no autoinmunitario no familiar puede ser necesaria la tiroidectomía.



Hipertiroidismo fetal y neonatal

Autoinmunitario

Ocurre en hijos de madres con enfermedad de Graves actual o pasada, en los que se produce durante la gestación una excesiva e incontrolada estimulación de TSH-R del tiroides fetal por inmunoglobulinas estimulantes maternas (TSIg) que atraviesan la placenta e incrementan la producción y secreción de hormonas tiroideas. Clínicamente se manifiesta como hipertiroidismo in útero (hipertiroidismo fetal) o en el neonato (hipertiroidismo neonatal). Ambos son graves. Para que pueda producirse, la tasa de anticuerpos ha de ser muy elevada (5 veces por encima de los valores control)³³.

El hipertiroidismo fetal puede ser sospechado por taquicardia fetal (mayor de 160 lpm) en el tercer trimestre o por aumento de los movimientos fetales, hipotrofia o bocio en la ecogra-

fía. El hipotiroidismo neonatal puede manifestarse por prematuridad, crecimiento intrauterino retardado, bocio, exoftalmos, craneosinostosis, irritabilidad, temblor, hiperactividad, sudación, disfunción gastrointestinal (vómitos, diarrea, apetito voraz, pérdida de peso), alteraciones cardíacas (taquicardia, arritmias, insuficiencia cardíaca), trombocitopenia o hepatoesplenomegalia^{2,33,34}.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en la constatación de valores séricos de FT4 elevados y de TSH descendidos. En el hipertiroidismo autoinmunitario los signos y síntomas clínicos y las alteraciones bioquímicas pueden estar presentes al nacimiento o tener un intervalo libre de horas, días o de 4-6 semanas, debido, respectivamente, al aumento de actividad de la 5 monodeyodinasa hepática, a si la madre ha tomado fármacos antitiroideos o a la transferencia concomitante de anticuerpos

Tabla 4. Etiología del hipertiroidismo/tirotoxicosis

Hipertiroidismo neonatal	
Autoinmunitario	Paso transplacentario de anticuerpos TSI maternos por enfermedad de Graves materna (1/25.000 embarazos)
No autoinmunitario	Mutación activadora del TSH-R germinal (o raramente somática) no familiar (muy rara) Mutación activadora del TSH-R germinal familiar (muy rara) Mutación de la subunidad α de la proteína G asociada a síndrome de McCune-Albright ^a (muy rara)
Hipertiroidismo del niño y adolescente	
Autoinmunitario	
Enfermedad de Graves	Estimulación de los tirocitos por TSI (0,02%)
Tiroiditis-hashitoxicosis	Liberación de hormonas tiroideas por destrucción del tejido tiroideo: fase tóxica de la tiroiditis de Hashimoto ^b (11,5% de los pacientes) ⁴⁵
No autoinmunitario	
Tiroiditis	Liberación de hormonas tiroideas por destrucción del tejido tiroideo
Subaguda	Asociada a enfermedad viral (rara)
Silente	Rara
Supurada	Agente infeccioso
Inducida por radiación	Exposición aguda a radiación o tratamiento de tumores de cabeza y cuello
Adenoma tóxico (muy raramente carcinoma)	Mutaciones activadoras somáticas del TSH-R o de la proteína Gsa asociada a síndrome de McCune-Albright (raras)
Inducido por yodo	Raro
Síndrome de resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas	Mutaciones <i>TRβ</i> (raras)
Adenoma hipofisario productor de TSH	Extremadamente raro
Tirotoxicosis facticia	Ingestión excesiva de hormonas tiroideas exógenas (muy rara)
Terapia supresora	En el contexto del tratamiento excesivo con hormonas tiroideas

TR β : receptor β de hormonas tiroideas; TSH: tirotropina; TSH-R: receptor de TSH; TSI: inmunoglobulinas estimulantes del TSH-R.

^aHabitualmente no se diagnostican en el período neonatal.

^bExcepcionalmente en la tiroiditis de Hashimoto puede existir un aumento de la producción hormonal debido a la estimulación del TSH-R por TSI en partes no inflamadas del tiroides.

Modificado de Hung et al³⁴.

estimuladores o bloqueadores del TSH-R^{33,34}. El tratamiento del hipertiroidismo fetal consiste en la administración a la madre de fármacos antitiroideos, preferentemente propiltiouracilo (150-300 µg/día en 3 dosis), en dosis mínimamente eficaz para mantener la frecuencia fetal por debajo de 160 lpm. El tratamiento del hipertiroidismo neonatal se realiza administrando metimazol o carbimazol (0,5-1 mg/kg/día) o propiltiouracilo (5-10 mg/kg/día), ambos en 3 dosis, y concomitantemente solución de Lugol (yodo al 5% más yoduro potásico al 10%: 126 mg de yodo/ml) por vía oral, 1 gota cada 8 h. Si no se obtiene respuesta suficiente en 24-36 h, debe aumentarse el fármaco antitiroideo y la solución de Lugol un 50%³²⁻³⁴.

Alternativamente, se ha utilizado con éxito tanto ipadoato sódico como ácido ipanoico (contrastes radiológicos)³⁵. En ocasiones es necesario administrar propranolol (1-2 mg/kg/día), digoxina y diuréticos según el estado cardíaco. El tratamiento se mantiene entre 2-5 meses.

No autoinmunitario

El hipertiroidismo no autoinmunitario es una forma rara de etiología diversa³⁴ (tabla 4). El causado por mutaciones activadoras del TSH-R no familiar puede precisar tratamiento con tiroidectomía subtotal.

Hipertiroidismo en niños y adolescentes

Autoinmunitario

Enfermedad de Graves (EG). Es la causa más frecuente en la edad pediátrica, aunque su prevalencia (0,02%) es 20 veces inferior a la del adulto (0,4%). La incidencia aumenta entre los 11 y 15 años y afecta más al sexo femenino (4:1)³⁴.

El comienzo clínico suele ser insidioso: deterioro del rendimiento escolar, labilidad emocional, nerviosismo y pérdida de peso. En orden de frecuencia, los síntomas y signos clínicos son: bocio (98%), taquicardia (83%), nerviosismo (82%), exoftalmos (65%), aumento del apetito (60%), temblor (52%), pérdida de peso (50%) e intolerancia al calor (30%)³⁶. En niñas adolescentes puede producirse oligomenorrea o amenorrea³⁴.

En la figura 4 se representa el algoritmo diagnóstico del hipertiroidismo. El diagnóstico del hipertiroidismo por EG se basa en la determinación de los valores séricos de FT4 y FT3, TSH y del título de anticuerpos TSI. Las hormonas tiroideas están elevadas (es más precoz la elevación de T3) y el valor de TSH está descendido. Los anticuerpos TSI están presentes en el 93% de los pacientes³⁷. En el 7% restante

también existen anticuerpos estimulantes o bloqueadores del TSH-R (TBII) que no pueden medirse con los ensayos disponibles comercialmente. En el 90% de los pacientes también se detectan anticuerpos antitiroglobulina y/o antiperoxidasa que no son específicos, dado que están presentes también en la tiroiditis autoinmunitaria³⁴.

Para el tratamiento del hipertiroidismo por EG se dispone de 3 opciones terapéuticas: fármacos antitiroideos (tionamidas), yodo radiactivo y la cirugía. La elección de una u otra opción en el niño al inicio es controvertida. En la figura 5 se esquematizan las 3 modalidades.

Entre los fármacos antitiroideos (ATD), el metimazol (o carbimazol) suele preferirse al propiltiouracilo (PTU). La dosis inicial de metimazol es de 0,5-1 mg/kg/día en 1 o 2 tomas y la del PTU, de 5-10 mg/kg/día en 3 tomas. La máxima respuesta se alcanza a las 4-6 semanas; hasta entonces, el control de los síntomas ha de hacerse con propranolol. Cuando la clínica cede, los ATD se ajustan hasta que los valores de T4 son normales. Para ello hay dos métodos: *a)* antitiroideos en monoterapia, disminuyendo la dosis hasta conseguir la mínima necesaria, y *b)* antitiroideos a dosis de bloqueo y L-tiroxina sustitutiva. No hay evidencia de mayor eficacia de una u otra modalidad. La duración del tratamiento en adultos es de 12-18 meses; en niños se desconoce, aunque es más prolongado, de 2 años o más. La tasa de remisión es del 34-64% (en menor proporción en prepuberales que en puberales). El mayor inconveniente de los ATD es este bajo porcentaje de remisión, el incumplimiento y su toxicidad^{34,38}; las complicaciones más temibles son la hepatitis y la agranulocitosis (0,4%)³⁹. En general, el tratamiento con ATD suele ser la opción inicial en pediatría, especialmente en niños menores de 5 años^{34,38,39-42}.

El tratamiento con ¹³¹I asocia un alto grado de curación (> 90%). Aparte de su eficacia, es un tratamiento simple, aparentemente seguro, más económico y con pocos efectos secundarios. No se ha observado incremento de cáncer tiroideo a largo plazo y deben utilizarse dosis altas ablativas. Por precaución, debe evitarse su administración en niños menores de 5 años ante el mayor riesgo teórico de cáncer de tiroides tras irradiación cuanto menor es la edad. Su uso está limitado en los pacientes con bocio grande. El tratamiento con ¹³¹I debería comentarse y discutirse con el paciente y su familia, ya que podrían elegir esta opción si se les advierte de la posibilidad de recaídas y la necesidad de tratamiento prolongado con ATD^{43,44}.

La cirugía consiste en la tiroidectomía subtotal y es, a veces, una opción elegida en la infancia,

Lectura rápida



Tratamiento en la enfermedad de Graves

Existen 3 opciones: fármacos antitiroideos (metimazol, carbimazol o propiltiouracilo), radiyodo o cirugía. La elección inicial es controvertida. Suele preferirse el metimazol solo o asociado a L-tiroxina. La dosis de mantenimiento se establece según la FT4 y la TSH. La tasa de remisión es del 34-64%. El ¹³¹I consigue remisiones del 90% y aparentemente es seguro a dosis ablativas, aunque debe evitarse en menores de 5 años. La tiroidectomía se prefiere cuando el bocio es muy grande.



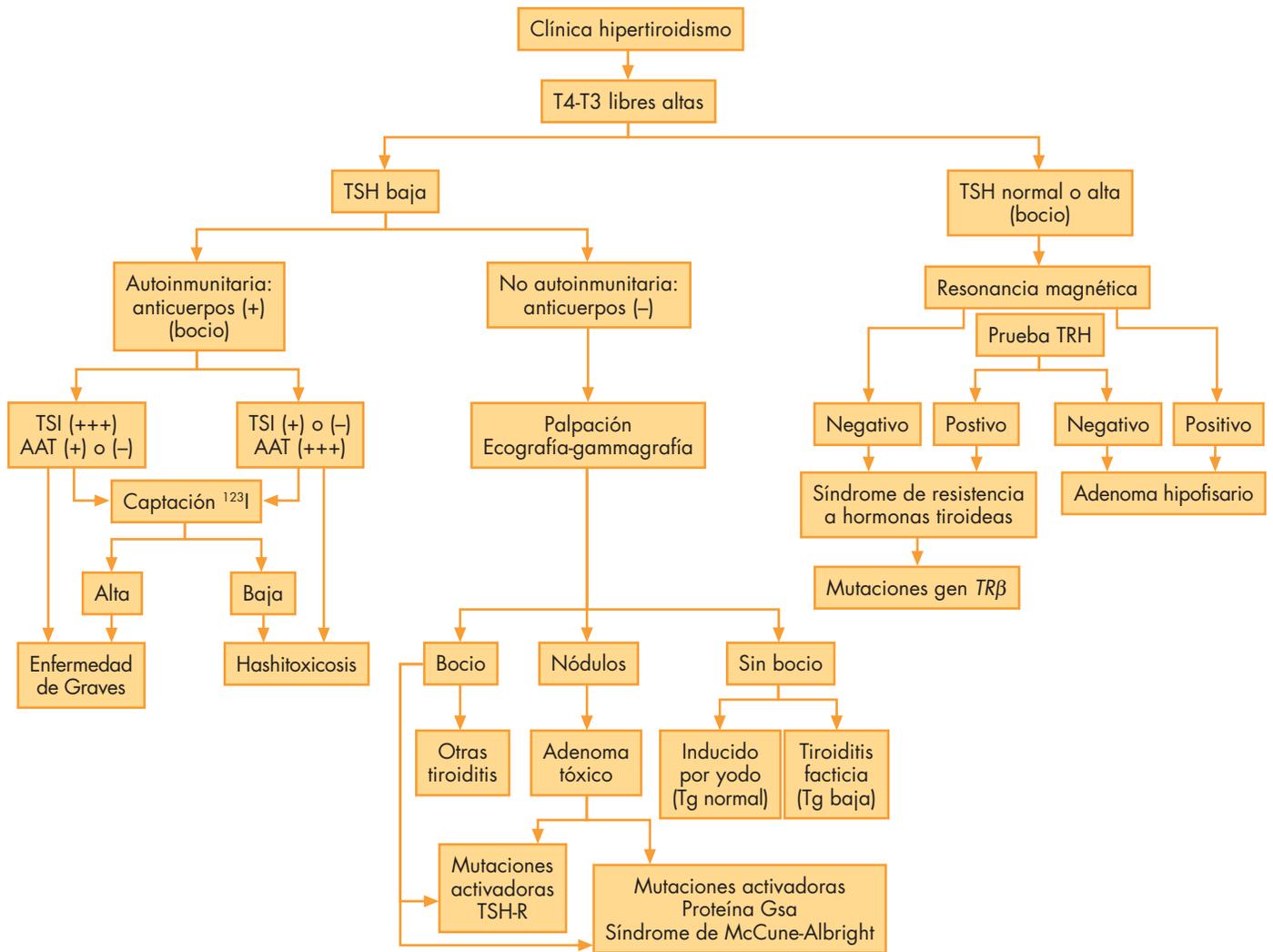


Figura 4. Algoritmo diagnóstico del hipertiroidismo.

sobre todo en bocios grandes o en tirotoxicosis muy severas, cuando hay una oftalmopatía importante. La tasa de curación es del 90%³⁸.

Hashitoxicosis. Este término se refiere al hipertiroidismo bioquímico en pacientes con tiroiditis autoinmunitaria. La mayoría de los casos se debe a un proceso destructivo glandular y liberación de hormonas tiroideas. El curso clínico es transitorio y su duración, variable, pero no precisa tratamiento. A veces para distinguirlo de la EG puede resultar útil la captación de yodo que, al contrario que en la EG, está disminuida^{38,45}.

No autoinmunitario

Tanto en otras formas de tiroiditis como en los adenomas tóxicos, en los hipertiroidismos inducidos por yodo o en la tirotoxicosis facticia, los valores de hormonas tiroideas están elevadas y los de TSH, descendidos. En el síndrome de resistencia hipofisaria y en los adenomas hipofisarios productores de TSH, por el contra-

rio, el valor de TSH es normal o elevado. La distinción entre ambas formas radica en la determinación de la subunidad alfa de la TSH, que está aumentada en los adenomas hipofisarios y en la resonancia magnética que los visualiza. El estudio molecular pone en evidencia mutaciones del gen *TRβ* en el síndrome de resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas^{2,3}.

El tratamiento de estos hipertiroidismos está en función del trastorno causal. Es quirúrgico en los adenomas tiroideos tóxicos autónomos y en los adenomas hipofisarios. El hipertiroidismo no autoinmunitario familiar por mutación del TSH-R es subsidiario de ablación con radioyodo o de tiroidectomía. El síndrome de resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas no siempre requiere tratamiento. Algunos pacientes pueden beneficiarse de la administración de T4 o T3, sobre todo del análogo de T3, el ácido triyodotiroacético (Triac) que tiene mayor afinidad para el *TRβ*, y también inhibe la secreción de TSH.

Lectura rápida



Bocio simple (no tóxico): difuso y multinodular

El bocio simple es frecuente en mujeres durante la pubertad. Su patogenia es desconocida. Cursa con eutiroidismo y ausencia de anticuerpos antitiroideos. El bocio multinodular es raro en el niño, surge con más frecuencia en pacientes con enfermedad previa y suele ser normofuncional o levemente hipofuncional, aunque a veces se hace hiperfuncional por autonomía de algún nódulo.

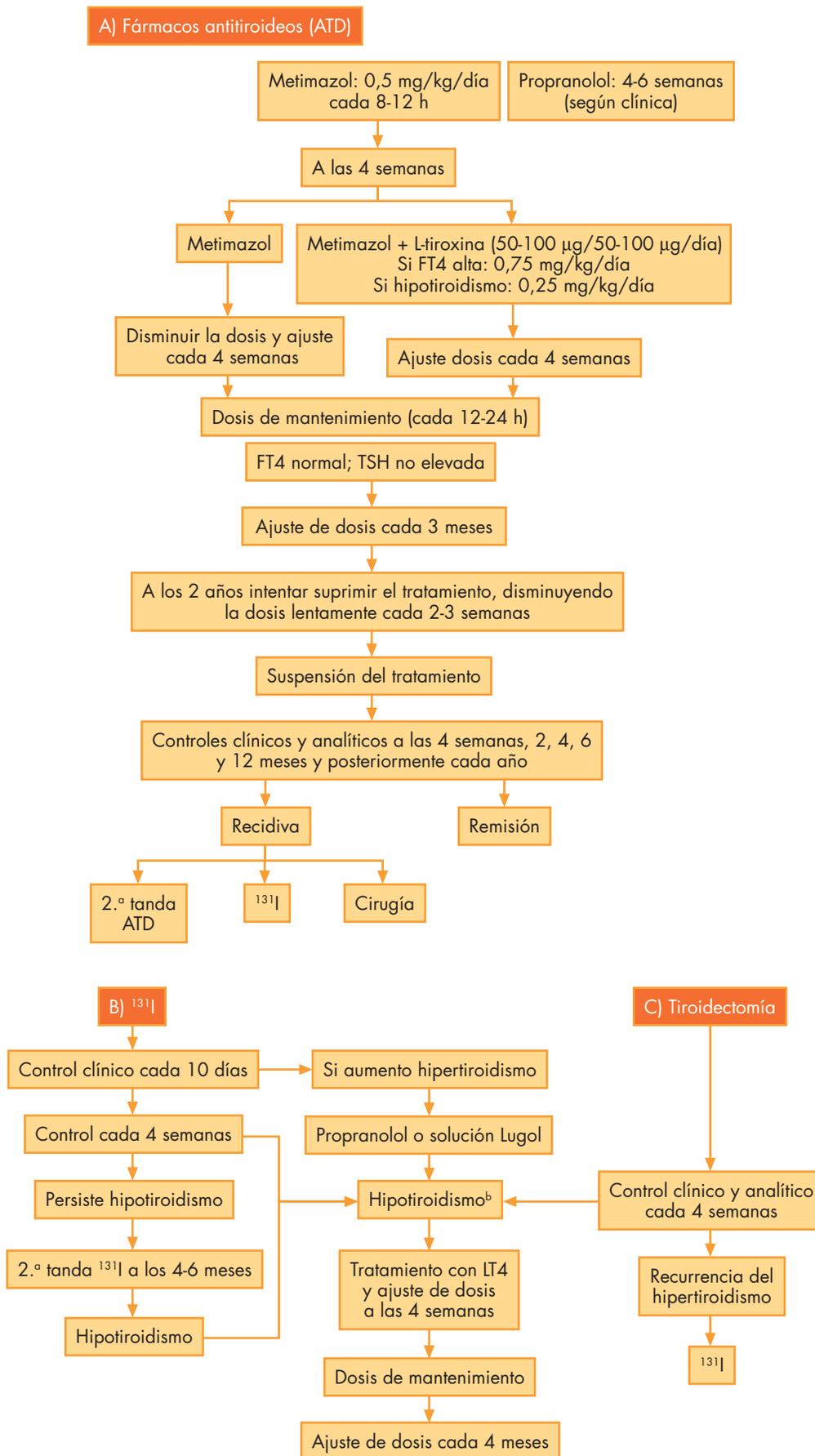


Figura 5. Tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves.

^aDosis ablativa: 300 µg Ci/g o más si el tiroides es grande⁴⁶.

^bPuede ser transitorio.

Lectura rápida



Neoplasias del tiroides: nódulos tiroideos

Los nódulos tiroideos son raros en el niño. Pueden ser benignos o malignos (incluso los considerados inicialmente de bajo riesgo); los más frecuentes son los carcinomas papilar (área no endémica) y folicular (área endémica). La biopsia por PAAF, en manos expertas, es la técnica más útil para el diagnóstico.

Bocio simple (no tóxico): difuso y multinodular

El bocio simple (coloide o idiopático o no tóxico) se define como cualquier aumento del tamaño del tiroides que no está asociado con hipertiroidismo o hipotiroidismo y que no es el resultado de inflamación o neoplasia, que aparece de una manera esporádica en una población y no está relacionado con un déficit de yodo. Su patogenia es desconocida. Es más frecuente en mujeres (5:1) y, junto con la tiroiditis crónica autoinmunitaria, es la causa más frecuente de bocio en la edad pediátrica en zonas con suficiente disponibilidad de yodo. Ocurre, fundamentalmente, durante la pubertad. Con relativa frecuencia se ha descrito en varios miembros de una misma familia. Se ha propuesto que estos pacientes tendrían un defecto genético de la biosíntesis de hormonas tiroideas o una disfunción leve en las proteínas que intervienen en el metabolismo tiroideo. El bocio es, generalmente, asintomático, pequeño, homogéneo, simétrico, de consistencia blanda y de superficie lisa. Cursa con función tiroidea normal y ausencia de anticuerpos antitiroideos⁴⁶.

El agrandamiento multinodular del tiroides es la consecuencia final de una variedad de enfermedades tiroideas con diferentes mecanismos patogénicos. Se describe en adultos y es raro en la infancia. La patogenia del bocio multinodular es controvertida y posiblemente represente la etapa final de un bocio difuso. Generalmente, están formados de adenomas benignos multifoculares, nódulos coloideos o quistes.

Desde un punto de vista clínico, el bocio multinodular puede pasar inadvertido mientras no existan alteraciones de la función tiroidea ni complicaciones locales. Ello es poco frecuente, pues el bocio multinodular surge con frecuencia en pacientes con enfermedad tiroidea previa y de evolución crónica, aunque a veces puede ser la primera manifestación de una enfermedad tiroidea. Típicamente pueden ocasionar síntomas locales como sensación de cuerpo extraño, disfagia, tos, ronquera, disnea o estridor y compresión venosa y varicosis descendente en el esófago.

El estado funcional depende de la causa, del grado de deficiencia de yodo y de la ingesta de bociógenos, pero lo frecuente es una situación eutiroidea o discretamente hipotiroidea. El hipertiroidismo es una complicación que se puede dar con cierta frecuencia en el bocio esporádico una vez alcanzada la fase de multinodularidad por la transformación autónoma de uno o varios nódulos. Esta situación se conoce clásicamente como enfermedad de Plummer. Se ha

visto un mayor índice de autonomía en nódulos mayores de 2,5 cm y tras la suplementación con altas dosis de yodo. Siempre será necesario descartar un proceso maligno subyacente antes de iniciar una actitud terapéutica⁴⁶.

Neoplasias del tiroides: nódulos tiroideos

Los nódulos tiroideos (NT), al contrario que en el adulto, ocurren raramente en el niño; su incidencia es del 1,5% o incluso menor⁴⁷. La frecuencia aumenta con la edad, el sexo femenino, la exposición previa a radiaciones y la carencia de yodo. Los NT son masas, generalmente, de consistencia firme, localizadas y diferenciadas del resto de la glándula tiroides. El hallazgo de un NT constituye un problema respecto a la actitud terapéutica a seguir por su gran heterogeneidad etiopatogénica y, sobre todo, porque puede ser la manifestación inicial de un cáncer de tiroides; en conjunto, un 5-10% de los NT son potencialmente malignos. Los signos y síntomas sospechosos de malignidad son: historia familiar de cáncer de tiroides o neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (carcinoma medular de tiroides), edad inferior a 20 años o superior a 60 años, sexo masculino, antecedentes de irradiación cervical, historia previa de cáncer, nódulo único o dominante, nódulo mayor de 2 cm de diámetro, aparición reciente y crecimiento rápido, consistencia dura, presencia de adenopatías cervicales, signos de compresión de estructuras vecinas (disfagia, disfonía, disnea), fijado a estructuras adyacentes o planos profundos, normofunción tiroidea, ausencia de captación en la gammagrafía, ausencia de respuesta al tratamiento con tiroxina, nódulo sólido o mixto en la ecografía, concentraciones elevadas de calcitonina y metástasis a distancia. Actualmente se sabe que los NT tradicionalmente considerados con bajo riesgo pueden ser malignos, tal es el caso de los NT no palpables, lesiones quísticas o NT en el contexto de bocio endémico o multinodular, o con hipertiroidismo.

La mayor parte de los procesos malignos son tumores de origen epitelial, si bien puede haber otros tipos de cáncer (la OMS ha clasificado 19 tipos diferentes)⁴⁸; en las áreas no endémicas el más frecuente es el carcinoma papilar, del que se han descrito 15 variantes, mientras que en las áreas endémicas es el folicular. Existe una amplia variedad de procesos benignos que se pueden presentar clínicamente como NT. Entre los de origen tiroideo se encuentran los quistes, adenomas papilares o foliculares o la hemiagenesia de tiroides; entre los de origen no tiroideo están los teratomas, quistes branquiales o del conducto tirogloso, nódulos linfáticos, hemangiomas o neurofibromas. A pesar de que la frecuencia del carcinoma de tiroides es mucho mayor en el adulto que en el niño, el

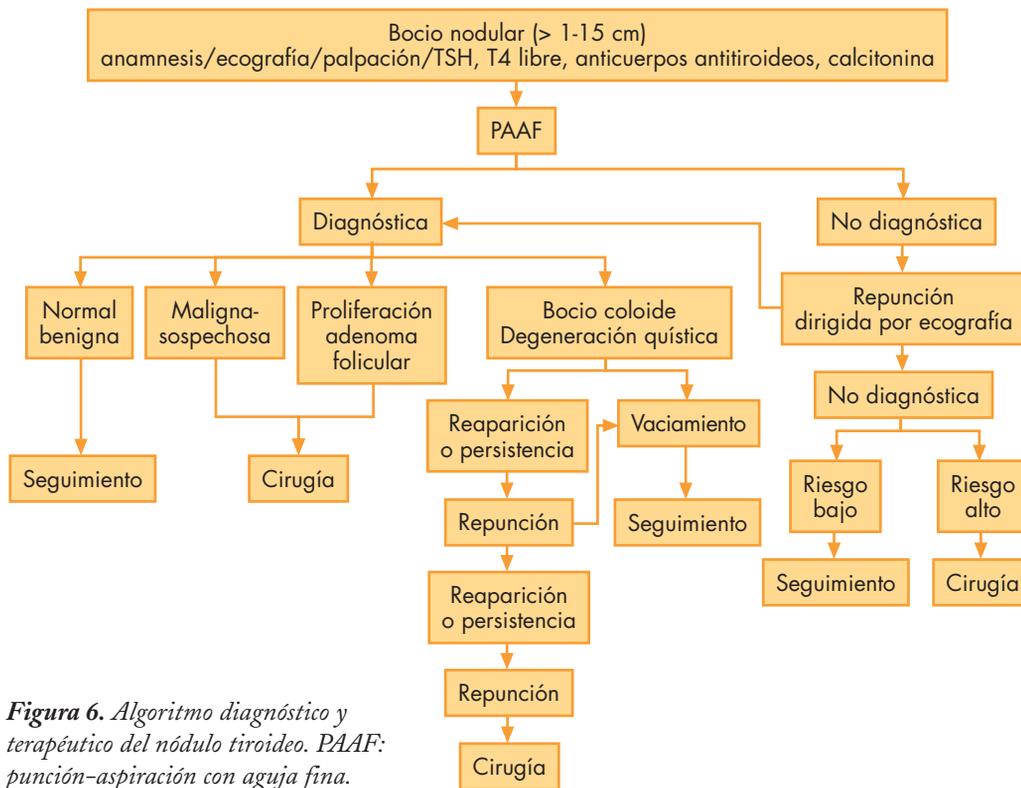


Figura 6. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del nódulo tiroideo. PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

riesgo de que un nódulo solitario sea maligno es mayor en éstos. La incidencia de carcinoma en un nódulo solitario en niños normales oscila entre un 15 y un 50%, y ello exige, en consecuencia, un método diagnóstico sistemático e individualizado para su correcta valoración. En la figura 6 se expone el esquema diagnóstico y terapéutico del nódulo tiroideo en la infancia y adolescencia.

La biopsia por punción-aspiración con aguja fina (PAAF), especialmente la guiada por ecografía, es una técnica, en manos expertas, muy útil en el diagnóstico de un nódulo. Debido a su alta rentabilidad, la PAAF es la primera exploración a realizar en el estudio de un nódulo tiroideo^{49,50}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología
■ Metaanálisis

1. Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997;105 Suppl 4:19-23.
2. Mayayo E, Santisteban P, Vicens Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2.ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 647-700.
3. Mayayo E, Santisteban P, Labarta JI, et al. Hipotiroidismo Congénito. En: Rombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 532-56.

4. Grüters A, Bieberman H, Krude H. Permanent and Transient Congenital hypothyroidism. En: Morreale de Escobar G, De Vijlder JJM, Butz S, Hostalek U, editors. *The thyroid and Brain*. 2003; p. 223-33.
5. Trueba SS, Auge J, Mattei G, Etchevers M, Martonovic J, Czernichow P, et al. PAX 8, TITF1, and FOXE 1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:455-62.
6. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE, et al. Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. *Clin Endocrinol*. 2001;55:143-58.
7. Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai S, et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na+/I symporter. *Nat Genet*. 1997;16:124-5.
8. Abramovic MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, et al. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest*. 1992;90:1200-4.
9. Moreno JC, Bikker H, Kempers J, Van Trotsenburg ASP, Basas F, De Vijlder JJM, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and Congenital hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2003;347:95-102.
10. Medeiros-Neto G, Bunduki V, Tomimori E, Gomes S, Knobel M, Martin RT, et al. Prenatal diagnosis and treatment of dysmorphogenetic fetal goiter due to defective thyroglobulin synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4239-42.
11. Acebrón A, Aza-Blanc P, Rossi DL, et al. Congenital human thyroglobulin defect due to low expression of the thyroid-specific transcription factor. *J Clin Invest*. 1995;96:781-5.
12. Moreno JC, Klootwijk W, Gestel D, Gendie D, Polak M, Grüters A, et al. DEHAL1 gene mutations cause the idotyrosine dehalogenase deficiency. *ESPE/LWPES [abstracts OR 2-65]*. 7th Joins Meeting Paediatric Endocrinology. Lyon; September 21-24 = 2005. *Horm Res*. 2005;64 Suppl 1:18.
13. Scott DA, Wang R, Kreman TM, et al. The Pendred Syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nature Genetics*. 1999;21:440-3.
14. Borek G, Topaloglu AK, Korsch E, Martiné U, Wildhardt G, Onenli-Mungan N, et al. Four new cases of congenital secondary hypothyroidism due to splice site mutation in the thyrotropin-β gene: phenotypic variability and founder effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4136-41.
15. Phillips III JA. Genetics of Growth Retardation. *JPEN*. 2004;17 Suppl 3:385-99.
16. Böttner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JFW, Keller A, et al. Prop 1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: A longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5256-65.

Bibliografía recomendada

Vicens-Calvet E, Clemente M, Carreño A. Fisiopatología del hipotiroidismo congénito primario. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:431-45.

Revisión actualizada de la fisiopatología del hipotiroidismo congénito con énfasis en los trastornos genéticos causantes de disgenesia tiroidea y de dishormonogénesis.

Van Tijn DA, De Vijlder JJM, Verbeeten B, Verberk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;3350-9.

Durante 2 años se ha incluido en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito (HC) la medida de T4 total y TBG, además de la TSH. Se ha detectado 1/20.263 RN con HC central (13,2% de los HC permanentes). Dado que este tipo de HC puede producir también retrasos mentales y otros déficits hormonales, se aconseja incluirlo en el cribado neonatal que hasta ahora sólo detecta HC primario por la TSH.

Kempers MJE, Van der Sluijs L, Nijhuis-Van der Sanden MWG, Koistra L, Viedijk BM, Faber I, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:418-24.

Es la primera evaluación del cociente intelectual (CI) en adultos (edad: 21,5 años; n.º: 70) diagnosticados de hipotiroidismo por cribado neonatal. El CI total (95,8), verbal (96,4) y manipulativo (95,6) es inferior al de los controles y depende, sobre todo, de la gravedad del hipotiroidismo (nivel de T4 al diagnóstico).



Bibliografía recomendada

Read CH, Tansy MS, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;89:4229-33.

El tratamiento de la enfermedad de Graves con ¹³¹I es seguro y efectivo a largo plazo. Ninguno de los pacientes tratados entre los 3 y 19 años de edad desde hace 36 años (n.º: 98) o 26 años (n.º: 107) ha desarrollado cáncer de tiroides, leucemia ni otros efectos deletéreos.

Weber F, Shen L, Aldred MA, Morrison CD, Frilling A, Saji M, et al. Genetic classification of benign and malignant thyroid follicular neoplasia based on a three-gene combination. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2512-21.

Mediante microarrays se ha identificado que la combinación de tres genes (CCND2, PCSK2, PLAB) permite distinguir de forma preoperatoria si un nódulo tiroideo es un adenoma o un carcinoma folicular (sensibilidad: 100%; especificidad: 94,8%; precisión: 96,7%).

17. Netchine J, Sorrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, et al. Mutations in LHX3 combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 2000;25:182-6.
18. Machinis IS, Pantel J, Metchine J, Leger J, Camano QJA, Sobrier ML, et al. Syndrome short stature in patients with a germline mutation in the LIM Homobox LHX4. *Am J Hum Genet.* 2001;69:961-8.
19. Vulsmá T, Kempers MJE, Van Tiju DA, et al. Congenital central hypothyroidism in children of mothers with gestational Graves' hyperthyroidism. En: Morreale de Escobar G, De Vijlder JJM, Butz S, Hostalek U, editors. *Thyroid and Brain.* Stuttgart: Schattauer; 2003. p. 121-9.
20. Brown RS, Huang S. The thyroid and its disorders. En: Clayton P, Brown R, editors. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology.* 5th ed. Londres: Charles Brook Blackwell Publishing; 2005. p. 218-53.
21. Rodríguez Hierro F, Ferrer A. Hipotiroidismo y tiroiditis. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.* 2.ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 701-17.
22. Letarte J, Garagorri JM. Congenital hypothyroidism: Laboratory and clinical investigation of early detected infants. En: Collu R, Ducherme JR, Guyda HS, editores. *Pediatric Endocrinology.* 2.ª ed. Nueva York: Raven Press; 1989. p. 449-71.
23. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocrine Rev.* 1993;14:348-99.
24. Bernal J. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. En: Dieguez C, Pavia C, Yturriaga R, editores. *Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica: Tiroides.* Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 181-94.
25. Grütters A, Finke R, Krude H, et al. Etiological grouping of permanent congenital hypothyroidism with a thyroid gland in situ. *Horm Res.* 1994;41:3-9.
26. Mayayo E, Albu MA, Ares A, Perez Yuste P, et al. Hipotiroidismo congénito. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editor. *Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Endocrinología Pediátrica.* Madrid: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2002.
27. Mayayo E, Ferrandez Longas A, Labarta JI. Hipotiroidismo congénito. En: Ferrandez Longas A, Pombo Arias M, Rodríguez Hierro F, Yturriaga Matarranz R, coordinadores. *Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en Endocrinología Pediátrica.* Madrid: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 1997. p. 43-7.
28. Kempers MJE, Trotsenburg ASP, Van Tijn DA, Bakker E, Wiedijk BM, Ender E, et al. Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment of thyroidal and central congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4094-100.
29. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res.* 1996;39:561-6.
30. Mayayo E, Puga B, Valle A, et al. Desarrollo psicomotor del hipotiroidismo congénito. En: Dieguez C, Pavia C, Yturriaga R, editores. *Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides.* Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 297-330.
31. Kempers MJE, Van der Sluijs L, Nijhuis-van der Sanden MWG, Koistra L, Wiedijk BM, Faber I, et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;189:418-24.
32. Rodríguez Armao MD, Clarence M, Cipei L, et al. Hipertiroidismo. En: *Guías Diagnóstico-terapéuticas en Endocrinología Pediátrica.* Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 2000.
33. Mayayo E, Ferrandez Longas A, Labarta JI. Screening neonatal de hipotiroidismo. Recién nacido de madre hipertiroidea. En: Ferrandez Longas A, Pombo Arias M, Rodríguez Hierro F, Yturriaga Matarranz R, coordinadores. *Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en Endocrinología Pediátrica.* Madrid: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica; 1997. p. 11-6.
34. Hung W, Sarris N. Autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism in pediatric patients: A review and personal commentary on management. *Ped Endocrinol Rev.* 2004;2:21-38.
35. Fontanilla JC, Schneider AB, Sarne DR. The use of oral radiographic contrast agents in management of hyperthyroidism. *Thyroid.* 2001;11:561-7.
36. Clayton GW. Thyrotoxicosis in children. En: Kaplan SA, editor. *Clinical pediatric and adolescent endocrinology.* Philadelphia: MB Sanders; 1982. p. 110-7.
37. Foley TP Jr, White C, New A. Juvenile Graves' disease: usefulness and limitations of thyrotropin receptor antibody determinations. *J Pediatr.* 1987;110:378-86.
38. Krassas GE. Treatment of juvenile Graves' disease and its ophthalmic complication: the "European way". *Eur J Endocrinol.* 2004;150:407-14.
39. Rivkees SA, Sklar CH, Freemark M. The management of Graves' disease in children with special emphasis on radioiodine treatment. *Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3767-76.
40. Cooper DS. Antithyroid drugs in the management of patients with Graves' disease: An evidence-based approach to therapeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3474-81.
41. Abraham P, Avenell A, Park CM, et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:489-98.
42. Barrio R, López-Capape M, Martínez-Bodás I, Carrillo A, Moreno JC, Alonso M. Graves' disease in children and adolescent: Response to long-term treatment. *Acta Paediatr.* 2005;94:1583-9.
43. Read CH, Tansy MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4229-33.
44. Rivkees SA, Cornelius EA. Influence of Iodine-131 dose on the outcome of hyperthyroidism in children. *Pediatrics.* 2003;111:745-9.
45. Nabhan ZM, Kreeher WC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr.* 2005;146:533-6.
46. Labarta JI, Ferrandez Longas A, Mayayo E, Bocio. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.* 2.ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 719-37.
47. Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:725-44.
48. WHO. Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of endocrine organs. En: De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Tumors of the thyroid and parathyroid.* Lyon; 2004. p. 50-153.
49. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:361-95.
50. Rodríguez Sánchez A, Álvarez Fernández E. Punción-aspiración con aguja fina en el diagnóstico de patología tiroidea. En: Pfizer, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editores. *Endocrinología y Cáncer.* 11.º Curso de Formación de postgrado. Elche (Alicante). Barcelona: J&C; 2006. p. 55-68.