

Caso Clínico

## Cardiomiopatia Tireotóxica em Idade Pediátrica



Arruda Augusta Aragão <sup>a,\*</sup>, Marina Rita Soares <sup>a</sup>, João Anselmo <sup>b</sup>, Fernanda Gomes <sup>a</sup>, Rui César <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Pediatria, Hospital Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Açores, Portugal.

<sup>b</sup>Serviço de Endocrinologia e Nutrição, Hospital Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Açores, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2018-01-29

Accepted/Aceite: 2019-07-22

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Adolescente;  
Cardiomiopatias;  
Hipertireoidismo;  
Tireotoxicose

*Keywords:*

Adolescent;  
Cardiomyopathies;  
Hyperthyroidism;  
Thyrotoxicosis

### R E S U M O

O hipertireoidismo em idade pediátrica é raro e, na maioria dos casos, secundário à doença de Graves. A cardiomiopatia é uma complicação grave da tireotoxicose estando associada a um aumento da morbidade e da mortalidade. A insuficiência cardíaca é uma das formas de apresentação da cardiomiopatia tireotóxica que, em metade dos casos, está associada a fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada. Nestes casos, o quadro congestivo é multifatorial, mais frequentemente secundário à associação da circulação hiperkinética característica do hipertireoidismo precoce e uma cardiomiopatia induzida pela taquicardia.

Apresentamos um caso clínico de “insuficiência cardíaca” de alto débito numa doente jovem, sem fatores de risco cardiovasculares e com doença de Graves oculta. Este caso evidencia a necessidade de considerar o hipertireoidismo no diagnóstico diferencial de uma cardiomiopatia de etiologia desconhecida, particularmente no doente jovem, sem fatores de risco cardiovasculares conhecidos.

## Pediatric Thyrotoxic Cardiomyopathy

### A B S T R A C T

Pediatric hyperthyroidism is rare and, in most cases, secondary to Graves' disease. Cardiomyopathy is a serious complication of thyrotoxicosis, associated with increased morbidity and mortality. Heart failure is one of the possible features of thyrotoxic cardiomyopathy which, in half of the cases, is associated with preserved cardiac function. In these cases, the congestive symptoms are multifactorial, more often secondary to the association of the hyperkinetic circulation characteristic of early hyperthyroidism with a tachycardia-induced cardiomyopathy. We present a clinical case of high-output heart failure in a young patient with no cardiovascular risk factors and with an occult Graves' disease. This case demonstrates the importance of acknowledging hyperthyroidism as a differential diagnosis of a cardiomyopathy of unknown etiology, particularly in the young patient, without cardiovascular risk factors.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [augusta\\_arruda@outlook.pt](mailto:augusta_arruda@outlook.pt) (Augusta Aragão Arruda)

Rua do Cadarço 11-A Arrifes, 9500-377, Ponta Delgada, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc180052>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O hipertiroidismo em idade pediátrica é raro e representa apenas 1% a 5% de todos os casos de hipertiroidismo ao longo da vida.<sup>1</sup> A causa mais frequente de hipertiroidismo na infância e adolescência é a doença de Graves.<sup>1-3</sup> Na adolescência a incidência anual da doença de Graves é de 3 casos por 100 000 adolescentes<sup>1</sup> afetando cinco vezes mais o sexo feminino.<sup>3</sup>

As hormonas tiroideias influenciam o sistema cardiovascular através de mecanismos genéticos e celulares que resultam em alterações funcionais e estruturais do mesmo. Especificamente na função cardíaca, a ação das hormonas tiroideias afeta quer a função sistólica quer a função diastólica e culmina no aumento do débito cardíaco, mediado pelo aumento do volume de ejeção e da frequência cardíaca. As alterações no volume de ejeção ocorrem pela associação do aumento volume circulante (pré-carga), redução da resistência vascular periférica (pós-carga) e aumento da contractilidade miocárdica, esta última favorecida quer pela otimização do relaxamento diastólico quer pela maior expressão de recetores beta-adrenérgicos. O aumento da frequência cardíaca, por sua vez, resulta de uma despolarização diastólica mais rápida devido à modulação, pelas hormonas tiroideias, dos recetores beta-adrenérgicos e dos canais de sódio, potássio e cálcio.<sup>4</sup>

Designa-se por tireotoxicose o quadro clínico resultante do excesso de hormonas tiroideias secundário a uma produção endógena aumentada, ou por hormonas tiroideias com origem exógena tomadas de forma intencional ou não.<sup>5</sup> A cardiomiopatia tireotóxica designa a lesão causada pelo efeito tóxico das hormonas tiroideias sobre o miocárdio (*Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation Cardiology - WHO/ISFC*).<sup>6</sup> Embora esta seja uma complicação rara da tireotoxicose, estudos indicam que aumenta a morbidade e a mortalidade associada ao hipertiroidismo.<sup>7</sup> As principais manifestações da cardiomiopatia tireotóxica são os distúrbios de condução cardíaca, a hipertrofia ventricular esquerda, a insuficiência cardíaca e a hipertensão pulmonar.<sup>7</sup>

A incidência de insuficiência cardíaca em doentes com hipertiroidismo é de 6%,<sup>8</sup> podendo ocorrer na ausência de doença cardíaca subjacente, incluindo em crianças, conforme descrito por Cavallo *et al.*<sup>9</sup> Além disso, e tal como se tem verificado em outras causas de insuficiência cardíaca, em apenas 50% dos casos é que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo encontra-se diminuída.<sup>8,10</sup> De facto, no contexto de hipertiroidismo grave, pode ocorrer circulação congestiva, apesar do débito cardíaco normal ou até mesmo aumentado, situação inapropriadamente designada como “insuficiência cardíaca” de alto débito.<sup>8</sup> De um modo geral, a insuficiência cardíaca é reversível e responde ao tratamento do hipertiroidismo.

O presente caso clínico documenta uma situação de “insuficiência cardíaca” de alto débito provocada por doença de Graves numa doente adolescente observada no Serviço de Urgência por dor torácica.

## Caso Clínico

Adolescente do sexo feminino, de 14 anos de idade, natural e residente na ilha de São Miguel, filha de pais consanguíneos (primos primeiro grau) com antecedentes familiares maternos de patologia tiroideia não especificada e com antecedente pessoal de *situs inversos totalis*. Observada no Serviço de Urgência por quadro clínico de dor torácica retro-esternal com irradiação dorsal, tipo opressão, intensificada pela inspiração profunda e com cerca dois dias de evolução. Nos dias anteriores, tinha-lhe sido diagnosticada

uma amigdalite aguda de provável etiologia bacteriana pelo que foi medicada com amoxicilina-ácido clavulânico. Posteriormente a doente referiu, no mês anterior, perda ponderal involuntária de cerca de 9%, palpitações ocasionais e cansaço fácil. Negou polifagia, sudorese ou intolerância ao calor, tremor das extremidades, alterações na frequência do trânsito intestinal, ansiedade ou insónia.

Ao exame objetivo apresentava-se apirética (temperatura transtimpânica (TT) de 37,4°C), taquicárdica (118 batimentos por minuto (bpm)) e normotensa (tensão arterial (TA) de 100/65 mmHg); consciente, orientada e colaborante; corada, hidratada, bem perfundida e eupneica. Sem exoftalmia; orofaringe com amígdalas hiperemiadas, sem exsudado; auscultação cardíaca com taquicardia regular, sem sopros; auscultação pulmonar sem ruídos adventícios; sem ingurgitamento vascular cervical. Sem edema periférico, tremor ou sudorese.

Radiografia pósterio-anterior do tórax confirmou dextrocardia com índice cardíaco normal e ausência de alterações pleuroparenquimatosas (Fig. 1).

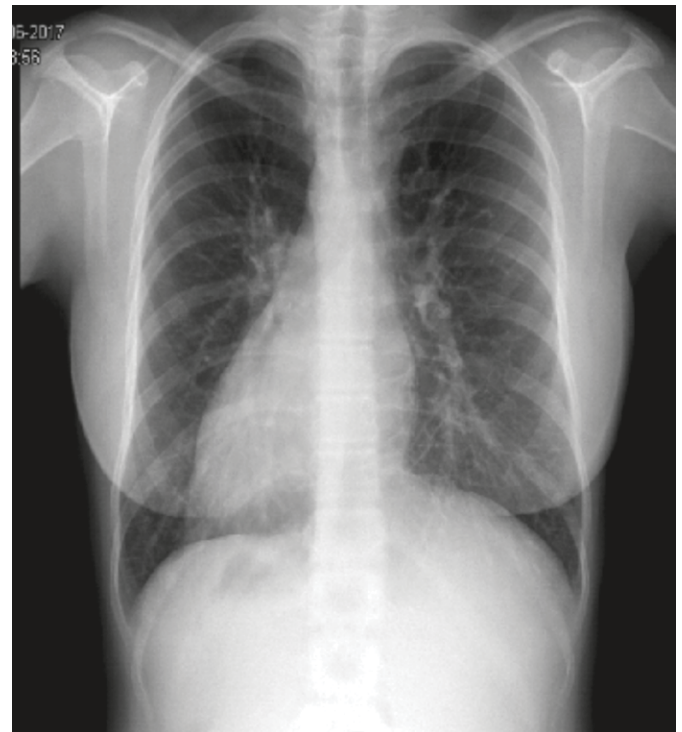


Figura 1. Radiografia tórax postero-anterior à admissão no SU. Dextrocardia. Reforço hilar bilateral.

Quatro horas após a admissão no Serviço de Urgência, em contexto de pico febril (TT 38,4°C) e agravamento da taquicardia (150 bpm), iniciou quadro súbito de dificuldade respiratória (frequência respiratória de 44 ciclos por minuto) com dessaturação periférica do oxigénio para 80%, necessidade de oxigénio suplementar a 6 L por minuto e ferveores crepitantes nos dois terços inferiores de ambos os hemitórax à auscultação pulmonar. Repetiu radiografia torácica que evidenciou congestão pulmonar, bilateralmente (Fig. 2).

Analicamente com parâmetros inflamatórios elevados - leucocitose 16,270/μL (4,000-11,500/μL), neutrófilia absoluta de 14,700/μL (2,000-7,500/μL) e proteína C reactiva de 3,54 mg/dL (0,0-0,3 mg/dL). Elevação dos marcadores cardíacos - creatinaquinase (CK) total de 1091 U/L (26-192 U/L) com 181 U/L da fração mb (7-21 U/L), troponina I de 21,794 μg/dL (0,000-0,056



Figura 2. Radiografia tórax postero-anterior aquando do agravamento clínico. Dextrocardia. Congestão venosa pulmonar.

$\mu\text{g/dL}$ ) - e posteriormente- porção N-terminal do péptido natriurético tipo B (NT-pro BNP) de 3569 pg/mL (limiar 450 pg/mL). Eletrocardiograma de doze derivações com taquicardia sinusal de 122 bpm, elevação côncava do segmento ST inferior a 2 mm nas derivações V4R a V6R (Fig. 3). Ecocardiograma transtorácico

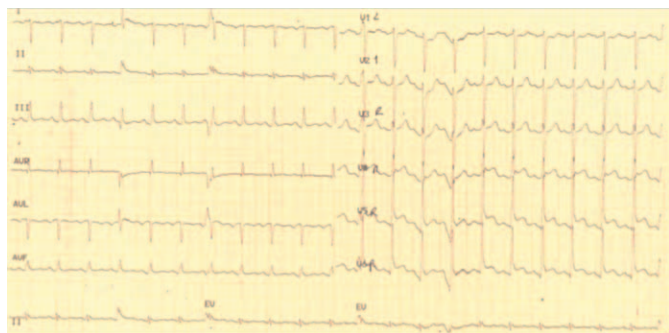


Figura 3. Eletrocardiograma de doze derivações – Taquicardia sinusal de 129 bpm. Elevação côncava inferior a 2mm do segmento ST em V4R-V6R.

revelou *situs inverso*, ventrículo esquerdo não dilatado e com fração de ejeção superior a 55%, válvula aórtica sem gradiente de pressão significativo e ausência de derrame pericárdio.

Por quadro de “insuficiência cardíaca” de alto débito de etiologia desconhecida decidiu-se pelo internamento na Unidade de Terapia Intensiva Coronária (UTIC) e foi medicada com analgésico e diurético - furosemida 40 mg/dia. Em internamento, foi realizado o diagnóstico de hipertireoidismo primário por doença de Graves - T3 livre de 14,96 pg/mL (2,50-3,95 pg/mL), T4 livre 4,19 ng/dL (0,89-1,37 ng/dL) e TSH 0,004 uUI/mL (0,47-3,41 uUI/mL), anticorpos anti- receptores TSH (Trab) 8,85 U/L, (0,00-1,75 U/L) anticorpos anti-peroxidase tiroideia de 242,10 UI/mL

(0,0-60,0 UI/mL) e anti-tireoglobulina superior a 500 UI/mL (0,0-60,0 UI/mL). Ecografia tiroideia com tireoide de dimensões normais, hipocogenicidade difusa e aumento da vascularização. Nessa altura, iniciou metibazol 30 mg/dia e, por taquicardia persistente, foi medicada com carvedilol 6,25 mg/dia. Restante estudo etiológico, nomeadamente, pesquisa de serologias virais (vírus Ebstein-Barr, citomegalovírus, parvovírus B19 e adenovírus), pesquisa de serologias de *Toxoplasma gondii* e pesquisa de fator reumatóide, anticorpos anti-ENA, anticorpos anti-DNA, anticorpos anti-mieloperoxidase, anticorpos anti-proteinase, anticorpos anti-beta 2 glicoproteína I (IgG e IgM), anticorpos anti-cardiolipina (IgG e IgM) e anticorpos anti-nucleares negativa.

A doente evoluiu com apirexia ao segundo dia de internamento e manteve necessidade suplementar de oxigénio até ao quarto dia de internamento. Verificou-se melhoria progressiva da auscultação pulmonar com ausência de crepitações ao sexto dia de internamento. Analiticamente observou-se evolução favorável dos marcadores inflamatórios com normalização da contagem leucocitária ao terceiro dia de internamento e da proteína C reativa ao sexto dia de internamento, tendo completado a totalidade de sete dias de antibioterapia com amoxicilina-ácido clavulânico. Verificou-se também um perfil decrescente quer da enzimologia cardíaca quer dos níveis de T4 livre até ao valor mínimo, aquando da alta, de 1,379  $\mu\text{g/dL}$  de troponina I (0,000-0,056  $\mu\text{g/dL}$ ) e de 2,24 ng/dL de T4 livre. A doente teve alta hospitalar, ao nono dia de internamento, medicada com metibazol 30 mg/dia e carvedilol 6,25 mg/dia, clinicamente bem.

Três semanas após início da terapêutica anti-tiroideia a adolescente foi reavaliada em consulta de endocrinologia pediátrica encontrando-se clinicamente assintomática e laboratorialmente com doseamento de T3 livre de 3,66 pg/mL (2,50-3,95 pg/mL), T4 livre de 0,96 ng/dL (0,89-1,37 mg/dL) e de TSH de 0,006 uUI/mL (0,47-3,41 uUI/mL). Na mesma altura, foi reavaliada em consulta de apoio à cardiologia pediátrica estando igualmente assintomática do ponto de vista cardiovascular com doseamento de CK total de 39 U/L (26-192 U/L) e de troponina I inferior a 0,017  $\mu\text{g/L}$  (0,000-0,056  $\mu\text{g/dL}$ ) com ecocardiograma transtorácico normal, exceto a dextrocardia já conhecida.

## Discussão

O hipertireoidismo no idoso, bem como na criança e adolescente nem sempre se manifesta como um quadro multissistémico de tireotoxicose com sintomas floridos e exuberantes. São frequentes as formas monossintomáticos de hipertireoidismo envolvendo um único órgão ou tecido e por isso com uma sintomatologia pobre. Isto é particularmente verdade no sistema cardiovascular como demonstrado pelo caso clínico.

A fase precoce do hipertireoidismo é caracterizada por uma circulação hiperdinâmica, na qual, ocorre um aumento significativo da frequência cardíaca e da contractilidade cardíaca associada à diminuição da resistência vascular com aumento consequente da pressão de pulso. Esta diminuição da resistência vascular é responsável pela diminuição da perfusão renal que estimula a libertação da renina com o subsequente aumento do volume circulante de sangue até 25%. O somatório destes quatro fenómenos leva ao aumento do débito cardíaco em até cerca de 300% relativamente ao estado eutiroideu.<sup>10-12</sup> Nesta fase, o sintoma mais frequente é a intolerância ao exercício uma vez que este não é acompanhado do aumento adequado do débito cardíaco.<sup>13</sup> Na verdade, já na década de 80, Forfar *et al*<sup>14</sup> e Cavallo *et al*<sup>15</sup> documentaram que, quer nos adultos, quer nas crianças com hipertireoidismo havia

uma resposta anormal ao exercício físico e foi nestas circunstâncias que propuseram a designação de miocardiopatia funcional. No entanto, no caso de imposição de fatores negativos às condições circulatórias o coração, já no limite das capacidades, não consegue responder às necessidades acrescidas o que pode levar a uma circulação congestiva, apesar do débito cardíaco aumentado – “insuficiência cardíaca” de alto débito.<sup>11,13</sup> No doente jovem com hipertiroidismo e sem cardiopatia subjacente esta forma de insuficiência cardíaca é a mais frequente e o coração é intrinsecamente normal.<sup>7</sup> A fisiopatologia parece ser multifatorial e resulta da combinação da circulação hiperdinâmica, da taquiarritmia e da carga hipervolêmica.<sup>8,11,13</sup> Além disso, nos casos secundários à doença de Graves, alguns autores referem um papel importante da imunidade com um possível componente de miocardite.<sup>16-18</sup> Nenhum ensaio clínico foi realizado em relação ao tratamento da “insuficiência cardíaca” de alto débito em contexto de hipertiroidismo. Vários relatos sugerem melhoria clínica com terapia sintomática dirigida à fisiopatologia nomeadamente com beta-bloqueantes e diuréticos.<sup>8,13</sup>

## Conclusão

Na nossa perspetiva, o caso clínico apresentado corresponde a uma “insuficiência cardíaca” de alto débito em contexto de tireotoxicose por doença de Graves com início recente e exacerbada pela presença de uma intercorrência infecciosa. Em conclusão, este caso evidencia mais uma vez a necessidade de considerar o hipertiroidismo no diagnóstico diferencial de uma cardiomiopatia de etiologia desconhecida, particularmente no doente jovem, sem fatores de risco cardiovasculares conhecidos.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: causes, when and how to treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5: 50–6. doi: 10.4274/jcrpe.854.
2. LaFranchi A. Clinical manifestations and diagnosis of hyperthyroidism in children and adolescents. UpToDate [consultado 2018 janeiro] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-graves-disease-in-children-and-adolescents>
3. Srinivasan S, Misra M. Hyperthyroidism in Children. *Pediatr Rev.* 2015; 36): 239-48. doi: 10.1542/pir.36-6-239.
4. Jabbar A, Pingitore A, Pearce S, Zaman A, Lervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14: 39-55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper D, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26: 1343- 421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
6. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O’Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 1996; 93: 841-2. doi: 10.1161/01.cir.93.5.841.
7. Babenko AY, Bairamov AA, Grineva EN, Ulopova EO. Thyrotoxic Cardiomyopathy. In: Veselka J, editor. *Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management.* London: InTech; 21012. p. 553-80.
8. Siu CW, Yeung CY, Lau CP, Kung AW, Tse HF. Heart failure and cardiomyopathy - Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. *Heart.* 2007; 93:483–7. doi: 10.1136/hrt.2006.100628.
9. Cavallo A, Joseph C, Casta A. Cardiac complications in juvenile hyperthyroidism. *Am J Dis Child.* 1984; 138: 479-82.
10. Klein I. Cardiovascular effects of hyperthyroidism. UpToDate [consultado 2018 janeiro] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cardiovascular-effects-of-hyperthyroidism>
11. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler.* 2014; 26: 296-309. doi: 10.1016/j.arteri.2014.07.003.
12. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007; 116: 1725 – 35.
13. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167: 609–18. doi: 10.1530/EJE-12-0627.
14. Forfar JC, Muir AL, Sawers SA, Toft AD. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism, evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1165-70.
15. Cavallo A, Casta A, Fawcett D, Nusynowitz ML, Wolf WJ. Is there a thyrotoxic cardiomyopathy in children? *J Pediatr.* 1985; 107: 531-5.
16. Koshiyama H, Sellitti DF, Akamizu T, Doi SQ, Takeuchi Y, Inoue D, et al. Cardiomyopathy associated with Graves’ disease. *Clin Endocrinol.* 1996;45:111–6.
17. Mavrogeni S, Spargias K, Markussis V, Kolovou G, Demerouti E, Papadopoulou E, et al. Hyperthyroidism induced autoimmune myocarditis: evaluation by cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol.* 2012; 158: 166–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.04.089.
18. Fatourech V, Edwards WD. Graves’ disease and low-output cardiac dysfunction: implications for autoimmune disease in endomyocardial biopsy tissue from eleven patients. *Thyroid.* 2000; 10:601-5. doi: 10.1089/thy.2000.10.601.