

# **HIPOTIREOIDISMO NA SÍNDROME NEFRÓTICA PEDIÁTRICA**

**CATEGORIA: CLÍNICO**

**INSTITUIÇÃO: CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

## **AUTORES:**

GANADJIAN, Gabriela<sup>1</sup> – Rua Sete de Outubro, 260 – Chácara  
California. gabiganadjian@gmail.com

GÓES, Leonardo<sup>1</sup>

## **ORIENTADORA:**

DIAS, Juliana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discentes da Faculdade de Medicina do Centro  
Universitário São Camilo

<sup>2</sup> Docente da Faculdade de Medicina do Centro Universitário São Camilo

**HIPOTIREOIDISMO NA SÍNDROME NEFRÓTICA  
PEDIÁTRICA**

**CATEGORIA: CLÍNICO**

**DESCRITORES:** “Nephrotic Syndrome”;  
“Hypothyroidism”; “Pediatrics”

## Resumo

**Introdução:** A síndrome nefrótica é classicamente caracterizada por proteinúria maciça, edema e hipoalbuminemia, decorrente de lesão glomerular, sendo uma das causas mais comuns de doença renal em crianças. A perda urinária de proteínas de ligação a hormônios contribui para várias anormalidades hormonais em pacientes com essa síndrome. O hipotireoidismo é uma complicação da síndrome nefrótica relacionada à excreção acentuada de T3, T4, T4 livre e tireoglobulina na urina. Embora os testes de função tireoidiana estejam dentro da faixa normal na maioria dos pacientes nefróticos, os valores médios para tiroxina (T4), triiodotironina (T3) e globulina ligadora de tireoide são menores do que para crianças sem a doença.

**Objetivo:** Analisar a ocorrência de hipotireoidismo na síndrome nefrótica pediátrica.

**Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura com busca de artigos no PubMed. Foram encontrados 17 artigos com os descritores Nephrotic Syndrome and Hypothyroidism and Pediatrics. Após a exclusão de artigos que não se adequavam ao tema desse trabalho, restaram 8 artigos que foram analisados.

**Resultados:** Estudos transversais mostram uma diminuição nas concentrações séricas de T4 e T3 em crianças nefróticas não tratadas em comparação com os mesmos pacientes em remissão e controles. Além disso, o TSH estava aumentado nesse mesmo grupo. Também foi encontrada correlação inversamente proporcional entre a proteinúria e os níveis séricos de T3, T4, T4 livre e tireoglobulina, e entre a albumina plasmática e os valores de TSH. Em relação aos diferentes subtipos histopatológicos, não foi encontrada associação entre valores de T3, T4 e TSH. Em um estudo caso-controle foi encontrada correlação positiva entre os níveis séricos de albumina e os níveis séricos de T3 na fase nefrótica, mas não em relação aos níveis de T4, T4 livre e TSH. Os níveis séricos de T3, T4 e T4 livre aumentaram e os de TSH diminuíram após remissão da doença, independentemente da terapia com levotiroxina nos pacientes com hipotireoidismo subclínico e síndrome do T3 baixo.

**Conclusão:** Os achados sugerem que o hipotireoidismo na SN é causado, em parte, por perdas acentuadas de T4, T4 livre e T3 na urina, tendo seus valores séricos correlação negativa com a proteinúria relatada nesses pacientes. No entanto, poucos artigos foram encontrados sobre o tema, sendo necessários mais trabalhos para identificação de prevalência, curso e fatores associados à complicação.

## **Introdução**

A síndrome nefrótica (SN) é uma doença glomerular que geralmente afeta crianças e é caracterizada por proteinúria maciça, edema e hipoalbuminemia. A proteinúria é resultado do aumento da permeabilidade da parede capilar glomerular e subsequente diminuição da reabsorção pelas células epiteliais do túbulo proximal.<sup>1</sup>

A perda urinária de proteínas de ligação a hormônios contribui para várias anormalidades hormonais em pacientes com essa síndrome.<sup>2</sup> O hipotireoidismo é uma das complicações e está relacionado à excreção acentuada de tiroxina (T4), triiodotironina (T3), hormônio estimulante da tireoide (TSH) e globulina de ligação à tiroxina (TBG) na urina.<sup>1, 2</sup>

A excreção acentuada de proteínas também danifica os túbulos renais e reduz a reabsorção de proteínas de baixo peso molecular, incluindo hormônios da tireóide livres. Uma redução na reserva de hormônio tireoidiano pode aumentar o risco de hipotireoidismo em pacientes com síndrome nefrótica.<sup>1, 3</sup>

Outros fatores além da proteinúria maciça podem estar envolvidos nas alterações da função tireoidiana, dentre eles o uso prolongado de esteróides e outros imunossupressores usados no tratamento da doença renal também pode afetar a tireóide.<sup>1</sup>

A TBG, T4, T3 e TSH costumam ser normais em adultos com síndrome nefrótica, apesar das perdas urinárias dessas substâncias, e esses pacientes são considerados eutireoidianos. No entanto, em crianças com síndrome nefrótica foram encontradas baixas concentrações séricas de TBG e T4 e altas concentrações séricas de TSH, devido a maiores perdas de TBG e T4 em crianças do que em adultos.<sup>4</sup>

Embora os testes de função tireoidiana estejam dentro da faixa normal na maioria dos pacientes nefróticos, os valores médios para tiroxina (T4), triiodotironina (T3) e globulina ligadora de tireoide são menores do que para crianças sem a doença.<sup>1</sup>

## **Objetivo**

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a literatura acerca da ocorrência de hipotireoidismo na síndrome nefrótica pediátrica.

## Métodos

Foi realizada uma revisão de literatura, através de estudos primários, consultando o banco de dados PubMed. Os descritores utilizados foram: “Nephrotic Syndrome” and “Hypothyroidism” and “Pediatrics”. A busca resultou num total de 17 artigos.

Como foram encontrados poucos artigos sobre o tema, optou-se por analisar todo o material disponível que se adequasse ao objetivo da pesquisa. A busca resultou em um total de 8 artigos, que foram analisados.

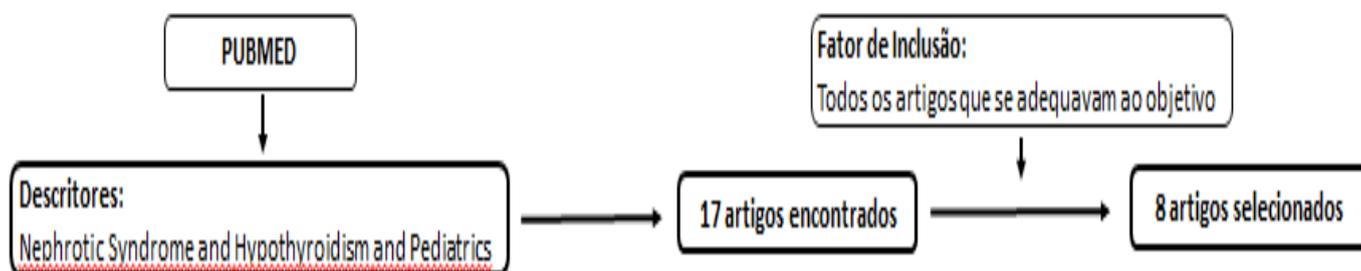


FIGURA 1: FLUXOGRAMA DE METODOLOGIA.

Os artigos contemplados foram publicados entre 1994 e 2018, sendo 3 estudos transversais, 1 caso-controle, 3 relatos de caso e 1 revisão de literatura.

## Resultados e Discussão

Estudo transversal realizado por Ito e colaboradores (1994)<sup>4</sup> que analisou 4 meninas e 3 meninos, com idade média de 5,4 anos, com síndrome nefrótica córtico-sensível, encontrou uma correlação entre a doença renal e a ocorrência de hipotireoidismo.

A análise laboratorial mostrou diminuição nas concentrações séricas de T4, T3 e TBG em crianças nefróticas não tratadas em comparação com os mesmos pacientes em remissão e controles. Os níveis séricos de TSH estavam aumentados nas crianças nefróticas em comparação ao controle.<sup>4</sup>

Além disso, as concentrações urinárias de T4, T3, T4 livre, T3 livre e TBG nos pacientes nefróticos foram maiores do que nos pacientes em remissão ou nos controles, e a proteinúria mostrou correlação positiva com a excreção urinária de T4 ( $r = 0.87$ ,  $P < 0.01$ ), T3 ( $r = 0.96$ ,  $P < 0.01$ ), T4 livre ( $r = 0.86$ ,  $P < 0.01$ ), TBG ( $r = 0.77$ ,

P <0.05), e negativa com os níveis séricos T4 ( $r = -0.86$ ,  $P < 0.01$ ), T3 ( $r = -0.97$ ,  $P < 0.01$ ), T4 livre ( $r = -0.91$ ,  $P < 0.01$ ), e TBG ( $r = -0.93$ ,  $P < 0.01$ ). A albumina sérica apresentou correlação positiva com os níveis séricos de T4 ( $r = 0.86$ ,  $P < 0.01$ ), T3 ( $r = 0.95$ ,  $P < 0.01$ ), T4 livre ( $r = 0.84$ ,  $P < 0.01$ ) e TBG ( $r = 0.86$ ,  $P < 0.01$ ).<sup>4</sup>

Em outro estudo transversal conduzido por Kapoor et al. (2013)<sup>3</sup>, foram avaliadas 20 crianças com síndrome nefrótica córtico-resistente, sendo 16 meninos e 4 meninas com idade média de 8,77 anos. Em nenhuma foi encontrado bócio no exame físico ou tireomegalia na ultrassonografia. Seis crianças (30%) apresentaram hipotireoidismo subclínico: duas grau I, duas grau II e duas grau III. A média dos valores séricos de T4 nas crianças com síndrome nefrótica foi menor em comparação ao controle, e os valores de TSH naquelas crianças foram maiores.

O estudo de 30 crianças com síndrome nefrótica córtico-resistente, sendo 16 meninos e 14 meninas com idade média de 7,2 anos mostrou que 10 crianças (33.3%) apresentaram alteração nos perfis de hormônios tireoidianos: duas hipotireoidismo evidente e oito hipotireoidismo subclínico (uma grau 1, seis grau 2 e uma grau 3).<sup>5</sup>

O TSH sérico estava aumentado nas crianças com síndrome nefrótica em comparação ao controle e houve correlação entre a proteinúria e os níveis séricos de TSH ( $r = 0.329$ ,  $P < 0,01$ ), T3 ( $r = -0.301$ ,  $P = 0,30$ ), T4 ( $r = -0.129$ ,  $P = 0,05$ ) e entre a albumina plasmática e os níveis de TSH ( $r = -0.375$ ,  $P < 0,01$ ).<sup>5</sup>

Comparando as crianças com e sem hipotireoidismo, não houve diferença em relação à idade de início e duração da SN e da resistência ao corticoide. Além disso, não foi encontrada associação entre valores de T3, T4 e TSH com os subgrupos histopatológicos e com a remissão da doença.<sup>5</sup>

Em estudo caso-controle conduzido em 2018 por Jung et al.<sup>1</sup>, 31 crianças com síndrome nefrótica, sendo 18 meninos e 13 meninas, com idade média de 13,7 anos foram avaliadas. Destas, 16 (51,6%) apresentaram achados anormais em seus perfis de hormônios tireoidianos: seis, hipotireoidismo evidente; oito, hipotireoidismo subclínico e dois, síndrome do T3 baixo.

A relação proteína/creatinina urinária na fase nefrótica teve correlação com os níveis séricos de T3 ( $r = -0.5995$ ,  $P = 0.0032$ ), T4 ( $r = -0.5797$ ,  $P = 0.0047$ ), T4 livre ( $r = -0.5513$ ,  $P = 0.0067$ ) e TSH ( $r = 0.5022$ ,  $P = 0.0146$ ). Também foi encontrada

correlação entre os níveis séricos de albumina e os níveis séricos de T3 na fase nefrótica ( $r=0.5385$ ,  $P=0.0018$ ), mas não em relação aos níveis de T4, TSH ou T4 livre.<sup>1</sup>

Os níveis séricos de T3, T4 e T4 livre aumentaram e os de TSH diminuíram após remissão da doença, independentemente da terapia com levotiroxina nos pacientes com hipotireoidismo subclínico e síndrome do T3 baixo.<sup>1</sup>

Além dos estudos primários, 3 relatos de caso foram avaliados. Em um deles, uma criança de 15 meses com síndrome nefrótica congênita e hipotireoidismo foi avaliada. Ela apresentava cintilografia de tireoide normal e ausência de bócio. Os níveis séricos de T3 e T4 estavam suprimidos e os de TSH elevados. Após terapia com corticoide e levotiroxina oral 10 ug/kg, os níveis séricos de T3 e T4 livre aumentaram, porém os níveis de TSH permaneceram altos.<sup>6</sup>

Outro relato de caso investigou uma criança com síndrome nefrótica congênita e hipotireoidismo. Ela não apresentava bócio, tinha anticorpos antitireoidianos negativos e ultrassonografia de tireoide normal. Apresentava alta necessidade de tiroxina (100-150 mcg / dia) até os 4 anos de idade. Mesmo após nefrectomia bilateral e transplante renal, o hipotireoidismo persistiu, porém com menor necessidade de tiroxina (62,5 mcg / dia) aos 14 anos. Dessa forma não ficou claro se a deficiência de hormônios tireoidianos estava relacionada ou coincidente com a síndrome nefrótica.<sup>7</sup>

Outro caso relatado por Takakura et al. (2015)<sup>8</sup>, uma criança de 16 anos com síndrome nefrótica córtico-resistente evoluiu com hipotireoidismo evidente após 13 dias da realização de uma tomografia computadorizada de vias urinárias com contraste iodado. Após hemodiálise e terapia com levotiroxina foram atingidos níveis normais de hormônios tireoidianos.

### **Conclusão**

Os achados sugerem que o hipotireoidismo na SN é causado, em parte, por perdas acentuadas de T4, T4 livre, T3, TBG e TSH na urina, tendo seus valores séricos correlação negativa com a proteinúria relatada nesses pacientes.

No entanto, poucos estudos foram encontrados sobre o tema, sendo necessários mais trabalhos primários para identificação de prevalência, curso e fatores associados a essa complicação.

## Referências

- 1) JUNG, Sun Hee; LEE, Jeong Eun; CHUNG, Woo Yeong. Changes in the Thyroid Hormone Profiles in Children with Nephrotic Syndrome. **Journal of the Korean Pediatric Society**, 2018.
- 2) PARK, Se Jin; SHIN, Jae Il. Complications of nephrotic syndrome. **Korean journal of pediatrics**, v. 54, n. 8, p. 322, 2011.
- 3) KAPOOR, Kanika et al. Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. **Clinical and experimental nephrology**, v. 18, n. 1, p. 113-117, 2014.
- 4) ITO, Sachio et al. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. **Pediatric nephrology**, v. 8, n. 4, p. 412-415, 1994.
- 5) MARIMUTHU, Vidhya; KRISHNAMURTHY, Sriram; RAJAPPA, Medha. Non-autoimmune subclinical and overt hypothyroidism in idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. **Indian pediatrics**, v. 54, n. 11, p. 925-929, 2017.
- 6) MURANJAN, M. N. et al. Congenital nephrotic syndrome with clinical hypothyroidism. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 62, n. 2, p. 233-235, 1995.
- 7) KACER, Martina et al. Congenital nephrotic syndrome and persistent hypothyroidism after bilateral nephrectomy. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM**, v. 21, n. 6, p. 597-601, 2008.
- 8) TAKAKURA, Maiko et al. Iodine-induced non-autoimmune hypothyroidism in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome. **Pediatrics International**, v. 57, n. 5, p. 1055-1056, 2015.