# CASO CLÍNICO

## *Tiroitidis silente inducida por litio*

*Lithium-induced silent thyroiditis*

**Dr. Juan Pablo Hayes Dorado[(1)], Dr. Gerben Justiniano Vargas[(1)], Dr. Mauricio Vaca Torruella[(1)], Dr. Marco Antonio Rossell López[(1)], Dra. Daniela Vargas Sejas[(2)], Dra. Karem Liz Lanuza Gaite[(2)], Dr. Rodrigo Zapata Lafuente[(2)], Dra. Paola Andrea Colque Arias[(2)], Dra. Emilene Coca Tapia[(2)], Dr. Cristian Wilfredo Ramos Bustencio[(2)].**

**Resumen:**

El litio es un fármaco utilizado en condiciones psiquiátricas como el trastorno bipolar; el fármaco puede disminuir la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, causando hipotiroidismo y bocio; menos frecuentemente puede provocar hipertiroidismo.

Describimos el caso de un adolescente de 14 años, sexo masculino, con diagnóstico de trastorno bipolar. Después de diez días de iniciar tratamiento con carbonato de litio, el nivel de TSH descendió a 0,1 uUI/mL (rango normal, 0,4-3,8) con valor normal (0,95 ng/dL) de T4 libre (rango normal, 0,8-1,4). A las tres semanas de terapia con litio, el valor de TSH bajo más y el nivel de T4 libre aumento a 1,6 ng/dL. El paciente presentaba nerviosismo, insomnio, taquicardia y temblores. Los anticuerpos anti TPO, anti TG y TRAb fueron negativos. En la ecografía tiroidea no se observó bocio ni se evidenciaron nódulos; en la centellografía tiroidea, la captación de yodo radioactivo fue baja. Con el diagnóstico de tiroiditis silente inducida por litio, se inició tratamiento con propanolol; se discontinúo el litio, indicándose olanzapina.

La frecuencia de tiroiditis silente descrita es baja, representando una entidad rara; sin embargo, es importante considerar a esta enfermedad en pacientes tratados con litio y clínica de hipertiroidismo.

**Palabras clave:**

Rev Soc Bol Ped 2022; 60 (3): 168 - 71: Tiroiditis silente, carbonato de litio, propanolol.

**Abstract:**

Lithium is a drug used in psychiatric conditions such as bipolar disorder; the drug can decrease the synthesis and release of thyroid hormones, causing hypothyroidism and goiter; less frequently it can cause hyperthyroidism.

We describe the case of a 14-year-old male adolescent diagnosed with bipolar disorder. Ten days after starting treatment with lithium carbonate, the TSH level fell to 0.1 uIU/mL (normal range, 0.4-3.8) with a normal value (0.95 ng/dL) of free T4 (normal range, 0.8-1.4). At three weeks of lithium therapy, the TSH value dropped further and the free T4 level increased to 1.6 ng/dL. The patient presented nervousness, insomnia, tachycardia and tremors. Anti-TPO, anti-TG and TRAb antibodies were negative. In the thyroid ultrasound, no goiter or nodules were observed; on thyroid scintigraphy, radioactive iodine uptake was low. With the diagnosis of lithium-induced silent thyroiditis, treatment with propranolol was started; lithium was discontinued, indicating olanzapine.

The frequency of silent thyroiditis described is low, representing a rare entity; however, it is important to consider this disease in patients treated with lithium and symptoms of hyperthyroidism.

**Key words:**

Rev Soc Bol Ped 2022; 60 (3): 168 - 71: Silent thyroiditis, lithium carbonate, propranolol.

(1) Médico Pediatra. Departamento de Pediatría. Caja Petrolera de Salud. Santa Cruz de la Sierra.

(2) Residente de Pediatría. Departamento de Pediatría. Caja Petrolera de Salud. Santa Cruz de la Sierra.

**Conflicto de intereses:** Los autores indican que el presente trabajo no tiene conflicto de intereses.

**Artículo aceptado el 19/09/22.**

## Introducción:

La tiroiditis silente es una enfermedad poco frecuente; representa del 1 al 4% de todos los casos de tirotoxicosis. Puede presentarse en una forma clásica caracterizada en su fase inicial por síntomas y signos de tirotoxicosis, seguida de una fase de hipotiroidismo que puede durar entre 4 y 5 semanas, aproximadamente en 40% de los pacientes; finalmente, en 80-90% de los pacientes ocurre la recuperación total[1].

Se han descrito criterios para el diagnóstico de tiroiditis silente (Asociación Japonesa de Tiroides)[1]:

* Tirotoxicosis sin dolor en la glándula tiroides.
* Mejoría espontánea de la tirotoxicosis (usualmente en 3 meses).
* Elevación de tiroxina libre.
* Supresión de TSH a menos de 0,1 U/mL.
* Anticuerpos a receptor de TSH negativos.
* Disminución de la captación de yodo radiactivo por la glándula tiroides.

Respecto al carbonato de litio, el fármaco se administra en pacientes con episodios maníacos del trastorno bipolar, para prevenir la recurrencia del trastorno bipolar y reducir la severidad e incidencia de los episodios subsecuentes de manía en los pacientes con historia de trastornos maniacos, además de prevenir la ocurrencia de episodios depresivos en pacientes con trastornos depresivos recurrentes; incluso reduce el riesgo de suicidio durante el tratamiento prolongado[2].

En general el litio es bien tolerado por la población pediátrica, pudiendo utilizarse sin el riesgo de síntomas extrapiramidales, aumento de peso o problemas metabólicos asociados con los fármacos antipsicóticos atípicos. Entre los potenciales efectos adversos relacionados al litio, se han descrito determinadas alteraciones tiroideas, incluyendo bocio, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune e hipertiroidismo[3].

El hipertiroidismo causado por litio es raro, pudiendo ser provocado por dos mecanismos: efecto tóxico directo, resultando en una tiroiditis silente o por una expansión anormal del pool de yodo intratiroideo, predisponiendo a la enfermedad de Graves. La incidencia de tiroiditis silente en los pacientes tratados con litio es de 1.3 casos por cada 1.000 personas por año, la cual es 5 a 43 veces mayor a la evidenciada en la población general[4].

Antes de iniciar el tratamiento con litio y después semestralmente debe evaluarse la función tiroidea en los pacientes[5].

La vigilancia a largo plazo es de gran importancia, ya estos pacientes tienen riesgo de presentar hipotiroidismo definitivo en los años siguientes a la presentación de la tiroiditis silente, y mujeres en edad fértil tienen también una mayor probabilidad de presentarla en forma de tiroiditis postparto[1].

## Caso clínico:

Describimos el caso de un adolescente de 14 años de edad, sexo masculino, con diagnóstico de trastorno bipolar.

Después de diez días de iniciar tratamiento con carbonato de litio, 300 miligramos por vía oral, dos veces al día, por presentar manía aguda, el nivel de TSH descendió a 0,1 uUI/mL (rango normal, 0,4-3,8), con valor normal (0,95 ng/dL) de T4 libre (rango normal 0,8-1,4).

Antes del inicio del tratamiento con el carbonato de litio, el perfil tiroideo del paciente era normal, siendo el valor de TSH, 2,1 uUI/mL y el de T4 libre, 1,1 ng/dL.

Los anticuerpos anti peroxidasa (anti TPO), anti tiroglobulina (anti TG) y anti receptor de TSH (TRAb) fueron negativos.

A las tres semanas de terapia con litio, el valor de TSH descendió más (0,05 uUI/mL) y el nivel de T4 libre aumentó a 1,6 ng/dL. El paciente refería nerviosismo e insomnio; presentaba taquicardia y temblores en manos.

En ningún momento se presentó oftalmopatía o dolor en la glándula tiroidea.

Antecedentes familiares negativos de enfermedad tiroidea autoinmune.

En la ecografía tiroidea no se observó bocio ni se evidenciaron nódulos.

En la centellografía tiroidea la captación de yodo radioactivo fue baja (figura 1) y se descartó la presencia de nódulos tiroideos.

Se diagnosticó tiroiditis silente inducida por litio, iniciándose tratamiento con propanolol, 20 miligramos por vía oral, dos veces al día.

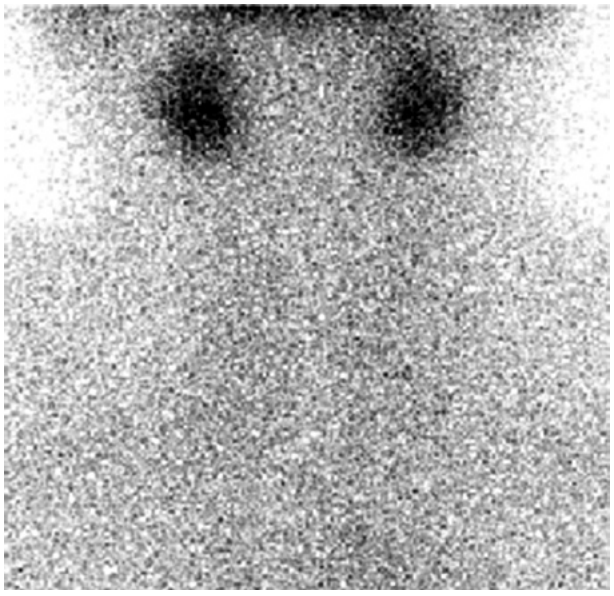
Se discontinúo el carbonato de litio, indicándose olanzapina, 10 miligramos al día.

Después de dos meses de terapia, el paciente ya no presentó nerviosismo, insomnio, taquicardia ni temblores en las manos. El perfil tiroideo de control fue normal (TSH, 2.2 uUI/mL y T4 libre, 1,0 ng/dL).

Se suspendió el propanolol, manteniéndose el tratamiento con olanzapina.

La evolución fue favorable; el paciente es controlado periódicamente.

**Figura 1.- Centellografía tiroidea: Baja captación de yodo.**



## Discusión:

Aunque el cuadro clínico puede ser similar al que se presenta en la tiroiditis subaguda, en la tiroiditis silente el paciente no se queja de dolor en la glándula, de ahí que también se le conozca como tiroiditis indolora, y por esta razón su identificación se retrasa o incluso pasa inadvertida[1].

La tiroiditis silente es una entidad clínica difícil de diagnosticar y probablemente muchos casos pasan inadvertidos, aún se desconoce demasiado esta patología y todavía más los posibles factores que intervienen para su presentación y recurrencia; es indispensable advertir a las pacientes la posibilidad de presentar hipotiroidismo definitivo[1].

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan bocio simétrico, pero no mide más de 2 a 3 veces el tamaño normal de la glándula[1].

En la fase tirotóxica se encuentran los niveles de hormonas tiroideas elevados y, producto del grave daño de las células foliculares, la captación de yodo radiactivo se encuentra suprimida[1].

La enfermedad puede manifestarse en forma recurrente, calculándose que hasta un 10% de los pacientes podrían tener nuevos episodios en forma espontánea, o bien en el periodo postparto[1].

La tiroiditis silente está incluida como integrante del grupo de la enfermedad tiroidea autoinmune y muchos pacientes tienen historia familiar de enfermedad tiroidea. Estudios de los haplotipos HLA han mostrado una mayor frecuencia de HLA-DR3 y HLA-DR5; histológicamente se encuentra un profuso infiltrado de linfocitos en la glándula y los fenotipos intratiroideos de células T son similares a los de la tiroiditis linfocítica crónica, por lo que se ha considerado que la tiroiditis silente es una presentación temprana e inusual de la tiroiditis crónica, pero que un factor iniciador desconocido es el causante de la aparición o exacerbación de la destrucción del tejido; como posibles candidatos se mencionan a infecciones, como la infección por SARS-CoV-2[6], incluso después de algunos días de la vacunación (primera dosis) contra este virus[7]; algunos medicamentos; asociación con otras enfermedades autoinmunes o factores locales como la palpación de la glándula o después de una cirugía de paratiroides. Con menor frecuencia se informan casos de tiroidi-

tis silente que preceden o siguen al hipertiroidismo por enfermedad de Graves. Se han informado casos de tiroiditis silente asociados al uso de diferentes fármacos como amiodarona, litio e interferón alfa; por otro lado, se conoce la asociación de tiroiditis silente con otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Sjögren y diabetes tipo 1[1].

Respecto al carbonato de litio, el fármaco tiene un mecanismo de acción complejo y poco claro, provocando algunos efectos adversos, especialmente en la glándula tiroides, siendo los más frecuentes, el hipotiroidismo y el bocio[2].

A nivel de la glándula tiroidea, el simportador de sodio y yodo, transporta el yodo dentro de la célula tiroidea, donde es oxidado por la peroxidasa tiroidea (TPO). Por el transporte activo de sodio y yodo, el litio, en contra del gradiente de concentración, se acumula 3 a 4 veces más que su nivel en el plasma[2].

El litio altera la función tiroidea, afectando la síntesis y liberación de hormonas tiroideas; el efecto inhibitorio del litio en la secreción de hormonas tiroideas es resultado de cambios en la polimerización de tubulina y el efecto inhibitorio de la TSH en el AMPc[2].

El fármaco bloquea la síntesis de hormonas tiroideas; influye en la captación de yodo, modificando la conformación de la tiroglobulina; altera la unión de yodotirosinas, interrumpiendo su conjugación e inhibe la transformación de T4 en T3[2].

Durante el tratamiento con litio, puede observarse el desarrollo de bocio, hipotiroidismo e incluso hipertiroidismo, especialmente en pacientes con bocio preexistente o autoanticuerpos tiroideos a nivel sérico[2].

La prevalencia de hipotiroidismo inducido por litio varía entre 6 y 52%, según diversos estudios, siendo frecuentemente subclínico, pudiendo observarse pacientes con hipotiroidismo severo e incluso coma mixedematoso[5].

El litio incrementa el contenido de yodo a nivel intratiroideo, inhibe el acoplamiento de yodotirosinas y bloquea la liberación de hormonas tiroideas; la inhibición de la secreción de hormonas tiroideas promueve una mayor secreción de TSH, lo que resulta en el incremento del volumen tiroideo; por otro lado, induce alteraciones en las señales intracelulares, favoreciendo la proliferación celular, causando bocio[5].

Aproximadamente el 40-50% de los pacientes tratados con litio presentan bocio difuso, en los primeros 5 a 10 años de tratamiento[5].

Finalmente, algunos aconsejan controlar la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con litio y después cada 2 a 3 meses en los adolescentes y cada 6 meses en adultos, evaluando estrechamente a aquellos con historia de enfermedades autoinmunes o que desarrollen síntomas sugestivos de enfermedad tiroidea[3].

## Referencias bibliográficas:


1) Franco J, Gómez E. Tiroiditis silenciosa recurrente. Rev Endocrinol Nut 2011; 19:123-127.
2) Czarnywojtek A, Zgorzalewicz M, Czarnocka B, Sawicka N, Gut P, Krela I et al. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications. J Physiol Pharmacol 2020; 71 (2):191-199.
3) Pesavento J, Kolli V, Garcia B, Coffey B. Autoimmune Thyroiditis in an Adolescent Girl on Lithium. J Child Adolesc Psychopharmacol 2016; 26 (8):756-759.
4) Tan L, Dhillon R, Mohan T, Bastiampillai T. Lithium-associated silent thyroiditis: clinical implications. Aust N Z J Psychiatry 2013; 47 (10):965-6.
5) Rizzo L, Mana D, Serra H. Drug-induced hypothyroidism. Medicina 2017; 77:394-404**.**
6) Quaytman J, Gollamudi U, Bass N, Suresh S. Reactive arthritis and silent thyroiditis following SARS-CoV-2 infection: Case report and review of the literature. Clin Case Rep. 2022;10 (2):05430.
7) Capezzone M, Tosti M, Morabito E, Caldarelli G, Sagnella A, Cantara S et al. Silent thyroiditis following vaccination against COVID-19: report of two cases. J Endocrinol Invest. 2022; 45 (5):1079-1083.