

Hipertiroidismo en el embarazo. Recién nacido hijo de madre con Enfermedad de Graves

Hyperthyroidism in pregnancy. Newborn of mother with Graves disease

María Clemente León

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Profesora Asociada de Pediatría, Universidad Autónoma de Barcelona

Resumen

La enfermedad de Graves es una enfermedad tiroidea autoinmune menos frecuente que la tiroiditis de Hashimoto pero con importantes consecuencias potenciales para el feto y el recién nacido. El paso transplacentario de anti-TSHR puede provocar hipertiroidismo fetal y neonatal, muy excepcionalmente el recién nacido puede desarrollar un hipotiroidismo central transitorio. El riesgo de hipertiroidismo en el recién nacido depende de el título de anticuerpos maternos anti-TSHR en el tercer trimestre de gestación. Las recomendaciones actuales para el tratamiento del hipertiroidismo durante la gestación aconsejan utilizar el propiltiouracilo durante el primer trimestre y cambiar a metimazol posteriormente. La enfermedad de Graves neonatal es una entidad rara pero con importantes repercusiones clínicas sin el tratamiento adecuado. Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo neonatal pueden estar presentes al nacimiento pero en general se presentan alrededor de los 7-10 días de vida, aunque se han descrito casos de presentación más tardía (4-6 semanas). Realizaremos determinación de TSH, T4 libre (T4L) y anticuerpos anti-TSHR en los hijos de madres con antecedentes de enfermedad de Graves pasada o presente y anticuerpos anti-TSHR positivos en el tercer trimestre o si se desconoce los valores de anticuerpos anti-TSHR durante la gestación. La primera determinación analítica de-

ber realizarse entre el 3º y 5º día de vida (7º como muy tarde). El tratamiento farmacológico se iniciará si existen con niveles de T4L elevados en 1 o 2 determinaciones o si existe clínica (debe considerarse valores de normalidad acordes con laboratorio de referencia y edad postnatal), el antitiroideo de elección es el metimazol

Palabras clave: *Hipertiroidismo neonatal, Enfermedad de Graves, Tiroides y gestación.*

Abstract

Graves' Disease is less frequent than Hashimoto thyroiditis but with a potentially great adverse impact on fetus and newborn. Transplacental transfer of anti-TSH receptor antibodies may cause fetal and neonatal hyperthyroidism; however, exceptionally central hypothyroidism may exceptionally occur in the newborn. The risk for hyperthyroidism development depends on the anti-TSH receptor antibody titre during the third trimester of gestation. Current guidelines recommend treating maternal hyperthyroidism with propylthiouracil during the first trimester, switching to methimazole thereafter. Neonatal Graves' disease is rare, but potentially very harmful to the neonate without treatment. Clinical manifestations of neonatal hyperthyroidism may be present at birth but usually develop at 7-10 days of life; later presentations are also described. TSH, free T4 (FT4) and anti-TSHR antibodies should be measured in newborns of mothers with positive anti-TSHR antibodies during the third trimester or if the anti-TSHR antibody titre is unknown. First analysis in the neonate should be made between 3-5 days of life (7th day at the latest). Pharmacological treatment should be started if FT4 values are high in one or two analyses or if clinical manifestations of hyper-

Correspondencia:

María Clemente León
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Vall d'Hebron
Ps. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona
Telf 934893064 - Fax 934893065
E-mail: mclement@vhebron.net

thyroidism occur (FT4 values must be interpreted according to reference laboratory data and postnatal days of life); methimazole is the drug of choice

Key Words: *Neonatal hyperthyroidism, Grave's disease, Thyroid and pregnancy.*

Introducción

El hipertiroidismo durante la gestación se presenta en un 0.1-0.4 % de gestantes, siendo con mucho la causa más frecuente la enfermedad de Graves ^(1,3).

La enfermedad de Graves es una enfermedad tiroidea autoinmune menos frecuente que la tiroiditis de Hashimoto pero con importantes consecuencias potenciales para el feto y el recién nacido ⁽²⁾. El hipertiroidismo en esta entidad está provocado por la presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de la TSH en la célula folicular tiroidea, denominados anticuerpos anti-receptor de la TSH (anti-TSHR) o TSI (inmunoglobulinas estimulantes del tiroides). El paso transplacentario de TSI puede provocar hipertiroidismo fetal y neonatal.

El paso transplacentario de anticuerpos aumenta progresivamente a lo largo de la gestación, especialmente en el tercer trimestre, por lo que el hipertiroidismo fetal se presentará con más frecuencia hacia el final de la gestación. A las 17-22 semanas de gestación los niveles de IgG en plasma fetal con 5-10 % de los maternos y a las 30 semanas son similares a los maternos.

Hay que tener en cuenta que las TSI pueden estar presentes en la madre aún años después de que haya recibido radioyodo o se haya realizado una tiroidectomía; por lo que persistirá el riesgo para el feto/recién nacido. En estos casos la madre estará actualmente en tratamiento sustitutivo por hipotiroidismo, o más raramente eutiroides sin tratamiento, pero tendrá el antecedente del hipertiroidismo previo.

Efectos en el feto y recién nacido de la enfermedad de Graves materna

El paso transplacentario de TSI puede provocar *hipertiroidismo fetal y neonatal* debido a la activación del receptor de la TSH del tiroides del feto y del recién nacido.

El hipertiroidismo materno durante la gestación además de los efectos en la gestante puede provocar efectos adversos en el feto. El hipertiroidismo materno no tratado o tratado de manera insuficiente se ha asociado a un mayor riesgo de muerte fetal, prematuridad y retraso de crecimiento intrauterino ^(3, 4, 5).

El hipertiroidismo fetal se desarrolla en la 2ª mitad de la gestación ya que el tiroides fetal es capaz de responder a la TSH y a anticuerpos estimuladores del receptor de la TSH a partir de las 20 semanas y además se produce un aumento progresivo del paso transplacentario de anticuerpos maternos. Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo son bocio, retraso de crecimiento y taquicardia. La presencia de bocio en el feto puede ser consecuencia de un hipertiroidismo fetal si la gestante no está tratada con antitiroideos. En el caso de que la gestante esté en tratamiento, el bocio puede deberse a hipertiroidismo o a hipotiroidismo fetal por paso transplacentario del antitiroideo. La taquicardia es un signo tardío del hipertiroidismo fetal ⁽³⁾.

Se estima que un 1-1.5% de los hijos de madres con enfermedad de Graves presentan hipertiroidismo clínico transitorio y un 3% adicional hipertiroidismo bioquímico sin síntomas. Este porcentaje puede ascender al 22% en madres que requieren tratamiento antitiroideo hasta el final de la gestación ^(6,7).

El riesgo de hipertiroidismo en el recién nacido depende de ^(8,9):

- El título de anticuerpos maternos anti-TSHR en el tercer trimestre de gestación
- La actividad de la enfermedad durante la gestación
- El antecedente de radioyodo también se ha relacionado con un mayor riesgo de hipertiroidismo fetal y neonatal.

Excepcionalmente el recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves puede desarrollar un *hipotiroidismo central transitorio* ^(10, 11). Los casos descritos presentan madres con hipertiroidismo mal controlado durante la segunda mitad de la gestación. Se postula que el mecanismo patogénico es la alteración de la maduración del eje hipotálamo-hipofisario fetal por exposición a niveles elevados de hormonas tiroideas.

Seguimiento de la gestante con antecedente de enfermedad de Graves

Dado que el riesgo para el recién nacido depende de la presencia de anti-TSHR maternos, debería determinarse el título de anti-TSHR a las mujeres embarazadas con:

- Historia previa de cirugía o radioyodo por enfermedad de Graves
- Enfermedad activa en tratamiento con antitiroideos

- Antecedentes de hipertiroidismo fetal/neonatal en gestaciones previas.

En principio, no sería necesario en embarazadas eutiroideas con antecedentes de Graves pero actualmente sin medicación y que sólo recibieron en el pasado tratamiento farmacológico antitiroideo (a no ser que tengan tiroiditis crónica concurrente).

En aquellas gestantes hipertiroides mal controladas o con títulos elevados de TSI se tendría que monitorizar al feto en busca de signos de hipertiroidismo, valorando la frecuencia cardíaca fetal, el crecimiento fetal, el volumen de líquido amniótico y la presencia de bocio.

Tratamiento de la enfermedad de Graves durante la gestación y lactancia

Las recomendaciones actuales para el tratamiento del hipertiroidismo durante la gestación aconsejan utilizar el propiltiouracilo (PTU) durante el primer trimestre y cambiar a metimazol posteriormente ^(12,13,14).

La administración de metimazol durante la organogénesis se ha asociado con aplasia cutis (solo en animales de experimentación), atresia de coanas, atresia esofágica y onfalocele, se desconoce si estos defectos son debidos al metimazol o al hipertiroidismo materno. Por ello se recomendaba anteriormente utilizar el propiltiouracilo (PTU) durante toda la gestación, ya que tiene menor paso transplacentario y menor riesgo de teratogenia ⁽¹⁵⁾. La aparición de casos de insuficiencia hepática fulminante materna y fetal asociada a PTU ha llevado a la recomendación actual de tratar con PTU solo durante el primer trimestre. La Endocrine Society recomienda que el metimazol puede prescribirse si la paciente no tolera o tiene efectos adversos con el metimazol ⁽¹²⁾.

El paso transplacentario de los fármacos antitiroideos puede inhibir la función tiroidea del feto/recién nacido y provocar, por tanto, hipotiroidismo. Por ello es fundamental mantener la T4L sérica materna en el límite superior de la normalidad o mínimamente hipertiroides. Al nacimiento los antitiroideos son eliminados del organismo en pocos días mientras que los anticuerpos anti-TSHR persisten durante más tiempo.

La madre puede estar en tratamiento antitiroideo durante la gestación aunque tenga anticuerpos negativos (porque el tratamiento se mantiene 18 meses-2 años una vez iniciado); en este caso el recién nacido debe ser evaluado por riesgo de hipotiroidismo.

Lactancia materna

El propiltiouracilo y el metimazol se detectan en leche materna pero parece que no en cantidades suficientes como para provocar hipotiroidismo neonatal si la dosis de metimazol es inferior a 15 mg/día y la de propiltiouracilo inferior a 150 mg/día (recientemente estas dosis se han elevado a 30 mg de metimazol y 300 mg en el caso de propiltiouracilo) ⁽¹⁶⁾. El PTU (mayor unión a proteínas plasmáticas) está presente en mucha menor concentración que el metimazol, sin embargo el metimazol es el fármaco de elección por el riesgo de hepatotoxicidad materna y neonatal del propiltiouracilo. Si se administra metimazol a dosis altas se requiere monitorización de la función tiroidea del lactante. El carbimazol no está contraindicado en la lactancia materna ⁽¹⁶⁾.

Hipertiroidismo neonatal: clínica, diagnóstico y tratamiento

La enfermedad de Graves neonatal es igual de frecuente en niños que en niñas. Es una entidad grave y potencialmente letal sin tratamiento. Se estima una prevalencia de 1:25000 neonatos ^(3,6).

Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo neonatal

- Bocio (si es muy grande puede llegar a provocar compresión traqueal y esofágica)
- Taquicardia
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardíaca
- Prematuridad
- Retraso de crecimiento intrauterino
- Vómitos, diarrea
- Escasa ganancia ponderal, pérdida de peso
- Hipertermia
- Rubor
- Ictericia
- Hepatomegalia y esplenomegalia
- Irritabilidad, hiperexcitabilidad, temblor
- Mirada fija, retracción palpebral, proptosis
- Trombocitopenia

La impresión a la exploración es la de un recién nacido en estado hipercatabólico.

Las manifestaciones clínicas pueden estar presentes al nacimiento, aparecer a las pocas horas o tras varios días, aunque en general se presentan alrededor de los 7-10 días de vida. Se han descrito casos de presentación a las 4-6 semanas. El retraso en la aparición de manifestaciones clínicas puede explicarse por el tratamiento materno antitiroideo que frena el tiroides fetal o por la coexistencia de anticuerpos bloqueadores del TSHR.

La enfermedad de Graves neonatal es transitoria. La duración de la clínica está relacionada con la persistencia de los anticuerpos maternos anti-TSHR y generalmente remite en 3-12 semanas.

El hipertiroidismo puede estar presente en el feto y se manifestará por taquicardia fetal, bocio y retraso de crecimiento intrauterino.

El hipertiroidismo neonatal puede deberse en raras ocasiones a mutaciones activadoras en el gen de receptor de TSH. En estos casos generalmente existen antecedentes familiares de hipertiroidismo congénito permanente.

La insuficiencia cardíaca generalmente determina el pronóstico a corto plazo mientras que a complicaciones a largo plazo del hipertiroidismo neonatal son la craneosinostosis y el retraso psicomotor.

Diagnóstico del hipertiroidismo neonatal

El seguimiento de los hijos de madres con enfermedad de Graves permitirá el diagnóstico analítico del hipertiroidismo precozmente, incluso antes de que se instaure el cortejo sintomático. Realizaremos determinación de TSH, T4 libre (T4L) y anticuerpos anti-TSHR en los hijos de madres con anticuerpos anti-TSHR positivos en el tercer trimestre o si se desconoce los valores de anticuerpos anti-TSHR durante la gestación. La primera determinación se realizará entre el 3º y 5º día de vida (7º como muy tarde).

La obtención de muestras de cordón para determinación de anticuerpos anti-TSHR es de gran utilidad porque si son negativos descarta riesgo de hipertiroidismo y su positividad implica un riesgo del 29% de hipertiroidismo neonatal⁽¹⁷⁾. La determinación de T4l y TSH en cordón infirma del estado de función tiroidea del feto pero no del riesgo a presentar hipertiroidismo neonatal.

A la hora de realizar el diagnóstico bioquímico de hipertiroidismo es necesario considerar valores de normalidad adecuados a la edad postnatal.

Tratamiento del hipertiroidismo neonatal

El tratamiento inmediato de todo recién nacido con manifestaciones clínicas evidentes de hipertiroidismo es fundamental para el buen pronóstico.

Es difícil establecer puntos de corte de T4L para iniciar tratamiento en aquellos recién nacidos en la primera semana de vida sin manifestaciones clínicas evidentes. Algunos autores proponen valores de T4L superiores a 35 pmol/L en 1 o 2 determina-

ciones^(17,18). En cualquier caso la decisión de iniciar tratamiento debe de ser individualizado en el contexto clínico del paciente y teniendo en cuenta los valores de normalidad del laboratorio de referencia.

Los fármacos utilizados son:

- Propranolol: tratamiento de manifestaciones adrenérgicas durante las primeras 1-2 semanas de tratamiento.
- Antitiroideos: de elección metimazol (0.5-1 mg/Kg/día, 3 dosis), propiltiouracilo (5-10 mg/Kg/día, 3 dosis). Inhiben la síntesis de hormonas tiroideas pero no impiden la liberación de la T3 y T4 acumuladas en el coloide, por lo que son efectivos tras 1-2 semanas de tratamiento.
- Solución de lugol: bloquea la liberación de hormonas del coloide e inhibe la organificación del yodo.
- Glucocorticoides: en casos graves porque inhiben la secreción de hormonas tiroideas en la enfermedad de Graves e inhiben la desyodasa tipo 1 (responsable de la conversión periférica de T4 a T3).

En casos graves se ha postulado el tratamiento con gammaglobulina e.v para bloquear la acción de los anticuerpos anti-TSHR y lograr controlar rápidamente los niveles de hormonas tiroideas.

Además es importante el tratamiento de soporte: nutrición, líquidos, sedación y digitalización si necesario.

Durante el tratamiento deben monitorizarse la función tiroidea clínica y analíticamente y los anticuerpos anti-TSHR.

La lactancia materna no está contraindicada porque el paso de anticuerpos a la leche materna es muy pequeño.

Seguimiento del recién nacido hijo de madre con Hipertiroidismo/enfermedad de Graves

La madre referirá historia previa de hipertiroidismo adquirido, actualmente puede estar eutiroidea, en tratamiento con propiltiouracilo o en tratamiento sustitutivo por hipotiroidismo.

Se aconseja:

- Valoración de clínica de hipo/hipertiroidismo. Se realizará la analítica hormonal cuando exista sospecha clínica de alteración de la función tiroidea.

- Si el recién nacido está asintomático, se realizará el primer control analítico entre 3º-5º día de vida.

Si el primer control es normal y el recién nacido está asintomático, realizarnos valoración periódica clínico-analítica. No están claramente establecidos los protocolos de periodicidad de los controles clínico-analíticos. Algunos autores postula un control semanal hasta que se negativicen los TSI⁽¹⁷⁾ y otros sugieren que si a los 14 días de vida la T4L es normal y el recién nacido está asintomático, no son necesarios más controles analíticos pero si controles clínicos ya que se han descrito casos de hipertiroidismo de presentación hasta 4-6 semanas postparto⁽⁶⁾.

Dada la gravedad potencial del hipertiroidismo neonatal, se recomienda monitorización y control clínico hospitalario a los recién nacidos con elevado riesgo de tirotoxicosis:

- Tirotoxicosis fetal
- Madres en tratamiento antitiroideo en el momento del parto
- Madres con títulos elevados de anticuerpos anti-TSHR.

Referencias Bibliográficas

- Dallas JS. Autoimmune thyroid disease and Pregnancy: Relevance for the Child. *Autoimmunity* 2003; 36: 339-50.
- Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease. Old and new players. *European Journal of Endocrinology* 2014; 241-252.
- Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the Fetus as a Patient. *Hormone Research* 2006; 65: 235-242.
- El Baba KA, Azra ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. *International Journal of General Medicine* 2012;5: 227-230
- Rivkees SA, Mandel SJ. Thyroid Disease in Pregnancy. *Horm Res Paediatr* 2011;76(suppl 1):91-96.
- Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Follow-Up of Newborns of Mothers with Graves' Disease. *Thyroid* 2014, 24: 1032-1039.
- Kamishlian A, Matthews N, Gupta A, Filipov P, Maclaren N, Anhalt H, Ten S. Different Outcomes of Neonatal Thyroid Function after Graves' Disease in Pregnancy: Patients Reports and Literature Review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 1357-63.
- Péter F, Muzsnai A. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Pediatr Clin North Am.* 2011; 58:1099-115.
- Kempers et al. Loss of integrity of Thyroid morphology and function in children born to mothers with inadequately treated Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 2984-2991.
- Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, et al. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5851-5855.
- Evans C, Gregory JW, Barton J, Bidder C, Gibbs J, Pryce R, Al-Muzaffar I, Ludgate M, Warner J, John R, Moat SJ. Transient congenital hypothyroidism due to thyroid-stimulating hormone receptor blocking antibodies: a case series. *Ann Clin Biochem.* 2011 Jul;48:386-90.
- DeGroot L, Abalovich M, Alexander E, Amino N, Barbour L, Cobin R, Eastman C, Lazarus J, Luton D, Mandel S, Mestman J, Rovet J, Sullivan S 2012. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2543-2565.
- Stagnaro-Green et al. The American Thyroid Association. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081-1117.
- Alamdari S, Azizi F, Delshad H, Sarvghadi F, Amouzegar A, Mehran L. Management of hyperthyroidism in pregnancy: comparison of recommendations of american thyroid association and endocrine society *J Thyroid Res.* 2013;878467.
- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. *Thyroid* 2014; 24:1533-40.
- Azizi F and Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *European Journal of Endocrinology* 2011; 164: 871-876.

17. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *European Journal of Endocrinol* 2014; 170: 855-862.
18. Leger J, Carel JC. Hyperthyroidism in Childhood: Causes, When and How to Treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(Suppl 1):50-56