

Hipertiroidismo neonatal

Neonatal hyperthyroidism

Paula Lalaguna Mallada¹, José Ignacio Perales Martínez¹, Sofía Congost Marín¹, Mercedes Odriozola¹, Marta Vara Callau¹, Santiago Conde Barreiro², Irene Burgasé Estallo³, Sonia Abió Albero⁴

¹*Pediatría. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca*

²*Pediatría. Centro de salud de Barbastro. Barbastro, Huesca*

³*Servicio de Endocrinología. Hospital de Barbastro. Barbastro, Huesca*

⁴*Pediatría. Hospital San Jorge. Huesca, Huesca*

Resumen

El hipertiroidismo neonatal se produce generalmente por el paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI), en hijos de madres con enfermedad de Graves. Presentamos un caso de hipertiroidismo neonatal. Se trata de un recién nacido producto de parto vaginal pretérmino (34+3 semanas de gestación) que, al nacimiento, presentaba un evidente exoftalmos bilateral. A las 48 horas de vida comenzó con taquicardia, extrasístoles, hipertensión, irritabilidad y dificultad para la alimentación. En la analítica se constató un hipertiroidismo con TSI positivos y recibió tratamiento con Lugol, propiltiouracilo y propranolol hasta que se controló la situación metabólica. A los 14 días precisó añadir levotiroxina. El tratamiento se fue ajustando hasta suspenderlo completamente a los 6 meses. Posteriormente ha presentado una función tiroidea normal. Todo recién nacido hijo de madre con enfermedad tiroidea autoinmune requiere una valoración por endocrinología pediátrica para la detección de posibles alteraciones de la función tiroidea.

Palabras clave: *hipertiroidismo neonatal, enfermedad de Graves, inmunoglobulinas estimulantes del tiroides*

Abstract

Neonatal hyperthyroidism is due to the transplacental passage of thyrotrophin receptor stimulating antibodies (TSI), when the mother suffers from Graves' disease. We report the case of a newborn with hyperthyroidism. He was a newborn with preterm vaginal delivery (34.3 weeks), who presented bilateral exophthalmos at birth. After 48 hours of life, he began with tachycardia, extrasystoles, hypertension, irritability and feeding difficulties. Laboratory tests found hyperthyroidism with TSI positive antibodies and he was treated with lugol, propylthiouracil and propranolol until the metabolic situation was controlled. After 14 days it was necessary to add levothyroxine. The treatment could be completely discontinued at 6 months. After that, the newborn presented a normal thyroid function. Every child born from a mother with autoimmune thyroid disease needs paediatric endocrinological assessment for detection of possible thyroid disorders.

Key words: *neonatal hyperthyroidism, Graves disease, thyrotrophin receptor stimulating antibodies*

Introducción

La tirotoxicosis es un trastorno poco frecuente en la niñez, y menos aún en el periodo neonatal. Apenas el 5% de todos los casos de hipertiroidismo ocurre en la infancia y el hipertiroidismo neonatal representa menos del 1% de los casos de hipertiroidismo infantil; la frecuencia es igual en varones que en mujeres ⁽¹⁾. La causa más frecuente de hipertiroidismo fetal y neonatal es la enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional ⁽²⁾. Se produce generalmente por el paso transplacentario de los anticuerpos estimulantes del receptor

Correspondencia:

Paula Lalaguna Mallada
Servicio de Pediatría. Endocrinología pediátrica.
Hospital de Barbastro
Carretera Nacional 240 S/N Barbastro (Huesca) 22300
E-mail: paula.lalaguna@gmail.com
E-mail: plalaguna@salud.aragon.es

de la TSH (TSI), en hijos de madres con enfermedad de Graves. Aunque durante el embarazo la enfermedad de Graves es poco frecuente, es importante un adecuado control durante la gestación y el seguimiento del recién nacido debido a las graves complicaciones materno-fetales que pueden surgir⁽³⁾. Presentamos un caso de hipertiroidismo neonatal en un niño hijo de una madre afecta de enfermedad de Graves.

Caso clínico

Se trata de un recién nacido varón producto de un parto vaginal eutócico prematuro a las 34+3 semanas de gestación. Al nacimiento presentaba una impregnación meconial y llamaba la atención un exoftalmos bilateral. A pesar de la presencia de meconio, durante la dilatación y el expulsivo no presentó signos compatibles con riesgo de pérdida del bienestar fetal. Nació con buen tono y llanto vigoroso y el Apgar fue 9/10. El peso fue de 1.975 gr (-0,75 SDS), la longitud de 44,7 cm (+0,12 SDS) y el perímetro cefálico de 30,5 cm (-0,37 SDS) según los estándares del estudio transversal español de crecimiento 2008. La madre padecía enfermedad de Graves y llevaba tratamiento con propiltiouracilo (100 mg/día) desde la semana 11 de gestación. En el momento de iniciar el tratamiento presentaba la siguiente analítica: T4L: 6,4 ng/dL, TSH: <0,05 mcU/ml, TSI: 97,2 U/L. El resto del embarazo se mantuvo eutiroidea. En el momento del parto no se conocían los valores de hormonas tiroideas ni de anticuerpos maternos puesto que el control endocrinológico se llevaba a cabo en otro centro. La paciente desconocía esa información y no aportaba informes. Los datos se solicitaron a posteriori.

Durante las primeras 24 horas de vida permaneció estable, manteniendo la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y los controles de glucemia dentro de los rangos de normalidad. Al segundo día de vida el niño presentó una taquicardia sinusal de hasta 200 ppm con extrasístoles ventriculares, elevación de la presión arterial, irritabilidad, dificultad para la alimentación con pérdida excesiva de peso (12% de su peso al nacimiento) y exoftalmos más llamativo (Figura 1). En la analítica se objetivó TSH suprimida con T4 libre muy elevada y TSI positivos (TSH: 0,011 mcU/ml; T4L: 7,47 ng/dL y TSI: 12,5 U/L); además en la ecografía tiroidea se evidenció tiroides discretamente aumentado de tamaño (Figura 2).

Se inició tratamiento con propiltiouracilo (PTU) a 5 mg/kg/día y solución de lugol 2 gotas/8 horas (1 gota=8 mg), un total de 8 dosis. Además se administró propranolol a 1 mg/kg/día por hiperexcitabilidad que se mantuvo durante 5 días. Debido a que presentaba dificultades para la succión precisó colocación de sonda nasogástrica para alimentación. Tras 48 horas de tratamiento se consiguió control de la situación metabólica, la T4L descendió hasta 1,86 ng/dL y la

TSH siguió frenada (0,009 mcU/mL). A los 14 días se añadió levotiroxina a 5 mcg/Kg por estado hipotiroideo (analítica T4L: 0,6 ng/dL con TSH todavía suprimida). Presentó curva ponderal ascendente siendo dado de alta a los 18 días de vida con peso de 2200 gr. Posteriormente se fueron ajustando las dosis según los controles analíticos. El niño se mantuvo eutiroideo y asintomático. Se fueron reduciendo la dosis de propiltiouracilo hasta suspenderlo en el cuarto mes cuando se negativizaron los anticuerpos TSI. La tiroxina se mantuvo hasta los 6 meses por persistencia de TSH suprimida, (TSH < 0,05 y T4 1,7 ng/dL). Tras la suspensión del tratamiento, la función tiroidea y el desarrollo psicomotor del niño han sido normales. En La figura 3 se resume la evolución cronológica de las hormonas tiroideas y del tratamiento recibido.

Discusión

El hipertiroidismo durante el embarazo es relativamente infrecuente, la prevalencia estimada es de 0,1-0,4% de las mujeres embarazadas, de éstas el 80-90% corresponde a enfermedad de Graves (EG) (4, 5). Los fetos o recién nacidos hijos de madres con esta enfermedad, pueden padecer un hipertiroidismo cuyo origen es el paso transplacentario de los anticuerpos TSI durante el embarazo. Se estima, que un 1-1,5% de los casos, se trata de un hipertiroidismo clínico transitorio y en un 3% de un hipertiroidismo bioquímico sin síntomas. Este porcentaje puede ascender al 22% en madres que requieren tratamiento antitiroideo hasta el final de la gestación^(6, 7).

En ocasiones, la hiperactividad tiroidea del embarazo puede ser confundida con algunas manifestaciones normales del estado hipermetabólico de la gestación como palpitaciones, nerviosismo o incluso disnea. El diagnóstico de hipertiroidismo se confirma por niveles bajos de TSH con nivel de T4 elevado. La presencia de TSI, la oftalmopatía, la historia familiar, el bocio, la escasa ganancia de peso para la edad gestacional o las arritmias pueden ayudar a diferenciarlo de las manifestaciones normales del embarazo⁽⁸⁾. Esta situación se asocia a graves complicaciones materno-fetales^(9, 10). El riesgo materno incluye fallo cardíaco congestivo, tirotoxicosis, parto pretérmino, preeclampsia y aumento de la mortalidad⁽¹¹⁾, mientras que en el niño las manifestaciones clínicas pueden presentarse tanto intraútero (taquicardia fetal en el tercer trimestre del embarazo, retardo del crecimiento intrauterino, parto prematuro) como de recién nacido, normalmente pocas horas después del nacimiento o entre los 2 y los 10 días de vida. Las manifestaciones neonatales pueden incluir irritabilidad, hiperreflexia, bocio que puede ocasionar dificultad respiratoria por compresión de la tráquea, exoftalmos, fiebre, vómitos, diarreas, avidez por la alimentación, escasa ganancia ponderal, ictericia, vasodilatación cutánea, taquicardia que puede llegar a la insuficiencia cardíaca con

Figura 1. Exoftalmos bilateral en las primeras 24 horas de vida.



Figura 2. Ecografía tiroidea.

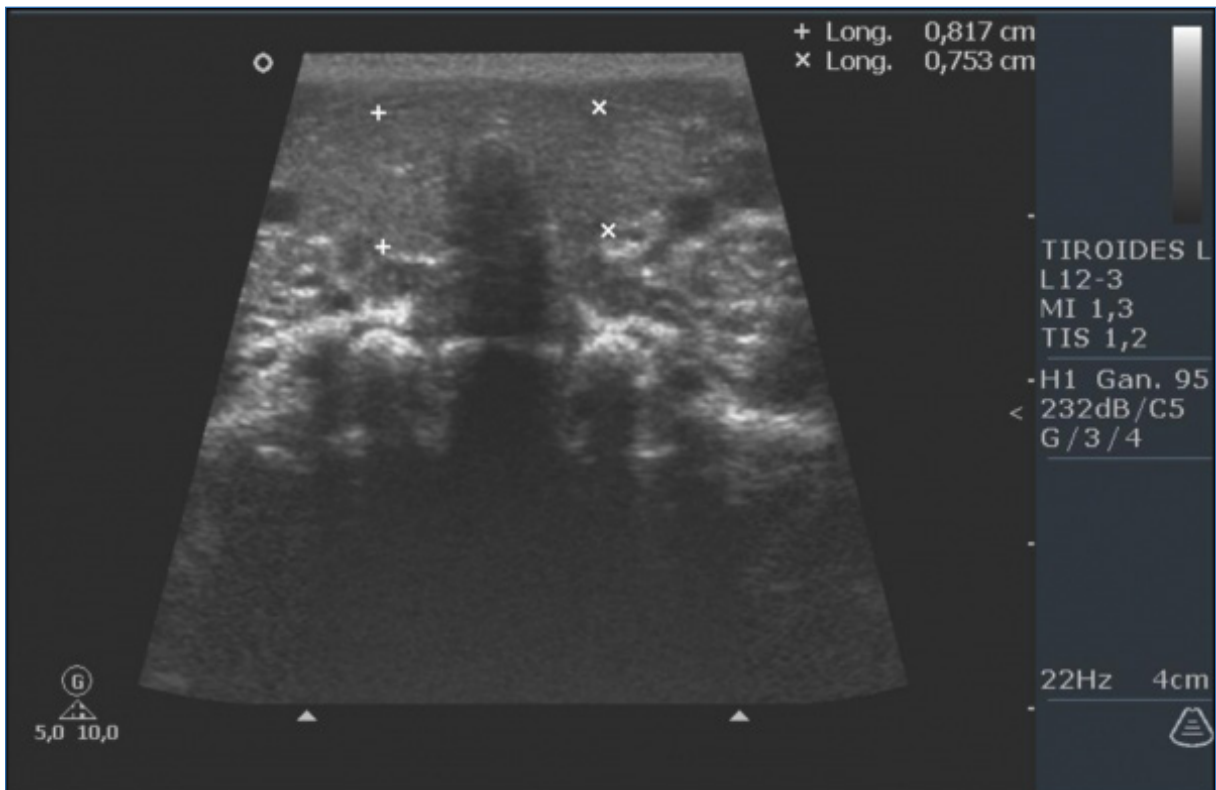
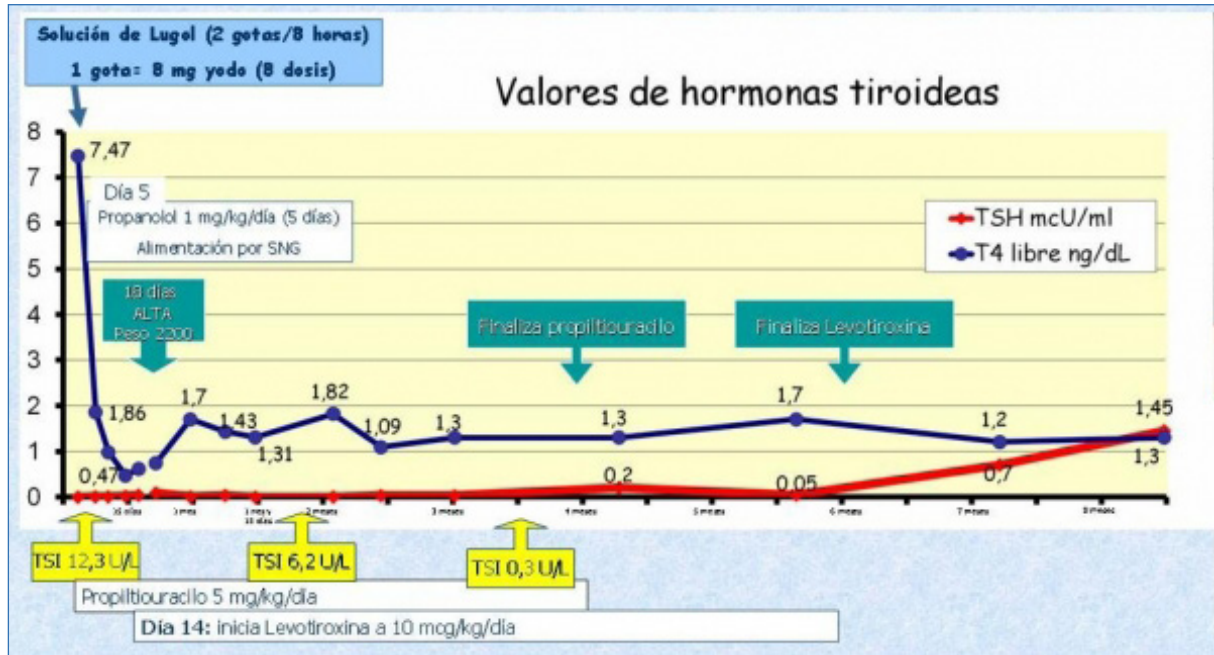


Figura 3. Evolución cronológica de los valores hormonales y el tratamiento.



cardiomegalia, hepatosplenomegalia, linfadenomegalia, trombocitopenia, síndrome de hiperviscosidad sanguínea e, incluso, hipertensión intracraneal⁽¹²⁾.

La recomendación actual sobre el tratamiento de la EG en el embarazo es utilizar PTU sólo durante el primer trimestre y cambiar a metimazol posteriormente⁽¹³⁾. El metimazol puede producir aplasia cutis congénita y embriopatía grave con atresia de coanas, atresia de esófago, anomalías faciales y retraso psicomotor, si se comienza su administración en el primer trimestre del embarazo por lo que antes se recomendaba utilizar el PTU durante toda la gestación. La aparición de casos de insuficiencia hepática fulminante materna y fetal asociada a PTU ha llevado a la recomendación actual. El paso transplacentario de los fármacos anti-tiroideos 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 hipertiroidia.

Es importante tener en cuenta que la producción de TSI puede persistir varios años tras el tratamiento con radio-yodo o incluso tras la tiroidectomía y puede aparecer enfermedad tiroidea autoinmune en el feto o en el recién nacido incluso en madres eutiroideas o con tratamiento sustitutivo. Por este motivo en toda mujer con antecedente de cirugía o radioyodo por enfermedad de Graves, independientemente de la función tiroidea que presente al iniciar el embarazo, es recomendable determinar el nivel de anticuerpos en el tercer trimestre y evaluar la situación fetal en busca de signos de hipertiroidismo. Por otro lado, parece que el antecedente de radioyodo se ha relacionado con un mayor riesgo de hipertiroidismo fetal y neonatal.

El seguimiento de los hijos de madre con EG permite un diagnóstico precoz de un posible hipertiroidismo neonatal. Es necesario realizar determinación de TSH, T4L y TSI entre el tercer y quinto día de vida en los hijos de madres con anticuerpos positivos en el tercer trimestre de gestación o si se desconoce este dato⁽¹⁴⁾. Un dato que puede resultar de gran utilidad es la determinación de TSI en sangre de cordón, puesto que si son negativos descarta el riesgo de hipertiroidismo y su positividad implica un riesgo del 29% de hipertiroidismo neonatal⁽¹⁵⁾.

En nuestro caso, cuando la madre vino a dar a luz al hospital, aunque se conocía el antecedente de enfermedad de Graves en tratamiento con propiltiouracilo y que estaba eutiroidea, el control endocrinológico se hacía en otro centro y no se tenía constancia de los niveles de anticuerpos que se solicitaron a posteriori y que efectivamente estaban elevados por lo que nuestro recién nacido probablemente ya tuvo un hipertiroidismo fetal que no se diagnosticó. El nacimiento prematuro y la impregnación meconial al nacimiento son manifestaciones claras. Posteriormente, a las 48 horas de vida presentó síntomas de hipertiroidismo que se confirmaron analíticamente con la elevación de la T4L y la frenación de la TSH. El valor de TSI se conoció posteriormente puesto que no se realiza la determinación en nuestro centro y la muestra se remite a un laboratorio externo.

El tratamiento del hipertiroidismo neonatal es complejo y requiere un estrecho seguimiento. El yodo y los compuestos yodados son los fármacos de elección para disminuir rápidamente la liberación de las hormonas tiroideas por bloqueo tiroideo (efecto Wolff-Chaikoff), recomendándose su administración al me-

nos 60 minutos después de comenzar los fármacos antitiroideos para evitar el exceso de síntesis de hormonas tiroideas inducido inicialmente por el yodo. La solución de Lugol (equivalente a 126 mg de yodo/mL) se administra en gotas (una gota = aproximadamente 8 mg), 1-3 gotas cada 8 horas, por vía oral. En cuanto a los antitiroideos, es de elección el metimazol que se utiliza a dosis de 0,5-1,0 mg/kg/día, oral (inicialmente cada 8 h, en mantenimiento cada 12-24 horas) y en segundo lugar el propiltiuracilo (dosis 5-10 mg/kg/día oral, administrado cada 8 horas). En 24-36 horas del tratamiento combinado de fármacos antitiroideos y yodo, debe observarse respuesta metabólica. En caso contrario, se podrían aumentar las dosis anteriores en un 50%. En casos graves podrían utilizarse los glucocorticoides porque inhiben la secreción de hormonas tiroideas y la desyodasa tipo 1 (responsable de la conversión periférica de T4 a T3). Además puede ser necesario utilizar propranolol para contrarrestar las manifestaciones adrenérgicas y el tratamiento de soporte para garantizar la nutrición e hidratación adecuadas o incluso la sedación y digitalización en caso necesario.

La alimentación con lactancia materna no está contraindicada puesto que los fármacos antitiroideos administrados a la madre, aunque pasan a la leche materna no desencadenan hipotiroidismo neonatal a las dosis habituales⁽¹⁶⁾ y por otro lado el paso de anticuerpos a la leche materna es muy pequeño.

Nuestro paciente recibió tratamiento con lugol y propiltiouracilo consiguiendo control metabólico en las primeras 48 horas, se optó por utilizar el propiltiouracilo en lugar de metimazol por ser el fármaco con el que teníamos experiencia. Requirió propranolol y tratamiento de soporte mediante alimentación con sonda nasogástrica. No se consideró el uso de glucocorticoides puesto que respondió al tratamiento descrito. Era alimentado con leche materna extraída suplementada con leche artificial y tras la mejora de la situación clínica continuó con lactancia materna por succión.

El seguimiento debe establecerse mediante controles clínico analíticos, aunque no está claramente establecida la periodicidad con la que deben realizarse, parece lógico, como proponen algunos autores determinar valores hormonales hasta que se negativicen los TSI. Está descrito que la vida media de los TSI maternos en el neonato es de aproximadamente 12 días, pero el estímulo tiroideo puede mantenerse durante 3-12 semanas. Es frecuente la remisión completa a las 20 semanas y prácticamente en el total de los pacientes a las 48 semanas⁽¹⁾. En nuestro caso se mantuvo el tratamiento con antitiroideos hasta que se negativizaron los TSI a las 16 semanas. Desde el 14 día de vida precisó tratamiento con levotiroxina por persistencia de la TSH suprimida que no se normalizó hasta el sexto mes. En un estudio de seguimiento de una cohorte de 96 recién nacidos hijos de madres con

enfermedad de Graves⁽⁶⁾ se constató que en muchos casos la TSH estaba suprimida más allá del tercer mes.

Tras retirar el tratamiento se normalizó la función tiroidea y el niño presentó buena evolución de su curva ponderal y un desarrollo psicomotor normal.

Conclusiones

Aunque el hipertiroidismo neonatal es muy raro, es un cuadro de potencial gravedad, por lo que es esencial aplicar protocolos asistenciales específicos y mantener una buena comunicación entre los obstetras y los pediatras. El seguimiento del recién nacido hijo de madre afecta de enfermedad de Graves debe ser estrecho y es importante tener en cuenta que aunque la madre haya estado eutiroidea en el embarazo como en nuestro caso o incluso haya sido tratada con radioyodo, el riesgo depende principalmente del valor de anticuerpos TSI maternos en el tercer trimestre. Conocer los antecedentes de la gestación, permitirán al pediatra anticiparse a la situación, estar atento a los síntomas de hipertiroidismo neonatal y hacer un diagnóstico precoz mediante la determinación de la función tiroidea en los primeros días de vida.

Así mismo, aunque se trata de un trastorno transitorio, requiere la instauración rápida del tratamiento para controlar la situación clínica que puede ser grave y un estrecho seguimiento para ir ajustando el tratamiento y garantizar una correcta función tiroidea hasta la negativización de los anticuerpos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27 (1):109-26.
2. Hall R. Pregnancy and autoimmune endocrine disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9 (1): 137-55.
3. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27 (1): 127-49.
4. Dallas JS. Autoimmune thyroid disease and Pregnancy: Relevance for the Child. *Autoimmunity* 2003; 36 (6-7): 339-50.

5. Galofe JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18(11):1847-56.
6. 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(6): 1032-9.
7. 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.
8. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010;16(1):118-29.
9. El Baba KA, Azra ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Gen Med* 2012;5: 227-30.
10. Rivkees SA, Mandel SJ. Thyroid disease in pregnancy. *Horm Res Paediatr* 2011;76 (Suppl 1):91-6.
11. Lao TT. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17 (2):123-7.
12. Rodriguez-Arnau MD, Rodriguez-Arno J. Hipertiroidismo neonatal. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (1): 9-13.
13. Stagnaro-Green A , Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and ostopartum. *Thyroid* 2011; 21(10): 1081-1117.
14. Clemente M. Hipertiroidismo en el embarazo. Recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014; 5 Suppl 2: 35-40. Doi: <http://dx.doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.256>.
15. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (6): 855-862.
16. Karras S, Krassas GE. Breastfeeding and antithyroid drugs: a view from within. *Eur Thyroid J* 2012; 1(1): 30-3.