

# HIPERTIROIDISMO NEONATAL: PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

*Neonatal hyperthyroidism. Presentation of clinical case*

Ma. Alejandra Ramos,<sup>1</sup> Daniel Guifarro,<sup>2</sup> Luis Guifarro.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ME Endocrinología y Medicina Interna, Jefa del Servicio de Endocrinología del Hospital Escuela Universitario.

<sup>2</sup>Estudiante de 6to año de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas UNAH, Asocem-UNAH.

<sup>3</sup>Médico en Servicio Social, Facultad de Ciencias Médicas UNAH.

**RESUMEN.** Tirotoxicosis es el término utilizado para referirse al exceso de hormonas tiroideas. El hipertiroidismo neonatal causado por la Enfermedad de Graves es una patología con incidencia muy baja; apenas el 5% de las tirotoxicosis ocurre en la niñez y el hipertiroidismo neonatal se presenta en menos del 1% de los casos de tirotoxicosis en este grupo etario. Durante la gestación, los TSI (inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides) producidos por la madre pasan a través de la placenta hacia el feto, donde igualmente actúan en los receptores de TSH de la tiroides del feto causando sobre-producción de hormonas tiroideas. Encontrar valores elevados de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> y TSI, además de tener valores bajos de TSH plasmáticas, indicarán el diagnóstico hipertiroidismo neonatal en el recién nacido. Describimos un paciente con antecedente materno de hipertiroidismo (Enfermedad de Graves) no controlado, con incumplimiento del tratamiento. El neonato presentó las siguientes manifestaciones clínicas: exoftalmos, bocio, bajo peso e irritabilidad. Las pruebas de función tiroidea demostraron niveles de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> elevados y TSH disminuida. El antecedente de Enfermedad de Graves materna está presente en la mayoría de los casos y sugiere la transferencia de TSI hacia el feto. Las manifestaciones clínicas postnatales presentes concuerdan con las descritas en la literatura; estas junto con los antecedentes orientan al diagnóstico. La confirmación del diagnóstico se logra a través de la evaluación de pruebas de función tiroidea. Se requiere un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para evitar complicaciones, incluso la muerte del paciente.

**Palabras clave:** Enfermedad de Graves, Embarazo, Hipertiroidismo Neonatal, Inmunoglobulinas Estimulantes de la Tiroides(TSI).

## INTRODUCCIÓN

Tirotoxicosis es un término utilizado para referirse al exceso de hormonas tiroideas, en su mayoría causado por hipertiroidismo (enfermedad de Graves) que es el exceso de la función tiroidea. La causa más frecuente del hipertiroidismo neonatal es la derivada de Enfermedad de Graves materna.<sup>1</sup> Esta es una patología que tiene una incidencia muy baja, apenas el 5% del hipertiroidismo se presenta en la niñez y solamente el 1% de este grupo de edad presenta hipertiroidismo en el periodo neonatal.<sup>2</sup> La enfermedad de graves es una enfermedad autoinmune, donde se sintetizan anticuerpos que estimulan el receptor de TSH en la tiroides. Los anticuerpos estimulantes de la tiroides (con connotación TSI o TSAb) activan los TSHR iniciando la síntesis de hormonas tiroideas.<sup>3</sup> Las hormonas tiroideas que se sintetizarán salen al torrente sanguíneo, y al llegar a la Hipófisis Anterior inhibirán la síntesis de TSH por medio de retroalimentación negativa.<sup>4</sup> En la Enfermedad de Graves también hay síntesis de otros anticuerpos, los bloqueadores o inhibidores de la tiroides (TBAb) que se encargarán de hacer lo opuesto de los TSAb, ya que bloquearán el receptor de Tirotropina. El balance entre la cantidad de los anticuerpos estimuladores y los inhibidores es muy importante en el desarrollo de esta enfermedad.<sup>3</sup> Durante la gestación, estos TSAb pasan al feto a través de la placen-

ta y actúan sobre el TSHR del feto promoviendo la síntesis de hormonas tiroideas. El hipertiroidismo neonatal normalmente se desarrolla de 2 a 10 días después de el nacimiento, debido a que se acaba el efecto de los medicamentos anti tiroideos que recibía la madre y que eran trasladados al feto. Los TSAb tendrán vía libre para actuar sobre la tiroides del neonato y estimular la sobre-producción de hormonas tiroideas.<sup>3</sup> Las manifestaciones clínicas posnatales pueden incluir bocio difuso, irritabilidad, dificultad respiratoria, exoftalmos, taquicardia, hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, insuficiencia cardíaca y/o arritmias, bajo peso al nacer, microcefalia, vómitos, diarrea, hipertensión arterial e ictericia.<sup>1,2,3</sup> Otra característica muy propia de esta patología es que es transitoria. Es muy importante el diagnóstico temprano del hipertiroidismo neonatal, ya que si el tratamiento es tardío o inadecuado se pueden presentar arritmias y paro cardíaco que pueden resultar en la muerte.<sup>1,3,4</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años, con antecedentes gineco-obstétricos de 7 gestas, 4 partos, 2 abortos y antecedente patológico de hipertiroidismo (Enfermedad de Graves). Tratada con propiltiouracilo desde hace nueve años (2 tabletas cada 8 horas), abandonó su tratamiento por dos años y se le reinició al cuarto mes de embarazo (momento de su primer control prenatal) realizando un total de 4 controles prenatales. Parto que tiene como resultado producto masculino, único, vivo, cefálico, a término,

Recibido para publicación el 03/2015, aceptado el 03/2015

**Dirección para correspondencia:** Dra. María Alejandra Ramos,  
Correo electrónico: drmarialeramos@hotmail.com



**Figura 1.** Paciente masculino recién nacido con manifestaciones clínicas de hipertiroidismo neonatal, exoftalmos evidente.

líquido amniótico claro y no fétido, sin complicaciones. Neonato calificado con APGAR de 7 y 8 (al primer y quinto minuto), peso de 1980 gramos (bajo peso al nacer), talla de 45 centímetros (pequeño para la edad gestacional) y perímetro cefálico de 30 centímetros (por debajo del percentil 10 en la curva circunferencia cefálica por edad). El neonato permaneció interno por seis días, se encontraba hipoactivo, con exoftalmos e hipoglicemia, se trató con reposición de líquidos y dextrosa. Fue dado de alta con cita a endocrinología pediátrica por la sospecha de alteración tiroidea.

Se recibe en la consulta externa de endocrinología pediátrica con 35 días de edad, peso de 2337 gramos, talla de 50 centímetros y perímetro cefálico de 34 centímetros. Durante el examen físico se percibe muy irritable, llorón, con mucha avidez por el biberón, fontanela anterior abierta, exoftalmos y bocio de consistencia suave sin nódulos. Se tiene una fuerte sospecha diagnóstica de hipertiroidismo neonatal, por lo que se le realizan pruebas de función tiroidea y se concede nueva cita. Al obtener los resultados se confirma el diagnóstico con las pruebas de función tiroidea que revelan TSH=0.004,  $T_3$ =No consignado,  $T_4$ =24 (valores de referencia: TSH= 0.4-4 u/ml,  $T_3$ =84-172 mg/dl,  $T_4$ =4.5-12.5 mg/dl). Se inicia tratamiento con propiltiouracilo (PTU) a dosis de 7 mg cada 8 horas y posteriormente Levotiroxina (12.5mcg al día). El paciente continúa su seguimiento en la consulta de endocrinología pediátrica con una evolución satisfactoria.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo en general, sin embargo el hipertiroidismo neonatal causado por la enfermedad de graves en una patología con una incidencia muy baja; como los niveles de los anticuerpos deben de estar aumentados de un 300 a 500 por ciento mayor de lo normal durante la gestación, esta patología se presenta solamente en 1 de cada 70 casos de madres con enfermedad

de Graves.<sup>5</sup> Las gestantes hipertiroides tienen un incremento en la tasa de abortos y partos pre-término, y los recién nacidos presentan un peso significativamente menor que los hijos de mujeres eutiroides.

La enfermedad que, en la actualidad, suele conocerse con el nombre de enfermedad de Graves fue reconocida y descrita por 3 médicos: Caleb Parry, Robert Graves y Kart von Basedow. La enfermedad de Graves-Basedow es la más enigmática y la más importante, desde el punto de vista clínico, de todas las enfermedades tiroideas en las zonas donde el yodo es abundante. Con gran frecuencia, se encuentran enfermedades tiroideas durante el embarazo; por tanto, el hipertiroidismo es de 5 a 10 veces más común en las mujeres que en los varones.<sup>9</sup> En el hipertiroidismo neonatal esto no es así, ya que se ha registrado que en número de casos entre varones y mujeres es de 1:1.<sup>7</sup>

Los signos y síntomas que se presentan en esta patología se deben al aumento de las hormonas tiroideas ( $T_3$  y  $T_4$ ) debido a la sobre-estimulación del receptor de TSH en la tiroides, que esta encargado de iniciar su síntesis.<sup>1,3</sup>

El Hipertiroidismo Neonatal es una enfermedad en su mayoría transitoria, con una fisiopatología bien definida. Durante la gestación la madre produce los TSAb, no el feto, por lo que después del nacimiento el feto tiene una carga definida de anticuerpos (tanto estimuladores como bloqueadores) y cierta acción anti-tiroidea con los que nacerá (acción anti-tiroidea debida a los medicamentos que recibía la madre durante la gestación).<sup>6,7</sup> Después de que se desarrolla la enfermedad, la acción de los anticuerpos estimuladores de la tiroides disminuye, ya que su vida media es de 12 días.<sup>3</sup> El neonato ya no recibe más carga de anticuerpos, y el no los liberará, paulatinamente ira desapareciendo la enfermedad al disminuir los niveles de las hormonas tiroideas plasmáticas.

Nuestro caso coincide con la gran mayoría en el antecedente materno de hipertiroidismo (Enfermedad de Graves). Usualmente ocurre en los productos de pacientes cuyo tratamiento no es llevado a cabo de manera satisfactoria. El hecho de haber suspendido el tratamiento, incluso en los primeros meses del embarazo, es un factor importante para la aparición de la enfermedad. La realización de una tiroidectomía puede ser considerada una solución para una paciente padeciendo de la enfermedad de Grave con planes de quedar embarazada, y aunque usualmente la cirugía tiene como resultado la remisión hormonal e inmunológica, existe la posibilidad de recurrencia de la enfermedad de Graves o la persistencia de TSI en la sangre materna.<sup>8</sup>

Las manifestaciones clínicas relevantes y que coinciden con las descritas por otros autores fueron: irritabilidad, exoftalmos, bajo peso al nacer y bocio. Por lo que se procedió a realizar las pruebas de función tiroidea (resultado:  $T_4$  elevada y TSH disminuida), quienes junto a los antecedentes maternos y manifestaciones clínicas, confirmaron la sospecha diagnóstica.

El exoftalmos es una manifestación clínica característica de la Enfermedad de Graves, ya que en el tejido adiposo que rodea los ojos hay presencia de receptores de TSH, así que igualmente los TSAb actúan en estos receptores estimulando la

proliferación adiposa. Además, habrá estimulación de los fibroblastos en el tejido conectivo que conlleva a una síntesis elevada de glucosaminoglucanos, que característicamente son muy afines al agua así que se da presencia de edemas que causan la retracción del párpado superior.<sup>9</sup>

La adecuada comprensión de la enfermedad tiroidea neonatal es imprescindible conocer la enfermedad tiroidea materna, que está estrechamente relacionada con la enfermedad del hijo tanto en su etiopatogenia como en su forma de presentación y evolución posterior.<sup>10</sup>

Se comenzó el tratamiento con propiltiouracilo (PTU). PTU es un fármaco anti-tiroideo que actúa como sustrato de la peroxidasa tiroidea logrando inhibir la síntesis de hormonas tiroideas desde su primer paso; inhibe el acoplamiento del yodo a la molécula de tiroglobulina, no permite la unión de las moléculas de tirosina yodada y tiene efecto inhibitorio de la conversión de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> en los tejidos periféricos.<sup>3</sup>

Con la utilización del PTU logramos normalizar las concentraciones de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> pero debido a que el restablecimiento del

nivel normal de TSH puede tardar varios meses, al momento en que la concentración de hormonas tiroideas se normaliza, se debe reducir la dosis del fármaco anti-tiroideo en un 30-50% y comenzar la utilización de levotiroxina (12.5mcg al día) para lograr mantener la concentración de hormonas tiroideas, ya que la TSH se encuentra disminuida.<sup>3</sup>

El PTU es el fármaco de elección para tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo ya que el metimazole puede producir aplasia cutis congénita y embriopatía grave, si comienza su administración en el primer trimestre del embarazo: atresia de coanas, atresia de esófago, anomalías faciales y retraso psicomotor.<sup>6</sup>

La lactancia está permitida a las madres en tratamiento con propiltiouracilo, ya que la excreción láctea es únicamente del 0,077% de la dosis. Está contraindicada si el tratamiento utilizado es metimazole. Nunca debe administrarse yodo radioactivo a la madre gestante con hiperfunción tiroidea ya que produciría destrucción del tiroides fetal e hipotiroidismo fetal y materno.<sup>6</sup>

#### REFERENCIAS

1. Lameson L, Weetman A. Trastornos de la glándula tiroides. En: Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson J, eds. Harrison Principios de medicina interna. 17ª ed. México DF: McGraw Hill, 2009: 2224-2237.
2. González Fernández P, Cabrera Panizo R, Carvajal Martínez F, Chiong Molina D. Hipertiroidismo Neonatal: presentación de 2 pacientes. Rev Cubana Endocrinol. 2002;(2):157-9.
3. Brook Charles, Clayton Peter, Brown Rosalind, eds. Brooks clinical pediatric endocrinology. 5th ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2005.
4. Guyton Arthur, Hall John. Tratado de Fisiología Médica. 11a ed. Barcelona: Elsevier; 2011: 931-941.
5. Mena J, López-Hidalgo M, Rodríguez A, Condor L. Grave Basedow's disease and pregnancy. Clin Invest Ginecol Obstet. 2006;33(2).
6. Rodríguez-Arno MD, Rodríguez-Arno J. Hipertiroidismo Neonatal. An Pediatr (Barc). 2011;54(Supl 1):9-13.
7. García E, Porras JA, Fernández P, Domínguez I. Hipertiroidismo neonatal en hijos de madres con enfermedad de Graves tratadas con radioyodo. Endocrinol Nutr. 2013; 60(9):e31-e32.
8. Pombo I, Ceamanos C, García M, Alcázar JL. Hipertiroidismo neonatal en gestante previamente tiroidectomizada por enfermedad de Graves-Basedow. Prog Obstet Ginecol. 2003; 46(7).
9. van Koppen CJ, de Gooyer ME, Kartens WJ, Plate R, Conti PG, van Achterberg TA, et al. Mechanism of action of a nanomolar potent, allosteric antagonist of the thyroid-stimulating hormone receptor. Br J Pharmacol. 2011;165(7): 2314-2324.
10. Lopez JA, Peña JA, Lopez R, Espigares M. Enfermedad de Graves Neonatal. Endocrinol Nutr. 2001; 48(5).

**ABSTRACT.** Thyrotoxicosis is the term used to refer to the excess of thyroid hormones. Neonatal Hyperthyroidism caused by Graves' Disease is a pathological condition with a very low incidence, only 5% of the thyrotoxicosis cases occur in childhood, and Neonatal Hyperthyroidism occurs in less than 1% of cases in this group of age. During pregnancy, the TSI (Thyroid-Stimulating Immunoglobulins) produced by the mother pass through the placenta to the fetus, they stimulate the TSH receptors in the fetal thyroid causing overproduction of thyroid hormones. High levels of T3, T4, TSI and low levels of plasmatic TSH indicate Neonatal Hyperthyroidism in the neonate. We present the case of a patient with maternal history of hyperthyroidism (Graves' Disease) with inadequate treatment. The neonate presents the following clinical manifestations: exophthalmos, goiter, low birth weight and irritability. Thyroid function tests revealed elevated levels of T3, T4, and a decreased TSH. Most cases of Neonatal Hyperthyroidism have maternal history of Graves' Disease and suggest TSI transfer to the fetus. The postnatal clinical manifestations evidenced in the patient are in accordance with what is said in medical literature. These clinical manifestations plus the maternal background lead towards the diagnosis. Confirmation of the diagnosis is achieved through the evaluation of thyroid function tests. Early diagnosis and prompt treatment are required to prevent complications, including death.

**Keywords:** Neonatal Hyperthyroidism, Graves' Disease, Pregnancy, Thyroid-Stimulating Immunoglobulin (TSI).