

J.A. LÓPEZ MEDINA, J.A. PEÑA ORTEGA,
R. LÓPEZ-JURADO ROMERO DE LA CRUZ^a
y R. ESPIGARES MARTÍN

Centro Materno-Infantil. Departamento de Pediatría
y ^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital
Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

El hipertiroidismo neonatal se diagnostica en menos del 1% de los hijos de madres con enfermedad de Graves. Este síndrome se relaciona con el paso transplacentario de anticuerpos maternos estimuladores del tiroides (TSI). La enfermedad está limitada a un período de 4-12 semanas, que coincide con la disminución de los anticuerpos en el niño. Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo neonatal pueden aparecer en el momento del nacimiento o demorarse días o semanas si la madre ha sido tratada con anti-tiroideos hasta el momento del parto, o bien existen en el suero materno anticuerpos maternos bloqueadores del tiroides que pueden cruzar la placenta y producir hipotiroidismo transitorio en el recién nacido. Presentamos el caso de un niño con hipotiroidismo neonatal, como consecuencia del tratamiento materno, que presentó hipertiroidismo neonatal una semana después. Concluimos que todos los niños nacidos de madre con enfermedad de Graves requieren seguimiento de su función tiroidea.

NEONATAL GRAVES' DISEASE

Neonatal hyperthyroidism is diagnosed in less than 1% of infants born of mothers with Graves' disease. The pathogenesis of this syndrome involves transplacental transfer of thyroid stimulating antibodies (TSAb). The disease is self-limited and subsides over a period of 4-12 weeks, coinciding with the fall in the child's antibodies. The clinical manifestations of neonatal hyperthyroidism may appear at the time of birth or may be delayed by days or weeks if the mother was treated with antithyroid drugs up to the time of delivery, or maternal sera contains thyroid blocking antibodies that can cross the placenta and produce transient hypothyroidism in the newborn. We report an infant with neonatal hypothyroidism, resulting from ingestion of an excessive amount of propylthiouracil by the mother, who presented neonatal hyperthyroidism one week later. We conclude that all infants born of mothers with Graves' disease require follow-up to be certain that they remain euthyroid.

Key words: Neonatal Graves' disease. Hyperthyroidism. Propylthiouracil.

La enfermedad de Graves neonatal (EGN) está estrechamente ligada a la enfermedad de Graves (EG) materna por transferencia placentaria de inmunoglobulinas estimuladoras del receptor de TSH (TSI). La tirotoxicosis neonatal se diagnostica en menos de un 1% de los hijos nacidos de madres con EG¹. El diagnóstico de hipertiroidismo fetal se realiza mediante criterios clínicos maternos, como historia de EG, gestaciones previas complicadas con hipertiroidismo neonatal y títulos altos de TSI, o bien clínica en el feto, como taquicardia, retraso de crecimiento o bocio. En el recién nacido, además de la prematuridad y el bajo peso, se pueden observar síntomas como taquicardia, hipertensión, irritabilidad, síntomas digestivos, bocio y exoftalmos. La presentación de este cortejo clínico puede retrasarse días, incluso semanas, si la madre ha sido tratada con anti-tiroideos. Ocasionalmente junto con el paso transplacentario de TSI, la madre también transfiere anticuerpos bloqueadores del receptor de la hormona estimuladora del tiroides (TSH), lo que puede retrasar la aparición de la enfermedad entre 4 o 6 semanas después del nacimiento. La tasa de mortalidad neonatal puede alcanzar hasta un 30% de los casos².

La EGN se resuelve al desaparecer los anticuerpos maternos, que tienen una vida media de entre 3 y 12 semanas³. El tratamiento debe instaurarse tan pronto como la enfermedad se hace aparente e incluye medicación anti-tiroidea, sedación y digitalización^{4,5}.

Presentamos un caso de hipertiroidismo neonatal que, por su forma de presentación, creemos de especial relevancia.

Correspondencia: Dr. J.A. López Medina.
Avda. de la Constitución, 22, 4.º-H. 18012 Granada.

Manuscrito recibido el 12-2-2001; aceptado para su publicación el 26-3-2001.

Palabras clave: Enfermedad de Graves neonatal. Hipertiroidismo. Propiltiouracilo.

CASO CLÍNICO

Madre primigesta de 27 años, con antecedentes de EG de 3 años de evolución, sin tratamiento médico en los últimos 6 meses, que en el primer control gestacional en la semana 16 presentó una tiroxina (T_4) libre (T_4L) de 1,9 ng/dl, determinada por radioinmunoanálisis (RIA) (intervalo normal, 0,65-1,9 ng/dl), la TSH era de 0,18 μ U/ml, determinada por análisis inmunoradiométrico (IRMA) (intervalo normal 0,26-4 μ U/ml) y las TSI, del 75%, determinadas por radioreceptor ensayo (RRA) (intervalo normal < 15%), por lo que se instauró tratamiento con 600 mg/día de propiltiouracilo. En el tercer trimestre de gestación se consigue eutiroidismo con disminución de la dosis de propiltiouracilo, a 400 mg/día. No se observaron indicios de hipertiroidismo fetal con un crecimiento intrauterino adecuado y ausencia de taquicardia fetal. A las 38 semanas de gestación nació un varón con Apgar de 9 al minuto y 9 a los 5 min, peso de 2.450 g (P_5), talla de 50 cm (P_{50}) y perímetro craneal de 34 cm (P_{50}). El recién nacido fue remitido a los 6 días de vida por haberse detectado TSH > 88 μ U/ml en el centro de detección precoz de hipotiroidismo congénito.

En la exploración de la primera visita se objetivó un peso de 2.500 g (P_5), una talla de 50 cm (P_{50}), piel caliente y una frecuencia cardíaca de 100 lat/min, con tonos puros y rítmicos; el resto de la exploración sistémica fue normal. Las pruebas complementarias dieron como resultado una concentración de T_4L de 7,2 ng/dl, triyodotironina (T_3) libre (T_3L) de 2,62 pg/ml por RIA (intervalo normal, 1,61-4,5 pg/ml), y TSH de 0,48 μ U/ml. La gammagrafía tiroidea con tecnecio-99 demostró un aumento de la captación y del tamaño de ambos lóbulos tiroideos. Las TSI en la madre y en el niño fueron del 70% y el 65%, respectivamente, y los anticuerpos antiperoxidasa, determinados por RIA (TPO-Ab) en la madre y el niño: 191 y 148 U/ml, respectivamente (intervalo normal, 0-15 U/ml). Ante estos hallazgos clínicos y de las pruebas complementarias, se diagnosticó hipertiroidismo neonatal, con hipotiroidismo franco previo por el tratamiento materno, y se procedió a observación clínica sin tratamiento médico inicial. En las siguientes horas el niño desarrolló cuadro de vómitos, diarrea, taquicardia a 150 lat/min y temblores, por lo que se pautó tratamiento con yodo en forma de solución de Lugol (una gota/kg/día), propranolol (1 mg/kg/día) y carbimazol (0,5 mg/kg/día). En pocos días, el estado general del niño mejoró y desapareció la taquicardia, normalizándose las determinaciones analíticas, y pudiéndose retirar el tratamiento de forma progresiva. En el seguimiento clínico posterior, el niño no ha presentado nuevos episodios de hipertiroidismo. Las radiografías craneales han descartado la existencia de craneostenosis como complicación.

DISCUSIÓN

La EGN se presenta en los hijos de madres con EG, sobre todo si el control del hipertiroidismo materno no ha sido correcto o las concentraciones de TSI son muy elevadas (cinco veces por encima de los valores normales)⁶. Para 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. El caso clínico que presentamos demuestra este hecho. El recién nacido presenta un hipotiroidismo neonatal franco, atribuible a la medicación antitiroidea materna, y desarrolla a los pocos días una EGN.

El tratamiento de elección en la gestante con EG son los fármacos antitiroideos de síntesis, salvo en los casos en que por su gravedad y difícil control médico se justifica el tratamiento quirúrgico (aconsejable en el segundo trimestre). A pesar de que se ha sugerido que el antitiroideo preferible en la mujer gestante es el propiltiouracilo⁷, no hay trabajos concluyentes que demuestren su superioridad respecto a otras tionamidas⁸. El metimazol y el propiltiouracilo atraviesan la barrera placentaria, por lo cual se aconseja administrar la dosis más baja posible para controlar el hipertiroidismo materno y evitar alteraciones fetales como el

hipotiroidismo o el bocio⁹. La administración de T_4L junto con los antitiroideos no previene estas alteraciones en el feto y aumenta las necesidades de antitiroideos para alcanzar el eutiroidismo materno¹⁰. La verdadera incidencia de hipotiroidismo neonatal en estas circunstancias es desconocida, y el número total de casos publicado escaso. El seguimiento de estos niños expuestos a antitiroideos en su etapa fetal no ha demostrado diferencias significativas en peso, talla, edad ósea o función intelectual¹¹⁻¹³.

Otro hecho controvertido se plantea cuando la madre hipertiroidea en tratamiento médico desea practicar lactancia materna. Durante muchos años, los antitiroideos han sido contraindicación absoluta para la lactancia materna, aunque algunos estudios han documentado que dosis bajas de metimazol¹⁴ o dosis de propiltiouracilo de 300 a 750 mg/día no suponen riesgo para el niño¹⁵.

Las gestantes hipertiroideas tienen un incremento en la tasa de abortos y partos pretérmino, y los recién nacidos presentan un peso significativamente menor que los hijos de mujeres eutiroides⁸. Una complicación que se debe tener muy presente es el hipertiroidismo neonatal, incluso en la etapa fetal. Algunos autores defienden que si existe taquicardia fetal y cifras elevadas de TSI ha de iniciarse tratamiento antitiroideo con propiltiouracilo durante el embarazo^{3,16}. Quisiéramos precisar varios puntos para aceptar totalmente esta postura. En primer lugar, cabe alertar que, si no existe hipertiroidismo en la gestante, instaurar tratamiento con antitiroideos puede dar lugar a hipotiroidismo materno con los riesgos que ello conlleva de anemia grave, preeclampsia o muerte intraútero, entre otros¹⁷, por lo que, salvo si existe taquicardia fetal rebelde, crecimiento intrauterino retardado o bocio fetal, no creemos indicado instaurar este tratamiento. La funiculocentesis se ha utilizado en algunos casos para confirmar el diagnóstico¹⁸. La situación clínica en que más probablemente se presentará esta circunstancia (hipertiroidismo fetal, eutiroidismo materno) será en la madre previamente tratada con yodo-131 o cirugía y que presenta hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo. En estas circunstancias, el tratamiento antitiroideo por indicación fetal no supone riesgo de hipotiroidismo materno.

Según nuestra experiencia, las concentraciones de TSI deben determinarse de forma repetida y recomendamos su medición en el primer y, sobre todo, en el tercer trimestre de embarazo, puesto que los títulos de TSI decrecen progresivamente a lo largo de la gestación, coincidiendo con la mejoría clínica de la enfermedad. Unas concentraciones muy elevadas en el tercer trimestre serían predictivas de hipertiroidismo neonatal¹⁹.

El hipertiroidismo neonatal no aparece, en nuestro caso, prácticamente hasta la semana de vida, probablemente por los efectos de los fármacos antitiroideos que tomaba la madre. Hay otras causas que pueden provocar la demora en el inicio del cuadro, y que pueden hacer que se retrase hasta 3 meses; esta situación se ha denominado enfermedad de Graves neonatal tardía, y se atribuye a la transferencia junto con las TSI de anticuerpos bloqueadores que contrarrestan el efecto de estas TSI⁵.

Para el tratamiento de la EGN se aceptan en general los antitiroideos como el propiltiouracilo (5-10 mg/kg/día), el metimazol o carbimazol (0,5 mg/kg/día), así como la solución de Lugol (una gota cada 8 h), el propranolol (1-2 mg/kg/día) y, ocasionalmente, pueden ser necesarios digital (si hay insuficiencia cardíaca), prednisona (en casos graves) o fenobarbital (si hay agitación). También se han utilizado contrastes yodados como el ácido iopanoico y el ipodato sódico⁵⁻¹⁶. Sin embargo, cuando tratamos de obtener reglas que nos permitan cierta uniformidad de criterio respecto al momento de instauración, si esperar a la aparición de clínica

o basarnos en criterios bioquímicos, orden de introducción de los fármacos, asociación de los mismos o asociación con hormona tiroidea, las discrepancias son muy notables²⁰⁻²¹.

Para evitar la EGN es preciso un adecuado seguimiento, incluso preconcepcional, de la gestante con EG. Las determinaciones de hormonas tiroideas, TSH, TSI y bienestar fetal a lo largo de la gestación ayudarán a prevenir el cuadro y a tratarlo, utilizando si es preciso, propiltiouracilo, metimazol o carbimazol. Dichos fármacos, salvo en dosis muy elevadas, no contraindican la lactancia materna. Tras el nacimiento está indicado el seguimiento clínico y analítico de madre e hijo, siendo insuficiente para ello la determinación única de TSH en el momento del nacimiento, tal y como demuestra este caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2: 155-160.
2. Mestman JH, Goodwin M, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. En: Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, editores. *Endocrine disorders of Pregnancy. End Metab Clin of N A* 1995; 24: 41-71.
3. Karpman BA, Rappaport B, Filetti S, Fisher DA. Treatment of neonatal hyperthyroidism due to Graves' disease with sodium ipodate. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 119-123.
4. Dallas JS, Foley TP. Hyperthyroidism. En: Lifshitz F, editor. *Pediatric endocrinology* (2.ª ed.). Nueva York: Marcel Dekker, 1990; 438-500.
5. Alonso M, Ros P, Barrio R. Hipertiroidismo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Madrid: Edimsa, 1995; 527-538.
6. Skuza KA, Sills IN, Stene M, Rapaport R. Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves' disease. *J Pediatr* 1996; 128: 264-267.
7. Burrow GN. Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993; 14: 194-202.
8. Momotami N, Ito K. Treatment of pregnant patients with Basedow's disease. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 97: 268-274.
9. Roti E, Minelli R, Salvi M. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1679-1682.
10. Mestman JH, Manning PR, Hodgman J. Hyperthyroidism and pregnancy. *Arch Intern Med* 1974; 134: 434-439.
11. McCarroll AM, Hutchinson M, McAuley R, Montgomery DA. Long term assessment of children exposed in utero to carbimazole. *Arch Dis Child* 1976; 51: 532-536.
12. Messer PM, Hauffa BP, Olbricht T, Benker G, Kotulla P, Reimuein D. Antithyroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: Long term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. *Acta Endocrinol* 1990; 123: 311-316.
13. Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, Bank H. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 558-559.
14. Azizi F. Effect of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast-feeding infants. *J Pediatr* 1996; 128: 855-858.
15. Momotami N, Yamashita R, Makino F, Noh JY, Ishikawa N, Ito K et al. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 177-181.
16. Romero Narbona F, López Sigüero JP, Martínez-Aedo Ollero MJ, Martínez Valverde A. Hipertiroidismo neonatal. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 185-188.
17. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 108-112.
18. Porreco RP, Bloch CA. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 509-512.
19. ML Fernández-Soto, LG Jovanovic, A González, JA Lobón, F. Escobar-Jiménez, L Navarrete et al. Thyroid function during pregnancy and the postpartum period: iodine metabolism and disease states. *Endocrine Practice* 1998; 4: 97-105.
20. Arias López I, Márquez Armenteros A, Núñez Estévez M, Cardesa García JJ. Hipertiroidismo neonatal inmune a propósito de un caso. *Vox Paediatrica* 2000; 8: 59-60.
21. López Sigüero JP, Moreno Molina JA. Hipertiroidismo en la infancia. En: Cañete Estrada R, Fernández García JM, Martínez-Aedo Ollero MJ, Ródenas Luque G, editores. *Manual de endocrinología pediátrica para*