

# Hipertiroidismo neonatal

M.D. Rodríguez-Arno y J. Rodríguez-Arno

Unidad de Metabolismo y Desarrollo. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional, la causa más frecuente de hipertiroidismo fetal y neonatal<sup>1</sup>, se caracteriza por la presencia de bocio y oftalmopatía. Descrita esta asociación por Flajani (1802) y Parry (1825), fue popularizada como enfermedad de Graves (1835) en las publicaciones anglosajonas, o como enfermedad de Basedow (1846) en las revistas de mayor influencia germánica; Mayo (1907) se refiere a esta alteración como hipertiroidismo con afectación ocular<sup>2</sup>. Hiperfunción tiroidea e hipertiroidismo son utilizados indistintamente en la bibliografía, sin diferenciar su etiología multifactorial.

La enfermedad tiroidea autoinmune es la alteración autoinmune órgano-específica de mayor prevalencia en patología humana. Su presentación clínica puede variar desde la enfermedad tiroidea hiperfuncional (enfermedad de Graves) a la enfermedad tiroidea autoinmune hipofuncional (tiroiditis de Hashimoto), según dominen respectivamente los anticuerpos del receptor tiroideo de tiroxina (TSH-R) estimulantes (TSH-Rs, también denominados inmunoglobulinas estimulantes del tiroides-TSI) o bloqueantes de su acción (TSH-Rb)<sup>3,4</sup>.

El hipertiroidismo fetal/neonatal está generalmente producido por el paso, a través de la placenta durante la gestación, de los anticuerpos TSH-Rs, en hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune. Si el predominio es de anticuerpos TSH-Rb resultará en hipofunción tiroidea transitoria.

Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO, anteriormente denominados antimicrosomales hasta la identificación de su antígeno), los anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg), y los anti sodio/yodo symporter (NIS) no son considerados patogénicos en la enfermedad tiroidea neonatal<sup>5</sup>.

## ENFERMEDAD DE GRAVES Y EMBARAZO

La hiperfunción tiroidea por enfermedad de Graves presenta una incidencia de 0,5-2,0 casos por cada 1.000 gestaciones y en la práctica se presenta solamente en 1 de cada 70 madres gestantes con enfermedad tiroidea autoinmune hiperfuncional<sup>6</sup>.

Las complicaciones materno-fetales son relevantes si la hiperfunción tiroidea no está controlada<sup>7</sup>. La normalización de la función tiroidea materna es necesaria, la morbilidad en caso contrario incluye riesgo de toxemia, prematuridad,

anemia, infecciones, abrupcio placenta, y puede presentarse crisis tirotóxica en la madre hipertiroides con el desencadenante del parto. El hipertiroidismo mantenido puede producir riesgo hemodinámico grave y asociarse a daño cerebral con disminución del crecimiento del feto.

Las principales características de la enfermedad de Graves durante la gestación, siguiendo la reciente revisión de Orgiazzi<sup>8</sup> son las siguientes:

1. El diagnóstico de hipertiroidismo puede ser desapercibido ya que los signos y síntomas no muy intensos son compatibles con las alteraciones producidas por un embarazo normal.

2. El hipertiroidismo autoinmune por enfermedad de Graves, como otras enfermedades autoinmunes, mejora espontáneamente en la mayoría de las madres durante la gestación, por lo que el tratamiento antitiroideo previo puede reducirse significativamente e incluso ser innecesario para mantener normofunción tiroidea. Sin embargo, 10% aproximadamente de las pacientes no mejoran e incluso pueden requerir dosis mayores de antitiroideos que antes del embarazo.

3. Atraviesan la placenta los fármacos antitiroideos, los anticuerpos TSH-R y las hormonas tiroideas maternas<sup>7,9</sup>.

4. La producción de TSH-R puede persistir durante varios años después de tratamiento de la enfermedad de Graves con radio-yodo o con tiroidectomía, y aparecer enfermedad tiroidea autoinmune en el feto o en el recién nacido incluso en madres eutiroideas o en tratamiento con L-tiroxina a dosis substitutivas.

5. La mujer con enfermedad de Graves en remisión después de tratamiento con fármacos antitiroideos no precisa medición sistemática de TSH-R durante la gestación, ya que el riesgo de hipertiroidismo feto-neonatal es mínimo. Lo que sí es importante es evaluar periódicamente la función tiroidea materna para detectar una posible recidiva. En este caso, sí es recomendable la medición de TSH-R.

6. En la mujer con enfermedad de Graves tratada previamente con yodo radioactivo o tiroidectomía, independientemente de la función tiroidea que presente al iniciar el embarazo (eutiroidismo con o sin tratamiento hormonal substitutivo con L-tiroxina) es recomendable determinar TSH-R al comienzo de la gestación. Si el nivel es elevado, monitorizar al feto para detección de posibles taquicardias (> 170 l.p.m.), oligoamnios, escaso crecimiento fetal. El hipertiroidismo fetal puede requerir tratamiento independientemente de la situación materna.

7. En la madre embarazada con enfermedad de Graves en tratamiento con antitiroideos: Determinar TSH-R en el último trimestre de la gestación. Con valores elevados (TSH-Rs > 300%, TSH-Rb > 40 U/L) evaluación fetal por posible hipertiroidismo.

8. Determinar TSH-R desde el comienzo de la gestación si existen antecedentes de hipertiroidismo fetal/neonatal en gestaciones previas<sup>10</sup>.

El tratamiento con antitiroideos en la madre gestante debe ajustarse cuidadosamente, con dosis terapéuticas suficientes para mantener la T4 libre plasmática en el rango normal-alto, evitando en todo momento hipotiroidismo fetal<sup>11,12</sup>. Es recomendable utilizar dosis de propiltiuracilo inferiores a 150 mg/día (50 mg/8 h) y en el caso de no poder disponer de este fármaco, metimazole siempre a dosis menores de 20 mg/día<sup>12-16</sup>. El tratamiento produce riesgo de bocio en el feto y en el recién nacido, con hipotiroidismo yatrógeno<sup>17,18</sup>.

El fármaco de elección para tratamiento del hipertiroidismo durante el embarazo es el propiltiuracilo, 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, retraso psicomotor<sup>19,20</sup>.

La lactancia está permitida a las madres en tratamiento con propiltiuracilo, ya que la excreción láctea es únicamente del 0,077% de la dosis. Está contraindicada si el tratamiento utilizado es metimazole<sup>6,21</sup>. Nunca debe administrarse yodo radioactivo a la madre gestante con hiperfunción tiroidea ya que produciría destrucción del tiroides fetal e hipotiroidismo fetal y materno.

## CLÍNICA DEL HIPERTIROIDISMO FETAL Y NEONATAL

El hipertiroidismo fetal puede asociarse a retraso intrauterino del crecimiento, hidrops fetalis y muerte intrauterina<sup>21,22</sup>. Puede detectarse por taquicardia y arritmias<sup>23</sup>. La prematuridad e hipotrofia son frecuentes<sup>24</sup>.

El recién nacido suele presentar hiperreflexia e irritabilidad, diarrea, escasa ganancia ponderal, vómitos, ictericia, vasodilatación cutánea, taquicardia, hipertensión, insuficiencia cardíaca, hepato-esplenomegalia, aumento de tamaño de la glándula tiroides (bocio difuso) y exoftalmos<sup>21,22-25</sup>. El comienzo clínico suele ser después de las 48 horas de vida o a los 8-9 días del nacimiento, al desaparecer el efecto de los fármacos antitiroideos si el hipertiroidismo ha sido tratado durante la gestación y por aumentar la actividad de 5' monodesyodinasas elevándose la producción de T3 a partir de T4 plasmática, con conversión periférica hepática aumentada en la vida postnatal<sup>26-28</sup>.

La vida media de los TSH-Rs maternos en el neonato es de aproximadamente 12 días. 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<sup>21</sup>.

## DIAGNÓSTICO ANALÍTICO DE HIPERFUNCIÓN TIROIDEA

Los niveles plasmáticos de tiroxina (T4 total y T4 libre) están elevados, y las cifras de tirotrófina (TSH) plasmática inhibidas. Ante una situación de urgencia, será suficiente determinar T4 libre, parámetro que no se modifica por proteínas transportadoras y presenta mayor fiabilidad. El resultado puede estar disponible por métodos enzimométricos en aproximadamente 60 minutos<sup>25</sup>.

## TRATAMIENTO DEL HIPERTIROIDISMO NEONATAL

El hipertiroidismo grave neonatal puede ser incompatible con la vida en 16% de los casos<sup>23</sup>, pudiendo requerir tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos<sup>25,29</sup>.

El tratamiento es complejo y está detallado según el mecanismo de acción de los diversos fármacos en la Tabla I. El yodo y los compuestos yodados son el tratamiento de elección para disminuir rápidamente la liberación de las hormonas tiroideas por bloqueo tiroideo (efecto Wolf-Chaikoff), recomendándose su administración al menos 60 minutos después de comenzar los fármacos antitiroideos (metimazole o propiltiuracilo) para evitar el exceso de síntesis de hormonas tiroideas inducido inicialmente por el yodo. La dosis de propiltiuracilo en el neonato es de 5-10 mg/kg/día oral, administrado cada 8 horas. El carbimazole, o su metabolito activo metimazole, se utiliza a dosis de 0,5-1,0 mg/kg/día, oral (inicialmente cada 8 h, en mantenimiento cada 12-24 horas). 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 24-36 horas del tratamiento combinado de fármacos antitiroideos y yodo, se observa la respuesta metabólica. En caso contrario, aumentar las dosis anteriores en un 50%<sup>21,25,29</sup>.

TABLA I. Tratamiento del hipertiroidismo neonatal<sup>14,15,21,25,28</sup>

Medidas generales.
Antitérmicos (paracetamol), reposición hidroelectrolítica, glucosa.
Bloquear la liberación de hormonas tiroideas.
Yodo, contrastes yodados (ácido yopanoico, ipodato sódico).
Inhibir la síntesis de hormonas tiroideas.
Antitiroideos de síntesis: carbimazole, metimazole, propiltiuracilo.
Inhibir la conversión periférica de T4 a T3.
Glucocorticoides, propranolol, propiltiuracilo, ácido yopanoico, ipodato sódico.
Inhibir los efectos adrenérgicos de las hormonas tiroideas.
Beta-bloqueantes: propranolol, bloqueantes selectivos beta-1.
Reducir los niveles circulantes de hormonas tiroideas (casos graves).
Plasmaféresis, diálisis, hemoperfusión.

TABLA II. Distintas mutaciones (esporádicas o familiares) descritas en el gen del receptor de TSH, causantes de hipertiroidismo neonatal.

Mutación	Recurrencia hipertiroidismo	Autor
Phe631Leu	¶	Kopp et al, 199530
Met453Thr	No	De Roux et al, 199631
Val597Leu	No	Esapa et al, 199632
Ser505Asp	—	Schwab et al, 199633
Ala623Val (familiar)	¶	Schwab et al, 199633
Thr632Ile	¶	Kopp et al, 199734
Ser281Ile	¶	Kopp et al., 199735
Leu629Phe (familiar)	¶	Führer et al, 199836
Ser281Asn; Arg528His no funcional	¶	Güters et al, 199837
Ile568Thr	¶	Tonacchera et al, 200038

## HIPERTIROIDISMO FETAL Y NEONATAL NO AUTOINMUNE

### Mutaciones en el gen del receptor de TSH

En contraste con el hipertiroidismo autoinmune, que es por definición transitorio y autolimitado, existe, de forma infrecuente, hipertiroidismo neonatal persistente sin alteración autoinmune. Estos raros casos se deben a mutaciones en el gen del receptor de TSH, entre las que se distinguen dos variantes: hipertiroidismo hereditario no autoinmune familiar y esporádico.

En 1995 se describió por primera vez como causa de hipertiroidismo congénito esporádico no autoinmune una mutación del gen del receptor de TSH<sup>30</sup>. Posteriormente han sido descritas otras mutaciones (Tabla II), siendo la prevalencia real no bien conocida actualmente.

Las características principales del hipertiroidismo no autoinmune son<sup>36</sup>:

1. Prevalencia familiar de autonomía tiroidea con presencia de bocio difuso o multinodular.
2. Hipertiroidismo neonatal severo y persistente o hipertiroidismo recurrente en la infancia.
3. Ausencia de oftalmopatía tiroidea.
4. Ausencia de anticuerpos TSH-R ni antiperoxidasa tiroidea.
5. Recurrencia del hipertiroidismo tras tiroidectomía subtotal.

La edad de aparición descrita de la tirotoxicosis en estos pacientes varía desde aparición neonatal hasta la segunda década de la vida<sup>33,38</sup>. Es posible que la razón por la que algunos pacientes manifiestan hipertiroidismo más tarde sea el diferente grado de activación de la mutación<sup>39</sup>.

Clínicamente la característica principal de estos pacientes es la presencia de hipertiroidismo clínico severo (sin oftalmopatía), que no remite espontáneamente. En algunos pacientes se ha descrito edad ósea avanzada, microcefalia, craneosinostosis, alteraciones del habla y alteración del desarrollo mental<sup>39</sup>.

El diagnóstico se realiza clínicamente y confirmando en analítica complementaria niveles elevados de T3 y T4 libres, con valores disminuidos de TSH y ausencia de anticuerpos antitiroideos (TSH-R, antiperoxidasa). El diagnóstico definitivo se confirma mediante técnicas de biología molecular<sup>36</sup>.

Hasta ahora la mayoría de las mutaciones descritas se han localizado en los exones 9 y 10 (codificando este último exón la porción transmembrana del receptor) por lo que mediante la técnica de la polimerasa en cadena (PCR) son estas regiones las que se amplifican y secuencian. Una vez detectada una mutación, es imprescindible su caracterización funcional, como enfatiza el elegante trabajo de Güters et al<sup>37</sup>, donde describe un paciente con mutación en el exón 10 (Arg528His) que sin embargo no presentaba actividad funcional. Al extender el análisis al resto de los exones, encontraron una segunda mutación (Ser281Asn), primera mutación descrita en la zona extracelular del receptor, esta sí funcional y causante del hipertiroidismo. Recientemente, también en la zona extracelular, Tonacchera et al<sup>38</sup> han descrito una nueva mutación (Ile568Thr) causante de hipertiroidismo no autoinmune.

El curso clínico habitual demuestra que el tratamiento debe ser diferente del establecido en otras etiologías de enfermedad hipertiroidica en la infancia dado que a pesar del tratamiento médico, no existe remisión de la enfermedad, que recidiva rápidamente al interrumpir la medicación<sup>40</sup>.

### Hipertiroidismo neonatal y síndrome de McCune-Albright

El hipertiroidismo es una conocida asociación del síndrome de McCune-Albright. Ha sido descrito en forma neonatal en un único caso<sup>41</sup> que cursó de forma letal a los cuatro meses de edad, posiblemente por la gravedad de las alteraciones múltiples originadas por la alteración génica de la proteína G<sup>42</sup>.

En los casos de hipertiroidismo fetal/neonatal no autoinmune, se recomienda comenzar el tratamiento utilizando fármacos antitiroideos lo antes posible, aumentan-

do la dosis hasta que se produzca remisión de la enfermedad, pero siempre evitando la inducción de hipotiridismo durante la gestación, comenzando tratamiento sustitutivo con L-tiroxina al lograr eutiroidismo<sup>15,39</sup>. Posteriormente puede ser necesario realizar tiroidectomía total, ya que incluso tras la realización de una tiroidectomía subtotal, se puede producir la reaparición de los síntomas<sup>21,36-39</sup>.

El diagnóstico molecular permite un diagnóstico etiológico, abriendo la oportunidad de optimizar el tratamiento en este grupo de pacientes. Dado que la estrategia terapéutica difiere del tratamiento establecido se recomienda confirmar lo antes posible el diagnóstico clínico de hipertiroidismo neonatal persistente mediante estas técnicas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hall R. Pregnancy and autoimmune endocrine disease. *Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 137-155.
- Medvei VC. The thyroid. En: *The History of Clinical Endocrinology*. Parthenon Publishing Group, editor. Nueva York, 1993; 134-147.
- Graves FN, Davies TF. New insights into the thyroid-stimulating hormone receptor. The major antigen of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 267-286.
- Wiersinga WM, Prummel MF. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. Current understanding. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 501-503.
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-1248.
- Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 127-149.
- Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: A decade of change. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 265-278.
- Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 339-355.
- Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal. Comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-infantil. En: Ponbo Arias M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2001; 7. En prensa.
- Brix TH, Kyvik KO, Christensen K et al. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: A population-based study of two danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 930-934.
- Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975-3987.
- Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3233-3238.
- Glinooer D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8: 859-864.
- Díez JJ, Gómez-Pan A, Iglesias P. Crisis tirotóxica. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 294-301.
- Rodríguez-Arno J y Gómez-Pan A. Fármacos y función tiroidea. En: Diéguez C, Pavía C, Yturriaga R, editores. *Tiroides. Actualizaciones en Endocrinología*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1999; 95-104.
- Rodríguez-Arno J y Gómez-Pan A. Evaluación del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. En: Tresguerras JAF y cols, editores. *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. Madrid: Síntesis, 2000; 1191-1198.
- Mayayo Dehesa E, Ferrández Longás A, Labarta Aizpún JI. Screening neonatal de hipotiroidismo. Recién nacido de madre hipertiroidea. En: Ferrández Longás A, Ponbo Arias M, Rodríguez Hierro F, Yturriaga Matanzan R, editores. *Algoritmos Diagnóstico-Terapéuticos en Endocrinología Pediátrica*. Madrid: Sanfar, 1997; 11-20.
- Martínez Sopena MJ. Hipertiroidismo en la infancia. En: *Patología Tiroidea*. Coord.: JM Fernández García. Barcelona: SEEP, J&C, 1998; 95-107.
- Ramírez A, Espinosa de los Monteros A, Parra A et al. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula in two infants born to hyperthyroid women receiving methimazole during pregnancy. *Am J Med Genet* 1992; 44: 200-202.
- Clementi M, Di Gianantonio E, Pelo E et al. Methimazole embryopathy: Delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 1999; 83: 43-46.
- Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 727-733.
- Grüters A. Treatment of Graves' disease in children and adolescents. *Horm Res* 1998; 49: 255-258.
- Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1998; 8: 1171-1177.
- Romero Narbona F, López Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero MJ, Martínez Valverde A. Hipertiroidismo neonatal. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 185-188.
- Rodríguez Arno MD. Crisis tirotóxica. En: López Siguero JP, Martínez-Aedo Ollero MJ, editores. *Urgencias y Emergencias en Endocrinología Pediátrica*. Universidad Internacional de Andalucía, 2000; 109-125.
- Rodríguez Arno MD, Moreno Andrés M, Rodríguez Sánchez A y Grupo Colaborador de la S.E.E.P. Enfermedad Tiroidea Autoinmune. *An Esp Pediatr* 1995; 67 (Supl.): 18-28.
- Rodríguez Arno MD, Rodríguez Arno J. Fisiología de la función tiroidea: Aspectos pediátricos. En: Fernández García JM, editor. *Patología Tiroidea*. Barcelona: S.E.E.P., J&C, 1998; 3-18.
- Rodríguez Arno MD, Rodríguez Sánchez A, Moreno Andrés M. Hipotiroidismo congénito. En: Tresguerras JAF et al, editores. *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*. Madrid: Síntesis, 2000; 1199-1220.
- Ros Pérez P. El tiroideo en la U.C.I. En: *Tiroides. Actualizaciones en Endocrinología*. Diéguez C, Pavía C, Yturriaga R, editores. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1999; 331-346.
- Kopp P, Van Sande J, Parma J et al. Congenital hyperthyroidism caused by a mutation in the thyrotropin receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 332: 150-154.
- De Roux N, Polak M, Couet J et al. A neomutation of the thyroid-stimulating hormone receptor in a severe neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2023-2026.
- Esapa C, Betts P, Kendall-Taylor P, Harris PE. A novel TSH receptor mutation in an infant with thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 1996; 19 (Supl. 6): 71.
- Schwab KO, Sohlemann P, Gerlich M et al. Mutations of the TSH receptor as cause of congenital hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104 (Supl. 4): 124-128.
- Kopp P, Jameson JL, Roe TF. Congenital nonautoimmune hyperthyroidism in a monozygotic twin caused by a sporadic germline mutation in the thyrotropin receptor gene. *Thyroid* 1997; 7: 765-770.
- Kopp P, Muirhead S, Jourdain N et al. Congenital hyperthyroidism caused by a solitary toxic adenoma harboring a novel so-

- matic mutation (serine-281-isoleucine) in the extracellular domain of the thyrotropin receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 1634-1639.
36. Führer D, Mix M, Willgerodt H et al. Autosomal dominant non-autoimmune hyperthyroidism. Clinical features, diagnosis, therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; (Supl. 4) 106: 10-15.
37. Grüters A, Schöneberg T, Biebermann H et al. Severe congenital hyperthyroidism caused by a germ-line neo mutation in the extracellular portion of the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1431-1436.
38. Tonacchera M, Agretti P, Rossellini V et al. Sporadic nonautoimmune congenital hyperthyroidism due to a strong activating mutation of the thyrotropin receptor gene. *Thyroid* 2000; 10: 859-863.
39. Krude H, Biebermann H, Krohn HP et al. Congenital hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1997; 105 (Supl. 4): 6-11.
40. Leclere J, Bene MC, Aubert V et al. Clinical consequences of activating mutations of the TSH receptor, the concept of thyroid hyperplasia. *Horm Res* 1997; 47: 158-162.
41. Yoshimoto M, Nakayama M, Baba T et al. A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing syndrome and hyperthyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 984-987.
42. Spiegel AM. The molecular basis of disorders caused by defects in G protein. *Horm Res* 1997; 47: 89-96.