



Hipertiroidismo neonatal

F. Romero Narbona, J.P. López Sigüero, M.J. Martínez-Aedo Ollero y A. Martínez Valverde

Hospital Materno-Infantil. Málaga.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 185-188)

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo neonatal (HN) es una situación clínica infrecuente, que ocurre en recién nacidos (RN) de madres con patología tiroidea autoinmune, casi siempre enfermedad de Graves-Basedow, por el paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI). También se le denomina enfermedad de Graves neonatal (EGN)¹.

Puede empezar a manifestarse en el tercer trimestre del embarazo como taquicardia fetal^{2,3}. En el RN, la tirotoxicosis, además de prematuridad y bajo peso, produce irritabilidad, hipersensibilidad, temblor, piel caliente y sudorosa, taquicardia, hipertensión, escasa ganancia ponderal, vómitos, diarrea, tiromegalia y exoftalmos. Pueden encontrarse hepatosplenomegalia³, ictericia, hipoprotrombinemia, trombocitopenia, linfadenopatía y en casos muy severos insuficiencia cardíaca⁴. La mortalidad puede ser aproximadamente de hasta un 16%¹. Con frecuencia quedan secuelas: craneostenosis⁵ y deterioro intelectual. El diagnóstico se confirma al demostrar aumento de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas con disminución o ausencia de TSH. Se resuelve espontáneamente al degradarse las TSI maternas en el hijo. El curso clínico habitual dura 3-12 semanas¹.

Recientemente se han descrito en la literatura un reducido número de casos de HN con etiología distinta a la EGN, que consiste en neomutación del receptor de TSH^{6,7}.

Presentamos un caso de EGN en 2 gemelos univitelinos.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trata de 2 neonatos, varones, pretérminos (35 semanas), gemelos univitelinos, fruto de la primera gestación de una madre de 23 años, diagnosticada de enfermedad de Graves durante el embarazo, con taquicardia fetal en el tercer trimestre, niveles de TSI elevados (> 70%), anticuerpos antiperoxidasa negativos y en trata-

miento antitiroideo desde la semana 29 de gestación, inicialmente con propiltiouracilo, 600 mg/día, y propranolol, 100 mg/día. Tras volver al eutiroidismo a la semana 31 continuó tratamiento de mantenimiento hasta el final del embarazo únicamente con propiltiouracilo, 200 mg/día, con buen control tiroideo.

El primer gemelo tuvo al nacer Apgar de 9 al minuto y 10 a los 5 minutos, peso de 1.910 g (> P10), longitud de 43 cm (> P10) y perímetro craneal de 32 cm (P50). En el primer día de vida presentó distrés respiratorio leve, secundario a líquido retenido, que desapareció en pocas horas. La frecuencia cardíaca era de 135 latidos/minuto y la TA de 57/33 mmHg. También inició ictericia precoz con cifras de bilirrubina que aumentaron en los días siguientes llegando a un máximo de 11,8 mg/dl de indirecta y 2,78 mg/dl de directa, precisando fototerapia hasta el quinto día de vida. Al sexto día mostraba signos de tirotoxicosis: disminución de peso con aspecto desnutrido, hipersensibilidad, tiromegalia moderada, facies triangular con protuberancia frontal, ojos muy abiertos con apariencia de exoftalmos (fig. 1) y taquicardia de 200 latidos/minuto. La determinación de hormonas tiroideas séricas confirmó que se trataba de un HN, con T4 libre (T4L), 83 pmol/l, determinada por radioinmunoanálisis (RIA) (rango normal, 11-25 pmol/l -para convertir a ng/dl multiplicar por 0,0777-); T3 Libre (T3L), 20,4 pmol/l por RIA (rango normal, 5-12 pmol/l- para convertir a ng/dl multiplicar por 0,0651-), y una TSH determinada por análisis inmunoradiométrico (IRMA) indetectable (rango normal, 0,2-6 µU/ml) (fig. 2). Las TSI determinadas por radioreceptor ensayo (RRA) eran del 72% (rango normal, < 15%), y en la ecografía de tiroides se observó dicha glándula con aumento de tamaño, vascularización y flujos.

El segundo gemelo nació con un Apgar de 6 al minuto y 10 a los 5 minutos. Tenía aspecto desnutrido, con peso de 1.590 g (< P10), longitud de 42 cm (P10) y perímetro craneal de 31 cm (> P10). La frecuencia cardíaca era de 133 latidos/minuto y la TA de 53/31 mmHg.

Correspondencia: Dra. F. Romero Narbona. Herrezuelos, 4, 3.º B. 29200 Antequera. Málaga.

Recibido en diciembre de 1998.

Aceptado para su publicación en octubre de 1999.

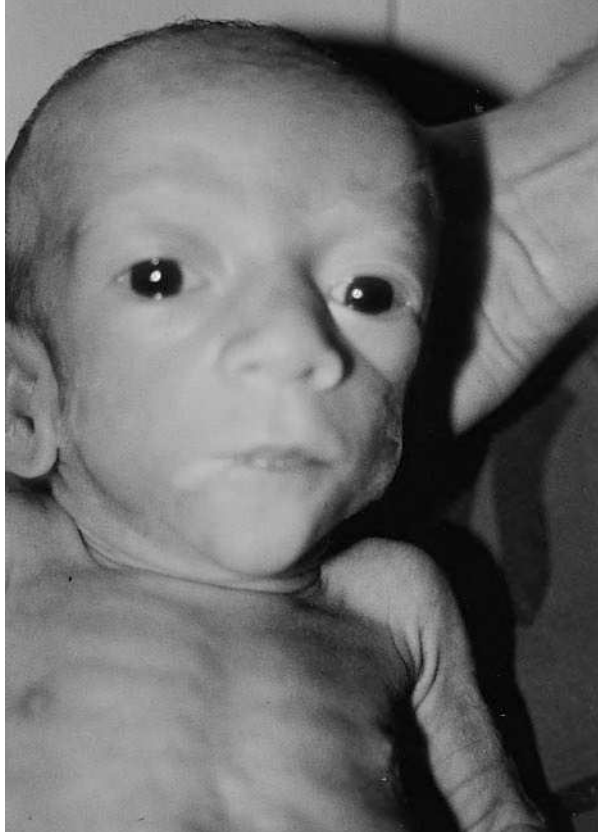


Figura 1. Fenotipo del primer gemelar: aspecto desnutrido, facies triangular con protuberancia frontal y ojos muy abiertos con apariencia de exoftalmos.

Pocas horas después de nacer presentó petequias secundarias a un cuadro de coagulopatía que se resolvió en 72 horas tras administración de varias dosis de vitamina K y plasma, así como ictericia precoz con ascenso rápido de la bilirrubina indirecta a 17,18 mg/dl y una bilirrubina directa de 1,75 mg/dl, precisando exanguinotransfusión con 20 horas de vida. Posteriormente continuó con hepatomegalia moderada e hiperbilirrubinemia directa que alcanzó un máximo de 7,5 mg/dl con 4 días de vida, tratada con ácido ursodeoxicólico. La ecografía hepatobiliar no mostró alteraciones. Al quinto día de vida empeoró su estado general, presentando un cuadro recortado de preshock con taquicardia de 160 latidos/minuto. En los días siguientes continuó taquicárdico, perdiendo peso y con un bocio moderado. La determinación de hormonas tiroideas al sexto día de vida mostró valores séricos superponibles a los del hermano: T4L, 92,6 pmol/l; T3L, 17 pmol/l, y TSH indetectable. Las TSI eran del 73% y la ecografía tiroidea similar a la del otro gemelar.

Al noveno día de vida, cuando se conoció el caso en la sección de endocrinología infantil, se inició el mismo tratamiento en los 2 recién nacidos: yodo en forma de solución de lugol, una gota/kg/día; propranolol, 1 mg/kg/día, y carbimazol, 0,5 mg/kg/día. Rápidamente

mejoraron clínica y analíticamente. Con 15 días de vida la TSH permanecía suprimida y tenían valores de T3L y T4L ya en el límite bajo de la normalidad, motivo por el que les fue suspendido totalmente el tratamiento, temiendo un hipotiroidismo iatrogénico. Sin embargo, dos gemelos volvieron a presentar a la semana siguiente agitación, disminución del número de horas de sueño, sudoración, piel caliente y taquicardia. La analítica tiroidea realizada a los 23 días de vida confirmó la recaída, con valores de TSH indetectables y T4L y T3L superiores al máximo estándar para el laboratorio en ambos niños. Las TSI eran del 64% en el primer gemelo y del 66% en el segundo. Se reinició tratamiento con propranolol y carbimazol a dosis iguales, que luego se fueron disminuyendo paulatinamente a medida que mejoraron clínica y analíticamente, hasta suspenderlos por completo, el propranolol a los 42 días de vida y el carbimazol al final del tercer mes, cuando se normalizaron las TSI. No se incluyó yodo al reiniciar el tratamiento para evitar el efecto Wolf Chaikoff y el hipotiroidismo consiguiente. Al final del segundo mes de vida, habían presentado un descenso en las cifras de T3L y T4L más acusado en el segundo gemelo, llegando a límites de hipotiroidismo, que se compensó mediante el tratamiento con levotiroxina, a 25 µg/día en los 2 niños, que hubo que mantener (con una pequeña interrupción por eutiroidismo, al cuarto mes de vida, seguida de un nuevo descenso de las hormonas tiroideas séricas), hasta el sexto mes, en que la TSH y las hormonas tiroideas ya se habían normalizado, continuando posteriormente eutiroides y sin tratamiento (fig. 2).

A lo largo de la evolución se han realizado a ambos hermanos ecografías y radiografías craneales, descartándose craneostenosis.

El primer gemelo presenta con 8 meses peso en el percentil 10 para su edad, longitud en el percentil 20, perímetro craneal en el percentil 75 y maduración neurológica adecuada a su edad.

El segundo gemelo, aunque gana peso y longitud, aún se encuentra por debajo del percentil 3 para su edad; tiene un perímetro craneal en el percentil 75 y presenta una leve paraparesia espástica por leucomalacia periventricular secundaria a prematuridad.

DISCUSIÓN

La EGN es una entidad predecible⁸⁻¹⁰ y susceptible de tratamiento, incluso durante el embarazo, pudiendo evitarse consecuencias graves.

La determinación de las concentraciones séricas de TSI es muy útil para el diagnóstico y el seguimiento^{8,9}. Dichos valores deben ser sumamente altos en la madre (superiores a 5 veces los valores de control) para producir enfermedad bioquímica en el neonato. Por eso sólo una de cada 70 gestantes con enfermedad de Graves suele tener un recién nacido afectado¹.

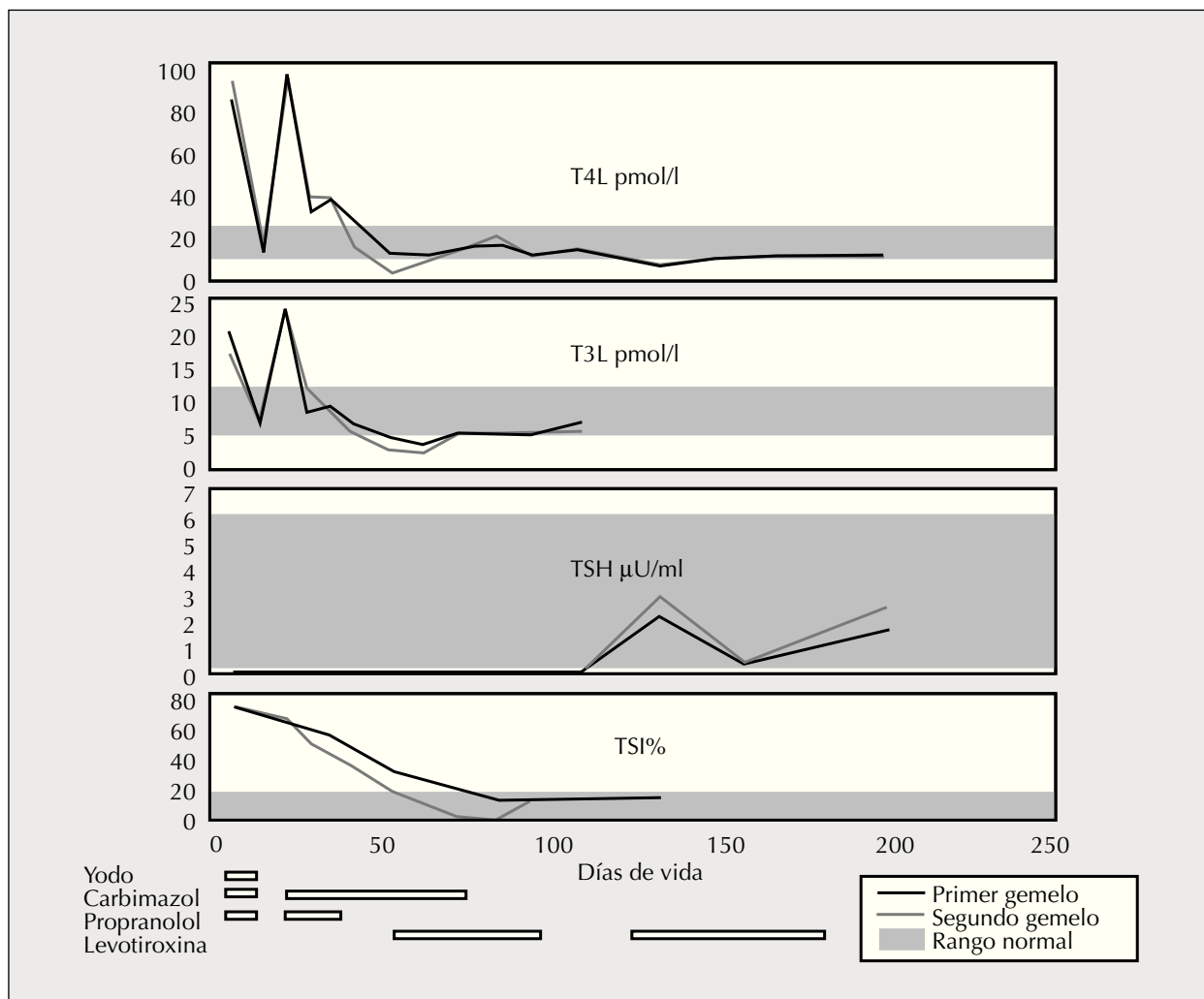


Figura 2. Evolución analítica y tratamiento.

Ante toda futura madre que presente o haya presentado enfermedad tiroidea autoinmune, se debe vigilar la frecuencia cardíaca fetal^{2,3} y determinar los niveles de TSI. Si existe taquicardia fetal y cifras elevadas de TSI, ha de iniciarse tratamiento antitiroideo durante el embarazo con propiltiouracilo¹.

En el neonato, los signos clínicos de tirotoxicosis pueden manifestarse en las primeras horas de vida^{2,3}, o retrasarse unos 2-10 días, cuando está bajo el efecto de los fármacos antitiroideos que toma la madre y que atraviesan la placenta. Ocasionalmente el recién nacido adquiere de la madre anticuerpos bloqueadores que contrarrestan el efecto de las TSI, y que pueden hacer que el comienzo de los síntomas se retrase 4-6 o incluso 12 semanas; a esta situación se la conoce como Graves neonatal tardío¹. De ahí la importancia del seguimiento de todo recién nacido con riesgo de HN por elevación de las TSI en la madre, aunque se halle asintomático, para tratarlo cuanto antes en caso de que se presente el cuadro y evitar secuelas.

El tratamiento se basa en el uso de fármacos antitiroideos inicialmente, y levotiroxina posteriormente, y ha de acompañarse de una estrecha vigilancia de la función tiroidea, que ayudará a realizar las modificaciones oportunas de ambos tipos de fármacos a lo largo del mismo, para conseguir un equilibrio que evite tanto el hiper como el hipotiroidismo². En nuestros casos se ha utilizado inicialmente solución de lugol (una gota/8 h), propranolol (1-2 mg/kg/día) y carbimazol (0,5-1mg/kg/día). También pueden utilizarse como antitiroideos en lugar del carbimazol metimazol (0,5-1 mg/kg/día) o el propiltiouracilo (5-10 mg/kg/día)¹. Otra opción como antitiroideos son el yodo, en forma de derivados aniónicos (ácido iopanoico, ipodato sódico o ipodato cálcico) (400-500 mg/3 días vía oral), que inhiben la conversión de T4 en T3 y la secreción tiroidea, con efecto más rápido y menor riesgo de hipotiroidismo, pero con los que se tiene menor experiencia: en los casos publicados han dado buenos resultados y no se han demostrado efectos tóxicos¹¹⁻¹⁴. A veces hay que asociar sedantes, digital⁴ y prednisona.

Los antitiroideos deben mantenerse aunque se disminuya la dosis, hasta la normalización de los niveles de TSI, para evitar las recaídas, como ha ocurrido en nuestros 2 casos por suspender precozmente el tratamiento aún con valores altos de TSI, aunque haya que acompañarlos de levotiroxina exógena para evitar un hipotiroidismo.

Hemos observado que la respuesta al tratamiento inicial con yodo en forma de solución de lugol, unido al propranolol y al carbimazol ha sido mucho más rápida e intensa que tras la recaída, en que sólo se utilizó propranolol y carbimazol, lo que hace pensar que el yodo desempeña un papel fundamental en la terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Thibault H, Breton D, Brauner R. Hyperthyroïdie néonatale transitoire par transfert transplacentaire d'anticorps antirécepteurs de la thyroïdostimuline hypophysaire. Arch Fr Pédiatr 1993; 50: 581-583.
- Simonin G, Boneim M, Faverge B et al. Hyperthyroïdie néonatale. Arch Pédiatr 1994; 1: 526-527.
- Reparaz R, Pérez J, Gallego M et al. Hipertiroidismo neonatal. An Esp Pediatr 1993; 39: 351-353.
- Landier F, Foucaud P, Thomassin N et al. Maladie de Basedow néonatale avec craniosynostose prématurée et sténose de l'aqueduc de Sylvius. Arch Fr Pédiatr 1983; 40: 727-729.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mortimer RH, Tyack SA, Galligan JP et al. Graves' disease in pregnancy: TSH receptor binding inhibiting immunoglobulins and maternal and neonatal thyroid function. Clin Endocrinol 1990; 32: 141-152.
- Morreale G, Rodríguez F. Glándula tiroidea. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid: Edimsa, 1995; 455-477.
- Transue D, Chan J, Kaplan M. Management of neonatal Graves disease with iopanoic acid. J Pediatr 1992; 121: 472-474.
- Joshi R, Kulin HE. Treatment of neonatal Graves disease with sodium ipodate. A case report. Clin Pediatr 1993; 32: 181-184.
- Mariani R, Bertrand AM, Maillotte AM et al. Traitement de l'hyperthyroïdie néonatale par l'ipodate de calcium. Arch Pédiatr 1996; 3: 1102-1106.
- Brown RS, Cohen JH, Braverman LE. Successful treatment of massive acute thyroid hormone poisoning with iopanoic acid. J Pediatr 1998; 132: 903-905.