



Hipertiroidismo autoinmune en un paciente prematuro. Informe de caso

Autoimmune hyperthyroidism in extremely preterm. Case report

Ana Rosa Martínez-Gómez,¹ Ana Belén Suárez-Lascano,¹ Patricia Vivar-del Hoyo,² Ignacio del Castillo-Velilla,¹ Matteo Beraghi,³ María de las Mercedes Torrente-Fernández,¹ Enrique Palomo-Atance,⁴ Miguel Ángel García-Cabezas⁵

Resumen

ANTECEDENTES: El hipertiroidismo neonatal se origina por el paso transplacentario de anticuerpos estimulantes de tiroides en hijos de madres con enfermedad de Graves.

CASO CLÍNICO: Recién nacido pretérmino, de 26 semanas de gestación, con antecedente materno de enfermedad de Graves. Al nacimiento se observó exoftalmos, aspecto vasodilatado, irritabilidad persistente, deposiciones líquidas y taquicardia de 240 latidos por minuto. Debido a la sospecha de hipertiroidismo neonatal se efectuó el análisis sanguíneo, con la determinación de anticuerpos estimulantes de tiroides positivos. El tratamiento se inició con metimazol y propranolol, con buena reacción. Evolucionó satisfactoriamente, con resultados negativos de anticuerpos estimulantes de tiroides y descenso progresivo de hormonas tiroideas. A los 73 días de vida se llevó a cabo la prueba de estímulo con hormona liberadora de tirotrópina con diagnóstico de hipotiroidismo central, por lo que se inició el tratamiento con levotiroxina. El paciente mostró mejoría progresiva de la función tiroidea, por lo que se decidió disminuir la dosis del fármaco.

CONCLUSIONES: Es importante la vigilancia periódica de la función tiroidea y anticuerpos TSI en embarazadas con antecedente de enfermedad de Graves. Los efectos de la tirotoxicosis en el feto y el recién nacido se han relacionado con prematuridad, bajo peso, insuficiencia cardíaca y muerte. Los neonatos con sospecha de hipertiroidismo requieren la confirmación del diagnóstico y tratamiento temprano, mediante la combinación de fármacos antitiroideos y betabloqueadores adrenérgicos. Los cuadros de hipertiroidismo inicial pueden evolucionar a hipotiroidismo central.

PALABRAS CLAVE: Hipertiroidismo autoinmunitario; enfermedad de Graves; recién nacido pretérmino; anticuerpos estimulantes de tiroides; hormona liberadora de tirotrópina; levotiroxina; tirotoxicosis; insuficiencia cardíaca; betabloqueadores adrenérgicos

Abstract

BACKGROUND: Neonatal hyperthyroidism occurs as a result of the transplacental transfer of thyroid stimulating antibodies (TSI) in children whose mothers suffer Graves' disease.

CLINICAL CASE: Preterm newborn of 26 gestational age with maternal background of Graves' disease. At birth, he presented bilateral exophthalmos, vasodilated aspect, in addition to tachycardia up to 240 beats per minute, irritability and diarrhea. Given the clinical suspicion of neonatal hyperthyroidism, laboratory tests found TSI positive antibodies. He was treated with methimazole and propranolol achieving clinical remission. The TSI antibodies became negative and the thyroid hormones concentration progressively decreased. At day 73th after birth, a thyrotropin-releasing hormone (TRH) test revealed central hypothyroidism and we started treatment with levothyroxine. Later, the thyroid function got better allowing us to decrease levothyroxine dose.

CONCLUSIONS: It is important to insist on periodic monitoring of the thyroid function and TSI antibodies in pregnant women with Graves' disease. Fetal and neonatal thyrotoxicosis could lead to prematurity, low weight, heart failure and even death. If neonatal hyperthyroidism is confirmed, treatment should be started as soon as possible with a combination of antithyroid drugs and beta-adrenergic blockers. Some newborns can develop central hypothyroidism after the initial hyperthyroid state resolves.

KEYWORDS: Autoimmune hyperthyroidism; Graves' disease; Preterm newborn; Thyroid stimulating antibodies; Thyrotropin-releasing hormone; Levothyroxine; Thyrotoxicosis; Heart failure; Beta-adrenergic blockers.

¹ Médico interno residente, Pediatría y áreas específicas.

² Pediatra, área de Neonatología y cuidados intensivos.

³ Pediatra, servicio de Pediatría.

⁴ Pediatra, área de Endocrinología pediátrica.

⁵ Jefe del servicio de Pediatría.

Hospital General Universitario de Ciudad Real, España.

Recibido: 6 de diciembre de 2020

Aceptado: 10 de enero de 2022

Correspondencia

Ana Rosa Martínez Gómez
anmartinezgomez@sescam.jccm.es

Este artículo debe citarse como: Martínez-Gómez AR, Suárez-Lascano AB, Vivar-del Hoyo P, Del Castillo-Velilla I, Beraghi M, Torrente-Fernández MM, Palomo-Atance E, García-Cabezas MA. Hipertiroidismo autoinmune en un paciente prematuro. Informe de caso. Acta Pediatr Méx 2022; 43 (1): 28-33.



ANTECEDENTES

El hipertiroidismo neonatal es una enfermedad poco frecuente, que requiere su rápida identificación porque puede provocar múltiples efectos adversos en el recién nacido. La mayoría de los casos son transitorios y de causa autoinmunitaria, debido al paso transplacentario de anticuerpos estimulantes del receptor de hormona tiroidea (*TRab*), de la madre al feto en el contexto de enfermedad de Graves, lo que condiciona la activación no regulada de dicho receptor y sobreproducción de hormona tiroidea.¹

Se ha estimado que la prevalencia de la enfermedad de Graves en mujeres embarazadas es de aproximadamente 0.1-0.4%, si se consideran formas clínicas y subclínicas. El 1-5% de los recién nacidos de madres con esta enfermedad padece hipertiroidismo.² En niños mayores y adolescentes afecta frecuentemente al sexo femenino; sin embargo, en el período neonatal no se han descrito diferencias en cuanto al género.

La tirotoxicosis que subyace a estas situaciones aumenta el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, es causa de aborto y muerte fetal, incluso puede provocar: restricción del crecimiento intrauterino, alteraciones neuroconductuales, entre otras, y se ha relacionado con epilepsia y trastornos asociados con el autismo.^{3,4} A estas consideraciones se añade el potencial de los agentes tirostáticos de alterar la función tiroidea fetal, por lo que debe prestarse atención a las mujeres embarazadas y lactantes con hipertiroidismo.

El objetivo de este caso clínico es describir la fisiopatología y revisar los aspectos clínicos y terapéuticos a través de un caso de hipertiroidismo neonatal de inicio temprano, en un recién nacido prematuro extremo.

CASO CLÍNICO

Recién nacido pretérmino, varón, con desprendimiento prematuro de membranas a las 26

semanas y 6 días de gestación. El embarazo finalizó por cesárea urgente, ante la sospecha de pérdida del bienestar fetal, evidenciando líquido meconial y registro cardiotocográfico con taquicardia fetal mayor de 200 latidos por minuto.

Antecedentes maternos: embarazo logrado por fertilización in vitro mediante donación de óvulos controlada en otro centro hospitalario. Cuarto embarazo, con dos muertes fetales tardías previas y un hijo sano. Antecedentes de tiroidectomía hacía más de 10 años por enfermedad de Graves, en tratamiento con levotiroxina (150 microgramos al día durante el embarazo). Los padres no informaron acerca de otros antecedentes de interés ni consanguinidad.

Al nacimiento necesitó reanimación, con presión positiva intermitente debido a escaso esfuerzo respiratorio. Se reportó una puntuación de Apgar de 6-8 al minuto y 5 minutos de vida, respectivamente. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatales con taquicardia sinusal mantenida de 240 latidos por minuto, con asociación de un aspecto vasodilatado, irritabilidad continua y deposiciones líquidas. Desde los primeros minutos de vida tuvo estrés respiratorio moderado, empeoramiento progresivo clínico y gasométrico, requirió soporte respiratorio con ventilación no invasiva y, finalmente, precisó intubación orotraqueal y administración de surfactante.

En la exploración física se estimó el peso al nacimiento en 1300 gramos y aspecto de mayor madurez gestacional, además de un fenotipo peculiar con exoftalmos bilateral y aspecto vasodilatado. En la exploración cervical no se apreciaron nódulos tiroideos palpables ni bocio. La exploración física general no reportó hallazgos adicionales.

Debido a los antecedentes de la madre se decidió llevar a cabo el análisis sanguíneo con estudio de función tiroidea de la madre y su hijo. En el recién nacido se determinaron, además, marcadores analíticos para descartar algún agente

infeccioso. El electrocardiograma para descartar trastornos del ritmo evidenció taquicardia mantenida, y el ecocardiograma no demostró alteraciones estructurales destacables.

El estudio de la función tiroidea del neonato reportó: triyodotironina libre (FT₃) y tiroxina libre (FT₄) elevadas (11.93 pg/mL y 4.35 ng/dL, respectivamente), hormona estimulante de tiroides (TSH) disminuida (<0.1 mU/mL) y anticuerpos estimulantes de TSH (*thyroid-stimulating immunoglobulin* o TSI) elevados (26.54 mU/mL). En la madre se evidenciaron también TSH disminuida, FT₃ y FT₄ dentro de los parámetros normales, con anticuerpos TSI muy elevados (36.30 mU/mL). El antecedente materno de enfermedad de Graves, en conjunto con la determinación elevada de anticuerpos TSI persistentes por el parto, orientaron el diagnóstico, que se confirmó con los resultados compatibles con hipertiroidismo en el recién nacido. Se completó el estudio del neonato con ecografía tiroidea, que no mostró hallazgos concluyentes.

Ante la sospecha de hipertiroidismo autoinmunitario se inició el tratamiento farmacológico con metimazol (0.25 mcg/kg/día) y propranolol (0.5 mg/kg/día), divididos en tres dosis diarias. Después de 72 horas de vida se normalizó la frecuencia cardíaca y se suspendió el propranolol. En los estudios de control seriados se detectó descenso progresivo de las hormonas tiroideas y se obtuvieron resultados negativos de anticuerpos TSI, por lo que a los 36 días de vida se suspendió el tratamiento con metimazol.

Debido al descenso progresivo de FT₃ y FT₄ (cifras mínimas de 2.64 pg/mL y 0.67 ng/dL, respectivamente), con TSH persistentemente suprimida, se realizó la prueba de estímulo con hormona liberadora de tiotropina (TRH) a los 73 días de vida, sin demostrar respuesta por parte de la TSH, lo que sugirió resultados compatibles con hipotiroidismo de origen central (**Cuadro 1**). De esta forma se inició el tratamiento con

Cuadro 1. Prueba de estímulo con TRH

Periodo	TSH (mU/mL)	Ratio TSH/basal	FT ₃ (pg/mL)	FT ₄ (ng/dL)	Prolactina (ng/mL)
Basal	0.22	-	2.64	0.67	16.1
30 min	0.729	3.3	-	-	-
45 min	0.649	2.9	-	-	-
180 min	0.234	1.06	2.81	0.72	15.5

TSH: hormona estimulante de tiroides; FT₃: triyodotironina libre; FT₄: tiroxina libre.

levotiroxina y se observó la rápida normalización de FT₃ y FT₄, otorgando el alta médica con dosis de 5.8 mg/kg/día.

Durante el ingreso la paciente tuvo una evolución neurológica favorable en la que destacaron en las ecografías cerebrales con una ventriculomegalia global leve, que se mantuvo estable en el tiempo, y retinopatía de la prematuridad, que se normalizó. El paciente continuó en control y seguimiento posterior al alta domiciliaria, en consulta de Neonatología y Endocrinología pediátrica. La TSH no alcanzó cifras normales hasta los 6 meses de vida, permitiendo disminuir la dosis de levotiroxina progresivamente, lo que sugirió una condición de hipotiroidismo transitorio, aunque aún no se puede determinar la evolución. Hasta la fecha no se han reportado eventos adversos y el tratamiento sigue siendo bien tolerado por el paciente.

DISCUSIÓN

Los cuadros de hipertiroidismo neonatal se han descrito, principalmente, en el contexto de enfermedad de Graves materna, son poco frecuentes y generalmente transitorios. Se han relacionado con la transferencia a la circulación fetal de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (*TRab*). El riesgo de tirotoxicosis neonatal aumenta con el hipertiroidismo en el segundo y tercer trimestre del embarazo.^{2,5} Hasta la fecha se han reportado casos de pacientes con títulos

persistentemente altos de *TRab*, incluso cuando se ha practicado la tiroidectomía o han recibido radioterapia.⁶

Los anticuerpos de la clase *TRab* pueden ser estimulantes (*TSI*) o bloqueantes de la tiroides. Los anticuerpos estimulantes de tiroides activan directamente al receptor TSH y aumentan la secreción de hormona tiroidea. Su paso transplacentario puede producir tirotoxicosis intrauterina y neonatal hasta la desaparición de los anticuerpos transferidos, lo que generalmente ocurre en los tres primeros meses de vida, como ocurrió en el paciente del caso.^{1,7} La tirotoxicosis gestacional es causa de retraso del crecimiento intrauterino y taquicardia fetal. Además, la concentración elevada de anticuerpos estimulantes de tiroides puede asociarse con otras complicaciones materno-fetales, por ejemplo: insuficiencia cardíaca congestiva, preeclampsia y parto pretérmino.^{7,8}

Las manifestaciones neonatales pueden ser variadas. Es posible encontrar un fenotipo peculiar con exoftalmos, como sucedió en nuestro paciente, o bocio. Se han descrito alteraciones asociadas con la tirotoxicosis neonatal como: ictericia, irritabilidad, insuficiencia respiratoria, taquicardia que pueden desencadenar insuficiencia cardíaca, avidez por las tomas, organomegalias y trombopenia.⁶

El antecedente de la madre y la determinación de anticuerpos estimulantes de tiroides preconcepcional permiten identificar embarazos de alto riesgo, porque en algunos estudios se ha descrito que los valores de TSI 2.5 veces más altos que el valor basal aumentan el riesgo de tirotoxicosis en el neonato, lo que hace necesario optimizar el seguimiento durante el embarazo.⁹ El hipertiroidismo neonatal se detecta mediante evaluación clínica y bioquímica. Si existe sospecha se recomienda medir la concentración basal de FT_3 , FT_4 y TSH. Después de establecer el diagnóstico debe iniciarse el tratamiento y se recomienda vigilar semanalmente la función tiroidea para ajustar la dosis terapéutica.

El tratamiento se basa en la combinación de un fármaco antitiroideo y un beta-bloqueador adrenérgico. El metimazol es el antitiroideo de primera línea, se prescriben dosis de 0.25-1 mg/kg/día, cada 12 horas. Se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas y aumentarla gradualmente si fuera preciso. Los principales efectos adversos son la hepatotoxicidad y la agranulocitosis, por lo que previo al tratamiento se recomienda obtener los análisis de laboratorio con hemograma (recuento de neutrófilos mayor de 1000/microlitro) y perfil hepático.¹⁰ Los efectos adversos se han relacionado, en mayor medida, con el propiltiouracilo, por lo que está contraindicado como primera línea de tratamiento en pacientes pediátricos.

El propranolol es un beta-bloqueador efectivo que ayuda a controlar la hiperactividad neuromuscular y cardiovascular. Además, puede bloquear la conversión de FT_4 a FT_3 mediante la inhibición de la 5'-monodeiodasa.¹¹ En casos de tirotoxicosis neonatal, la dosis puede alcanzar los 2 mg/kg/día por vía oral (cada 6-12 horas); sin embargo, se recomienda iniciarlo a dosis más bajas e incrementar si no se consigue controlar los síntomas. En el caso aquí reportado, por tratarse de un gran prematuro, se decidió iniciar con dosis bajas, confirmando su eficacia. Otras opciones terapéuticas son los beta-bloqueadores cardioespecíficos (atenolol).

En pacientes que no reaccionan al tratamiento con antitiroideos y beta-bloqueadores puede prescribirse yodo por vía oral (inhibe la liberación de hormona tiroidea).¹² También se ha descrito la efectividad de los glucocorticoides (disminuyen la secreción de hormona tiroidea y la conversión de FT_4 a FT_3).

Después de controlar la función tiroidea, el tratamiento debe disminuirse gradualmente hasta suspenderlo (por lo general transcurren entre 3 y 12 semanas).

Es importante considerar el efecto de las altas concentraciones de hormona tiroidea y la ex-

posición a fármacos antitiroideos durante el periodo fetal y neonatal, pues se han descrito casos de hipotiroidismo central asociado.^{13,14}

En nuestro caso, la manifestación inicial fue hipertiroidismo neonatal, en probable relación con un estado de tirotoxicosis gestacional, que evolucionó a hipotiroidismo central con TSH persistentemente suprimida que, gradualmente, supone menor suplemento de hormona tiroidea, aunque aún es pronto para aventurar la evolución durante los próximos años.

El punto fuerte del seguimiento de este caso fue el alto índice de sospecha que permitió el diagnóstico oportuno de hipertiroidismo neonatal, a pesar de carecer de la adecuada información de los antecedentes maternos, por haberse controlado en otro centro hospitalario. Por el antecedente materno de tiroidectomía hacía más de 10 años, no había tenido el adecuado control de la función tiroidea durante el embarazo. Por las semanas de gestación, en un principio se establecieron otros diagnósticos diferenciales: sepsis o enfermedad cardíaca. Las principales limitaciones al momento de la atención del caso vinieron derivadas de la prematuridad, tanto a nivel diagnóstico como terapéutico. Después de establecer el diagnóstico se encontró escasa bibliografía en cuanto a la dosificación idónea y la preparación de la medicación en grandes prematuros.

Las principales lecciones que pueden extraerse de este informe de caso son: 1) mantener un estricto control de la función tiroidea en mujeres con antecedente de enfermedad de Graves, independientemente del tiempo que haya pasado desde el diagnóstico; y 2) seguimiento estrecho del recién nacido en las primeras semanas de vida, debido a las potenciales complicaciones que pueden derivarse del hipertiroidismo neonatal. Este caso es relevante por haber pocos descritos en la bibliografía, con diagnóstico tan precoz en un prematuro extremo, además del tratamiento inicial y seguimiento del paciente.

CONCLUSIONES

El hipertiroidismo neonatal aparece en el 1-5% de los recién nacidos de madres con enfermedad de Graves y se debe al paso transplacentario de anticuerpos estimulantes del receptor de hormona tiroidea. El mal control de la enfermedad o la coexistencia de anticuerpos *TSI* circulantes, incluso en pacientes tiroidectomizadas, se ha relacionado con hiper o hipotiroidismo, que suele manifestarse de forma temprana al nacimiento. Por ello es importante insistir en la vigilancia periódica de la función tiroidea en embarazos de alto riesgo y la determinación de anticuerpos *TSI*. Las consecuencias del estado de tirotoxicosis fetal pueden recaer en el recién nacido (prematurez, bajo peso, insuficiencia cardíaca, incluso la muerte). La confirmación del hipertiroidismo neonatal supone el inicio temprano del tratamiento, con la combinación de fármacos antitiroideos y beta-bloqueadores adrenérgicos. Algunos recién nacidos evolucionan a hipotiroidismo central a medida que se resuelve el hipertiroidismo inicial, tal como ocurrió en nuestro paciente, incluso puede ser permanente, por lo que se requiere el seguimiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, et al. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res* 2006; 65 (5): 235-242. doi: 10.1159/000092454
2. Samuels S, Namoc S, Bauer A. Neonatal Thyrotoxicosis. *Clin Perinatol* 2018; 45: 31-40. doi: 10.1016/j.clp.2017.10.001
3. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet. Diabetes Endocrinol* 2013; 1 (3): 238-249. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70086-X
4. Andersen SL, Andersen S, Vestergaard P, Olsen J. Maternal thyroid function in early pregnancy and child neurodevelopmental disorders: a danish nationwide case-cohort study. *Thyroid* 2018; 28: 537-546. doi: 10.1089/thy.2017.0425
5. Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, et al. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. *J Clin Transl Endocrinol* 2019; 16: 100190. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100190
6. La Laguna P, Perales JI, Congost S, Odriozola M, et al. Hipertiroidismo neonatal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*



- 2015; 6 (2): 89-93. doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Jun.310
7. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid* 2014; 24 (6): 1032-1039. doi: 10.1089/thy.2013.0489
 8. Van Dijk MM, Smits IH, Fliers E, Bisschop P. Maternal thyrotropin receptor antibody concentration and the risk of fetal and neonatal thyrotoxicosis: a systematic review. *Thyroid* 2018; 28 (2):257-264. doi: 10.1089/thy.2017.0413
 9. Cui Y, Rijhsinghani A. Role of Maternal Thyroid-Stimulating Immunoglobulin in Graves' Disease for Predicting Perinatal Thyroid Dysfunction. *AJP Rep* 2019; 9 (4): 341-345. doi: 10.1055/s-0039-1694035
 10. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3260. doi: 10.1210/jc.2009-2546
 11. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, Ogo A, et al. Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med* 2012; 51: 2285. doi: 10.2169/internalmedicine.51.7302
 12. Takata K, Amino N, Kubota S, Sasaki I, et al. Benefit of short-term iodide supplementation to antithyroid drug treatment of thyrotoxicosis due to Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72: 845. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03745.x
 13. Higuchi R, Kumagai T, Kobayashi M, Minami T, et al. Short-Term Hyperthyroidism Followed by Transient Pituitary Hypothyroidism in a Very Low Birth Weight Infant Born to a Mother With Uncontrolled Graves Disease. *Pediatrics* 2001; 107: 57. doi: 10.1542/peds.107.4.e57
 14. Kempers MJ, van Tijn DA, van Trotsenburg AS, de Vijlder J, et al. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5851. doi: 10.1210/jc.2003-030665