

## **Hipertiroidismo congénito, Reporte de dos casos**

### **Congenital hyperthyroidism, report of two cases**

Víctor Clemente Mendoza Rojas <sup>1</sup>, Melissa Andrea Roa Ortiz <sup>1</sup>

**Forma de citar:** Mendoza Rojas VC, Roa Ortiz MA. Hipertiroidismo congénito, Reporte de dos casos. rev.univ.ind. santander.salud 2104; 46 (1): 65-70

#### **RESUMEN**

**Introducción:** El hipertiroidismo es una patología tiroidea poco frecuente en neonatos, relacionada con el antecedente materno de enfermedad de Graves, y por lo tanto con el paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes del receptor de TSH. **Presentación de casos:** Reportamos dos casos de sexo femenino, que se presentaron en el Hospital Universitario de Santander. El primero de los casos se manifestó en la primera semana; el segundo caso se presentó tardíamente después del primer mes de vida. Los síntomas que presentaron en común fueron taquicardia persistente e hiperactividad. En uno de los casos la presentación clínica fue confundida con una infección bacteriana, debido a la presencia de fiebre. Se confirma el diagnóstico con los niveles de TSH muy suprimidos y T4 libre elevada, al menos al doble del límite superior. Los dos casos observaron medicamentos antitiroideos y propanolol con buena evolución clínica y de laboratorios; no se observamos complicaciones a corto o largo plazo como arritmias o craneosinostosis. **Discusión:** El hipertiroidismo congénito es una patología poco frecuente y siempre debe ser sospechado en recién nacidos de madres con antecedente de enfermedad de Graves, sus manifestaciones pueden presentarse prenatalmente o postnatalmente, y su diagnóstico y tratamiento deben ser oportunos para evitar secuelas a largo plazo o incluso la muerte.

**Palabras clave:** Hipertiroidismo congénito, hipertiroidismo durante el embarazo, inmunoglobulinas estimulantes del receptor de TSH, medicamentos antitiroideos.

---

1. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

**Correspondencia:** Melissa Andrea Roa Ortiz. Médica y Cirujana Universidad Industrial de Santander.

**Dirección:** Calle 100 41-16 Hacienda San Juan, Floridablanca. **Correo electrónico:** meli2979@hotmail.com.

**Teléfono:** 6495061-3125141954.

**Recibido:** febrero 5 de 2014

**Aprobado:** marzo 13 de 2014

## ABSTRACT

**Introduction:** Hyperthyroidism is a thyroidal pathology infrequent in neonates related with maternal history of Graves' disease, and therefore with the transplacental passage of stimulating TSH receptor immunoglobulins. Case report: We report two female gender cases at Hospital Universitario Santander, one of the two cases became manifest during the first week of life, and the other took longer time after the first month of life, as it can happen. Symptoms in common were persistent tachycardia and hyperactivity; one of the cases was mistaken for bacterial infection arising from fever. Diagnose was confirmed of highly suppressed TSH levels and high Free T4, at least twice the limit level. Both cases were treated for some time with antithyroid drugs and  $\beta$ -blockers, showing good clinical and lab evolution; no complications like arrhythmias or craneosynostosis were observed. **Discussion:** Congenital hyperthyroidism is a rare condition and should always be suspected in infants of mothers with Graves' disease, its manifestations may occur prenatally or postnatally, and their diagnosis and treatment should be timely to avoid long-term sequelae or death.

**Key words:** congenital hyperthyroidism, hyperthyroidism in pregnancy, TSH receptor stimulating immunoglobulin, antithyroid drugs.

## INTRODUCCIÓN.

El hipertiroidismo es una patología infrecuente en la infancia y es aún menos frecuente durante el periodo neonatal. Se ha descrito que durante el embarazo la incidencia es baja (1-2 casos de hipertiroidismo por cada 1000 mujeres en embarazo). El hipertiroidismo neonatal ocurre en 1 de cada 70 casos de hipertiroidismo durante embarazo o en el 1-2% de hijos de gestantes con enfermedad de Graves<sup>1-3</sup>.

El antecedente de mayor importancia es la historia reciente o pasada de enfermedad de Graves en la madre, lo cual determina que el factor patogénico es el paso transplacentario de inmunoglobulinas tipo IgG estimulantes del receptor de TSH (hormona estimulante de tiroideas) e inmunoglobulinas inhibitoras de la fijación de tirotropina<sup>4-6</sup>. Estos anticuerpos estimulan la glándula tiroidea desde el segundo trimestre de gestación, y posnatalmente hasta que los mismos desaparezcan de la circulación del recién nacido de acuerdo con su media vida, por lo cual es considerado un estado transitorio<sup>7-9</sup>.

A pesar del tratamiento que haya recibido la madre con terapia ablativa o medicamentos, puede continuar produciendo anticuerpos estimulantes del receptor TSH y el recién nacido sigue estando en riesgo de presentar hipertiroidismo congénito. Contrariamente a lo que ocurre con los medicamentos antitiroideos suministrados a la madre durante el embarazo, que pueden alterar la producción neonatal de hormona tiroidea por que atraviesan fácilmente la placenta y favorecen un estado de hipotiroidismo en el neonato<sup>2,4,10</sup>.

Todos los recién nacidos de madres con antecedente de enfermedad de Graves, deben ser cuidadosamente evaluados por considerarse a riesgo de presentar hipertiroidismo congénito. El inicio de los signos y síntomas posnatalmente puede tardar hasta nueve días; sin embargo en algunos casos poco frecuentes el inicio de los síntomas puede tardar hasta 4-6 semanas después del nacimiento<sup>2,7,8</sup>.

La vida media de los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH es de 12 días aproximadamente, no obstante las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden presentarse por hasta 12 semanas, por lo cual los recién nacidos deben ser cuidadosamente monitoreados hasta por 3 meses<sup>2,11</sup>.

Otra causa de hipertiroidismo congénito son las mutaciones activadoras en el receptor de TSH, presentándose de manera esporádica o en el contexto de una historia familiar de tirotoxicosis como un rasgo autosómico dominante<sup>7,10</sup>. En ellos el hipertiroidismo neonatal es permanente y debe ser sospechado cuando la madre no presenta signos de autoinmunidad tiroidea y no tiene anticuerpos contra el receptor de TSH. Las opciones terapéuticas son el uso de medicamentos antitiroideos y la tiroidectomía<sup>12-14</sup>.

A continuación se describen dos casos de recién nacidas con hipertiroidismo congénito confirmado por evaluación clínica, de laboratorio y seguimiento con el antecedente de enfermedad de Graves en las madres.

## PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

### CASO 1.

Paciente femenina, nacida de parto a término a las 38 semanas con peso al nacer 2900g, talla 51cm, perímetro cefálico 32cm, sin complicaciones durante el parto y adecuados controles prenatales. La madre de 24 años presenta enfermedad de Graves desde su adolescencia y recibe propiltiouracilo con pruebas de función tiroidea normales en su seguimiento por alto riesgo obstétrico. Al nacimiento la paciente presenta taquicardia persistente, exoftalmos e hiperactividad. Al quinto día de vida presenta TSH suprimida de 0.015 mIU/L (VN: 0.8-6.3 mIU/L)<sup>4</sup> y T4 Libre elevada de 7.77 ng/dl (VN: 0.7-3.06 ng/dl)<sup>4</sup>, por lo que se confirmó el diagnóstico de hipertiroidismo congénito. Se inició manejo con metimazol, propranolol y prednisolona, presentando mejoría clínica evidenciada por normalización de frecuencia cardíaca y ganancia de peso; con pruebas de función tiroidea que fueron normalizándose. Luego de 12 días de hospitalización se da egreso y se continúa el manejo con metimazol (0.75 mg/kg/día) y propranolol (0.5mg/Kg/día). En el seguimiento por endocrinología fue suspendido el propranolol por mejoría clínica hacia los dos meses de edad, posteriormente a los tres meses de edad se suspendió el metimazol por normalización de pruebas de función tiroidea. Actualmente a sus cuatro años de edad se encuentra sin medicación, con adecuada evolución clínica, crecimiento y desarrollo normales. Últimas pruebas de función tiroidea TSH: 0.7 mIU/L, T4 libre: 1.14 ng/dl.

### CASO 2.

Paciente femenina, nacida de parto pretérmino a las 34 semanas con peso al nacer 1790g, talla 45cm, no hay datos sobre perímetro cefálico. La madre de 29 años presenta antecedente de enfermedad de Graves diagnosticado desde los 14 años de edad en tratamiento con metimazol que suspendió desde su primer embarazo hace tres años. Durante este embarazo a las 34 semanas de gestación presentó tormenta tiroidea y signos de falla cardíaca; durante la hospitalización presentó trabajo de parto pretérmino. La recién nacida requirió manejo en unidad intermedia por 1 mes con diagnóstico de neumonía neonatal; cinco días después del egreso con 42 días de vida consulta por fiebre (38,4°C) e hipoactividad. Al examen físico se encuentra en regular estado general, hipoactiva, reactiva, con TA 107/78 mmHg, FC 166 lpm FR 72

rpm, T° 38.4°C, se hospitaliza en la unidad de recién nacidos e inicialmente se considera el diagnóstico de sepsis neonatal tardía de origen nosocomial, y se inicia antibioticoterapia de amplio espectro (meropenem y vancomicina). Durante la hospitalización la paciente se torna irritable, con hiperreflexia, persistencia de cifras tensionales elevadas y taquicardia por lo cual se considera el diagnóstico de hipertiroidismo congénito. Se realizan pruebas de función tiroidea encontrándose TSH suprimida <0.05 mIU/L (VN: 0.8-6.3 mIU/L)<sup>4</sup> y T4 Libre elevada 17.06 ng/dl (VN: 0.7-3.06 ng/dl)<sup>4</sup>. Se inicia manejo con propiltiouracilo y propranolol hasta llegar a dosis de 7 mg/Kg/día y 2 mg/Kg/día respectivamente, con mejoría progresiva de su cuadro clínico y ganancia de peso. Reactantes de inflamación y Hemocultivos negativos luego de 8 días de hospitalización se da egreso y se continúa con manejo ambulatorio con propiltiouracilo y propranolol a dosis que fueron ajustadas según pruebas de función tiroidea de seguimiento. Se suspendió el betabloqueador a los 15 días de egreso y el medicamento antitiroideo dos meses después. La última valoración se realizó a los 8 meses de vida sin evidenciarse alteraciones clínicas, crecimiento y desarrollo adecuados y pruebas de función tiroidea normales.

## DISCUSIÓN.

El hipertiroidismo congénito es una patología tiroidea poco frecuente en neonatos. Los casos que se reportan han sido los únicos dos casos documentados en el servicio de Endocrinología Pediátrica desde su apertura hace diez años. A pesar de ser centro de referencia del oriente colombiano. El principal factor patogénico es el paso transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes del receptor de TSH e inhibitoras de la fijación de tirotopina, asociado al antecedente de enfermedad de Graves en la madre tal y como fue documentado en los casos presentados.

En uno de los casos la madre no estaba recibiendo tratamiento, por lo cual el riesgo pudo ser más evidente para el recién nacido. En el otro caso la madre tenía buen control hormonal de la enfermedad, con pruebas de laboratorio normales, lo cual demuestra que el sólo antecedente materno constituye un riesgo para los recién nacidos; como se ha reportado en otras series<sup>6,8,15</sup>.

Las manifestaciones clínicas en la vida fetal son taquicardia, oligoamnios, retardo del crecimiento intrauterino así como parto prematuro y muerte fetal<sup>9,13</sup>. En el segundo caso observamos que la recién nacida fue producto de

parto pretérmino, debido a la descompensación en la patología de base de la madre durante la gestación.

Posnatalmente la enfermedad se manifiesta con irritabilidad, taquicardia, hipertensión, hipertermia, hiperinesia, agitación, trastornos del sueño, pobre ganancia de peso a pesar de la adecuada ingesta calórica y diarrea<sup>13,15</sup>. De forma concurrente se pueden presentar arritmias cardíacas que llevan a insuficiencia cardíaca si el compromiso es severo y no se inicia un manejo adecuado; esta última es la principal causa de muerte en estos neonatos. Al examen físico la glándula tiroidea puede estar aumentada de tamaño y por lo tanto ser palpable, según algunos reportes el bocio se presenta en 50% de los casos, y también es posible encontrar mirada fija y exoftalmos. Las fontanelas son pequeñas y la maduración avanzada sobre el hueso fetal, puede llevar a otra complicación denominada craneosinostosis<sup>3,9,13</sup>.

Uno de los casos que reportamos presentaron manifestaciones de la presencia de la enfermedad desde el primer día de vida, con síntomas claros antes descritos como irritabilidad, taquicardia sostenida, cifras tensionales elevadas, exoftalmos. Pese a esto, las manifestaciones en el recién nacido con hipertiroidismo congénito pueden de forma inicial no ser tan claras, por lo que pueden confundirse como síntomas de origen infeccioso debido a la presencia de fiebre en un recién nacido, e iniciarse un tratamiento antibiótico de amplio espectro para sepsis como ocurrió en uno de los casos presentados.

Además algunos pacientes pueden presentar ictericia, aumento del sistema retículo endotelial con linfadenopatías generalizadas, hepatomegalia y esplenomegalia, y raramente coagulación intravascular diseminada con trombocitopenia e hipoprotrombinemia<sup>2,5,7</sup>. Incluso se han reportado casos de hipertensión pulmonar secundaria a disminución de la síntesis de óxido nítrico e hipoxia, debido al estado hipermetabólico<sup>3</sup>. El diagnóstico diferencial debe realizarse con arritmias cardíacas congénitas y síndrome de abstinencia neonatal<sup>2,9,15</sup>.

Por esta razón debe tenerse en mente el hipertiroidismo neonatal en cualquiera de las condiciones anteriores.

En todo recién nacido de madre con Enfermedad de Graves debe realizarse seguimiento clínico y bioquímico cercano; de hecho la primera prueba de TSH, T4 Libre y T3, y TSI (inmunoglobulinas estimulantes del tiroides), debe realizarse en sangre del cordón umbilical<sup>5,6</sup>. En recién nacidos con signos sugestivos de hipertiroidismo

congénito el diagnóstico es confirmado con la presencia de niveles séricos elevados de T4 libre y/o T3, así como la supresión de los niveles de TSH<sup>16,17</sup>.

Asimismo la medida de los anticuerpos del receptor de TSH-inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI) y las inmunoglobulinas inhibitoras de la fijación de tirotrópina (TBII) permitiría confirmar la causa del hipertiroidismo neonatal<sup>3,7,13</sup>. En el Hospital Universitario de Santander no es posible titular estos anticuerpos, sin embargo en los casos que presentamos el diagnóstico se confirmó por la presencia de TSH en sangre muy suprimida y T4 Libre elevada de 2 hasta 5 veces el valor normal, junto a los antecedentes maternos.

Las ayuda diagnóstica que se ha usado en el periodo prenatal es la ultrasonografía obstétrica mensual a partir de las 20 semanas de gestación (en gestantes con TSI positivos), que se realiza para determinar el tamaño de la glándula tiroidea y su vascularización, vigilar la frecuencia cardíaca fetal (valores máximos aceptados: 160 latidos por minuto en las últimas 15 semanas de gestación) y determinar el grado de maduración ósea fetal que puede encontrarse retrasado en los casos de hipotiroidismo<sup>13,18</sup>.

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno son necesarios para un buen pronóstico, debe ser iniciado ante la presencia de síntomas y la confirmación con pruebas de función tiroidea. En la actualidad los medicamentos antitiroideos son el tratamiento primario de elección. Las tioamidas (propiltiouracilo, metimazol y carbimazol) son la base del tratamiento a pesar de sus efectos adversos; actúan evitando la síntesis de hormonas bloqueando la organificación del yodo; además inhiben la desyodación periférica de T4 a T3 necesaria para su actividad en los tejidos, esta última acción la ejerce principalmente el propiltiouracilo<sup>19,20</sup>.

Se prefiere usar metimazol a dosis de 0.5-1mg/kg/día dividida en tres dosis en niños y adolescentes; ya que se han demostrado algunos casos de hepatotoxicidad severa y vasculitis relacionadas con el uso de propiltiouracilo<sup>2,21</sup>. Por otro lado, el propiltiouracilo es recomendado en las gestantes debido a que han sido reportadas anomalías congénitas asociadas con el uso de metimazol tales como anomalías faciales, atresia de coanas, atresia esofágica, onfalocelo y aplasia de cutis, y otros efectos adversos como retraso mental<sup>22,23</sup>. Además, el metimazol atraviesa con mayor facilidad la membrana fetoplacentaria y se encuentra en mayores concentraciones en la leche materna, por lo cual su uso

no es recomendado en mujeres gestantes<sup>13,19,24</sup>.

En el primer caso reportado se inició manejo con metimazol con buena respuesta, en el segundo se manejó con propiltiouracilo sin evidenciarse complicaciones.

Los síntomas adrenérgicos presentados, como taquicardia e hipertensión arterial, pueden llevar a insuficiencia cardíaca, por lo cual se recomienda el uso de beta bloqueadores, como el propanolol a dosis de 1-2mg/kg/día<sup>3,13</sup>. Estos medicamentos se usaron en los dos casos con buena respuesta de los signos y síntomas<sup>7</sup>.

Se ha descrito que los glucocorticoides a dosis antiinflamatorias pueden ser usados para disminuir la conversión periférica de T4 a T3<sup>4,2</sup>, sin embargo su utilidad continua siendo controversial. En uno de nuestros casos aparentemente ayudó a que las manifestaciones desaparecieran con mayor rapidez.

A pesar de ser considerado transitorio, el hipertiroidismo neonatal debe ser tratado para evitar mortalidad relacionada con arritmias y falla cardíaca, y a largo plazo la craneosinostosis y/o discapacidad intelectual<sup>4,2,9</sup>. Durante el seguimiento de los dos casos presentados el manejo farmacológico fue suspendido posterior a la remisión de los síntomas, normalizando las pruebas de función tiroidea. Además se evidenció adecuado crecimiento y desarrollo psicomotor en las pacientes en su etapa lactante; es decir no se observaron secuelas debido al diagnóstico y tratamiento oportunos.

## CONCLUSIÓN

El hipertiroidismo congénito es una entidad poco frecuente y su duración es proporcional al tiempo que tarda la eliminación de las TSI de la circulación del recién nacido. En los recién nacidos de madres con antecedente de enfermedad de Graves siempre debe ser sospechada esta patología, y los síntomas y signos con evidencia bioquímica suelen aparecer durante la primera semana de vida o durante el periodo antenatal; sin embargo existen casos de presentación tardía, sobre las 6 semanas después del nacimiento, como en uno de los casos que hemos reportado.

Sin tratamiento, la mortalidad puede ser hasta del 20%, y puede dejar graves secuelas a largo plazo en quienes logran sobrevivir. Una de las principales complicaciones es la craneosinostosis que genera microcefalia y discapacidad intelectual<sup>12</sup>. El seguimiento debe ser cercano hasta la remisión de los

síntomas y normalización de las pruebas de función tiroidea. Se debe realizar diagnóstico y tratamiento oportunos, así como controles posteriores por el riesgo de presentar alteraciones en el neurodesarrollo.

## CONFLICTO DE INTERESES

Declaramos la no existencia de conflicto de intereses en la realización de la presente publicación.

## REFERENCIAS.

1. Zimmerman D, Lteif A. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27:109-21.
2. Fisher DA, Grueters A. 2008. Disorders of the Thyroid in the Newborn and Infant. En: *Pediatric Endocrinology* (Sperling M). Elsevier, Philadelphia, pp. 198 - 226.
3. Quintela A, Zubillaga M, Gautreaux-Minaya S, Santos L, Rodríguez S, Ouelego I, et al. Hipertiroidismo neonatal e hipertensión pulmonar. *An Pediatr* 2013; 80 (3): e69-e70.
4. Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5. ed. New York: Informa Healthcare; 2007 Section III, Thyroid Disorders; p. 391-401.
5. Fisher D. Neonatal hyperthyroid screening. *J Pediatr*. 2003;143:285-87.
6. Fu J, Jiang Y, Liang L, Zhu H. Risk factors of primary thyroid dysfunction in early infants born to mothers with autoimmune thyroid disease. *Acta Paediatr*. 2005;94:1043-48.
7. Hung W, Sarlis N. Autoimmune and non-autoimmune hyperthyroidism in pediatric patients: a review and personal commentary on management. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2:21-38.
8. Peter F. Thyroid dysfunction in the offspring of mothers with autoimmune thyroid diseases. *Acta Paediatr*. 2005;94:1008-10.
9. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital Hyperthyroidism: The Fetus as a Patient. *Horm Res*. 2006;65(5):235-42.
10. Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem*. 2006; 43:173-83.
11. Smith C, Gavranich J, Cotterill A, Rodda C. Congenital neonatal thyrotoxicosis and previous maternal radioiodine therapy. *BMJ* 2000; 320:1260-61.
12. Krude H, Biebermann H, Krohn P, Dralle H, Gruters A. Congenital hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1997; 4:6-11.

13. Léger J. Hyperthyroidism in Childhood: Causes, When and How to Treat. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5 (1):50-6.
14. Scaglia P, Chiesa A, Bastida G, Pacin M, Domené H, Papendieck L. Severe congenital non-autoimmune hyperthyroidism associated to a mutation in the extracellular domain of thyrotropin receptor gene. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012; 56(8):513-8.
15. Markham L, Stevens D. A case report of neonatal thyrotoxicosis due to maternal autoimmune hyperthyroidism. *Advan Neonatal Care.* 2003; 3:272-85.
16. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of Neonates born to Women with Graves' Disease: A Cohort Study. *Eur J Endocrinol* 2014;170(6):855-62.
17. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Follow-Up of Newborns of Mothers with Graves' Disease. *Thyroid.* 2014; doi:10.1089/thy.2013.0489.
18. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 1997; 40:16-31.
19. Cooper D. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med.* 2005; 352:905-17.
20. Katzung B. *Farmacología básica y clínica.* 10ª edición. México: Editorial el manual moderno; 2007. Capítulo 38, Fármacos tiroideos y antitiroideos; p.641-57.
21. Rivkees S, Szaffman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:3260-7.
22. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:238-49.
23. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Clementi M. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012; 94(8):612-9.
24. Inoue M, Arata N, Koren G. Hyperthyroidism during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2009; 55:701-3.