

CASO CLÍNICO

Gestante eutiroides con anticuerpos estimulantes del receptor de tirotrópina positivos: manifestación tardía de hipertiroidismo neonatal. A propósito de un caso



Marta Lucas Javato*, Inmaculada Domínguez Pascual, Ana Isabel Álvarez Ríos, Manuel Conde Sánchez y Juan Miguel Guerrero Montavez

Servicio de Bioquímica clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 19 de abril de 2017; aceptado el 13 de septiembre de 2017

Disponible en Internet el 31 de octubre de 2017

PALABRAS CLAVE

Hipertiroidismo;
Enfermedad de Graves;
Embarazo;
Recién nacido

Resumen Las enfermedades tiroideas, después de la diabetes mellitus, se encuentran entre los trastornos endocrinos más comunes durante el embarazo, con una incidencia del 5-10%. Es importante su detección y tratamiento precoz ya que puede tener consecuencias negativas tanto para la madre como para el feto.

El hipertiroidismo se encuentra en menor frecuencia que el hipotiroidismo durante el embarazo, entre 0,1-1%. Se caracteriza por presentar tirotrópina baja con hormonas tiroideas elevadas, siendo la enfermedad de Graves la causa más frecuente (el 85% de los casos).

A continuación se expone el caso de un lactante con hipertiroidismo primario de etiología autoinmune, hijo de una madre sin diagnóstico previo de hipertiroidismo durante la gestación. © 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hyperthyroidism;
Graves' disease;
Pregnancy;
Newborn

Euthyroid pregnant woman with positive thyrotropin receptor-stimulating antibodies: Late manifestation of neonatal hyperthyroidism. About a case

Abstract Thyroid diseases, after diabetes mellitus, are among the most common endocrine disorders during pregnancy, with an incidence of 5-10%. Early detection and treatment is important, as they can have negative consequences for both the mother and the foetus.

Hyperthyroidism is less frequent than hypothyroidism during pregnancy, being between 0.1% and 1%. It is characterised by a low thyrotropin with elevated thyroid hormones, with Graves' disease being the most frequent cause (85% of cases).

The following is the case of an infant with primary hyperthyroidism of autoimmune origin, the son of a mother without previous diagnosis of hyperthyroidism during gestation. © 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: martalj.abcd@gmail.com (M. Lucas Javato).

Introducción

Durante el embarazo la causa más frecuente de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, presentándose en el 85% de los casos^{1,2}.

Esta enfermedad puede tener consecuencias negativas tanto para la embarazada como para el feto, por lo que una detección rápida y una terapia adecuada disminuirán la aparición de complicaciones, como son: parto prematuro, aborto, recién nacido de bajo peso, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo neonatal y tormentas tiroideas^{1,2}.

La enfermedad de Graves se caracteriza por presentar bocio difuso con o sin oftalmopatía y anticuerpos estimulantes del receptor de tirotropina (TSH) (TRAb).

Deberá prestarse especial atención al nivel de los TRAB, ya que pueden atravesar la placenta y afectar al feto³, después de la semana 10-12 del embarazo, cuando el tiroides fetal comienza a funcionar, provocando hipertiroidismo fetal o neonatal.

Presentación del caso

Lactante de 2 meses acude a urgencias del Hospital del Puerto de Santa María (Cádiz) por decaimiento, rechazo de las tomas y alteración del patrón respiratorio. Se le realiza radiografía de tórax y se visualiza cardiomegalia.

En su estancia presenta empeoramiento clínico y es trasladado al Hospital Puerta del Mar (Cádiz). A su llegada muestra mal estado general, no respuesta a estímulos, respiración acidótica, bradicardia brusca, hepatomegalia de 3-4 cm, anuria, acidosis mixta e hipoglucemia severa. Al no mejorar, y dada su inestabilidad clínica por fallo multiorgánico, shock y sospecha de miocardiopatía o enfermedad metabólica se le traslada al Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

A su ingreso se realiza analítica, presentando múltiples alteraciones (tabla 1) y destacando valores muy elevados de creatinquinasa y transaminasas, probablemente causados por la cardiopatía y hepatomegalia que presenta el paciente. Además, en radiografía de tórax se observa cardiomegalia, siendo diagnosticado de una miocardiopatía dilatada y ventrículo izquierdo con mala contractilidad (fig. 1).

También se sospechó de enfermedad metabólica por presentar: hiperamoniemia, hiperlactacidemia, coagulopatía, hipertransaminasemia, acidosis metabólica severa e hipoglucemia.

Tras solicitar estudio de hormonas tiroideas, el análisis es llevado a cabo desde el laboratorio mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia «ECLIA», en los autoanalizadores Cobas 8000 (módulo e802) y Modular Analytics (módulo E170) de Roche Diagnostics®. El estudio muestra una TSH de 0,01 μ U/mL (intervalo de medición 0,005-100 μ U/mL) y una tiroxina libre (FT4) > 7,7 ng/dL (intervalo de medición 0,023-7,7 ng/dL), confirmado con 2 muestras (tabla 2); ante estos resultados se avisa telefónicamente desde el laboratorio de hormonas, y el paciente es diagnosticado de hipertiroidismo primario en estudio.

La madre informa que durante el periodo de gestación solo ha tomado el tratamiento habitual de yodo y ácido fólico, del mismo modo en la lactancia tampoco ha

Tabla 1 Analítica al ingreso del lactante en el Hospital Universitario Virgen del Rocío

<i>Bioquímica sanguínea</i>	
Glucosa	86 mg/dL (70-110)
Urea	*78 mg/dL (10-40)
Creatinina	*1,55 mg/dL (0,5-1,1)
Calcio total	*7,88 mg/dL (8,5-10,5)
Potasio	4,5 mEq/L (3,5-5,1)
Sodio	*131 mEq/L (135-145)
Amoníaco	*68,2 μ mol/L (16-60)
Proteínas totales	*4,1 g/dL (6,5-8)
Fósforo inorgánico	*5,89 mg/dL (2,7-4,5)
Creatinquinasa	*7.537 mU/mL (24-195)
Amilasa	*21 mU/mL (28-100)
PCR	*10,4 mg/L (0-1,6)
Alanino amino transferasa	*2.370 mU/mL (10-40)
Troponina T ultrasensible	*269,7 ng/L (> 100: positivo)
<i>Hemograma</i>	
Leucocitos	16,49 $\times 10^9$ /L (5-19,5)
Neutrófilos	*13 $\times 10^9$ /L (1-8,5)
Linfocitos	2,5 $\times 10^9$ /L (2,5-16,5)
Monocitos	1 $\times 10^9$ /L (0,1-1,7)
Eosinófilos	0,02 $\times 10^9$ /L (0-0,7)
Basófilos	0,03 $\times 10^9$ /L (0,01-0,15)
Hematíes	*3,53 $\times 10^{12}$ /L (4,3-5,3)
Hemoglobina	*108 g/L (130-160)
Hematocrito	*0,309 L/L (0,39-0,49)
Volumen corpuscular medio	87,5 fL (85-120)
Hemoglobina corpuscular media	30,6 pg (28-40)
Concentración de hemoglobina corpuscular media	350 g/L (315-360)
Amplitud de distrib. Eritrocitoc.	*15,3% (11,5-14,5)
Plaquetas	165 $\times 10^9$ /L (130-450)
<i>Coagulación</i>	
Fibrinógeno	*0,95 g/L (1,5-4)
Tiempo de protrombina	*29,6 sg (13-16)
INR	2,74
Tiempo parcial de tromboplastina activado	34,5 sg (22-40)
Tiempo parcial de tromboplastina activado ratio	1,08 (0,75-1,25)

* Valores por encima o por debajo del intervalo de normalidad.

ingerido ningún tipo de medicamento, alimentándose el lactante exclusivamente de leche materna. En la evaluación del cribado neonatal de hipotiroidismo congénito no presentó ninguna alteración. Pasó la revisión al mes de vida sin encontrar ningún hallazgo patológico, sin embargo, refiere que desde el nacimiento ha ganado solo 600 g.

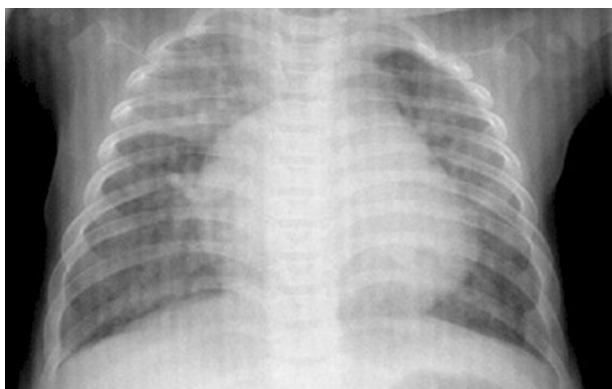


Figura 1 Radiografía de tórax con cardiomegalia.

Se realiza ecografía tiroidea, encontrándose dentro de la normalidad. Asimismo, se determinaron niveles de anticuerpos antitiroideos: los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina mostraron valores elevados, y los TRAb fueron negativos. La metodología empleada en el laboratorio para la determinación de los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina es un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia «ECLIA» de tipo competitivo, en los autoanalizadores Cobas 8000 (módulo e802) y Modular Analytics (módulo E170) de Roche Diagnostics®. Por otro lado, los TRAb fueron analizados mediante «ELISA» (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) de RSR Limited; se trata de inmunoglobulinas inhibitoras de la unión de TSH, basados en que la TSH y los TRAb compiten en su unión al receptor de TSH, pero no son capaces de distinguir el tipo de TRAb. Estos son usados por la mayoría de los laboratorios y hacen referencia principalmente al material Thyroid Stimulating Antibody 1st IS 90/672 (NIBSC/OMS).

Tras los resultados obtenidos en el lactante, se decide revisar la historia de la madre, donde no constan antecedentes previos de alteración tiroidea. Además se indica que durante el embarazo no presentó indicios de hipertiroidismo bioquímico ni clínico, por lo que no se justificó la determinación de los TRAb en ese momento.

Debido a la sospecha de hipertiroidismo neonatal, se le solicita a la madre estudio bioquímico tiroideo, mostrando valores eutiroides de TSH 0,97 μ U/mL (0,4-4 μ U/mL) y FT4 1,59 ng/dL (0,89-1,8 ng/dL), salvo niveles TRAb positivos (3,17 U/L [$<$ 1,5 U/L]), considerándose el hipertiroidismo neonatal de naturaleza autoinmune, ya que los TRAb son positivos en la madre y estos no se encuentran habitualmente presente en la población sana⁴.

La vida media de los TRAb maternos en el neonato es de aproximadamente 12 días, lo cual justifica los valores nega-

tivos que presenta nuestro lactante en las distintas muestras (tabla 2), sin embargo el estímulo tiroideo puede mantenerse durante 3-12 semanas^{5,6}.

Teniendo en cuenta estos resultados se decide iniciar tratamiento con: carbimazol, solución de lugol y dexametasona. Después de varios días, se repite estudio del perfil tiroideo (tabla 2), donde se observa que los valores de los anticuerpos, anteriormente elevados, se han normalizado debido al efecto inmunomodulador del tratamiento⁷; sin embargo, el grado de afectación del paciente es muy grave y el tiroides se mantiene alterado, presentando concentraciones de TSH, FT4 y FT3 que indican hipertiroidismo.

A los 15 días de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, se desencadena un empeoramiento de la función cardíaca, con fracaso multiorgánico, muy mala perfusión periférica, saturación sanguínea de oxígeno y frecuencia cardíaca en descenso.

Finalmente, el lactante hace parada cardíaca de la que no se recupera y fallece.

Discusión

En 1998 se publicaron las guías⁸ para la medición de TRAb durante el embarazo y hasta ahora no han cambiado. En ellas, se sugiere medir títulos de anticuerpos al menos una vez durante el embarazo a toda mujer con enfermedad de Graves activa o anteriormente tratada con terapia ablativa, no importando el nivel hormonal que la paciente tenga en el momento del embarazo, debiendo medirse durante el tercer trimestre (alrededor de la semana 26), y si los niveles son mayores del 50% con respecto al valor normal hay una alta probabilidad de hipertiroidismo neonatal⁸. Además en las guías del 2017 de la American Thyroid Association para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo y el parto, se recomienda medir la TSH, y anticuerpos (anti-TPO) si procede, durante el primer trimestre⁹.

En general los anticuerpos antitiroideos pueden ser detectables hasta en el 15% de gestantes con eutiroidismo; la positividad incrementa el riesgo de disfunción tiroidea durante el embarazo y posparto⁹. Estas mujeres tienen mayor riesgo de abortos recurrentes, tanto en embarazos espontáneos como después de fertilización in vitro, de parto prematuro y de desprendimiento de placenta.

El hipertiroidismo fetal se presenta en aproximadamente el 1-5% de hijos de madres hipertiroideas y puede ser consecuencia tanto del hipertiroidismo materno primario como de la enfermedad de Graves gestacional activa o de la enfermedad de Graves tratada previa a la concepción^{5,10}. En todos los casos hay paso de hormonas y/o anticuerpos por vía trans-

Tabla 2 Perfil tiroideo del lactante durante su ingreso en nuestro hospital

Días de vida	TSH (μ U/mL) 0,4-4	FT4 (ng/dL) 0,89-1,80	FT3 (pg/mL) 2,3-4,2	Anti-TG (U/mL) 0-115	Anti-TPO (U/mL) 0-34	TRAb (U/L) $<$ 1,5
71 días	$<$ 0,01	$>$ 7,77				
72 días	0,06	$>$ 7,77	6,75	$>$ 4.000	$>$ 600	NEG
72 días	$<$ 0,01	$>$ 7,77				
75 días	$<$ 0,01	$>$ 7,77	7,33	1,6	1,8	NEG

placentaria, los cuales hiperestimulan la glándula tiroidea fetal, desencadenando una sintomatología similar a la de nuestro lactante.

Una forma clínica infrecuente es la ocurrida en nuestro caso. Se trata de la enfermedad de Graves del recién nacido, donde los TRAb fueron detectados de forma casual en la madre, ya que no presentaba antecedentes previos de alteración tiroidea en su historia. En gestantes con enfermedad de Graves se recomienda determinar los TRAb durante el tercer trimestre del embarazo⁵. Si son negativos, no se precisa seguimiento del feto/neonato. Si los TRAb superan en 2 o 3 veces el límite alto de lo normal, se trata de un hipertiroidismo neonatal de alto riesgo, y precisa ecografías tiroideas seriadas (cada 4-6 semanas)⁵.

En nuestro hospital, el manejo de los recién nacidos de madres con enfermedad de Graves abarcan: determinación de los TRAb; evaluación de TSH y FT4 en el recién nacido; evaluación clínica y bioquímica semanalmente durante el tratamiento con fármacos antitiroideos en los casos de hipertiroidismo neonatal; consenso en el inicio y duración del tratamiento en estos recién nacidos.

Uno de los puntos importantes es la determinación de los TRAb alrededor de la semana 26 de gestación, para poder detectar a todas las gestantes con alteración tiroidea tanto ya conocida como desconocida. La determinación de estos anticuerpos es esencial, ya que pueden atravesar libremente la placenta, pudiéndose encontrar en el cordón umbilical asociados a un mayor riesgo de hipertiroidismo neonatal⁵.

Los TRAb maternos suelen desaparecer de la circulación neonatal aproximadamente a los 12 días de vida, sin embargo, el estímulo tiroideo se mantiene durante más tiempo (3-12 semanas)^{5,6}. La remisión completa del paciente depende de los niveles iniciales de TRAb, siendo frecuente que esta se produzca a las 20 semanas, y prácticamente en la totalidad de los pacientes a las 48 semanas¹¹. En nuestro caso, los niveles de TRAb pasaron desapercibidos al no haber sido determinados durante la gestación, con lo que no podían conocerse los niveles iniciales. Además, el lactante ingresó a las 8 semanas de vida, con lo cual ya había eliminado completamente los TRAb maternos, aunque el grado de afectación del paciente era elevado, al encontrarse muy alterada la función tiroidea.

Conclusiones

La implantación de protocolos de estudio de la función tiroidea durante el embarazo que incluyan la determinación de anticuerpos antitiroideos (anti-TPO y TRAb) en la semana 26 de gestación, independiente del valor de las hormonas tiroideas maternas, representa un reto médico, ya que contribuiría a detectar la presencia de títulos elevados de anticuerpos antirreceptor de TSH, predictores de riesgo

de hipertiroidismo neonatal, tal como se expone en nuestro caso clínico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Cada uno de los autores expuestos cumplimos los requisitos de autoría, así como declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. King JR, Lachica R, Lee RH, Montoro M, Mestman J. Diagnosis and management of hyperthyroidism in pregnancy: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71:675-85.
2. Andersen SL, Laurberg P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: Current perspectives. *Int J Womens Health.* 2016;19:497-504.
3. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol.* 2002;99:1040-3.
4. Barbesino G, Tomer Y. Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2247-55.
5. Van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of neonates born to mothers with Graves' disease. *Pediatrics.* 2016;137.
6. Rodríguez-Arno MD, Rodríguez-Arno J. Hipertiroidismo neonatal. *An Pediatr.* 2001;54 Supl 1:9-13. Vol. 54.
7. Ricciardi MP. Enfermedad de Graves. SMIBA [Internet]. 2001;2:2 [consultado 5 Sep 2017]. Disponible en: https://www.smiba.org.ar/revista/vol_02/02_02.htm.
8. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: Results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:584-6.
9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315-89.
10. Léger J. Management of fetal and neonatal Graves' disease. *Horm Res Paediatr.* 2017;87:1-6.
11. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid.* 1999;9:727-33.