

Caracterización de recién nacidos hijos de madres portadoras de enfermedad de Graves

Characterization of children born to mothers with Graves' disease

Tomás Muñoz Pérez^a, María Fernanda Peña Manubens^b, Rossana Román Reyes^{a,b,c}, Joel Riquelme Romero^{a,b,c}

^aInstituto de Investigación Materno-Infantil, Universidad de Chile, Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Santiago, Chile

^bUnidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile

^cUnidad de Endocrinología Pediátrica, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

Recibido: 23 de octubre de 2020; Aceptado: 21 de febrero de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El hipertiroidismo neonatal puede ser grave si no es tratado a tiempo. Los niveles de TRAbs maternos y neonatales ayudan a definir el manejo en recién nacidos. Es importante determinar factores predictores de esta enfermedad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Esta es la primera casuística nacional de hijos de madres portadoras de enfermedad de Graves. La tasa de hipertiroidismo neonatal es similar a lo reportado en la literatura. La TSH durante los días 2-6 fue un buen predictor de enfermedad.

Resumen

El hipertiroidismo neonatal es una enfermedad que puede asociarse a mortalidad y secuelas. No existe a la fecha, una serie clínica de casos que permita conocer la realidad local de esta condición. **Objetivo:** Caracterizar desde el punto de vista clínico y de laboratorio a recién nacidos (RN) hijos de madres con Enfermedad de Graves (EG). **Sujetos y Método:** Estudio prospectivo de RN hijos de madres con antecedente de EG, en dos hospitales públicos de Santiago, por un período de 5 años. Se analizaron variables clínicas y de laboratorio de los binomios madre-hijo. Se analizaron los anticuerpos anti-receptor de hormona tiroestimulante (por su acrónimo en inglés: TSH receptor antibodies, TRAbs). Se buscaron asociaciones entre estas variables y el desarrollo de hipertiroidismo neonatal. **Resultados:** Se incluyeron 76 binomios madre-hijo (0,2% del total de partos). Cinco neonatos (6,6%) presentaron hipertiroidismo bioquímico, y 3 de ellos desarrollaron enfermedad clínica y requirieron tratamiento. Los 5 RN que desarrollaron hipertiroidismo tenían madres con TRAbs positivos o indeterminados. Ningún hijo de madre con TRAbs negativo desarrolló la enfermedad. Sólo un 65% de las madres y un 72% de los RN pudieron tener determinación de TRAbs. Hubo una correlación significativa entre los títulos de TRAbs maternos ($p < 0,03$), TRAbs neonatales ($p < 0,008$) y la TSH neonatal tomada entre los días 2-6 ($p < 0,006$), con el desarrollo posterior de hipertiroidismo. Todos los casos de hipertiroidismo neonatal fueron transitorios. No hubo mortalidad en nuestra casuística. **Conclusiones:** En esta primera serie nacional de casos de hijos de madres con EG. Los TRAbs maternos, neonatales y la TSH entre los días 2-6 de vida fueron predictores de hipertiroidismo neonatal.

Palabras clave:

Hipertiroidismo Neonatal;
Enfermedad de Graves Neonatal;
Hijo de Madre Hipertiroidea;
Anticuerpos Anti-receptor de TSH

Correspondencia:
Tomás Muñoz Pérez
tommunoz@gmail.com

Como citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(4):556-564. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i4.3454

Abstract

Neonatal hyperthyroidism is a disease that can cause mortality and sequelae. To date, there is no clinical series of cases that allows us to know the local reality of this condition. **Objective:** to characterize the children of mothers with Graves' disease (GD) from a clinical and biochemical point of view. **Subjects and Method:** A prospective follow-up of all newborns (NB) of mothers with history of GD was performed in two public hospitals in Santiago, during 5 years. Clinical and laboratory variables of mother-child pairs and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies (TRAbs) levels were analyzed looking for associations between these variables and the development of neonatal hyperthyroidism. **Results:** Seventy-six mother-child pairs were included (0.2% of all deliveries). Five neonates (6.6%) presented biochemical hyperthyroidism, and 3 of them developed clinical disease and required treatment. All 5 NBs who developed hyperthyroidism had mothers with positive or indeterminate TRAbs. No child of TRAbs-negative mothers developed the disease. TRAbs could be determined in only 65% of the mothers and 72% of the NBs. There was a significant correlation between maternal TRAbs titers ($p < 0.03$), neonatal TRAbs titers ($p < 0.008$), and neonatal TSH between days 2-6 ($p < 0.006$), with the subsequent development of hyperthyroidism. All cases of neonatal hyperthyroidism were transient. There was no mortality in our series. **Conclusions:** This is the first national case series of children of mothers with GD. Maternal and neonatal TRAbs and TSH between days 2-6 of life were predictors of neonatal hyperthyroidism.

Keywords:

Neonatal
Hyperthyroidism;
Neonatal Graves'
Disease;
Child of Hyperthyroid
Mother;
Anti-TSH Receptor
Antibodies

Introducción

El hipertiroidismo neonatal es una patología poco frecuente, pero puede estar asociada a importante morbilidad y mortalidad. Su causa más frecuente es la Enfermedad de Basedow-Graves (EG) materna, la que puede presentarse en un 0,2% de los embarazos^{1,2}. Otras causas mucho menos frecuentes de hipertiroidismo neonatal son las variantes genéticas activantes del receptor de hormona tiroestimulante (TSH), o de la proteína G en el Síndrome de McCune-Albright^{2,3}.

Durante el embarazo, en mujeres con EG los anticuerpos anti receptor de hormona tiroestimulante (por su acrónimo en inglés: TSH receptor antibodies, TRAbs) pasan a través de la placenta y pueden afectar la función tiroidea fetal y neonatal^{4,5}. Los TRAbs pueden ser de tipo estimulante o inhibitorios⁶. Los TRAbs estimulantes tienen capacidad de provocar hipertiroidismo en el feto y recién nacido¹⁻⁶.

El hipertiroidismo neonatal (HN) se observa en un 1-5% de los recién nacidos (RN) hijos de madre portadoras de EG⁷⁻⁹. El HN es habitualmente transitorio, pero en su historia natural alcanza letalidad cercana al 25%^{1,2}. Si el hipertiroidismo fetal y neonatal no se trata oportunamente, puede provocar arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca, craneosinostosis, microcefalia y retraso del desarrollo psicomotor entre otras complicaciones^{1-4,7}. La importancia que tiene su detección y tratamiento tempranos, ha llevado a la publicación reciente de múltiples estudios y guías clínicas⁹⁻¹², siendo de gran importancia la medición de TRAbs tanto en la madre como en el recién nacido. Ello permite detectar los RN con mayor riesgo de desarrollar hiper-

tiroidismo. La incidencia de hipertiroidismo neonatal, así como el tiempo en que tarda el aclaramiento de los TRAbs en el recién nacido se ha asociado a los títulos de anticuerpos maternos y neonatales¹³. A pesar de la existencia de estas revisiones y guías clínicas, no existen a nuestro conocimiento, series clínicas que describan la realidad local de esta patología.

El objetivo de este estudio fue realizar una descripción de aspectos clínicos y de laboratorio relevantes en la presentación y evolución clínica de RN hijos de madres con Enfermedad de Graves.

Sujetos y Método

Estudio prospectivo, observacional y descriptivo de la evolución clínica y de función tiroidea de RN hijos de madres con enfermedad de Graves. Se incluyeron todos los RN cuyas madres tuvieran antecedente de hipertiroidismo por EG, independiente del tiempo desde el diagnóstico. Se realizó un análisis del historial clínico de los binomios madre-hijo, incluyendo a los nacidos entre enero 2015 y enero 2020, en los hospitales San Juan de Dios y San Borja-Arriarán; ambos localizados en la ciudad de Santiago de Chile.

Todos los recién nacidos, hijos de madres con antecedente de EG, fueron evaluados por neonatólogo y endocrinólogo pediátrico dentro de los primeros 5 días de vida para su ingreso al estudio. Se realizó revisión de la ficha clínica materna a fin de confirmar diagnóstico de EG. En las madres se registraron y analizaron las siguientes variables clínicas: Edad, tiempo desde el diagnóstico del hipertiroidismo, uso de drogas anti-

roideas durante el embarazo (DAT), antecedente de tratamiento quirúrgico o con Iodo radioactivo (RAI) y desarrollo de complicaciones maternas durante el embarazo. Dentro del estudio de laboratorio se evaluó la presencia de TRAbs y sus niveles plasmáticos durante 3º trimestre del embarazo. No fue posible estandarizar la búsqueda dirigida de bocio en ecografías antenatales, pero se incluyó el dato cuando fue mencionado en la ficha materna.

Al nacer, si la madre no tenía medición de TRAbs, o si éstos resultaban positivos en el 3º Trimestre, se consideró al RN en riesgo de desarrollar HN con indicación de medición de los anticuerpos anti receptor de TSH y de hormonas tiroideas (TSH, T3 y T4L) en sangre periférica.

Todos los RN fueron sometidos a monitorización no invasiva de frecuencia cardiaca (FC), presión arterial (PA) y frecuencia respiratoria (FR) hasta obtener valores de TRAbs y perfil tiroideo.

En los RN se registró y analizó los siguientes datos clínicos y auxológicos: Edad gestacional (EG), peso de nacimiento (PN), talla de nacimiento (TN) y circunferencia craneana (CC) con sus respectivos puntajes Z según tablas previamente validadas para población chilena¹⁴. Se evaluó además la presencia de malformaciones asociadas y síntomas o complicaciones atribuibles a hipertiroidismo. El estudio de laboratorio de los RN incluyó la determinación de función tiroidea con TSH (mUI/L), T4L (ng/dL) y T3 (ng/mL) agrupándolas en 4 tiempos de medición diferentes (2 a 6 días de vida; 7 a 14 días de vida; 15 a 30 días de vida, y mayor a 30 días de vida). Finalmente, se cuantificaron niveles séricos de TRAbs en los RN. Se consideró TRAbs "positivos" a cualquier valor igual o superior al valor de referencia. En caso de TRAbs positivos en el recién nacido, se indicó control de niveles de Trabs y función tiroidea (TSH, T4L y T3) cada 2 a 4 semanas hasta su normalización.

La medición de hormonas tiroideas se realizó en cada hospital mediante método de Quimioluminiscencia. La medición de los TRAbs fue realizada en laboratorios externos usando Enzimoimmunoanálisis (EIA) cuantitativo. Para homogeneizar los resultados de TRAbs realizados en distintos centros, se tabularon según el número de veces sobre el valor normal superior ("xVN").

Los RN hijos de madres con TRAbs (-) durante el 3º trimestre no se consideraron en riesgo de hipertiroidismo, por lo que no se realizó medición de anticuerpos ni función tiroidea^{9,11}. Sin embargo, en aquellos casos en los que la madre recibió tratamiento con DAT durante el embarazo, se evaluó al RN con función tiroidea durante la primera semana de vida para descartar el efecto de éstos sobre la función tiroidea neonatal.

Se reconocieron dos formas de hipertiroidismo

neonatal: bioquímico asintomático (Hipertiroidismo bioquímico) y bioquímico sintomático (Hipertiroidismo clínico). El HN bioquímico se definió como concentraciones de TSH menores al p2,5 ó -2DE para la edad gestacional y días de vida, sumado a niveles de T4, T4 libre y/o T3 sobre el p97,5 ó +2DE para la Edad gestacional y días de vida^{9,15-17}.

El diagnóstico de HN clínico fue realizado por el equipo tratante, en base a la constatación de hipertiroidismo bioquímico asociado a taquicardia persistente o progresiva (> 180 latidos por minuto en reposo), o bien, a al menos dos de los siguientes hallazgos clínicos: temblor, hipertermia, irritabilidad, cierre prematuro de fontanelas, mal incremento ponderal a pesar de aporte nutricional adecuado, diarrea, bocio, o ecotomografía tiroidea compatible (aumento de volumen y flujo vascular).

Aquellos RN con diagnóstico o sospecha de HN fueron hospitalizados en Unidad de Neonatología para monitorización. La decisión de tratamiento farmacológico, así como el medicamento a utilizar quedó a criterio del respectivo equipo médico tratante.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics. Se obtuvo media, desviación standard, mediana y rangos de las variables. Para comparación entre grupos se utilizaron el test exacto de Fisher y la prueba U para variables categóricas, y T de Student para variables no categóricas. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

El estudio fue aprobado por el comité de ética científico de ambos centros hospitalarios. Se solicitó consentimiento informado a los padres para la revisión de las fichas clínicas.

Resultados

Se analizaron 76 binomios (madres y RN), de los cuales 5 RN (6,6%) evolucionaron con hipertiroidismo bioquímico, y de éstos, 3 desarrollaron síntomas. En relación a las madres, 58 de ellas presentaron hipertiroidismo activo al momento del parto. Las 18 restantes se encontraban en tratamiento por hipotiroidismo secundario a RAI o tiroidectomía. La edad materna promedio fue de $30,3 \pm 6,2$ años con un rango etario de 20 a 42 años. Los años transcurridos desde el diagnóstico de Hipertiroidismo fueron $3,1 \pm 3,1$ años (rango 0-13 años). En 8 de ellas se realizó el diagnóstico inicial de hipertiroidismo durante el embarazo. Sólo se realizó medición de TRAbs en 50 de las madres (65,7%). Hubo presencia de bocio fetal en un caso, que finalmente no evolucionó a hipertiroidismo clínico. No hubo casos reportados de hipertiroidismo fetal. La descripción clínica de las madres y RN se presentan en tabla 1.

En relación a las características maternas (positividad de TRAbs y uso de DAT), pudimos distinguir seis grupos de RN (tabla 2): TRAbs maternos positivos y uso activo de DAT (TRAbs+/DAT+); madres TRAbs positivos y sin uso de DAT (TRAbs+/DAT-); madres con TRAbs indeterminados y sin uso de DAT (TRAbs?/DAT-); madres con TRAbs indeterminados y con uso de DAT (TRAbs?/DAT+); madres con TRAbs negativos y con uso de DAT (TRAbs-/DAT+), y madres con TRAbs negativos y sin uso de DAT (TRAbs-/DAT-). Los casos de hipertiroidismo neonatal se presentaron en los grupos TRAbs+/DAT+ (2 casos), TRAbs?/DAT+ (2 casos), y TRAbs+/DAT- (1 caso).

El concepto de TRAbs “indeterminados” alude a aquellos casos en los que el examen no fue realizado a la madre por diferentes motivos, entre ellos: la imposibilidad de financiamiento, poca adherencia a control endocrinológicos y/u obstétricos, o no solicitud por parte del médico tratante.

En relación a las características de los RN, no hubo casos de muerte fetal ni neonatal en el grupo de estudio. Dos RN presentaron defectos congénitos: un hijo de madre TRAbs+/DAT- que evoluciona con hipertiroidismo bioquímico y en el que se describe atresia esofágica. Otro RN hijo de madre TRAbs?/DAT+ con fisura labiopalatina. Ningún RN presentó anomalía cardíaca severa, craneosinostosis, aplasia cutis, ni otras malformaciones atribuibles al hipertiroidismo o DAT.

Un RN evolucionó con Hipotiroidismo persistente y necesidad de manejo con Levotiroxina; hijo de madre con TRAbs indeterminados, sin uso de DAT por abandono. Esta madre tuvo mala adherencia a controles y tratamiento, con hipertiroidismo activo antes y durante el embarazo.

Al agrupar a los RN según variables neonatales (positividad de TRAbs y presencia de hipertiroidismo), identificamos 3 grupos: RN con TRAbs (-); RN con TRAbs (+) sin hipertiroidismo, y RN con TRAbs (+) e Hipertiroidismo. En estos grupos, si bien hay gran superposición de valores, encontramos una correlación significativa entre mayores títulos de TRAbs maternos y el desarrollo de Hipertiroidismo neonatal ($p < 0,03$) (figura 1A). Los RN con hipertiroidismo se asociaron a mayor riesgo de prematuridad ($p < 0,008$). Los títulos de TRAbs (xVN) son más altos en los RN que evolucionan con Hipertiroidismo Neonatal ($p < 0,016$) (figura 1B). Una cifra de TRAbs mayor a 10 veces el límite normal superior predijo la presencia de hipertiroidismo neonatal con sensibilidad de 100%, especificidad de 97,2%, valor predictivo positivo de 71,4%, y valor predictivo negativo de 100%.

La evolución de los niveles de hormonas tiroideas en los distintos grupos de RN se muestra en la figura 2. El hipertiroidismo bioquímico se presentó entre los 2 a 6 días de vida con TSH suprimida en 4 de 5 RN, con

Tabla 1. Características Clínicas y TRAbs de Madres con EG y sus Recién Nacidos

| | Resultados |
|--|-------------------------|
| Variables maternas | |
| Edad promedio, años | 30,3 ± 6,2 |
| Uso de DAT durante embarazo, n/N (%) | 38/76 (50) |
| Antecedente de RAI, n/N (%) | 13/76 (17,1) |
| Antecedente de Tiroidectomía, n/N (%) | 5/76 (6,6) |
| Años desde el diagnóstico de EG | 3,1 ± 3,1 |
| Medición de TRAbs (3º Trimestre) | |
| Realizados, n/N (%) | 50/76 (65,7) |
| Valor promedio, UI/l (Rango) | 4,0 ± 5,2 (0,36-28,0) |
| TRAbs positivos, n/N (%) | 43/50 (86) |
| TRAbs, xVN | x7,1 ± 8,9 |
| Variables neonatales | |
| Edad Gestacional, semanas (Rango) | |
| RNT, n/N (%) | 37,8 ± 2,4 (28-41) |
| RNPT, n/N (%) | 62/76 (81,6) |
| 14/76 (18,4) | |
| Peso al Nacer, g (Rango) | |
| AEG, n/N (%) | 3.148 ± 647 (970-4.430) |
| PEG, n/N (%) | 53/76 (69,7) |
| GEG, n/N (%) | 13/76 (17,1) |
| 9/76 (11,8) | |
| Talla al Nacer, cm (Rango) | |
| 48,7 ± 3,4 (31,5-54,0) | |
| Circunferencia Craneana al Nacer, cm (Rango) | |
| 34,0 ± 2,1 (26-38) | |
| Medición de TRAbs | |
| Realizados, n/N (%) | 55/76 (72,3) |
| Positivos, n/N (%) | 38/55 (69,1) |
| Nivel, UI/l | 2,81 ± 3,64 |
| TRAbs, xVN | x4,6 ± 7,5 |
| Hipertiroidismo Neonatal, n (%) | |
| Hipertiroidismo Bioquímico sin síntomas, n (%) | 5 (6,6%) |
| Hipertiroidismo Bioquímico + Clínico, n (%) | 2 (2,6%) |
| 3 (3,9%) | |

RNT: recién nacido de término. RNPT: recién nacido pretermino. AEG: Adecuado a Edad Gestacional; PEG: Pequeño para Edad Gestacional; GEG: Grande para Edad Gestacional; DAT: drogas anti-tiroideas; RAI: yodo radioactivo; EG: Enfermedad de Graves; TRAbs: TSH receptor antibodies; xVN: N° de veces sobre valor normal superior.

una diferencia estadísticamente significativa con los RN no hipertiroides ($p < 0,006$) figura 2A. Hubo una tendencia a niveles promedio de TSH entre días 2-6 más bajas en los pacientes con hipertiroidismo clínico que en aquellos que presentaron sólo hipotiroidismo bioquímico ($0,002 \pm 0,002$ vs $0,55 \pm 0,89$ mUI/L). Cabe destacar que la supresión de la TSH precedió a la aparición de síntomas en todos los casos de hipertiroidismo clínico, y que no hubo diferencias significativas en los niveles de T4 libre ni T3 entre grupos. Una TSH

Tabla 2. Descripción de los recién nacidos en los diferentes grupos de madres con antecedente de Enfermedad de Graves

| | TRAbs (+) | | TRAbs (-) | | TRAbs indeterminados | |
|--------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| | TRAb+/DAT+ (n = 24) | TRAb+/DAT- (n = 20) | TRAb-/DAT+ (n = 3) | TRAb-/DAT- (n = 2) | TRAb?/DAT+ (n = 11) | TRAb?/DAT- (n = 16) |
| EG (mediana) | 37 | 39 | 38 | 39 | 37 | 38 |
| Prematurez < 37 sem | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Prematurez < 32 sem | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| PN, g (promedio) | 3.055 | 3.302 | 3.863 | 2.985 | 2.761 | 3.232 |
| AEG | 20 | 15 | 1 | 1 | 6 | 11 |
| PEG | 2 | 3 | 0 | 1 | 4 | 2 |
| GEG | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 3 |
| TN, cm (promedio) | 48,3 | 49,3 | 49,7 | 48,8 | 48,3 | 48,8 |
| < p10 | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| > p90 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| CC, cm (promedio) | 33,6 | 34,7 | 35,8 | 34,3 | 33,4 | 33,6 |
| < p10 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| > p90 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| TRAbs UI/L (promedio) | 3,2 | 2,4 | - | - | 3,9 | 1,1 |
| xVN | x4,42 | x2,8 | | | x10,9 | x1,71 |
| Positividad | 81% | 57,8% | | | 62,5% | 66,7% |
| Defectos congénitos | 0 | 1 (atresia esofágica) | 0 | 0 | 1 (fisura labiopalatina) | 0 |
| Hipertiroidismo Neonatal | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Tratamiento con DAT | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Hipotiroidismo | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

EG: edad gestacional; AEG: Adecuado a Edad Gestacional; PEG: Pequeño para Edad Gestacional; GEG: Grande para Edad Gestacional; PN: Peso al nacer TN: Talla al nacer. CC: Circunferencia craneana; xVN: n° de veces el valor normal superior; DAT: Drogas anti-tiroideas; TRAbs: TSH receptor antibodies.

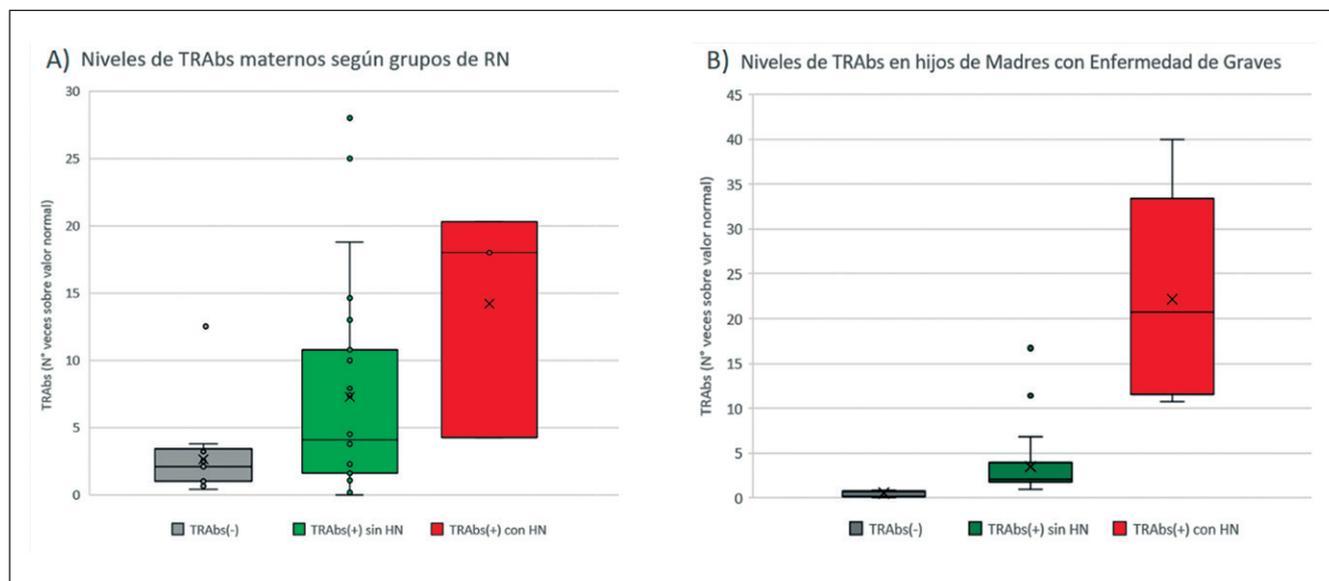


Figura 1. Niveles de TRAbs (TSH receptor antibodies) en madres portadoras de enfermedad de Graves y sus recién nacidos.

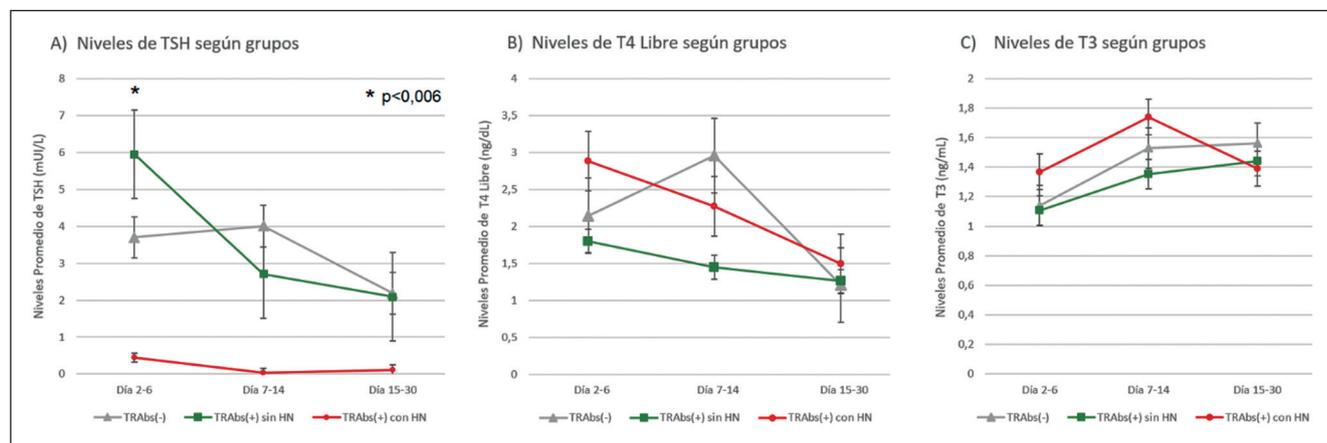


Figura 2. Niveles de hormonas tiroideas en recién nacidos hijos de madres portadoras de enfermedad de Graves.

entre los días 2-6 menor a 0,5 mUI/L predijo el desarrollo de hipertiroidismo neonatal con sensibilidad de 80%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, y valor predictivo negativo de 98,6%.

De todos los binomios analizados, solo 5 RN (6,6%) evolucionaron con hipertiroidismo bioquímico, todos ellos con niveles (+) de TRAbs, y 3 de ellos (3,9%) desarrollaron enfermedad clínica y fueron tratados con drogas anti-tiroideas. Tres de los RN nacieron prematuros, y dos de ellos nacieron pequeños para la edad gestacional (PEG). Todos tuvieron longitud y circunferencia craneana normales para la edad gestacional. Las características clínicas de los 5 casos se describen en la tabla 3.

El paciente P1, nace en buenas condiciones generales, evoluciona con ictericia que requiere triple

fototerapia y al 3º día de vida inicia taquicardia persistente sobre 200 latidos/min; comienza tratamiento a los 7 días de vida con propranolol y prednisona. Por falta de disponibilidad, se agrega metimazol desde el 10º día de vida con lo cual normaliza nivel de T4L a los 30 días de vida. Suspende betabloqueadores y corticoides a los 16 días de vida y metimazol a los 2 meses. El paciente P2 presentó función tiroidea normal durante la primera semana, pero con supresión de TSH y T4 libre elevada a partir del 7º día, sin embargo, se mantuvo asintomático durante toda la hospitalización al igual que el paciente P3. El paciente P4, nace en buenas condiciones generales, al 4º día de vida evoluciona irritable tembloroso y con taquicardia mayor a 200 latidos/min en forma sostenida y progresiva. Al 5º día de vida inicia metimazol y pro-

Tabla 3. Características clínicas de RN que presentaron Hipertiroidismo Neonatal

| | TRAbs materno (xVN) | DAT materna | EG semanas | TSH día 2-6 (mUI/L) | T4 Libre día 2-6 (ng/dL) | T3 día 2-6 (ng/mL) | TRAbs RN (xVN) | Síntomas (día de aparición) | Tratamiento |
|----|---------------------|-------------|------------|---------------------|--------------------------|--------------------|----------------|---|--|
| P1 | Indeterm | Metimazol | 34 | 0,05 | 4,75 | 2,08 | x40 | Taquicardia (3) Ictericia (3) | Prednisona, Metimazol, Propranolol |
| P2 | x4,25 | Metimazol | 37 | 2,1 | 2,46 | 1,07 | x10,7 | (-) | (-) |
| P3 | x20,3 | No | 32 | 0,03 | 1,97 | 1,1 | x12,4 | (-) | (-) |
| P4 | x18,0 | Metimazol | 37 | 0,006 | 2,78 | 1,75 | x20,7 | Taquicardia (4) Irritabilidad (4) Temblor (4) | Metimazol Propranolol |
| P5 | Indeterm | Metimazol | 28 | 0,012 | 2,47 | 0,84 | x26,8 | Taquicardia (5) Temblor (5) | Metimazol Propranolol |

P: paciente; RN: recién nacido; xVN: nº de veces sobre valor normal superior; DAT: drogas anti-tiroideas; EG: edad gestacional; TRAbs: TSH receptor antibodies.

panolol. Normaliza función tiroidea a los 20 días. A los 35 días de vida suspende metimazol. El paciente P5 cursa con taquipnea transitoria relacionada a su prematuridad. Al 5º día de vida se constata taquicardia persistente mayor a 200 lpm en estado de reposo y temblor de reposo. Se decide inicio de metimazol, suspendido por neonatología al tercer día de su uso. A los 47 días normaliza función tiroidea.

Discusión

El presente estudio contribuye a entregar información relevante a nivel local sobre la evolución clínica de RN hijos de madres con enfermedad de Graves, lo que, a su vez, permite orientar y optimizar el manejo inicial de estos pacientes.

Las frecuencias de embarazos en mujeres portadoras de EG, así como la proporción de casos con hipertiroidismo, están acorde a lo reportado a la literatura, por lo que es probable que nuestra muestra refleje de forma adecuada la situación local. Entre ambos centros, se han atendido en promedio alrededor de 8000 partos por año, en los últimos 5 años. Si consideramos 76 madres con EG en los 5 años de estudio, obtenemos un 0,19%, porcentaje muy similar a lo reportado en la literatura^{1,2,4}. Por otro lado, la proporción de RN que desarrollaron la enfermedad fue levemente superior en comparación a otras publicaciones (6,6% vs 1-5,5%)^{1,8,9}.

Al igual que lo reportado previamente en la literatura internacional^{13,18,19}, nuestra casuística demostró una asociación entre EG materna y prematuridad. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en puntajes-Z de peso, talla ni circunferencia craneana. Tampoco se reportaron casos de craneosinostosis ni circunferencia craneana disminuida en el grupo con hipertiroidismo, sin embargo, es importante mencionar que estas alteraciones pueden producirse más tardíamente en el seguimiento de estos pacientes.

Si bien la atresia esofágica es una malformación clásicamente atribuida al efecto teratogénico del metimazol²⁰, en el caso en que esta complicación se presentó, la madre no se encontraba en tratamiento. Existen algunos estudios que sugieren que el hipertiroidismo en sí tendría efecto teratogénico sobre el tubo digestivo²⁰⁻²².

Respecto de la otra malformación congénita encontrada, existe evidencia de asociación de DAT con atresia de coanas y algunas dismorfias faciales leves, pero no con fisura labiopalatina ni otro tipo de malformaciones craneofaciales.

En el grupo de madres con TRAbs negativos, no hubo casos de hipertiroidismo ni alteración de la función tiroidea. Ello ratifica el valor de la determinación

de TRAbs maternos en el 3º trimestre de embarazo como uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de hipertiroidismo neonatal^{9,11}. De esta forma los RN hijos de madres con EG y TRAbs (-) en el tercer trimestre de embarazo no requieren mayor estudio ni seguimiento específico. Por otro lado la presencia de TRAbs maternos (+) en el 3º trimestre de embarazo aumenta el riesgo de desarrollar hipertiroidismo neonatal, y este riesgo es mayor en la medida que los títulos de dichos anticuerpos son más elevados.

Es importante destacar que el riesgo de desarrollar hipertiroidismo neonatal persiste a pesar de tratamiento definitivo materno (tiroidectomía o radioyodo), como fue el caso de un RN cuya madre fue tiroidectomizada un año antes. Es por ello que toda mujer embarazada con antecedente de EG debe tener una determinación de TRAbs durante el 3º Trimestre del embarazo, independiente de los años transcurridos desde el diagnóstico o su status tiroideo (hipertiroidismo o hipotiroidismo por terapia definitiva con cirugía o radioyodo)^{8,10-12}. Lo anterior pone de manifiesto que un adecuado control prenatal materno en coordinación y colaboración con el equipo obstétrico y de endocrinología de adultos resulta fundamental para poder llevar a cabo un adecuado manejo de los RN hijos de madres con EG.

Todos los RN que presentaron Hipertiroidismo neonatal tuvieron TRAbs (+) en la primera semana de vida, presentando una asociación estadísticamente significativa con los títulos de dichos anticuerpos, particularmente cuando estos alcanzaron valores $> 10 \times \text{VN}$ ($p < 0,016$). Lo anterior se condice con estudios previos que establecen los títulos de TRAbs del RN como uno de los principales factores pronósticos para el desarrollo de hipertiroidismo neonatal⁹.

Dentro del grupo de los RN que desarrolló hipertiroidismo clínico cabe destacar que los síntomas tienen un inicio de presentación que va desde los 3 a los 7 días, con una media de 4 días. Considerando que la mayoría de los RN de puerperio, sin patología aparente, son dados de alta entre las 48-72hrs de vida, un RN hijo de madre con EG podría desarrollar hipertiroidismo neonatal en su domicilio, con subdiagnóstico, falta de tratamiento oportuno y complicaciones potencialmente letales. Debido a todo lo anterior es que se ha planteado que todo RN cuya madre sea portadora de EG con TRAbs (+) en el 3º trimestre de embarazo o con títulos de TRAbs desconocidos, debe mantenerse hospitalizado la primera semana de vida hasta contar con determinación de TRAbs y/o función tiroidea para descartar hipertiroidismo neonatal.

En relación a la evolución de la función tiroidea de los RN hijos de madres con EG que desarrollaron hipertiroidismo resulta destacable una significativa su-

presión de TSH dentro de la primera semana de vida, no encontrándose diferencias significativas en elevación de T3 o T4L respecto a RN no hipertiroides. En concordancia con lo recientemente reportado por un estudio multicéntrico francés¹³, además de los niveles de TRAbs, la medición de hormonas tiroideas en los primeros días de vida (2 al 6), tiene una buena correlación con el desarrollo posterior de hipertiroidismo. De esta forma, en nuestra serie clínica, en todos aquellos casos de hipertiroidismo clínico se encontró una supresión profunda y precoz de la TSH. Esto es particularmente llamativo considerando que la respuesta fisiológica del RN los primeros días de vida postnatal es a la elevación de TSH para la consecuente elevación de T3 y T4 que favorece la termogénesis y termorregulación necesaria para la adaptación a vida extrauterina los primeros días de vida¹⁶. Es por esto que una TSH suprimida la primera semana de vida en un RN hijo de madre con EG puede ser un factor extra de riesgo de hipertiroidismo a considerar cuando no tenemos la posibilidad de medir TRAbs y, por lo tanto, ese RN debe monitorizarse en forma estricta. Este hallazgo puede tener implicancias en la práctica clínica, dada la dificultad para realizar medición de TRAbs en forma expedita en hospitales públicos.

Pese a aportar información relevante en el ámbito nacional, nuestra investigación tiene varias limitaciones. El tamaño muestral fue reducido, ya que se trata de una condición poco prevalente. La forma más factible de aumentar el número de casos es realizar estudios multicéntricos, pero ello aumenta la heterogeneidad de los datos y criterios de diagnóstico y manejo. Otra importante limitación es que no fue posible la realización de medición de TRAbs en todas las madres y RN. Este examen no suele realizarse en hospitales del sistema público de salud, y muchas veces debe ser costado por la familia del paciente en laboratorios externos. Este hecho dificultó poder hacer el seguimiento necesario para determinar el tiempo de aclaramiento de los títulos de TRAbs en los recién nacidos. Lo anterior pone de manifiesto la importancia de que los laboratorios de hospitales terciarios de nuestro país puedan realizar determinaciones de niveles de TRAbs bajo una técnica estandarizada y validada, para asegurar un óptimo manejo de estos recién nacidos y de sus madres.

Son necesarios estudios prospectivos de seguimiento a largo plazo que permitan evaluar el neurodesarrollo de los recién nacidos hijos de madres con Enfermedad de Graves y, en particular, de aquellos que desarrollaron hipertiroidismo clínico. Todos los RN de nuestra cohorte fueron dados de alta en buenas condiciones, pero no podemos concluir respecto a las posibles repercusiones tardías de esta patología.

El objetivo fundamental del presente estudio fue

realizar una descripción detallada de la presentación clínica de hijos de madres portadoras de EG. Hasta donde sabemos, este es el primer reporte nacional de una serie clínica de hijos de madres con Enfermedad de Graves, y, por ende, pretende contribuir con información que permita optimizar el manejo de estos pacientes en unidades de puerperio y neonatología. El trabajo colaborativo entre las unidades de Obstetricia, Endocrinología de adultos, Neonatología y Endocrinología infantil es fundamental para un adecuado seguimiento y detección precoz de los RN en riesgo de desarrollar hipertiroidismo neonatal.

En conclusión, el presente estudio permite conocer mejor la realidad local de los RN de madres portadoras de Enfermedad de Graves. Estos resultados son concordantes con lo reportado en la literatura internacional y nos permiten identificar a aquellos RN hijos de madre con EG con riesgo de desarrollar hipertiroidismo neonatal. De esta forma podemos establecer que los RN hijos de madres con TRAbs de 3° trimestre positivos o indeterminados deben ser hospitalizados para determinación de TRAbs y función tiroidea por riesgo de hipertiroidismo neonatal. Los hijos de madres con TRAbs negativos el 3° trimestre de embarazo no requieren estudio ni seguimiento, excepto para descartar hipotiroidismo inducido por DAT maternas.

Los títulos de TRAbs maternos, TRAbs neonatales y la TSH medida entre los 2-6 días de vida son herramientas útiles para predecir el desarrollo de hipertiroidismo neonatal.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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 han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Chopra IJ. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid*. 1992;2(2):161-3.
2. Polak M, Legac I, Viillard E, et al. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res*. 2006;65:235-42.
3. Polak M. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):289-302.
4. Bucci I, Giuliani C, Napolitano G. Thyroid-Stimulating hormone receptor antibodies in pregnancy: clinical relevance. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2017;8:137.
5. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, et al. Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid*. 2014;24(6):1032-9.
6. Yoshihara A, Iwaku K, Noh JY, et al. Incidence of Neonatal Hyperthyroidism Among Newborns of Graves' Disease Patients Treated with Radioiodine Therapy. *Thyroid*. 2018;29(1):128-34.
7. Besançon A, Beltrand J, Le Gac I, et al. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):855-62.
8. Leger J. Management of fetal and neonatal Graves' disease. *Horm Res Paediatr* 2017;87(1):1-6.
9. van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20151878.
10. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
11. Banigé M, Polak M, Luton M, et al. Prediction of Neonatal Hyperthyroidism. *J Pediatr*. 2018;197:249-54.
12. Samuels SL, Namoc SM, Bauer AJ. Neonatal Thyrotoxicosis. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):31-40.
13. Goecke C, Grob F. Hijos de madres con enfermedad de Basedow Graves. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(6):753-60.
14. Alarcón J, Alarcón Y, Héring E, et al. Curvas antropométricas de recién nacidos chilenos. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(4):364-372.
15. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, et al. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Ranges for Preterm Infants. *Pediatrics*. 2019;144(2):e20190290.
16. Feingold SB, Brown RS. Neonatal thyroid function. *Neoreviews*. 2010;11(11):e640-e645.
17. Jayasuriya MS, Choy KW, Chin LT, et al. Reference intervals for neonatal thyroid function tests in the first 7 days of life. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;31(10):1113-6.
18. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid*. 1999;9(7):727-33.
19. Polak M, Van Vliet G. Therapeutic approach of fetal thyroid disorders. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(1):1-5.
20. Momotani N, Ito K, Hamada N, et al. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1984;20(6):695-700.
21. Seoud M, Nassar A, Usta I, et al. Gastrointestinal malformations in two infants born to women with hyperthyroidism untreated in the first trimestre. *Am J Perinatol*. 2003;20(2):59-62.
22. Fragoso AC, Martinez L, Estevo-Costa J, et al. Maternal hyperthyroidism increases the prevalence of foregut atresias in fetal rats exposed to adriamycin. *Pediatr Surg Int*. 2014;30(2):151-7.