

11237

9
2ej-



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"

HIPERTIROIDISMO NEONATAL

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de Especialista en

PEDIATRIA MEDICA

p r e s e n t a

Dra. Manuela Rita Arciniega Olvera



Director de Tesis:
Dra. María Isabel Zurbia Flores

México, D. F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	Pag. 1
HISTORIA	2
DEFINICION	3
CLASIFICACION	4
FISIOLOGIA NORMAL DEL TIROIDES	6
NEUROFISIOLOGIA DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-TIROIDES	11
MADURACION TIROIDEA EN LA VIDA EXTRAUTERINA	14
MADURACION DEL METABOLISMO DE HORMONA TIROIDEA	15
FUNCION TIROIDEA EN EL RECIEN NACIDO PREMATURO	18
FISIOPATOLOGIA DEL HIPERTIROIDISMO NEONATAL	20
ETIOLOGIA	21
INCIDENCIA	23
CUADRO CLINICO Y EXPLORACION FISICA	24
AUXILIARES DE DIAGNOSTICO	25
TRATAMIENTO	27
JUSTIFICACION	28
HIPOTESIS	29
MATERIAL Y METODO	30
RECURSOS HUMANOS	31
UNIVERSO DE TRABAJO	32
RESULTADOS	33
DISCUSION	38
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFIA	43

INTRODUCCION

La enfermedad tiroidea, manifestada en el recién nacido como hipertiroidismo o hipotiroidismo esta bien descrita en la literatura. Sin embargo, el hipertiroidismo neonatal transitorio es una entidad rara; su baja frecuencia es explicable por una parte por el hecho de que el hipertiroidismo durante la gestación es infrecuente y en otro sentido, en virtud de que solo algunos de los recién nacidos cuyas madres padecen enfermedad de Graves pueden presentar hipertiroidismo neonatal. Los hijos de madres hipertiroideas pueden ser en la etapa neonatal, hipertiroideos, eutiroides o hipotiroideos, dependiendo de los títulos maternos de inmunoglobulina estimulantes del tiroides. Generalmente el hipertiroidismo neonatal es una entidad grave y casi siempre constituye una emergencia endocrinológica por su alta mortalidad.

HISTORIA

El médico inglés Caleb Hiller Parry fué el primero en describir una paciente femenina con palpitaciones, dilatación cardíaca y bocio en 1786, siendo sus observaciones publicadas en 1825. Pacientes similares fueron descritas por Flajani en 1802 por el Irlandés Robert J. Graves, en 1835 y el médico alemán Carl von Basedow en 1840, siendo este último el que definió el cuadro que lleva su nombre (aunque los anglosajones prefieren hablar de enfermedad de Graves). Esta enfermedad caracterizada por bocio difuso con - tirotoxicosis, oftalmopatía y dermatopatía (en varias combinaciones) tiene tres epónimos enfermedad de Graves, enfermedad de Basedow y enfermedad de Parry. (Plummer en 1912 separó los hipertiroidismos sin signos oculares y bocio polinodular).

Considerados primero por Stokes en 1854 como neurosis cardíacas, Charcot en 1856 definió a los hipertiroideos como "neurosis con temblor", siendo Pierre Marie y Moebius en 1886 los primeros en pensar que pudiera tratarse de una hiperfunción tiroidea. Este concepto se hizo particularmente pausable una vez que George R. - Murray administró extractos tiroideos a una persona para tratar - mixedema en 1891. Este experimento comprendió la primera terapéutica exitosa de reposición de hormonas en seres humanos. Con frecuencia, la administración de extractos de la glándula tiroidea - produce síntomas de tirotoxicosis. Estos efectos secundarios de - tratamiento con extractos tiroideos, junto con el éxito de la tiroidectomía en la disminución de síntomas tirotóxicos en sujetos con enfermedad de Graves (referidos por primera vez por Tilbury en 1880 y Rehn en 1884), llevaron a Osler a especular en 1909 que - los síntomas de la enfermedad de Graves "...se debían a una función alterada de la glándula tiroidea, quizá a hipersecreción de ciertos materiales, que inducían un tipo de intoxicación crónica"

Magnus Levi en 1895 demostró el aumento del metabolismo basal. En estos enfermos, Kendall en 1916 aisló la tiroxina, Gross y - Pitt-Rivers en 1954 la triyodotirodina y Adams y Purves en 1956 descubrieron el LATS.

DEFINICION

El hipertiroidismo es el síndrome producido por elevadas cantidades circulantes de tetrayodotironina triyodotironina o ambas (T4 y/o T3). La hiperproducción de hormonas tiroideas origina el cuadro clínico de la tirotóxicosis -que puede reproducirse experimentalmente mediante la administración de dichas hormonas- en el que figuran cuatro componentes principales, un tirotóxico - (hiperactividad tiroidea), tirocardiaco (efectos del hipertiroidismo en el corazón), oftálmico (signos oculares) y mecánico - (efectos de presión del bocio). (1, 2)

CLASIFICACION

Dentro de los hipertiroidismos pueden distinguirse:

- 1.- La enfermedad de Graves o Bocio difuso hipertiroidico.
- 2.- Los Bocios nodulares hiperfuncionales.
 - a) Los adenomas tiroideos tóxicos.
 - b) Los Bocios hiperfuncionales multinodulares.
- 3.- Otras causas menos frecuentes de hipertiroidismo
 - a) Hipertiroidismo por yoduros.
 - b) Hipersecreción de TSH.
 - c) Tumor trofoblástico.
 - d) Tiroiditis subaguda.
 - e) Tiroiditis crónica.
 - f) Tejido tiroideo ectópico. (2. 3)

1.- La enfermedad de Basedow (o de Graves) esta caracterizada por la triada de bocio difuso, exoftalmos y cuadro clínico de hipertiroidismo complementado, aunque no en todos los casos, por el hallazgo de una LATS positivo y/o la positividad de un LATS-P. Dentro de este cuadro pueden faltar cualquiera de sus síntomas - principales; hay Graves sin exoftalmos; Graves sin bocio y hay - exoftalmos LATS-positivos sin hipertiroidismo ni bocio, que debe catalogarse también dentro de la enfermedad de Basedow. Sin embargo cuando únicamente existe la presencia de LATS positivos, no se considera enfermedad de Graves porque este puede existir en sujetos normales (más en familiares de pacientes con enfermedad de - Graves) y en enfermos portadores de tiroiditis de Hashimoto (2).

2.- Los bocios nodulares hiperfuncionantes, en los que no hay exoftalmos. Dentro de ellos hay que distinguir:

- a) Los Adenomas tiroideos tóxicos, constituidos por un nódulo (aunque puede haber más de uno) hiperfuncional, autónomo, que inhibe a la TSH y al resto del tiroides normal.
- b) Los Bocios hiperfuncionales multinodulares, los cuales tienen el antecedente de ser precedidos por bocios multinodulares

normofuncionantes. (2)

3.- Otras causas de Hipertiroidismo como son:

a) el Hipertiroidismo por yoduros o Job-Basedow.

b) El Hipertiroidismo secundario a hipersecreción de TSH - hipofisiaria asociada o no a la presencia de adenomas basófilos hipofisarios.

c) Por tumores Trofoblásticos productores de sustancias - con acción similar a la TSH.

d) Hipertiroidismo por tiroiditis subaguda, en la que en - sus primeros estadios pueden cursar con un síndrome hipertiroideo que incluso puede aparecer sin sintomatología clínica de tiroiditis, y es debida a la liberación de las reservas hormonales de la glándula siendo habitualmente autolimitadas.

e) La Tiroiditis crónica con tirotoxicosis transitoria.

f) Y la secundaria a tejido tiroideo ectópico funcionante como se ha debido en algunos casos a metástasis de cáncer folicular de la tiroides u otros con tejido tiroideo en el ovario (struma ovárica) (2 - 1).

En la infancia, prácticamente todos los casos de hipertiroidismo son producidos por la enfermedad de Graves-Basedow. (1)

FISIOLOGIA NORMAL DEL TIROIDES

Las hormonas tiroideas principales son tiroxina (T4) y triyodo tironina (3). Las estructuras de estos compuestos se muestran en la figura 1. T3 y T4 derivan de tirosina. La fuente de la tirosina es la glucoproteína tiroglobulina (figura 2).

Esta glucoproteína es producida por células foliculares tiroideas y es transportada fuera de éstas a la luz de los folículos - tiroideos para almacenamiento. Cuando la tiroglobulina es transportada a la luz folicular, sus residuos de tirosilo son yodados por la enzima peroxidasa tiroidea. El yodo para la reacción de yodación es recolectado por un transportador de yoduro, que concentra yoduro tiroideo. Antes de poderse enlazar el yoduro con residuos de tirosilo, debe ser oxidado por peroxidasa tiroidea en presencia de H_2O_2 . Una vez que los residuos de tirosina dentro de la tiroglobulina han sido yodados, se acoplán (también por medio de la peroxidasa tiroidea) para formar T3 y T4 dentro de la molécula de tiroglobulina (figura 2).

El proceso de secreción de hormonas se inicia con pinocitosis de tiroglobulina almacenada en la luz folicular. Las vesículas - que contienen tiroglobulina se fusionan entonces con lisosomas - citoplásmaticos que contienen enzimas para degradar la tiroglobulina incorporada en aminoácidos y en T4 y T3, las cuales se dispersan entonces en la circulación. Las yodotirosinas son desyodadas por una desyodinasa microsómica que permite que la mayor parte del yodo no utilizado sea reciclado en hormona tiroidea (figura 2). (25).

Todos los pasos de la síntesis y secreción de la hormona tiroidea son estimulados por hormona estimulante del tiroides (TSH).

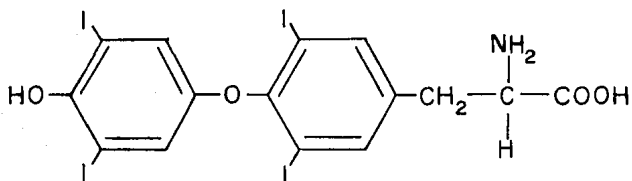
Esta glucoproteína es secretada por la glándula hipófisis en respuesta a bajos niveles de hormonas tiroideas en la circulación general y a altos niveles de hormona liberadora de tirotrópina en los vasos portales hipofisarios. La TSH se fija a un receptor relacionado con la membrana plasmática de la célula folicular tiroidea. Las acciones de TSH son mediadas por lo menos en parte, por

activación de adenilatociclasa tiroidea. (25)

Las hormonas tiroideas en la circulación se enlazan estrechamente a proteínas plasmáticas, quedando libre 0.02% y 0.3% de T3.

Solo la fracción libre de las hormonas tiroideas circulantes es capaz de producir efectos en la mayor parte de los tejidos blanco ya que su efecto lo realizan ocupando receptores nucleares para lo cual deben cruzar las membranas nuclear y plasmática de la célula blanco. Estos receptores activados por T3 se fijan a cromatina y entonces estimulan o inhiben la transcripción de la codificación de RNA para un número de proteínas. Estas proteínas comprenden ciertas enzimas, hormonas, factores de crecimiento, receptores y proteínas estructurales (25.)

Yodotiroxina (tiroxina o T₄)



Yriyodotironina (T₃)

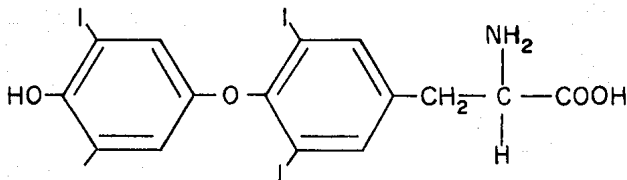


Figura 1

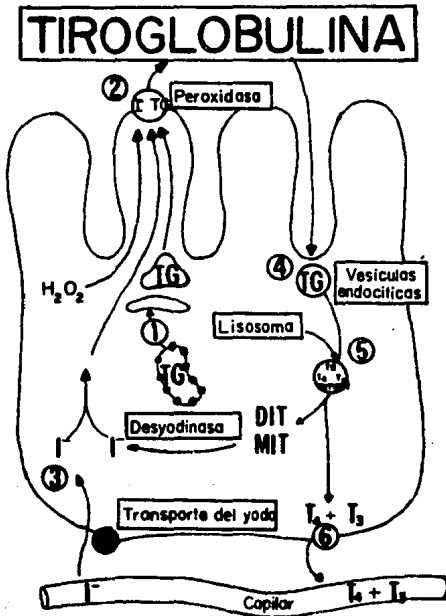


Figura 2

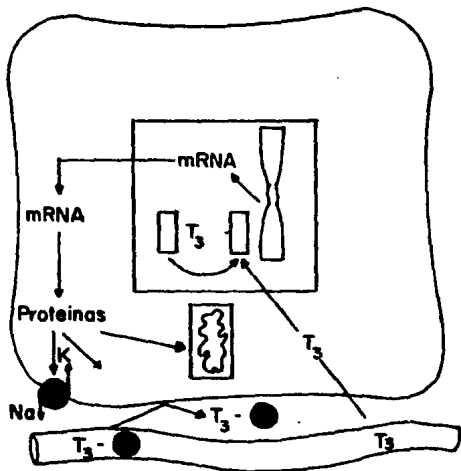


Fig. 3. El mecanismo de acciones de hormona tiroidea sobre tejidos blanco. T₃ ligado a proteínas plasmáticas no puede penetrar a células y no puede afectar tejidos blanco. T₃ libre penetra a células y ocupa receptores nucleares. T₃ ligado a receptores nucleares interactúa con cromatina para estimular la transcripción de mRNA. A su vez, mRNA da origen a traslación de proteínas que median las acciones de T₃.

NEUROFISIOLOGIA DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS-TIROIDES

El eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo en el feto humano - está intacto desde el punto de vista estructural hacia el primer trimestre de la gestación. En este momento, la glándula tiroidea fetal puede concentrar yodo y sintetizar hormonas tiroideas; la - hipófisis fetal se ha diferenciado histológicamente y puede sintetizar TSH. En suero fetal se encuentran bajas concentraciones de T₄ y TSH. No obstante el eje hipofisario tiroideo permanece hipo activo hasta la mitad de la gestación, momento en el cuál la TSH aumenta sus niveles seguido por un incremento progresivo en las - concentraciones séricas fetales de T₃ y T₄ libre. La tiroglobulina se deriva de la síntesis hepática, probablemente estimulada - por estrogénos placentarios. Puesto que la tiroglobulina (TBG) es la principal proteína fijadora de hormona tiroidea en el plasma - humano, el nivel circulante de T₄ está muy influido por el nivel de TBG, es probable que sean semejantes los tipos de maduración - para las concentraciones de TBG y T₄ séricas fetales. También se ha descrito que la T₄ total se correlaciona con peso corporal e - índice de ponderosidad corporal (proporción de peso corporal en - gramos con el cubo de largo en centímetros). (25)

La información disponible actualmente apoya el punto de vista que las concentraciones de T₄ y TSH en sangre de cordón se relacionan con maduración fetal y están muy poco influidos por hechos perinatales, como son parto por cesárea, ruptura prolongada de - membranas, asfixia neonatal, coloración de meconio de líquido amniótico, diabetes sacarina materna, parto gemelar, síndrome de dificultad respiratoria o peso de nacimiento relativamente alto o - bajo para la edad gestacional. Con el avance de la edad gestacional existe un aumento progresivo de la concentración sérica de - TBG, T₄ y FT₄ esto es por un aumento en la sensibilidad de la - glándula tiroides en respuesta a TSH. No es por completo claro el tipo de maduración de los valores séricos fetales de TSH. Tal parece que existe un incremento súbito de TSH sérica fetal en la mi tad de la gestación. Los datos recientes en muestras de sangre de

cordón tomadas por amniocentésis, sugieren un incremento progresivo de TSH sérica fetal en las 15 y 35 semanas. En cualquier caso, estos datos y estudios correlativos en ratas y ovejas sugieren un período crítico en la maduración del control del sistema tiroideo fetal humano entre las 15 a 20, 35 y 40 semanas de edad de gestación (25). Durante este período hay una maduración en la función e interacción en el eje hipotálamo-hipófisis-Tiroides.

Los hechos en este proceso incluyen maduración de la síntesis y secreción de hormona liberadora de tirotropina (TRH), control - en la secreción de TRH; sensibilidad hipofisiaria a TRH, incluyen do secreción de TSH; y mecanismos de retroalimentación tiroidea - para modular la liberación de TSH y la respuesta de secreción tiroidea a TSH incluyendo receptores y respuestas de posreceptor de TSH. La información en cuanto a la cronología de estos hechos se resumen en el cuadro 1. El control del sistema tiroideo, como lo comprueba la normalización de la proporción de T4 a TSH séricas a nivel adulto, han madurado en gran parte al mes de vida posnatal en el lactante de término. La maduración en un lactante de pretermino probablemente concluye a la edad equivalente de término de - la gestación. (25)

Cuadro 1. Maduración del Control del Sistema Tiroideo en el Feto y Neonato Humano.

Hecho de maduración	Momento de Aparición	
	Fracción de gestación	Edad de gestación en semanas
HIPOTALAMICO - HIPOFISIARIO		
Síntesis de TRH	0.3	12
Síntesis de TSH	0.3	12
Respuesta de TSH a TRH	0.6	20 - 24
Respuesta de TSH al frío	0.6	24
Inhibición por T3 de síntesis y liberación de TSH	0.65	26
Inhibición por somatostatina de secreción de TSH	?	?
Inhibición por dopamina de secreción de TSH	1.0	40
GLANDULA TIROIDES		
Síntesis de tiroglobulina	0.2	6 - 8
Atrapamiento de yoduro	0.2	7 - 10
Síntesis de T4	0.2	7 - 10
Sensibilidad de TSH	0.5	20
Autorregulación tiroidea (inhibición por yoduro de atrapamiento)	1.0	20

Abreviaturas: TRH = Hormona liberadora de tirotrópina; TSH = Hormona estimulante del tiroides; T3 = Triyodotironina; - T4 = Tiroxina.

Datos de Foshier D.A.: Development of Fetal Thyroid System Control. In delong GR, Robbins J, Condiff PG (eds): Iodine an Brain New - York, Corp. 1980, pp 167-176.

MADURACION TIROIDEA EN LA VIDA EXTRAUTERINA

La adaptación a la vida extrauterina se inicia in útero, presenta un incremento progresivo en las concentraciones plasmáticas fetales de cortisol en las últimas siete a diez semanas de gestación. El incremento se debe a un mayor índice de producción de cortisol por la glándula suprarrenal fetal y a un menor ritmo de conversión de cortisol a cortisona inactiva. El aumento de cortisol suprarrenal refleja una mayor producción suprarrenal y menor conversión de cortisol a cortisona; no se ha decidido el mecanismo del aumento de secreción de cortisol suprarrenal, cualquiera que sea este mecanismo, el aumento de cortisol incrementa la actividad de monodesyodinasas de anillo exterior de la yodotironina hepática y estimula una mayor conversión de T₄ a T₃. Los niveles fetales de T₃ sérica se incrementan de menos 15mg/dl (0.2nmol/L) a las 30 semanas de gestación a casi 50mg/dl (0.64nmol/L) a término. Al nacer, se presenta un incremento impresionante de TSH sérica; este incremento de TSH llega al máximo a los 30 min. de edad y se debe probablemente al enfriamiento del neonato en el ambiente extrauterino. Los niveles de TSH sérica durante la primera hora de vida fluctúan entre 50 a 100 mcgU/ml 50 a 100 mU/L). Estos niveles estimulan un aumento en la secreción de T₄ y T₃ tiroideas. Además el aumento posterior en actividad de 5'-monodesyodinasas de yodotironina hepática (quizás tipo I y II) en hígado y en otros tejidos conserva el nivel de T₃ en el rango extrauterino de 80 a 100ng/dl (1a2.6nmol/L). Los valores séricos de TSH caen al límite extrauterino normal durante la primera semana después del nacimiento debido tal vez al incremento en los niveles prevalentes de T₃ sérica y al aumento transitorio en T₄ sérica así como a una maduración continua del control de retroalimentación de TSH por hormonas tiroideas durante las semanas iniciales de vida. La producción de T₃ inversa por tejidos fetales y neonatales, disminuye hacia las tres o cuatro semanas, período durante el cual las concentraciones de rT₃ séricas caen al nivel de la niñez (promedio de 40ng/dl 0.5 nmol/L). (25)

MADURACION DEL METABOLISMO DE HORMONA TIROIDEA

El único origen de la T₄ circulante es la glándula tiroides.

La desyodación es la vía principal del metabolismo mediada por monodesyodaciones enzimáticas secuenciales. La monodesyodación - del anillo fenólico exterior (monodesyodación beta) de T₄ produce T₃, el análogo que se fija con la más alta afinidad al receptor - nuclear es T₃. La monodesyodación del anillo de tirosilo interior (monodesyodación alfa) produce rT₃, un metabolito activo. En la - vida posnatal, 70 a 90% de la T₃ circulante se deriva de monodesyodación periférica o conversión de T₄; y un 10 a 30% es por se- creción tiroidea. Escencialmente todo rT₃ circulante se deriva de conversión periférica. T₃ y rT₃ se metabolizan de manera progresi va a formas de diyodo, monoyodo y no yodadas las cuales son bioló gicamente inactivas. (25)

El metabolismo fetal de hormona tiroidea se caracteriza por - muy bajos niveles de T₃ circulante (menos de 15mg/dl) y altas con- centraciones de rT₃ menos de 200mg/dl) durante el tercer trimes- tre de gestación. Estos niveles fetales característicos de la tri yodotironina se conservan debido a las actividades relativas de - varios sistemas de enzimas desyodantes de yodotironina. Se han - descrito dos tipos de actividades de enzimas monodesyodinasas de - yodotironina de anillo exterior. El tipo I que se expresa sobre todo en hígado y riñón, es una enzima km alta inhibida por propil tiouracilo y estimulada por hormona tiroides. El tipo II que se - localiza predominantemente en cerebro hipófisis y tejidos pardos, es una enzima k baja insensible a propiltiouracilo e inhibida por hormona tiroidea. Se presume que la actividad de monodesyodinasas tipo I en hígado y quizá en riñón y musculos explica la mayor par te de la T₃ circulante periférica. La actividad enzimática tipo II actúa sobre todo para incrementar los niveles locales de T₃ en cerebro e hipófisis y en tejido adiposo pardo durante el período posnatal inmediato. La enzima tipo I tiene actividad monodesyodan te rT₃, así como T₄ y puede desyodar rT₃ a diyodotironina inactiva. Así al disminuir la actividad monodesyodinasas tipo I se redu-

ce el metabolismo o depuración de rT3, lo que contribuye con mayores niveles de rT3 circulante. (25)

Se presentan monodesyodinasas de anillo exterior tipos I y II - en fetos de tercer trimestre. En estudios realizados en ovejas la cuál es una especie en que la maduración del sistema de hormona tiroidea se parece mucho a la del humano, la actividad hepática - tipo I se incrementa alrededor del 100% y la actividad cerebral tipo II se incrementa casi 50% durante el último tercio de la gestación. Ambas especies de desyodinasas son sensibles a hormona tiroidea. La actividad hepática tipo I se vuelve sensible a hormona tiroidea (por ejemplo disminuye la actividad con hipotiroidismo) sólo durante las últimas semanas de gestación. En contraste la - actividad cerebral tipo II es sensible (aumenta con hipotiroidismo) a lo largo del tercio final de la gestación. La desyodinasa - tipo II quizá tiene una función importante al proveer un origen de T3, intracelular para los tejidos (como la hipófisis y, en algunas especies, grasa parda y cerebro) que dependen de T3 durante la vida fetal. Esto es cierto en particular en el feto hipotiroidico. Los bajos niveles de T3 sérica en el feto reflejan una actividad relativamente baja de monodesyodinasa tipo I en hígado y en otros tejidos fetales. La enzima tipo I aumenta solo durante las últimas semanas de gestación y durante la vida posnatal para proveer mayores concentraciones de T3 sérica durante el período perinatal y posteriormente. (25)

Se presenta una monodesyodinasa de yodotironina de anillo interno tipo III en la mayor parte de los tejidos fetales, incluyen do la placenta. Este sistema enzimático cataliza la conversión de T4 a rT3 y de T3 a diyodotironina. El metabolismo fetal de hormona tiroidea se caracteriza por un predominio de actividad enzimática tipo III, sobre todo en hígado, riñón y placenta, y esto explica en parte los altos niveles circulantes de rT3 que se observan en el feto. La desyodinasa placentaria tipo III contribuye - con los niveles relativamente altos de rT3 en tejido amniótico y pueden participar en altas concentraciones de rT3 circulante. No obstante la persistencia de altos niveles de rT3 circulante durante varias semanas en el recién nacido indica que la actividad de

desyodinasu en tejidos no placentarios es muy importante para la conservación de altos niveles de rT3 circulante.(25)

Se dispone sólo de información limitada con relación a las vías no desyodantes del metabolismo de la hormona tiroidea en el feto. En adultos, las vías no desyodantes son descarboxilación o transaminación de la cadena lateral de alanina del anillo interior de las yodotironinas. Aunque los derivados de ácido acético de tirosina tienen cierta actividad biológica in vitro, su rápida degradación in vivo impide gran parte de su importancia fisiológica. Se han aislado también metabolitos del ácido pirúvico y láctico, ambos con mínima actividad biológica. Se excretan hormonas tiroideas libres y conjugadas de glucurónido o sulfurónido en orina y heces; algunas de estas formas pueden experimentar hidrólisis y recirculación enterohepática. En general la excreción intestinal representa menos del 15% de la cantidad total de T3 o T4 metabolizadas después del nacimiento. No se ha definido el volumen de excreción o recirculación enterohepática de hormonas tiroideas en fetos recién nacidos. (25)

FUNCION TIROIDEA EN EL RECIEN NACIDO PREMATURO

La función tiroidea en el recién nacido prematuro es inmadura en el momento del nacimiento en relación al estado de la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Los valores de T3 sérica son bajos en cuanto a los de lactantes a término, y los de rT3 son relativamente elevados. Los valores absolutos varían con la edad de gestación, como se indicó. En el período neonatal la elevación inicial de TSH y los incrementos posnatales en las concentraciones de T4 y T3 séricas son menores. Los niveles de T3 inversa son aproximadamente similares, fluctuando de 150 a 300ng/dl (1.9 a 3.8nmol/L). Hay diferencias paralelas en las concentraciones de T4 y T3 libres, puesto que las concentraciones de proteína fijadoras de tiroides y en particular los niveles de TBG se parecen a los dos grupos de recién nacidos. (25)

Hay varias razones para el estado hipotiroideo relativo de los lactantes prematuros. Estas incluyen inmadurez relativa del sistema enzimático de monodesyodinas tipo I en tejidos fetales con conversión reducida de T4 a T3, y quizá inhibición continua de los sistemas enzimáticos en el período neonatal, debido a inmadurez metabólica y a las deficiencias nutricionales relativas características de los recién nacidos prematuros durante el período neonatal inicial. Además se ha demostrado que la hipoxia crónica disminuye concentraciones de T3 séricas e incrementa rT3 en niños. En el neonato, son posibles efectos similares de hipoxia para inhibir TSH y la conversión de T4 a T3. El incremento gradual en las concentraciones séricas de T3 a niveles normales del lactante a término ocurre durante un período de uno a cuatro meses. El período para normalizar los valores de T3 sérica se correlacionan de manera inversa con la edad gestacional. (25)

Se ha informado que la bioactividad de timulina sérica se correlaciona con concentraciones séricas de T3 en el período neonatal. No se ha definido la importancia de esta observación. La timulina se deriva del timo, y se piensa que los niveles circulan

tes, como los de otros factores del timo, reflejan su estado funcional. No se sabe si valores superiores en lactantes a término son benéficos, y no se ha definido si los niveles fisiológicos de hormona tiroidea modulan las concentraciones de timidina en recién nacidos prematuros. (25)

FISIOPATOLOGIA

DEL HIPERTIROIDISMO NEONATAL

El anticuerpo descrito por Adams y Purves en 1956 y denominado estimulador tiroideo de acción prolongada, o LATS es ahora denominado anticuerpo estimulante del tiroides o TSAb o TSI de la enfermedad de Graves, y puede causar hipertiroidismo neonatal. Esto ocurre, cuando el TSAb, que atraviesa la placenta, se encuentra en niveles elevados tanto en la madre, como en el producto, en el tercer trimestre de embarazo. Se hace énfasis que debe ser durante el tercer trimestre del embarazo porque los efectos inmunosupresores del embarazo pueden tener como resultado una elevación temprana de la concentración de TSAb y estos declinan hacia valores no significantes al término del tercer trimestre, sin causar hipertiroidismo neonatal. Los niveles de TSI o TSAb deben ser sumamente altos (más de cinco veces que los valores control) para producir enfermedad clínica en el lactante. En el caso de madres eutiroides con historia de terapia para hipertiroidismo pueden tener también hijos hipertiroides probablemente por niveles elevados de anticuerpos estimulantes del tiroides que persisten por años después de la tiroidectomía o tratamiento con yodo radioactivo. (11, 3, 12, 18, 19).

Otros autores mencionan que los recién nacidos hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune, pueden ser eutiroides, hipertiroides o hipotiroideos, dependiendo del tipo de anticuerpo predominante en la madre (anticuerpos estimulantes TSI o bloqueadores TBII) (19).

ETIOLOGIA

En la infancia, prácticamente, casi todos los casos de hipertiroidismo son producidos por la enfermedad de Graves-Basedow (3).

Parece clara la existencia de una predisposición genética, con herencia autosómica recesiva, que hace que en algunas familias el Graves sea frecuente (Bartels, 1941), reiterándose en varias generaciones (Martin, 1945) y apareciendo a veces en hermanos gemelos. Otras veces, sin embargo -y es lo más frecuente-, el Graves aparece esporádicamente. No es raro encontrar anticuerpos antitiroideos (sugiriendo una relación con el Hashimoto) y tampoco es rara la presentación en ellos o en sus familiares, de otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, lupus eritematoso dise-minado, anemia perniciosa, insuficiencia suprarrenal ideopática, etcétera; y con relativa frecuencia (20% de los casos) en los familiares de los enfermos de Basedow existe positividad del LATS. Todo ello sugiere la existencia de anomalías, quizá genéticas, - del sistema inmunocompetente. (2)

El hipertiroidismo neonatal suele ser el resultado del paso - transplacentario de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides - materno al feto. (3) El hipertiroidismo durante el embarazo, puede ser causado por enfermedad de Graves, en la fase hipermetabólica de la tiroiditis crónica de Hashimoto, por la tiroiditis aguda (subaguda), por el bocio nodular tóxico y en la enfermedad gestacional trofoblástica. La enfermedad de Graves es un fenómeno autoinmune que puede influenciar a la función tiroidea materna y fetal. La sensibilidad inmunológica materna está disminuida durante la gestación, resultado en un progreso en la enfermedad autoinmune de Graves durante el embarazo.(4)

Las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides, LATS (TSAh o - TSI) que son de tipo IgG (5) atraviesan la placenta y pueden causar tirotoxicosis neonatal (4).

El LATS es una inmunoglobulina del tipo IgG y por tanto un anticuerpo, tiene una constante de sedimentación de 7S y un peso - molecular de 150.000 daltons, está constituida por dos fragmentos

uno llamado "Fab", formado por dos cadenas ligeras (cadenas L), - de tipo kappa o lambda y por parte de las pesadas (cadenas H) y - que posee la actividad de anticuerpo, y el otro llamado "Fc" formado por el resto de las cadenas pesada y que no actúa como anticuerpo. El LATS actúa sobre el tiroides al fijarse en éste, en especial a nivel microsomal, no es de origen hipofisiario y al igual que las demás inmunoglobulinas, parece producirse en el tejido linfoide. Es posible que actúe a través del sistema adenil - ciclasa, ya que después de su administración se ha encontrado un aumento de AMPc en el tiroides que puede deberse a un estímulo de su producción o a disminución de su degradación a adenosin-5-fosfato (2).

El estímulo inicial para la formación de anticuerpos de TSH - puede ser infección por *Yersinia enterocolitica* u otros microorganismos que tienen proteínas capsulares codificadas de plásmide - que fijan TSH. Los anticuerpos contra estas proteínas bacterianas pueden presentar una reacción cruzada con el receptor de TSH del tiroides. La credibilidad de esta hipótesis se apoya en la observación que se han detectado anticuerpos contra *Yersinia* en 72% de los pacientes con enfermedad de Graves. Otro posible mecanismo - para iniciar la producción de anticuerpos contra el receptor de TSH es infección viral del tiroides (3).

Dirminkins y Munro en 1970 dieron el nombre de LATS absorbing activity o L.A.A. al factor neutralizante encontrado en las membranas de células tiroideas descrito en 1969 por Heall y Cols, que se cree que es una proteína 4s que contiene puntos de fijación - para el LATS. Más recientemente Adams y Kennedy en 1967 descubrieron otra inmunoglobulina que inhibe la neutralización del LATS - por el tejido tiroideo humano, que se le llamó "Protector del - LAST o LAST-P", el cual puede atravesar la placenta y originar - tirototoxicosis en el recién nacido (6, 7).

I N C I D E N C I A

La mujer hipertiroidea, difícilmente se embaraza; entre las causas de esta esterilidad se menciona una alteración en los niveles de hormona luteinizante indispensable para la ovulación. (13) El hipertiroidismo en asociación con embarazo es relativamente infrecuente, ocurriendo, de acuerdo a algunos autores en 0.05%-3% de los embarazos (14), otros mencionan una incidencia de 0.05% (15) y 0.2% (16). No se han realizado estudios en nuestro país para saber su frecuencia. La tirotoxicosis neonatal, es una enfermedad poco frecuente con menos de 100 casos reportados en la literatura, la pérdida fetal debido a tirotoxicosis intrauterina es extremadamente rara con menos de 12 casos reportados en la literatura (17). La enfermedad neonatal de Graves y tirotoxicosis ocurre en menos del 2% de los infantes nacidos de madres con historia presente y pasada de enfermedad de Graves (24). Algunos autores reportan que sólo uno de 70 embarazos tirotóxicos se relacionan con tirotoxicosis neonatal (26).

CUADRO CLINICO Y EXPLORACION FISICA

Se debe sospechar hipertiroidismo fetal en productos con historia materna de enfermedad de Graves, con taquicardia fetal persistente (más de 160 latidos por minuto) durante el tercer trimestre del embarazo, en quienes se hallan descartado otras causas de ésta, como son evidencia de enfección fetal, malformación placentaria o stress fetal (20, 21). Muchos lactantes afectados nacen prematuramente (3).

Los signos tiorotóxicos en el neonato pueden ser evidentes pocas horas después del nacimiento (3) y la taquicardia puede persistir en aquellos sin tratamiento in utero y puede ocurrir falla cardiaca como causa de muerte perinatal en un 15 - 20% (20, 21), no obstante, pueden presentarse retardos de dos a 10 días cuando el tiroides del recién nacido permanece suprimido por fármacos - bloqueadores del receptor de TSH junto con el paso de TSI pueden provocar retardos de cuatro a seis semanas (3). El bocio puede estar presente al nacimiento y causar dificultad respiratoria. Los signos tiorotóxicos incluyen irritabilidad, temblor, rubores, hipertemia severa, diaforésis excesiva, disfunción intestinal (pérdida de peso, vómito, diarrea, apetito voraz o con menor frecuencia alimentación difícil), y disfunción cardiaca (taquicardia, otras arritmias, o insuficiencia cardiaca congestiva). La ictericia, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia e hipoprotrombinemia - pueden ser observadas en el cunero (20, 21). Complicaciones tempranas pueden desarrollarse como craneocinostosis prematura, dificultades motoras de percepción, talla y peso por debajo de la décima percentilla (3, 20), aceleración de la maduración ósea (22) y deterioro intelectual. (39).

AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

La justificación de realizar el diagnóstico de tirotoxicosis neonatal in utero es con el objeto de evitar algunas complicaciones somáticas en el producto. En primera instancia la muerte secundaria a falla cardiaca y en segunda instancia el cierre prematuro de suturas craneales (craneocinostosis) que pueden ser el resultado de hipertiroidismo intrauterino y neonatal (21, 11).

En la gran mayoría de pacientes embarazadas con diagnóstico clínico de hipertiroidismo se deben determinar los niveles de T3, T4, TSH y TSI. El diagnóstico en el neonato se confirma al demostrar el incremento en los niveles de T4 y T3 y niveles suprimidos de TSH (11).

Hacer el diagnóstico de tirotoxicosis neonatal a las 28 a 30 semanas de gestación es algo meritorio, ya que a esa edad, el tiroides fetal puede ser estimulado por TSI y clínicamente detectarse por taquicardia fetal mayor de 160 latidos por minuto (11). Es por eso, que algunos autores han propuesto la toma de sangre fetal guiada con ultrasonido como ayuda diagnóstica y terapéutica en hijos de madres con enfermedad de Graves(20).

Pueden utilizarse varias pruebas de laboratorio para estimar los niveles circulantes de hormonas tiroideas libres. Las pruebas más confiables hoy en día son inmunovaloración después de diálisis, inmunovaloración después de ultrafiltración, o titulación retrógrada con hormona marcada después de incubación de suero con anticuerpo antihormona de fase sólida. La captación de resina de T3 y la técnica análoga de trazo de un paso, son menos confiables en las situaciones clínicas en la que son más útiles los niveles estimados de hormonas libres. El desarrollo de valoraciones inmunométricas ha incrementado la sensibilidad de la medición de TSH (3).

La determinación de los anticuerpos estimulantes del tiroides (LATS, TSAb, o TSI), puede ser realizada por diferentes métodos y en general se dividen en dos categorías, aquellos que dependen - del índice pico de estimulación del tiroides y aquellos que valoran la habilidad del TSAb para inhibir el enlace radio marcado - del TSH a su receptor. (11)

TRATAMIENTO

Si se sospecha de tirotoxicosis in útero, el tratamiento médico materno de la enfermedad de Graves debe ser con propiltiouracilo o metimazol, sin embargo por los efectos secundarios de esta última su uso está limitado (10, 15) si bien, algunos autores (27) no han encontrado relación entre el uso de metimazol y la presencia de aplasia cutis. Usualmente se utiliza propiltiouracilo porque esta droga no solo bloquea la yodación de la molécula de tirosina (al igual que el metimazol) sino que también reduce la conversión periférica de T4 a T3. Las dosis recomendadas son de 100 - 300mgr. por día, recomendando obtener titulaciones de T4 después de 3 semanas de tratamiento pudiendose reducir la dosis en las pacientes que el estado tiroideo esta normalizado, pero es más recomendable, que la dosis deba ser titulada con la frecuencia cardiaca fetal para utilizar la dosis más baja que conserve la frecuencia cardiaca fetal por debajo de 160 latidos por minuto (4, 3, 15). El propanolol controla efectivamente las manifestaciones beta-adrenergicas del hipertiroidismo, sin embargo su uso durante el embarazo esta reservado en aquellos raros casos de hipersensibilidad al propiltiouracilo y en el tratamiento de la tormenta tiroidea porque su uso se ha vinculado al desarrollo de retraso en el crecimiento intrauterino, parto prematuro, mala respuesta a la hipoxia, bradicardia neonatal e hipoglicemia (4).

El tratamiento del neonato debe incluir solución de lugol, (una gota tres veces al día) y propiltiouracilo de 5 a 10mg/día divididos en tres dosis diarias. Puede darse también metimazol o carbimazol. Debe considerarse el tratamiento adjunto con propanolol (1 a 2mgr/kg/día dividido en cuatro dosis) y el uso de ipodato de sodio (100mgr/día) (3, 12, 21). Puede requerirse tratamiento de apoyo con digoxina y diuréticos si se presenta falla cardiaca.

JUSTIFICACION

El Hipertiroidismo Neonatal constituye una enfermedad poco frecuente. No obstante, por su alta mortalidad y complicaciones neurológicas, debe ser considerado por los pediatras ante un paciente con historia de enfermedad tiroidea materna y datos clínicos sugestivos, los cuales, en ocasiones pueden orientar hacia un problema cardiológico o infeccioso, iniciando un manejo inadecuado con un desenlace fatal para el paciente.

H I P O T E S I S

El Hipertiroidismo Neonatal, es consecuencia del paso de anticuerpos estimulantes del tiroides a través de la placenta, en hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune, siendo su frecuencia en México, similar a la reportada en otros países.

M A T E R I A L

Se revisaron todos los expedientes con Diagnóstico de Hipotiroidismo o Hipertiroidismo neonatal del Primero de Enero de 1980 al 31 de Diciembre de 1991.

CRITERIOS DE INCLUSION

Todos los pacientes con Diagnóstico de Hipertiroidismo neonatal, corroborado por medición de T3, T4 y TSH.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Todos aquellos pacientes en los que no se corroboró el Diagnóstico de Hipertiroidismo neonatal por determinación de T3, T4 y TSH.

METODO

Hoja de recolección de datos.

RECURSOS HUMANOS

Personal del Servicio de Archivo y Bioestadística del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Dra. María Isabel Zurbía Médico adscrito, y Dra. Susana Rosales, Médico residente del servicio.

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes con Diagnóstico de Hipertiroidismo neonatal, encontrados durante el período de tiempo comprendido del -
Primero de Enero de 1980 al 31 de Diciembre de 1991.

R E S U L T A D O S

Se revisaron 235 expedientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea en el período de tiempo Primero de Enero de 1980 al 31 de Diciembre de 1991, encontrándose solo dos casos de hipertiroidismo neonatal.

PRESENTACION DE LOS CASOS

Caso número uno. Femenina de 27 días de edad, procedente del - Distrito Federal de nivel socioeconómico bajo, sin historia mater na de enfermedad tiroidea; es producto de un tercer embarazo, el cuál se refiere normoevolutivo, sin complicaciones o infecciones, de término con un trabajo de parto de doce horas de evolución, re suelto por cesárea bajo anestesia peridural, no se precisan datos de hipoxia neonatal, refiriéndose llanto débil al nacimiento, por lo que se le administra oxígeno durante diez minutos, peso al nacimiento 2.9Kgs. Inicia su padecimiento desde el nacimiento con - dificultad para la deglución con pobre ingesta de alimento, refiriéndose llanto débil y ronco. A su ingreso se encuentra con un peso de 2.540Kgs., temperatura de 37 grados centígrados, talla - 45cms., perímetro cefálico de 35cms.; con un déficit de peso de - 29% con respecto al ideal, talla por debajo de la tercera percentila y perímetro cefálico en la percentila 5, con facies dismórfi ca, llanto ronco y hernia inguinal derecha, sus exámenes mostraron una biometría hemática dentro de límites normales con electroli-- tos séricos y pruebas de función renal normales, se tomó perfil - tiroideo (T3, T4 y TSH). Se considera que puede ser un paciente - hipotiroideo y se inició manejo sustitutivo con prolóid a 7.4mcgr Kg/día, cursando el segundo día de internamiento con un cuadro en teral, atribuyendo el mismo, al uso del prolóid disminuyendo la - dosis a 1.6mcgr/Kg/día. Al cuarto día de estancia hospitalaria se detecta taquicardia persistente (158 latidos por minuto) siendo - valorada por el servicio de cardiología, quienes descartan cardio patia congénita. Al séptimo día de internamiento, con el cuadro - enteral ya remitido se incrementa progresivamente el prolóid has ta llegar a 7.4mcgr/Kg/día, egresándose al décimo día de estancia

intrahospitalaria en buenas condiciones generales. La taquicardia había disminuido hasta 130 latidos por minuto. Acude a consulta 16 días después de su egreso por diarrea de cuatro días de evolución. A la exploración física se encontró con un peso de 2.740Kgs una talla de 50cms., temperatura de 36 grados centígrados y una frecuencia cardíaca de 153 latidos por minuto, llegando hasta 165 latidos por minuto, sin descompensación hemodinámica, recibiendo niveles de T4 de 17.7mcgr., T3 de 76.82mcgr., y TSH de 5.9mcgr., diagnosticando hipertiroidismo neonatal internándose nuevamente e iniciando manejo con metimazol a 3.2mcgr/Kg/día y propranolol a 1.5mcgr/Kg/día. Sus exámenes de laboratorio mostraban leucocitosis con franca desviación a la izquierda; electrolitos séricos y pruebas de funcionamiento renal dentro de los límites normales. Se decide mantener en observación al paciente y policultivar. Tres días después de su ingreso, la paciente persiste con evacuaciones diarreicas, en malas condiciones generales, con una frecuencia cardíaca de 136 latidos por minuto, con anemia, leucocitosis franca, sin desviación a la izquierda pero con presencia de granulaciones tóxicas ++ en neutrófilos; líquido cefalorraquídeo normal, tinción de gram, negativa. Se decidió iniciar doble esquema antimicrobiano (ampicilina y amikacina) a dosis de septicemia. Su evolución es satisfactoria hasta el octavo día de ingreso en donde presenta fiebre, dificultad respiratoria (caracterizada por quejido y polipnea), presentando evacuaciones disminuidas en consistencia. A la exploración febril (38.5 grados centígrados), con un Silverman - Andersen de tres, sin otros hallazgos patológicos, manejándose con plan A de hidratación oral, presentando posteriormente distensión y dolor abdominal a la palpación. Sus exámenes mostraron un adecuado hematocrito, con una cifra normal de leucocitos pero con una franca desviación a la izquierda, con electrolitos séricos dentro de límites normales y una radiografía con infiltrado alveolar en región apical derecha y una gasometría con acidosis metabólica e hipoxemia, por lo cual se manejó con corrección de bicarbonato al 50%, ayuno y soluciones de base a 120ml/Kg/día, plasma fresco a diez ml/Kg/dosis cada ocho horas, continuando con el mismo esquema antimicrobiano. Se suspende el propranolol por

bradicardia persistente. Su evolución fue mala con datos de choque séptico el cual se manejó con apoyo a base de aminas, metilprednisolona y asistencia ventilatoria sin respuesta lo cual la llevó a la muerte.

CASO NUMERO DOS

Femenina de 15 días de edad, quien es originaria de Oaxaca, reside actualmente en el Estado de México, de nivel socioeconómico bajo, madre de 26 años con diagnóstico de enfermedad de Graves al quinto mes de gestación, e hipertensión arterial sistémica, la cual fué manejada en el Hospital General "La Perla" de Ciudad Nezhualcoyotl con metimazol a 5mgr/día, propanolol a 80mgr/Kg/día y diasepám a 5mgr/día a partir de las 25 semanas de gestación, ingresándose para su estudio durante 15 días y egresándose en buenas condiciones generales. La paciente no acudió a su control y es valorada nuevamente a las 40 semanas de gestación, con transgrección medicamentosa (metimazol a 5mgr/Kg/día y propanolol a 40mgr/Kg/día) con datos clínicos de hipertiroidismo, reajustándose la dosis de propanolol a 80mgr/Kg/día. El parto es atendido por abuelo materno en casa, utilizando tijeras no esteriles, y ligadura de cordón umbilical con hilo de coser. Aparentemente sin hipoxia neonatal, con un peso de 2.5kgr. al nacimiento. Es valorado el recién nacido por facultativo a las cinco horas de vida extrauterina por fiebre, corroborada hasta 39 grados centígrados, recibiendo tratamiento a base de acetaminofen a dosis adecuadas y antibiótico no especificado durante 24 horas; realizando cambio de ligadura de cordón umbilical.

Inicia su padecimiento desde el nacimiento caracterizado por secreción conjuntival bilateral e hiperactividad precordial, corroboradas al momento de su ingreso. Fiebre desde el nacimiento, corroborada por médico, diaria y que persiste hasta siete días antes de su ingreso al Hospital, la cual cedió en forma espontanea. Es internada por este motivo en Hospital periférico, "La Perla" - de Ciudad Nezhualcoyot en donde la encuentran afebril con cianosis peribucal y taquicardia en reposo siendo enviada al Hospital

Infantil de México "Federico Gómez" por sospecha de cardiopatía - congénita cianogena. A su ingreso se encuentra con un peso de 2Kgs talla de 50cms., perímetro cefálico de 31cms., con un déficit de peso de 30% respecto a su ideal, talla en la percentil a 50 y un perímetro cefálico por debajo de la tercera percentila, temperatura de 37 grados centígrados, frecuencia cardiaca de 220 latidos - por minuto y una frecuencia respiratoria de 44 respiraciones por minuto con una tensión arterial de 60mmHg., palpatoria con cianosis peribucal discreta, abundante secreción conjuntival y fontanela anterior puntiforme con fontanela posterior cerrada e hiperactividad precordial, sin deformidad, sin auscultarse soplos, muñón umbilical sin datos de onfalitis, adecuada peristalsis, se aprecia bocio el cual no ocasiona dificultad respiratoria. Por el antecedente de enfermedad de Graves durante el embarazo, los datos clínicos y los hallazgos a la exploración física se pensó que la paciente cursaba con una crisis tirotoxicósica secundaria al paso de anticuerpos maternos estimulantes del tiroides iniciando manejo con propanolol a 1mgr/Kg/día y propiltiouracilo a 0.8mgr/Kg/día y solución de lugol al 5%. Laboratorialmente su biometría hemática se encontró dentro de límites normales, con reactantes de fase aguda normales, electrolitos séricos y pruebas de función renal - normales. Reinterrogando a la madre se refirió leucorrea durante el embarazo la cual persistió hasta el momento del nacimiento, - por lo que se sospecha que la conjuntivitis fuera secundaria a - clamidia trachomatis. Gasométricamente se encontró con acidosis - metabólica e hipoxemia las cuales se explicaron por la insuficiencia cardiaca al momento de su ingreso. La paciente evolucionó en forma satisfactoria, se descartó la presencia de craneocinostosis así como exoftalmos y cardiopatía congénita, sin corroborarse el diagnóstico de infección por clamidia.

Su perfil tiroideo basal reportó un T3 de 1.38, T4 117nmol/L y TSH 0.12nmol/L, los niveles de la madre fueron de T3 7.34nmol/L - T4 299.87nmol/L y TSH 0.10nmol/L (valores normales T3 1.16 - 3.85 nmol/L, T4 77.22 - 154.44nmol/L y TSH 0.3.5nmol/L). El anticuerpo estimulante del tiroides fué positivo tanto en la madre como en -

la paciente. La paciente evolucionó durante su estancia intrahospitalaria en forma satisfactoria corrigiéndose la falla cardiaca de su ingreso, así como la infección conjuntival. Fue necesario suspender manejo con propiltiouracilo a los 14 días de haberse iniciado porque no había más en existencia en México, iniciando metimazol a 1mg/Kg/día suspendiéndose el manejo con propanolol y metimazol a los dos meses y quince días de vida extrauterina. La paciente ha estado bajo control por la consulta, hasta el momento no ha desarrollado craneocinostosis, pero se encuentra con un leve retraso en el desarrollo psicomotor y aceleración en la maduración ósea, con presencia de telarca.

DISCUSION

El Hipertiroidismo Neonatal usualmente se manifiesta clínicamente, in útero por taquicardia persistente (20, 21) y al nacimiento, puede suceder insuficiencia cardiaca congestiva, dificultad respiratoria secundaria a obstrucción de vías respiratorias altas por la presencia de hocio, hipertermia severa y trastornos digestivos (20, 21), luego pueden observarse otras alteraciones - como son diaforesis excesiva, pérdida de peso, diarrea, vómito, - apetito voráz; menos frecuentemente dificultad para alimentarse, ictericia, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia hipoprotrombinaemia, así como dificultades motoras de percepción y peso y talla por debajo de la décima percentila (3, 20), aceleración de la maduración ósea (22) y deterioro intelectual (3).

Los pacientes que motivaron esta revisión presentaron los datos clásicos de taquicardia persistente desde el nacimiento, acompañada de trastornos digestivos. La causa del hipertiroidismo neonatal solamente fué corroborada en el caso número dos, en donde se detectaron la presencia de anticuerpos estimulantes del tiroides tanto en la madre, como en el producto, sin establecer una etiología infecciosa desencadenante, ya que se ha reportado que el estímulo inicial para la formación de anticuerpos estimulantes del tiroides (TSH) puede ser infección por *Yersinia enterocolitica* u otros microorganismos que tienen proteínas capsulares codificadas de plásmide que fijan TSH. Los anticuerpos contra estas proteínas bacterianas pueden presentar una reacción cruzada con el receptor de TSH del tiroides (3). O bien que fuese secundaria a una infección viral, ya que no se realizaron estudios para descartar estas posibilidades en la madre . (3)

Esta bien descrito que el mayor riesgo para la vida del recién nacido puede ocurrir durante el período neonatal debido a una insuficiencia cardiaca congestiva, reportandose una mortalidad de un 15 a 20% de acuerdo a las series revisadas (20, 21), en el presente estudio, la causa de la muerte de uno de los pacientes estudiados fué secundaria a una septicemia de adquisición nosocomial y no di

rectamente relacionada con el hipertiroidismo neonatal, en el segundo caso, con la rápida institución del tratamiento la paciente evolucionó satisfactoriamente.

Aunque existen diversos reportes sobre la incidencia del hipertiroidismo neonatal, en general, el hipertiroidismo en asociación al embarazo se presenta con una frecuencia de 0.05 a 3% de los embarazos, y solamente en menos del 2% de estos se presenta la enfermedad neonatal de Graves y tirotoxicosis, la presente revisión a diez años, solamente reporta dos casos de hipertiroidismo neonatal uno de ellos bien documentado, por lo que consideramos, que la incidencia en México, es similar a la de otros países (14, 15, 16, 17, 24, 26). Los archivos del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", solo reportan dos casos de hipertiroidismo neonatal en toda su historia. El diagnóstico de hipertiroidismo neonatal se confirma al demostrar incremento en los niveles de T4 y T3 totales y libres y niveles bajos de TSH. La determinación de los anticuerpos estimulantes del tiroides es meramente para establecer el factor de enfermedad tiroidea autoinmune y no es indispensable en el diagnóstico hipertiroidismo neonatal. (11, 3)

La principal complicación tardía del hipertiroidismo es la craneocinostosis, tanto en el período neonatal como en niños mayores, y se ha demostrado que existe una clara relación entre la presencia de craneocinostosis y deterioro mental. (29) Siendo necesario establecer un diagnóstico temprano y una adecuada terapia anti-tiroidea para evitar estos problemas.

Los tratamientos disponibles hoy en día buscan específicamente disminuir la producción de hormona tiroidea. Los fármacos anti-tiroideos utilizados (propiltiouracilo, metimazol y carbinazol) son derivados del anillo heterocíclico de tiourea (tioureileno). Su actividad depende de la presencia del grupo tiocarbamido. Estudios recientes sugieren que los fármacos anti-tiroideos disminuyen la producción de TSI junto con un incremento en los linfocitos T supresores. No obstante estas mejoras inmunológicas, pueden ser el resultado, más que la causa, de la disminución en los niveles de hormona tiroidea en pacientes tratados. (3)

Los fármacos antitiroideos inhiben directamente la síntesis de hormona tiroidea por medio de mecanismos que interfieren con las acciones de peroxidasa tiroidea. Dado que los tioureílicos inhiben la síntesis pero no la secreción de hormonas tiroideas, el tiroides continúa secretando hormonas preformadas hasta agotar los almacenes hormonales. Estos almacenes de hormonas tiroideas suelen vaciarse en seis a doce semanas después de iniciado el tratamiento con antitiroideos. Así, la disminución de la secreción de hormona y los niveles de hormona circulante ocurre dentro de este lapso. Por esta razón, cuando son marcados los síntomas tirotóxicos, pueden utilizarse bloqueadores del receptor beta-adrenérgico junto con antitiroideos hasta normalizar los niveles de hormona tiroidea. Puede iniciarse el tratamiento con propranolol a una dosis de 80mgr/m²/día (dividida en cuatro dosis o dos dosis de cápsulas de liberación prolongada). La dosis debe ajustarse para reestablecer la frecuencia del pulso a su nivel normal. (3)

Cuando los niveles de hormona tiroidea disminuyen a un nivel normal, pueden considerarse tres opciones, primera, tratar de inducir un bloqueo suficiente de síntesis hormonal para provocar hipotiroidismo primario; agregando entonces L-Tiroxina para restablecer los niveles circulantes de hormonas tiroideas y TSH a lo normal, sin embargo este método tiene la desventaja de una mayor incidencia de reacciones secundarias tóxicas, porque se utilizan dosis relativamente altas. Un segundo método titula la dosis de fármacos antitiroideos para normalizar los niveles de hormona tiroidea, sin embargo su desventaja es que los niveles de TSI pueden cambiar y por ende los títulos de hormona tiroidea pueden ser variables dando como resultado un control inadecuado de la enfermedad, utilizando habitualmente dosis inferiores de antitiroideos que se han relacionado con una menor incidencia de remisión de la enfermedad siendo la tercera opción, suspender los antitiroideos cuando se logran niveles normales de hormona tiroidea, siendo su principal desventaja una menor tasa de remisión, que la lograda con tratamiento farmacológico más prolongado. Estas clases de tratamiento, están bien descritas para niños con enfermedad de

Graves, sin embargo la experiencia en el período neonatal es hasta el momento pobre. En el caso de los pacientes presentados el tratamiento instituido fué el de suprimir los fármacos anti-tiroideos en el momento de lograr normalización de las hormonas tiroideas, con buena evolución en la paciente. (3)

El tratamiento debe incluir solución de lugol (1 gota tres veces al día). La utilización de tratamiento de apoyo con digoxina y diuréticos está indicada si se presenta falla cardíaca. (3)

El iodato de sodio también puede utilizarse en el tratamiento del hipertiroidismo neonatal, si este es moderado a severo; el cual tiene un marcado efecto sobre la inhibición de la conversión de T4 a T3 y la secreción tiroidea. (28)

CONCLUSIONES

El hipertiroidismo neonatal, constituye una entidad poco frecuente, la cual debe ser sospechada en hijos de madre con historia de enfermedad tiroidea autoinmune (enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmune), en quienes se encuentren frecuencias cardiacas fetales mayores de 160 latidos por minuto en forma persistente durante el tercer trimestre del embarazo; en los recién nacidos la presencia de taquicardia, diaforesis, hipertemia, bocio y trastornos digestivos deben orientar hacia el diagnóstico.

La instalación del tratamiento in útero, puede evitar algunas complicaciones, sin embargo, al nacer su detección temprana y la instalación enérgica del tratamiento puede evitar la muerte y el deterioro intelectual secundario al cierre prematuro de las suturas craneales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hipertiroidismo. Dr. Ronal Youlton R.Rev. Chil Pediatr 59 (Sup.) : 1 - 3, 1988.
- 2.- Hipertiroidismo. J.M. Palacios. Endocrinología y Metabolismo en la Práctica Médica. 2da. Edición, Madrid 1977.
- 3.- Hipertiroidismo en niños y adolescentes, Donald Zimmerman, MD y Margaret Gan-Gaisano, MD, Pediatric Clinics of Norteamerica Vol. 37 No. 6 p.p. 1273 - 1335, December 1990.
- 4.- Thyroid Disease and Reproductive Dysfunction. A Review R. - Thomas MD nad r.l. Reid MD. Obstet Gynecol Vol. 70 No. 5 p.p. 789 - 798 November 1987.
- 5.- Placental Transmission of Thyroid-Stimulating Immunoglobulyn S.M. Dirmikis, D.S Munro. British Medical Journal 21, No. 2, p.p. 665 - 666 Jun. 1975.
- 6.- Dirmikis, S.M. et al Lancet, 1974, 2 1579.
- 7.- Dirmikis, S.M. Journal of Endocrinology, 1974, 63, 427.
- 8.- Mussey The R.D. Thyroid gland and Pregnancy AM. J. Obstet, Gynecol 36. 529 - 538, 1938.
- 9.- The Thyroid in Pregnancy, Stoffer R.P. Koeneke I.A., et al, AM J. Obstet. Gynecol 74: 300 - 308, 1957.
- 10.- Hipertyroidism Dunning Pregnancy. Gerard No. Burrow M.D. The New England Journal of Medicine Vol. 298, No. 3, p.p. 150-153
- 11.- The Clinical use of Thyrotropin receptor Antibody Measurements Clinical Review J.M. Mckenzie, and Zakanta Journal of - Clinical Endocrinology and Metabolism Vol. 69 No. 6, p.p. -- 1903 - 1906, 1989.
- 12.- Fetal Hyperthyroidism: Experience of Treatment in four siblings. D.H. Cove, P. Johnston, The Lancet Feb. 23, 1985, - p.p. 432.
- 13.- Hipertiroidismo y Embarazo. Dra. Tharsis H. Hernández y Cois Ginecología y Obstetricia de México, Vol. 51, No. 319, pag. - 297 - 300, Nov. 1983.
- 14.- Hipertyroidism Complicating Pregnancy: Results of treatment by drugs antithyroid in 77 pregnancies Sugrue D, Drury M.I. - Br. J. Obstet Gynecol 87: 970, 1980.

- 15.- Thyrotoxicosis Complicating Pregnancy. Lowell E. Davis, et al. Am. J. Obstet Gynecol. Vol. 160, No. 1, p.p. 63 - 70, - January 1989.
- 16.-The Managment of Thyrotoxicosis in Pregnancy Burrow G.N. N. - Engl.J. Med 1985 313: 562.
- 17.- The Pathology of Intrauterine Thyrotoxicosis: Two cases re-ports. Denise V. page et al. Obstetrics. Gynecology Vol. 72 No. 3, part 2 . p.p. 479 - 481, September 1988.
- 18.- Transient Neonatal Hyperthyroidism and Maternal Thyroid Stimulating immunoglobulins T. Matsuda, et al Archives of Disea-
se in Chilhood, 1988, 63 p.p. 205 - 207.
- 19.- Neonatal Thyroid Disease: Differential Expression in three -
successive off spring Pavel Fort, et al Journal of Clinical
Endocrinology and Metabolism Vol. 66 No. 3 p.p. 645 - 647 -
1988.
- 20.- Prenatal Diagnosis of Fetal Hyperthyroidism using Funipunctu
re. Kathanne D. Wenstrom, M.D., et al Obstet Gynecol. Vol. -
76 No. 3, part. 2, p.p. 513 - 516, September 1990.
- 21.- Prediction and Therapy of intrauterine and late an set neonat-
al Hyperthyroidism, Marqita Zakanja, et al J. Clin Endocri-
nol Metab 62: 368 - 371, 1986.
- 22.- Hipertiroidismo Neonatal Transitorio. Pedro de Sarasqueta et
al. Bol. Med. Hosp. Infant. Méx., Vol. 39 No. 12, pag. 830 -
833, Diciembre 1982.
- 23.- Prenatal Diagnosis of Fetal Hyperthyroidism using Funipunctu
re Katharine D. Wenstrom, M.D. et al Obstet Gynecol. Vol. 76
No. 3, part 2, p.p. 513 - 516, September 1990.
- 24.- Thyroid Disease in Pregnancy, Jorge H. Mestman M.D. Vol. 12,
No. 3, p.p. 651 - 665, October 1985.
- 25.- Estados Eutiroides de Tiroxinas (T4) y Triyodotironina (T3)
bajas en prematuros y neonatos enfermos. Delbert A. Fisher -
M.D. Pediatric Clinics of NorthAmerica Vol. 37, No. 6, p.p.
1357 - 1372, December 1990.
- 26.- Pregnancy ang Thyrotoxicosis. Hare P. Francis H.H. Br. Med.
J, 2: 817, 1962.
- 27.- Manejo Perinatal y niveles de TSH en el recién nacido en pa-
cientes con drogas antitiroideas. De la Luna y Col. Gineco-
logía y Obstetricia de México, Vol. 54, pag. 96 - 100, Abril
1986.

- 28.- Treatment of Neonatal Hyperthyroidism due Graves' Disease with Sodium Iodate: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 64, No. 1, p.p. 119 - 123, 1987.
- 29.- Neonatal Thyrotoxicosis: Intellectual impairment and craniosynostosis in later years, Denis Daneman and Neville J. Howard, The Journal of Pediatrics. Vol. 97, No. 2, p.p. 257 -- 261, 1980.