



Hipertiroidismo Neonatal por EBG materna

Carola Goecke Hochberger
Endocrinóloga Infantil

Hospital Dr. Eduardo Schütz Schroeder
Puerto Montt

Septiembre 2021

OBJETIVOS

- Distinguir cuáles son los recién nacidos con riesgo de desarrollar hipertiroidismo neonatal.
- Conocer las manifestaciones clínicas y los exámenes a solicitar para la evaluación de estos pacientes.
- Aprender el manejo de la tirotoxicosis en neonatos.

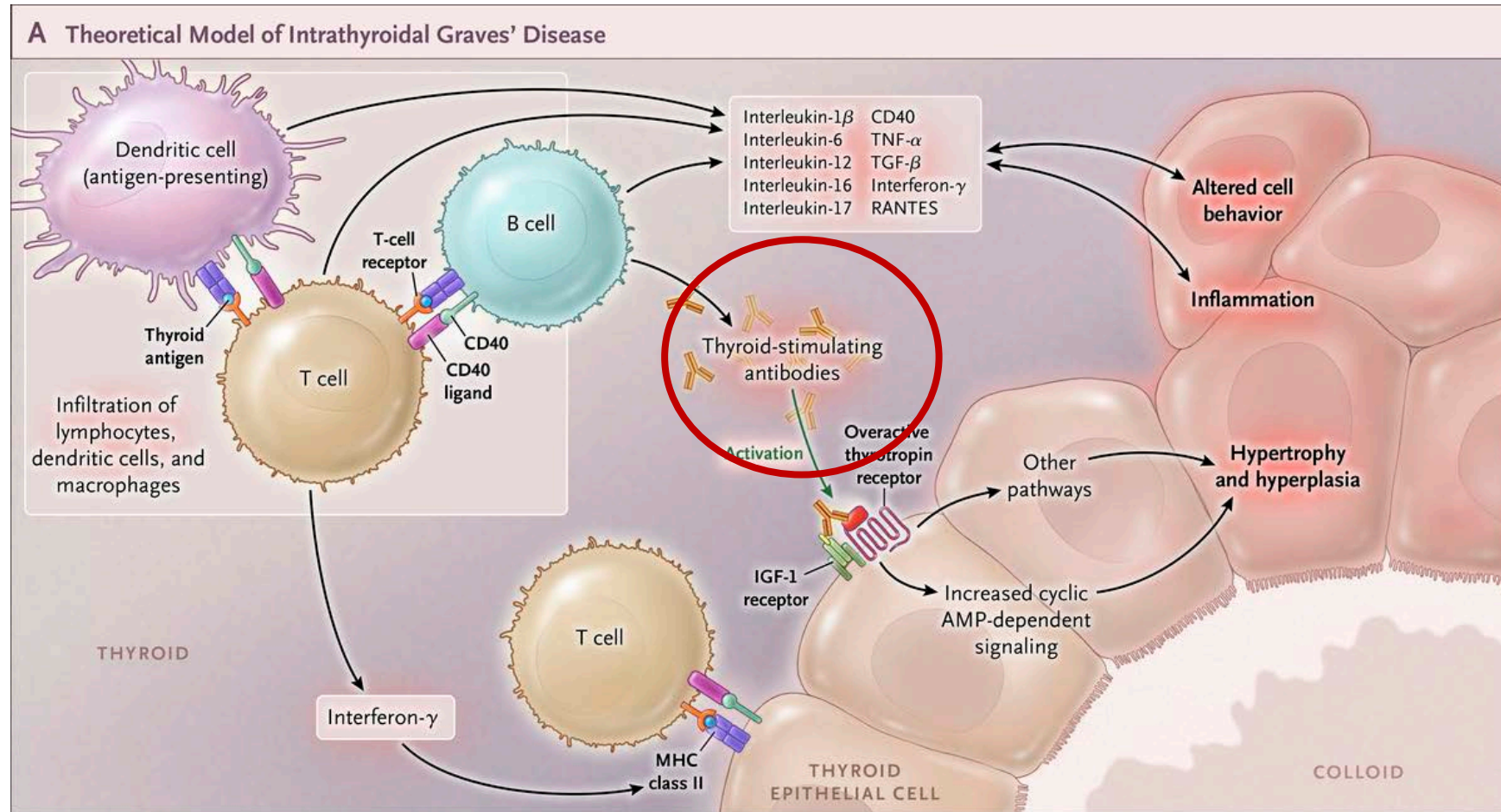
INTRODUCCIÓN

- Los **hijos de madre hipertiroidea** son recién nacidos susceptibles a desarrollar tanto hiper como hipotiroidismo
- Es necesario realizar una **evaluación a la madre y al neonato** -y al feto, si es necesario-, para determinar si éste requiere mayor estudio o seguimiento, y eventualmente tratamiento
- El enfoque de la presentación se hará en torno a la **tirototoxicosis neonatal**

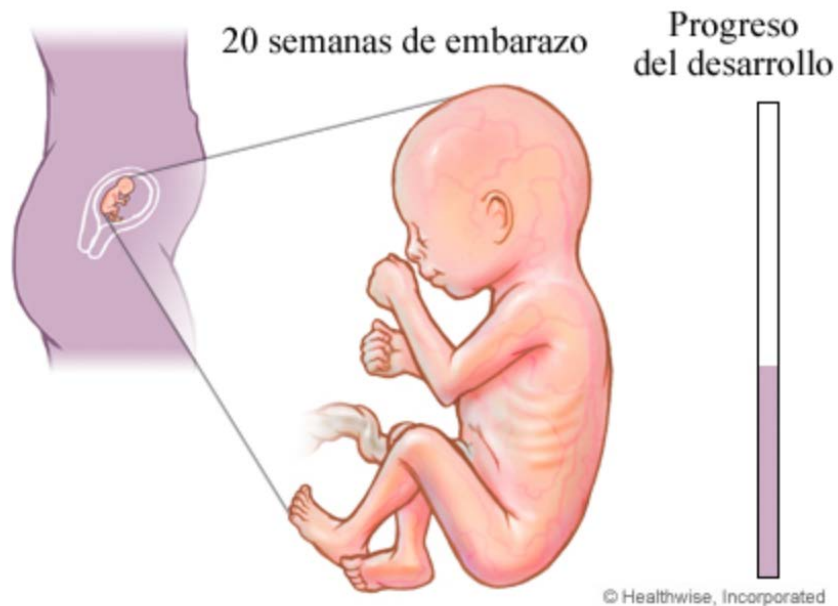
INTRODUCCIÓN

- La **tirotoxicosis neonatal** es mucho menos frecuente que el hipotiroidismo congénito pero puede llegar a ser más grave
- La **causa principal es la Enfermedad de Graves (EG)** en la madre
 - Otras: Variantes patógenicas activantes en el receptor de TSH o en la subunidad α de la proteína G estimuladora
- Incidencia: **1-5% de los recién nacidos (RN)** de madres con EG
 - Descrito hasta 10%

FISIOPATOLOGIA

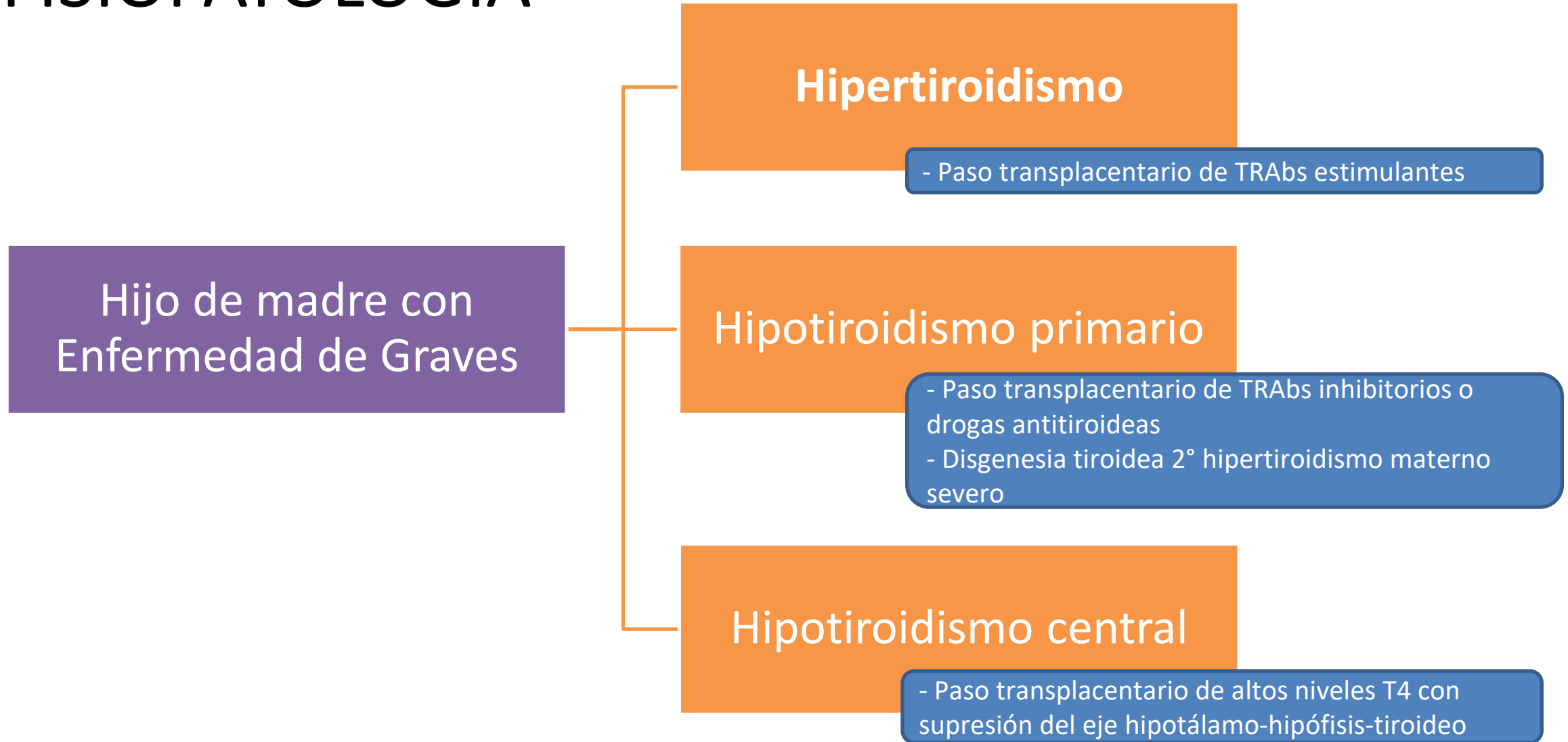


FISIOPATOLOGIA



- Los anticuerpos anti receptor de TSH (TRAbs) son inmunoglobulinas clase G que cruzan libremente la placenta (al igual que el yodo, T4 y drogas antitiroideas).
- El receptor tiroideo fetal de TSH comienza a recibir estimulación (ya sea de TSH propiamente tal o de TRAbs) a partir de la semana 20 de gestación.

FISIOPATOLOGIA





CLINICA

Feto

- Taquicardia
- Bocio
- Adelanto de edad ósea
- RCIU
- Oligoamnios
- Parto Prematuro
- Insuficiencia cardiaca
- Óbito fetal



CLINICA

Recién Nacido

Tabla 1 Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo neonatal

Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo neonatal

Bajo peso para la edad gestacional	Taquicardia con pulsos saltones, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca
Prematuridad	Hidropesía fetal (infrecuente).
Microcefalia	Hiperfagia con escasa ganancia ponderal y diarrea
Prominencia frontal y facies triangular	Hepatoesplenomegalia
Piel caliente y húmeda	Bocio difuso
Irritabilidad, inquietud y falta de sueño	Exoftalmos

Tabla 1. Caracterización de pacientes con Hipertiroidismo Neonatal (HTNN) por EG materna

Estudio	RN de madres con BG/madres con TRAb positivos n	RN de madres con TRAb positivos con HTNN n (%)	RN con HTNN/ RN con TRAb positivos n (%)	HTNN bioquímico	HTNN clínico	TSH RN (Media y RIC) (uUI/ml)	T4T (ug/dl) o T4L (ng/dl) RN (Media y RIC)	Síntomas RN	Tratamiento farmacológico
Tamaki y cols., 1988 ⁽¹⁰⁾	108/40 ¹	9 (50%)	9/NR	4/9	5/9	< 1,2 (< 1,0 - < 1,9) ^{b,i}	T4T 26,3 (20,1-32) ^{b,i}	NR	Fármaco NR
Matsuura y cols., 1988 ⁽¹²⁾	57/30 ²	14 (47%)	14/NR	NR	NR	NR	NR	Inquietud, irritabilidad, exoftalmo, sudoración	Lugol y/o DAT
Mortimer y cols., 1990 ⁽³⁾	48/22 ³	4 (18%)	4/27 (15%)	NR	NR	NR	NR	Bocio, TQ, irritabilidad, escaso ascenso ponderal	PTU en todos (máx. 15 semanas)
Mitsuda y cols., 1992 ⁽¹⁴⁾	230/42	13 (31%)	13/NR	7/13	6/13	NR	NR	TQ, taquipnea, irritabilidad, escaso ascenso ponderal	NR
Peleg y cols., 2002 ⁽¹³⁾	35/29 ⁴	6 (21%)	6/NR	NR	6	NR	NR	TQ, ICC	PTU en todos
Luton y cols., 2005 ⁽¹¹⁾	72/33	4 ^d (12%)	4 ^e /NR	NR	NR	2,1 (< 0,01-6,6) ^{c,i}	T4L 1,1 (0,7-1,5) ^{c,i}	NR	Fármaco NR
Besancon y cols., 2014 ⁽²⁾	68/33	7 (21%)	7/24 (29%)	7/7	0/7	0,2 (0,09-0,35) ^{b,ii}	T4L 3,6 (2,5-4,7) ^{b,ii}	(-)	Metimazol en todos (máx. 8 sem)
Levy-Shraga y cols., 2014 ⁽⁸⁾	96/NR	4 (NR)	4/NR	0/4	4/4	0,01 ^{a,ii}	T4L 3,8 (2,9-4,6) ^{a,ii}	TQ, escaso ascenso ponderal	PTU en 1
Uenaka y cols., 2014 ⁽⁷⁾	32/NR	5 (NR)	5/NR	NR	NR	0,2 (0,04-0,49) ^{a,ii}	T4L 2,8 (1,9-3,8) ^{a,ii}	NR	NR

Falla cardiaca de hipertensión

JORGE LUIS ALVARO

1. Pediatra neonatólogo
Unidad de Neonatología
2. Pediatra. Salud Total,

Neonatal thyrotoxicosis: Intellectual impairment and craniosynostosis in later years

Denis Daneman, B.Sc., M.B., B.Ch.,* and Neville J. Howard, M.B., B.S., F.R.C.P. (C),
Toronto, Ont., Canada

ABSTRACT

Heart failure as a

Neonatal hyperthyroidism caused by maternal hyperthyroidism associated with birth weight gain and tremors. Ec... of hyperthyroidism, neonatal hyperthyroidism and decreasing age neonatal complications of mortality (Key words: Hypertension Rev Chil Pediatr 2014

SINCE White's original description of neonatal thyrotoxicosis,¹ there have been numerous reports concerning the clinical features and pathogenesis of this condition.²⁻³ Two varieties of this disease are thought to exist depending on the time course of the hyperthyroidism.⁴ The more common type occurs in infants born to mothers with a history of Graves disease and usually runs a short, self-limited course; the less common type may not be present at birth but begins in early infancy, and has a more protracted course. There is little recorded on the long-term follow-up of such patients.² We report our experience with neonatal thyrotoxicosis, aimed at determining the outcome of the disease.

PATIENTS AND METHODS

Nine neonates presenting to the Hospital for Sick

uptake, tri-iodothyronine, and TSH), bone age⁵ and skull radiographs, and psychologic testing. The latter was performed in seven patients: three under 3 years of age were assessed with the Bayley Scales of Infant Development⁶ and Vineland Social Maturity Index⁷; those over 4 years were given the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

RESULTS

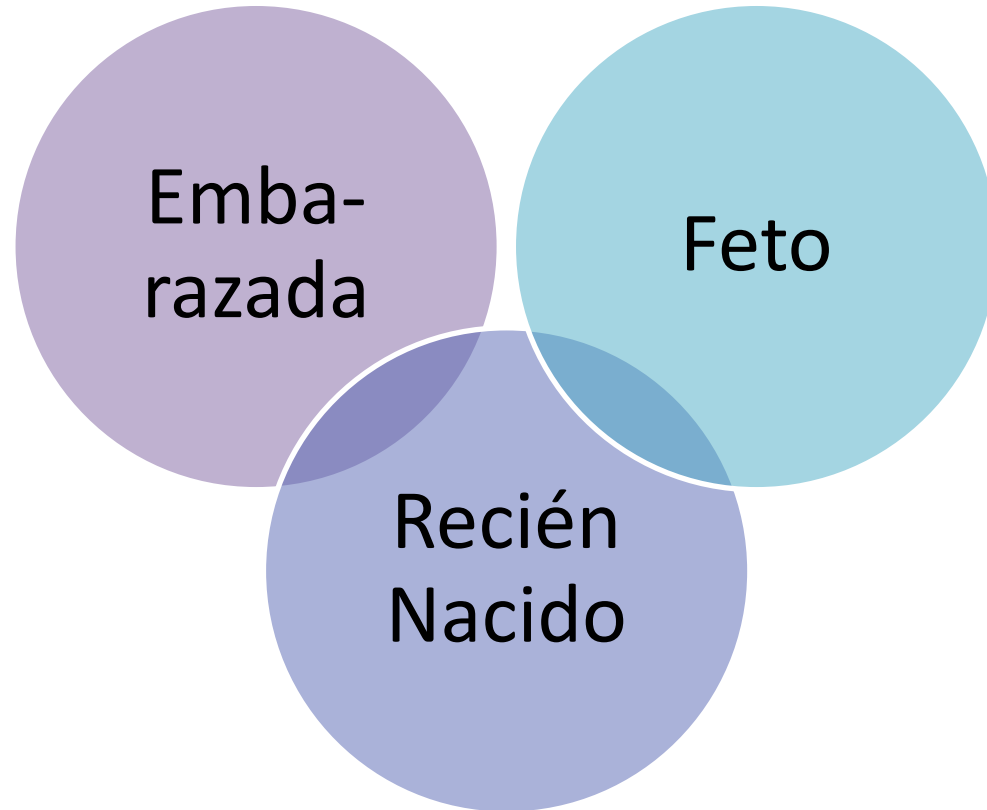
Presentation. The mean age at diagnosis was 15 days (range 1 to 57 days). In the two patients diagnosed after one month of age, signs and symptoms of hyperthyroidism were present soon after birth. There were seven males and two females. A history of maternal Graves disease was present in all nine. The disease was active during the pregnancy in five.

Case Report

n with
Case
Report

ation of neonatal
idism caused by
baby was irritable
ns of obstructive,
ed with initiation
Ratio (INR) were
/ identification of
idism might lead

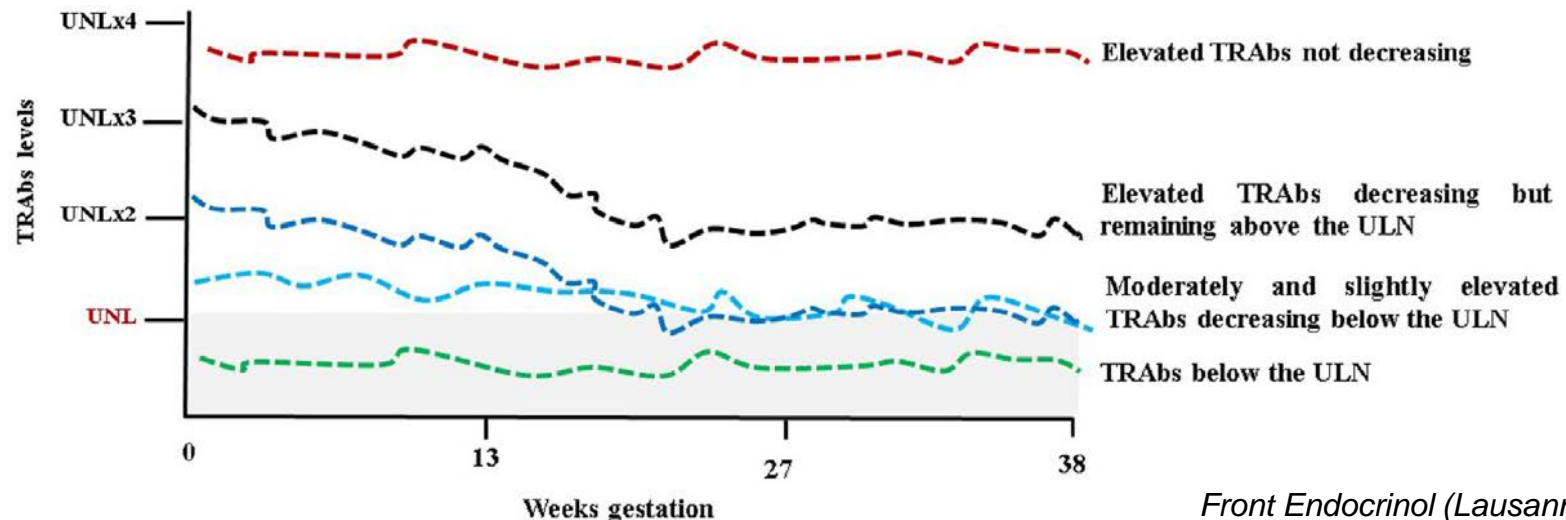
EVALUACION



EVALUACION

EMBARAZADA

- La evolución de la EG, tanto en embarazadas como en no gestantes, es variable.
- Comúnmente la autoinmunidad tiroidea aminora en gestantes, por esto, en la mayoría de las pacientes, la concentración de TRAbs ↓ con la progresión del embarazo.



EVALUACION

EMBARAZADA

- **Toda embarazada con EG ACTUAL o PASADA** (aunque se haya tratado años antes con radioyodo o cirugía) debe medirse TRAbs en sangre:

- Al inicio del embarazo
- A las 18 – 22 semanas
- A las 30 – 34 semanas

Alto riesgo si TRAbs > 2-3 veces valor normal o 5 UI/L

- **Titulación** por especialista de la **dosis** de drogas antitiroideas (DAT)
 - Propiltiouracilo (PTU) por < efecto teratogénico en 1° T
 - Evitar DAT entre semanas 6 y 10 de gestación

EVALUACION

FETO

- Si TRAbs maternos (-) a las 18-22 semanas y la madre NO está usando DAT, el feto NO tiene riesgo de desarrollar hipertiroidismo y no requiere seguimiento específico.
- En casos de TRAbs (+) alto riesgo, y en usuarias DAT, se deben realizar **evaluaciones ecografías de la tiroides fetal** cada 4 – 6 semanas por un operador experimentado.

EVALUACION

FETO

- Tamaño de **tiroides fetal** según edad gestacional y diámetro biparietal

Figure 2. Fetal thyroid measurement percentiles (5th, 10th, 50th, 90th, and 95th) based on BPD.

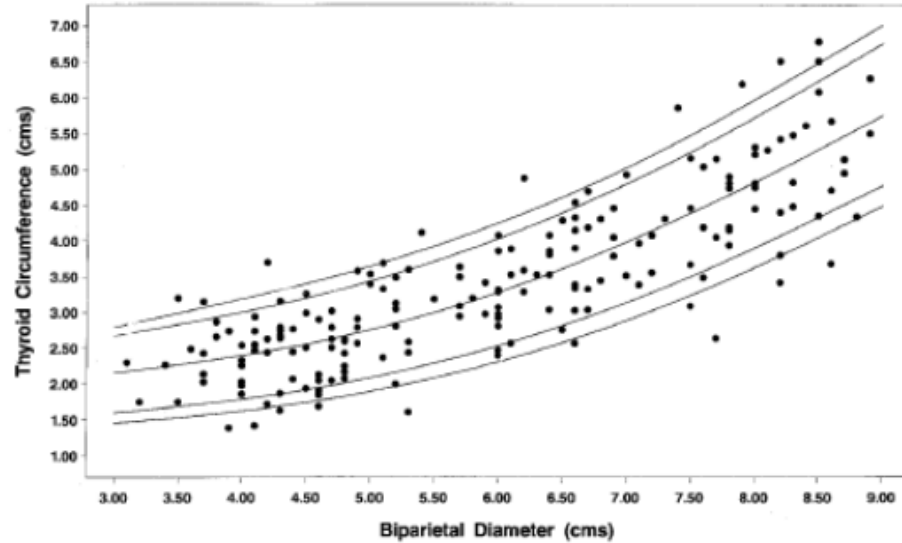
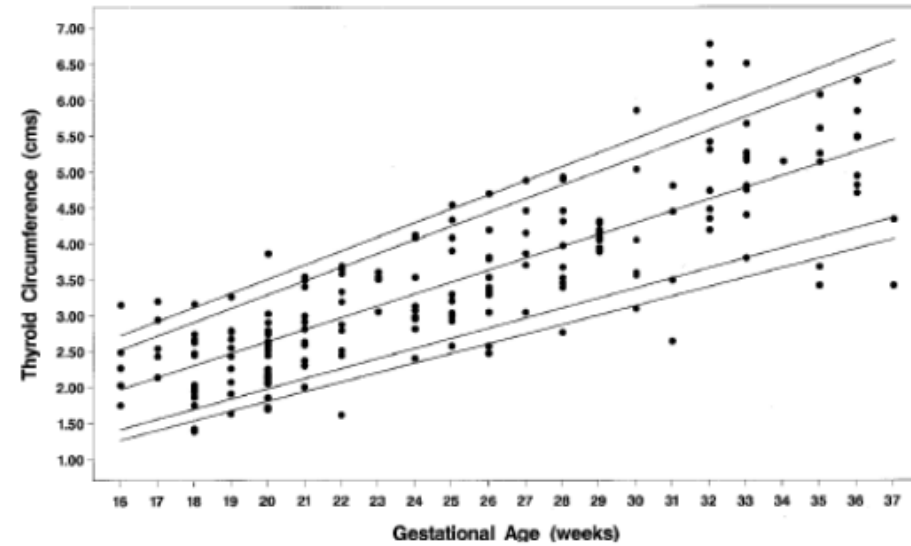


Figure 3. Fetal thyroid measurement percentiles (5th, 10th, 50th, 90th, and 95th) based on gestational age.



EVALUACION

FETO

Bocio (+)

Hipertiroidismo?

Hipotiroidismo?

EVALUACION

FETO

Bocio (+)

Hipertiroidismo?

FC >160 lpm

Vascularización tiroidea
generalizada

Osificación femoral distal
<32 sem

Hipotiroidismo?

FC <160 lpm

Vascularización
tiroidea periférica

Osificación femoral
distal >32 sem

EVALUACION

FETO

Bocio (+)

Hipertiroidismo?

↑ dosis DAT

Hipotiroidismo?

↓ dosis DAT

Management of Graves' Disease during Pregnancy: The Key Role of Fetal Thyroid Gland Monitoring

- 72 embarazadas con EBG actual o previa
 41 de ellas con TRAbs (+) o DAT (+) → 11 fetos con bocio

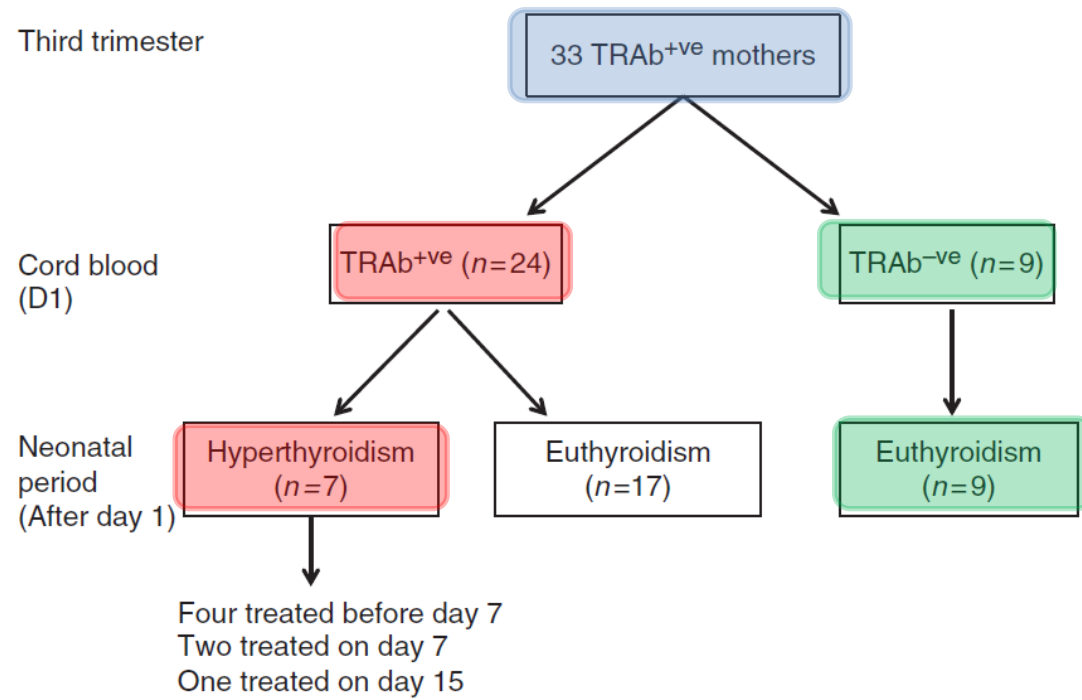
TABLE 2. Fetuses at 32 WG: seven with hypothyroidism (cases 1–7) and four with hyperthyroidism (cases 8–11)

Case no.	32 WG							Birth			
	TRAK ULN ^a	Treatment dose (mg/d)	Doppler ^b	Fetal blood sampling ^c		IAT ₄	FHR	Bone ^d	Cord blood ^e		Neonatal hyperthyroidism
				FT ₄ (pmol/liter)	TSH (mIU/liter)				FT ₄ (pmol/liter)	TSH (mIU/liter)	
1	0	PTU 300	Periph	5.2	449	Yes	Normal	Normal	13.9	10.8	No
2	0	PTU 100	Periph	7	56	No	Normal	Normal	12	13.5	No
3	20	PTU 300	Periph				Normal	Delayed	9.7	5	Yes
4	1.8	PTU 100	Total				Normal	Normal	12.8	10.5	Yes
5	4	PTU 300	Total	3.9	483	Yes	Normal	Normal	13.9	12	No
6	1.8	PTU 50	Periph				Normal	Normal	12	2.5	No
7	8	NCZ 30	No	5.3	323	Yes	Normal	Delayed	16.4	2.4	Yes
8	37	PTU 200	Total				Normal	Advanced	8.4	6.6	Yes
9	325	NCZ 30	Total	51.7	<0.05		>160	Normal	19.3	<0.05	Death
10	19	PTU 250	Total				Normal	Advanced	12.9	<0.05	Yes
11	3.3	PTU 250	Total	14.8	<0.05		Normal	Normal	15.2	4.4	No

EVALUACION

RECIEN NACIDO

- Hijo de madre hipertiroidea con TRAbs (+) en 2da mitad embarazo (o desconocidos):
 - **TRAbs** de cordón umbilical si posible
 - Entre el 3° y 5° ddv
 - Entre el 10° y 14° ddv
- } **TSH, T4L** (y TRAbs si no tomados antes)

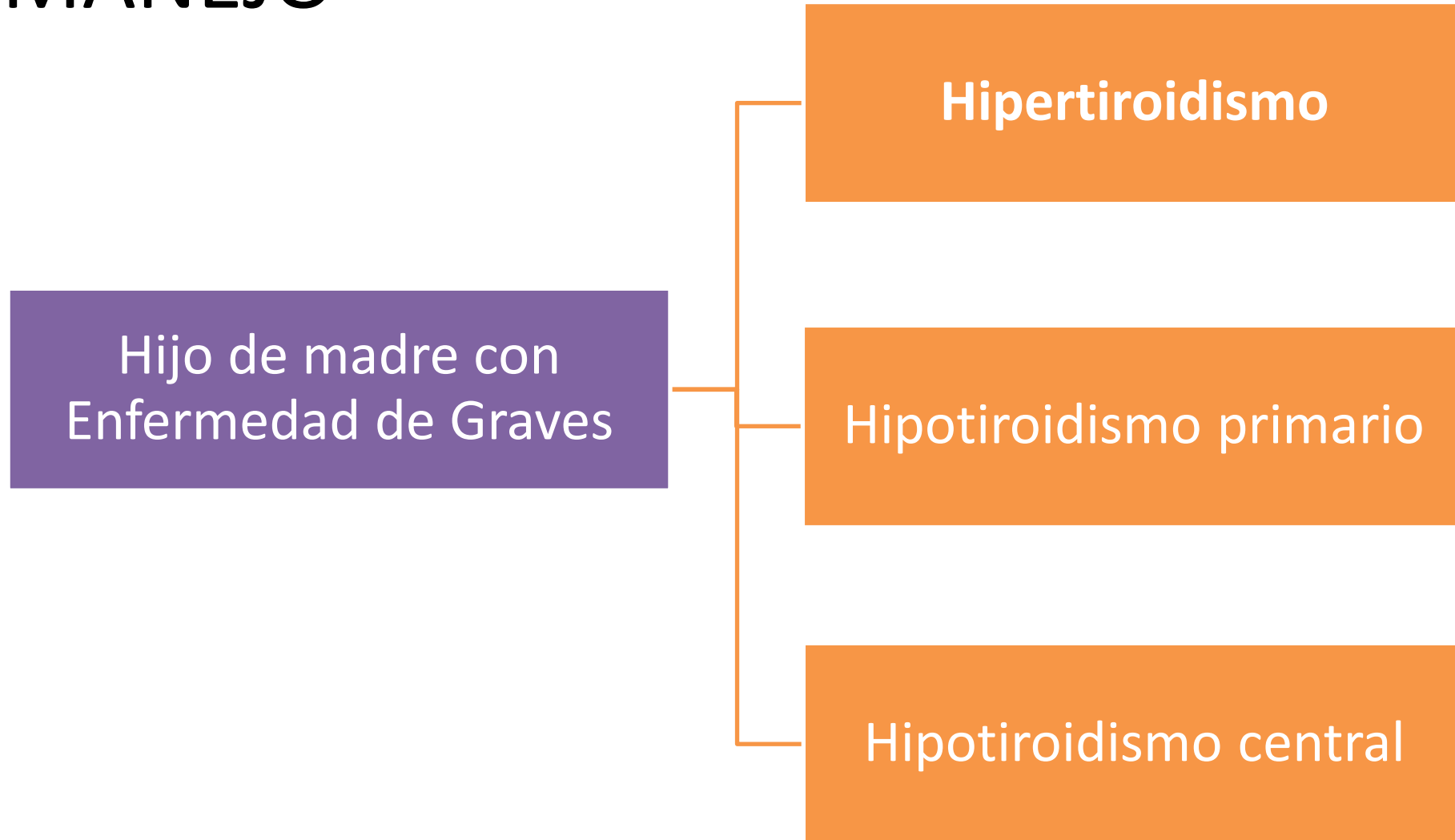


EVALUACION

RECIEN NACIDO

- En caso de **TRAbs (-)**, la probabilidad de desarrollar hipertiroidismo neonatal es muy baja, por lo que el RN no requiere un seguimiento específico.
- En caso de **TRAbs (+) o desconocidos**, en un RN **asintomático** y con **función tiroidea normal**, efectuar control clínico al mes y 2 meses de vida.

MANEJO



MANEJO

- En caso de **Hipertiroidismo BIOQUÍMICO** ($T4L > 40$ pmol/L o 3,1 ng/dl), *considerar* inicio de tratamiento.
 - Beneficio poco claro en pacientes asintomáticos.
- En caso de **Hipertiroidismo CLÍNICO**, iniciar tratamiento:
 - **Metimazol** 0,2 - 1 mg/kg/día en 2-3 dosis
 - En caso de hiperactividad simpática: **Propranolol** 2 mg/kg/día en 2-3 dosis por 2 semanas
 - En caso de inestabilidad hemodinámica: **Lugol** 1 gota c/ 8 h

MANEJO

- **Hipertiroidismo CLÍNICO en tratamiento:**
 - Control de TSH y T4L semanal hasta estabilización, luego cada 2 semanas
 - Titulación de dosis :↓ metimazol con T4L normal
 - Resolución del cuadro ↔ desaparición de TRAbs en la circulación
 - Duración de la terapia: usualmente 1 – 3 meses

Central Congenital Hypothyroidism due to Gestational Hyperthyroidism: Detection Where Prevention Failed

MARLIES J. E. KEMPERS, DAVID A. VAN TIJN, A. S. PAUL VAN TROTSENBURG,
JAN J. M. DE VIJLDER, BRENDA M. WIEDIJK, AND THOMAS VULSMA

Academic Medical Center, Emma Children's Hospital, Department of Pediatric Endocrinology, University of Amsterdam, 1100 DE Amsterdam, The Netherlands

Much worldwide attention is given to the adverse effects of maternal Graves' disease on the fetal and neonatal thyroid and its function. However, reports concerning the adverse effects of maternal Graves' disease on the pituitary function, illustrated by the development of central congenital hypothyroidism (CCH) in the offspring of these mothers, are scarce. We studied thyroid hormone determinants of 18 children with CCH born to mothers with Graves' disease. Nine mothers were diagnosed after pregnancy, the majority after their children were detected with CCH by neonatal screening. Four mothers were diagnosed during pregnancy and treated with antithyroid drugs since diagnosis. Another four mothers were diagnosed before pregnancy, but they used antithyroid drugs irregularly; free T₄ concentrations less than 1.7 ng/dl (<22 pmol/liter) were not encountered during pregnancy. All neonates

had decreased plasma free T₄ concentrations (range 0.3–0.9 ng/dl, 3.9–11.5 pmol/liter); plasma TSH ranged between 0.1 and 6.6 mU/liter. TRH tests showed pituitary dysfunction. Seventeen children needed T₄ supplementation. Because all mothers were insufficiently treated during pregnancy, it is hypothesized that a hyperthyroid fetal environment impaired maturation of the fetal hypothalamic-pituitary-thyroid system. The frequent occurrence of this type of CCH (estimated incidence 1:35,000) warrants early detection and treatment to minimize the risk of cerebral damage. A T₄-based screening program appears useful in detecting this type of CCH. However, the preferential and presumably best strategy to prevent CCH caused by maternal Graves' disease is preserving euthyroidism throughout pregnancy. (*J Clin Endocrinol Metab* 88: 5851–5857, 2003)

MANEJO

- En caso de **Hipotiroidismo Central o Primario:**
 - Repetir TSH y T4L en 1 semana
 - Inicio de levotiroxina 10 ug/kg si T4L persiste baja
 - Examen físico + T4L y TSH cada 2 semanas para titular dosis (generalmente hipotiroidismo es transitorio)
- * En caso de hipotiroidismo central sin hipertiroidismo previo + TRAbs desconocidos → considerar otras deficiencias hipofisarias

MANEJO

- **Lactancia materna**

- Los hijos de madres con EG que están recibiendo DAT **no tienen contraindicación** de recibir leche materna.

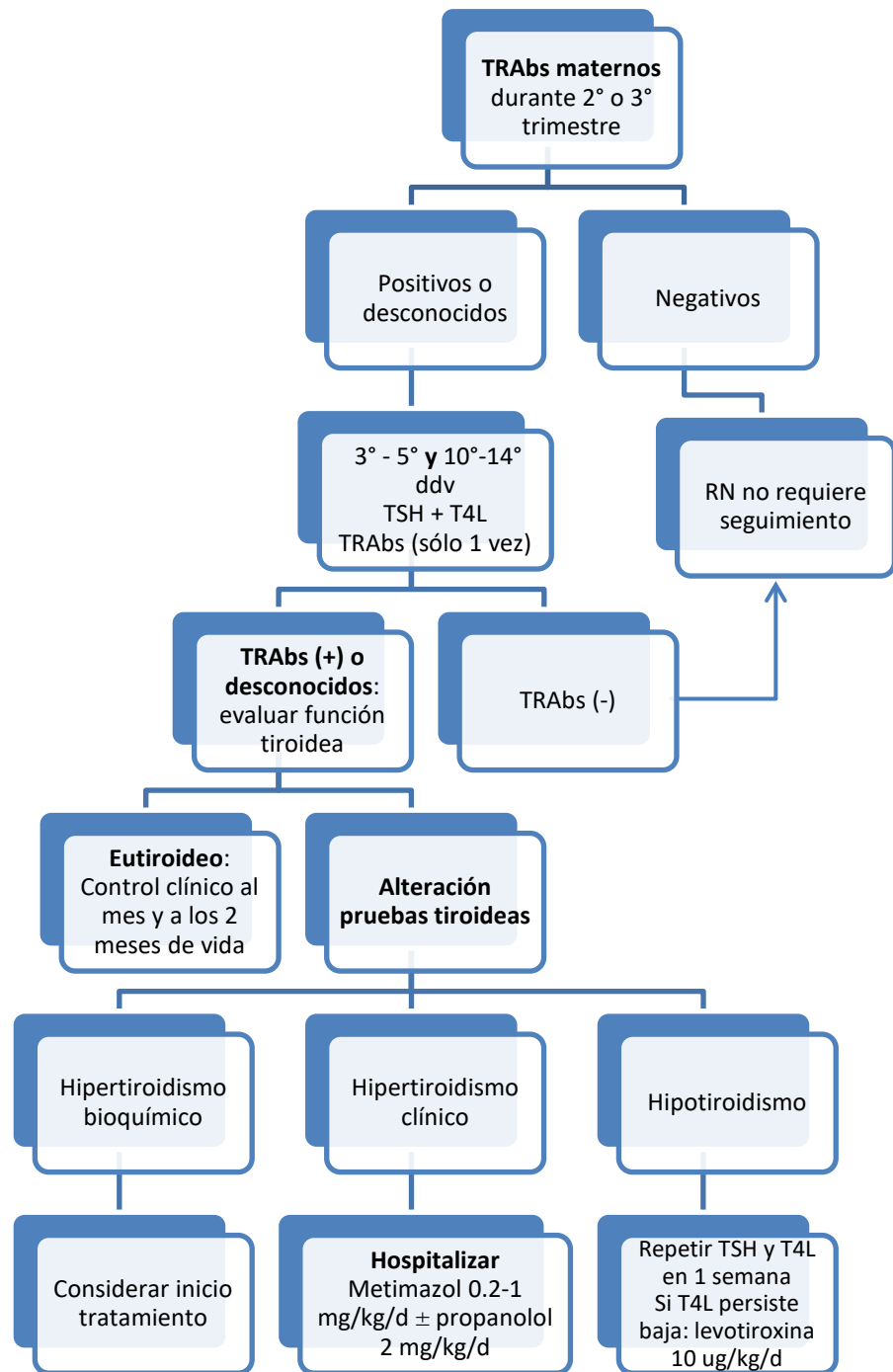
- Tanto propiltiouracilo (PTU) como metimazol pueden pasar a la leche materna pero dosis <20 mg/día de metimazol o <300 mg/día de PTU se consideran seguras.

EVOLUCION

- Un estudio que incluyó 9 niños con hipertiroidismo neonatal (tratado dentro las 2 primeras semanas de vida en todos excepto un caso) a los cuales se les hizo seguimiento hasta una edad promedio de 3.5 años, mostró **craneosinostosis** en 6 niños y **discapacidad intelectual** en 5 de ellos.
- Otro estudio de 17 hijos de madres hipertiroides que recibieron DAT durante el embarazo, a los cuales se les hizo seguimiento hasta una edad promedio de 7.2 años, **no mostró diferencias en desarrollo intelectual o físico** al compararlos con un grupo control.

Se requiere mayor evidencia sobre resultados a largo plazo en pacientes con hipertiroidismo neonatal

FLUJOGRAMA



CONCLUSIONES

- El HTNN es **infrecuente** y de **clínica inespecífica**, por lo que es necesario un **alto índice de sospecha** para reconocerlo.
- El **antecedente materno de EG**, actual o pasado, orienta el diagnóstico y obliga a **controlar la función tiroidea** en un recién nacido sospechoso.
- Los hijos de madre hipertiroidea pueden desarrollar tanto **hiper como hipotiroidismo**, por lo que el **seguimiento** es fundamental.
- En caso de requerir **tratamiento** antitiroideo, éste usualmente es **transitorio** y dura un par de meses.

Fight against COVID-19

