



Fundación
J. L. Castaño

Para el desarrollo del Laboratorio clínico

CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed Cont Lab Clín; 29: 26 - 36

SEQC

2016-2017

RECIÉN NACIDO A TÉRMINO CON BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL, HIJO DE MADRE CON ENFERMEDAD DE GRAVES TRATADA CON RADIOYODO.

Pilar María Sánchez Martínez.

UGC Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Roser Ferrer Costa.

Laboratorios Clínicos. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Anamnesis

Recién nacido que ingresa en Unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) procedente de paritorio por distrés respiratorio.

Antecedentes familiares:

- Madre de 33 años diagnosticada de enfermedad de Graves-Basedow con anticuerpos estimuladores del receptor de la TSH (anti-RTSH) muy elevados, 25,4 UI/L (Intervalo de referencia: <1,6 UI/L). Tras tratamiento con yodo en 2009 sufre de hipotiroidismo en tratamiento con Eutirox 200® (Levotiroxina sódica).

No alergias conocidas. No consumo de tóxicos. Serología: Lues, Toxoplasma, VIH y AgVHBs negativos. Estreptococo beta hemolítico del grupo B (EGB) negativo. Rubeola inmune.

- Padre sin información relevante

Antecedentes personales: Embarazo controlado. Tras amniorraxis de 1 hora de evolución dando salida a liquido meconial, nace mediante cesárea por registro cardiotocográfico fetal patológico, a las 37 + 5 semanas de gestación. Test de Apgar 7, 8 y 8 a los 1, 5 y 10 minutos de vida respectivamente. Se aspira endotraquealmente al nacimiento precisando ventilación de presión positiva intermitente (VPPI) durante el primer minuto de vida con fracción inspirada de oxígeno de hasta el 30 %. Persiste tiraje marcado supraesternal e intercostal con saturación espontánea en torno al 89-90 % (Intervalo de referencia: >92%) por lo que se decide traslado en incubadora a UCIN.

Exploración

Peso al nacimiento: 2.390 g (p3-10)

Longitud: 48 cm (p25)

Perímetro cefálico: 31 cm (<p3)

Frecuencia cardíaca (FC): 175 lpm; **tensión arterial** (TA): 70/38 mmHg; **Frecuencia respiratoria** (FR): 55 rpm; SaO₂ 94% (respirando aire ambiente); T^a 36,4°C.

Mucosas húmedas, exoftalmo, buena perfusión periférica con pulsos periféricos conservados.

Auscultación Respiratoria (AR): Buena entrada de aire bilateral con ruido de secreciones. Taquipneico con tiraje intercostal y supraesternal.

Auscultación cardíaca (AC): Tonos cardíacos rítmicos, no soplos.

Abdomen blando, depresible, no masas ni megalias.

Genitales externos masculinos con testes en bolsa. Fontanela anterior normotensa con acalalgamiento de parietales.

Resumen Pruebas Complementarias

Grupo sanguíneo 0, Rh: positivo, Test de Coombs: negativo, Hemograma: serie roja normal; con fórmula leucocitaria normal, Gasometría normal y PCR a CMV en orina negativo. Se realiza cribado neonatal (1^a muestra). El resto de resultados se muestra en la Tabla 1:

MAGNITUD	RESULTADOS	V. REFERENCIA	UNIDADES
Hemograma			
Serie blanca: leucocitos	20,79	1 a 3 días: 7,69-13,12	10 ³ /μL
Plaquetas	89 101 (al alta del paciente)	1 a 3 días: 140-238	10 ³ /μL
Bioquímica			
Glucosa	60 75 (a las 48h)	0 – 1 día : 36 – 110 1 – 7 días: 47 – 110 >7 días: 54 - 117	mg/dL
ALT	18,5 19,4 (a las 48h)	1 – 30 días: 1 – 25 30 días – 1 año: 4 - 35	U/L
AST	74,3 45 (a las 48h)	1 – 30 días: <51 30 días – 1 año: <65	U/L
Creatinino	0,68 0,31 (a las 48h)	< 1 año: 0,2 – 0,4	mg/dL

MAGNITUD	RESULTADOS	V. REFERENCIA	UNIDADES
Creatin kinasa	850 138 (a las 48h)	1 – 30 días: 2 – 180	U/L
Ion Sodio	136 135 (a las 48 h)	0 – 7 días: 131 – 144	mmol/L
Ion Potasio	3,96 3,58 (a las 48h)	0 – 7 días: 3,2 – 5,7	mmol/L
Ion Cloruro	No reflejado en la historia		
Bilirrubina	2,4 (a las 48h)	0 – 1 día: < 5,1 1 – 2 días: < 7,2 3 – 5 días: < 10,3	mg/dL
PCR	12,86	0 días: <0,6 0 – 1 día: <3,2 7 días: <1,6	mg/dL

Tabla 1: Resumen de la analítica del laboratorio.

Evolución favorable

Desaparecen signos de distrés respiratorio. Hemodinamicamente estable en todo momento. Inicia diuresis en las primeras horas de vida. Se inicia alimentación con adecuada tolerancia desde las primeras horas de vida. Elimina meconio en las primeras 24 horas. Al ingreso en UCIN se inició tratamiento con antibiótico intravenoso hasta obtener resultados de hemocultivo a las 48 h de vida, cuyos resultados negativos permitieron la retirada definitiva de sueroterapia y vía umbilical.

El paciente pasa a planta por buena evolución y a las 48 h se da de alta por no precisar hospitalización.

Plan Terapéutico. Otras recomendaciones

Alimentación: Lactancia materna a demanda. En su defecto 7-8 tomas al día de leche de inicio de 30-40 cc cada una, preparadas según instrucciones del envase. Irá aumentando de 10 en 10 cc por toma y día según apetito y tolerancia

Se instruye a la madre para vigilar clínica de posible hipertiroidismo neonatal y se solicita control analítico a la semana de vida por posible hipertiroidismo neonatal.

Los resultados analíticos de este primer control (7 días de vida) se pueden observar en la Tabla 2:

MAGNITUD	RESULTADOS	V. REFERENCIA	UNIDADES
Tirotropina (TSH)	<0,010	1 – 30 días: 0,6 – 12,8 1mes – 5 años: 0,7 – 6,0	μUI/mL
Tiroxina (Libre) (T4L)	7,31	1 – 30 días: 0,78 – 1,52 1 – 12 mes: 0,89 – 1,48	ng/dL
Ac. Anti-TPO	59,8	<60	UI/mL
Anti-receptor TSH	36,10	<1,6	UI/L

Tabla 2: Resumen de la analítica del laboratorio en el primer control (7 días de vida).

Tras la revisión de los resultados de hormonas tiroideas y ante la ausencia de clínica, se le indica a la madre que si aparece sintomatología acuda a consulta.

A los 5 días acude por presentar, según los padres: intranquilidad, nerviosismo, dificultad para conciliar el sueño y afectación ocular (más parpadeo y mirada fija).

Exploración

Aspecto vivaz. Afectación ocular (discreto exoftalmo, retracción palpebral, mirada fija). Irritabilidad, hipersensibilidad, hiperactividad. Taquicardia de más de 160 lpm. Nerviosismo.

Plan de actuación

Se inicia tratamiento con Tirodril® (Tiamazol) y Sumial® (Propranolol hidrocloreuro).

Se solicita nueva analítica a los 15 días de inicio del tratamiento. Los resultados de este segundo control (29 días) se pueden ver en la Tabla 3:

MAGNITUD	RESULTADOS	V. REFERENCIA	UNIDADES
Tirotropina (TSH)	<0,010	1 – 30 días: 0,6 – 12,8 1mes – 5 años: 0,7 – 6,0	μUI/mL
Tiroxina (Libre) (T4L)	0,97	1 – 30 días: 0,78 – 1,52 1 – 12 mes: 0,89 – 1,48	ng/dL
Ac. Anti-TPO	29,9	<60	UI/mL
Anti-receptor TSH	10,70	<1,6	UI/L

Tabla 3: Resumen de la analítica del laboratorio en el segundo control (29 días de vida).

Ante los resultados de la analítica, así como la mejoría de los síntomas, se decide suspender el Sumial® y disminuir la dosis de Tirodril®.

Se solicita un nuevo control analítico en 12-15 días.

Los resultados del tercer control (1 mes + 25 días) se pueden observar en la Tabla 4:

MAGNITUD	RESULTADOS	V. REFERENCIA	UNIDADES
Tirotropina (TSH)	7,04	1 – 30 días: 0,6 – 12,8 1mes – 5 años: 0,7 – 6,0	μUI/mL
Tiroxina (Libre) (T4L)	0,77	1 – 30 días: 0,78 – 1,52 1 – 12 mes: 0,89 – 1,48	ng/dL
Ac. Anti-TPO	<28	<60	UI/mL
Anti-receptor TSH	9,61	<1,6	UI/L

Tabla 4: Resumen de la analítica del laboratorio en el tercer control (1 mes y 25 días de vida).

Se procede a **suspender el tratamiento** y se cita al paciente para nueva analítica con revisión a los 2 meses.

Los resultados del nuevo control, cuarto control (3 meses + 7 días) se pueden ver en la Tabla 5:

MAGNITUD	RESULTADOS	V. REFERENCIA	UNIDADES
Tirotropina (TSH)	1,70	1 – 30 días: 0,6 – 12,8 1mes – 5 años: 0,7 – 6,0	μUI/mL
Tiroxina (Libre) (T4L)	1,16	1 – 30 días: 0,78 – 1,52 1 – 12 mes: 0,89 – 1,48	ng/dL
Ac. Anti-TPO	<28	<60	UI/mL
Anti-receptor TSH	1,91	<1,6	UI/L

Tabla 5: Resumen de la analítica del laboratorio en el cuarto control (3 meses y 7 días de vida).

El paciente se mantiene Eutiroideo sin tratamiento

RESOLUCIÓN DEL CASO

El paciente del presente caso fue diagnosticado de hipertiroidismo neonatal por paso transplacentario de anticuerpos estimuladores del receptor de la TSH (anti-RTSH). El hipertiroidismo neonatal es una situación transitoria. Se presenta en 1-2 % de recién nacidos de madre con enfermedad de Graves. La vida media del anti-RTSH es de 1 a 2 semanas. La duración del hipertiroidismo neonatal dependerá de la potencia de la actividad de los anticuerpos y de la tasa de su aclaramiento metabólico, en general, es de 2 a 3 meses, aunque puede ser superior.

HIPERTIROIDISMO EN LA GESTACION

La prevalencia de alteración tiroidea en mujer gestante puede llegar a alcanzar el 6 %, según los datos publicados. El hipertiroidismo en la gestación se presenta en el 0,4-1,7 % de todas las gestaciones y generalmente se diagnostica en el primer trimestre. Durante la gestación se producen importantes modificaciones fisiológicas que van a influir en la función tiroidea, y de forma recíproca, la función del tiroides influye sobre la gestación.

Debido al aumento de las necesidades metabólicas durante el embarazo, el tiroides se va a ir adaptando mediante cambios en su economía y regulación.

La caída en los niveles de Tirotropina (TSH) en el primer trimestre de un embarazo normal, son la respuesta fisiológica al efecto estimulador de la Gonadotropina coriónica humana (hCG) sobre los receptores de TSH. Las concentraciones de TSH reflejan de forma especular las modificaciones de hCG, alcanzando un máximo entre las 7 y 11 semanas de gestación, coincidiendo con el nadir de TSH

Los resultados de los test de función tiroidea van a diferir entre los de una mujer sana embarazada ó no. Debemos disponer de intervalos de referencia específicos por trimestre de todos los test de función tiroidea, pero principalmente de los más ampliamente utilizados, es decir, TSH y Tiroxina Libre (T4L).

El *hipertiroidismo franco ó clínico materno*, se define por un valor suprimido ó indetectable de TSH y la presencia de T4L superior a los valores de referencia específicos del trimestre.

La *tirotoxicosis* se define como el síndrome clínico de hipermetabolismo e hiperactividad que resulta cuando las concentraciones séricas de T4L y/ó Triyodotironina libre (T3L) están elevadas.

Etiología del Hipertiroidismo en la gestación

1. Tirotoxicosis gestacional transitoria:

- Hiperémesis gravídica
- Gestación múltiple
- Hipertiroidismo trofoblástico (mola, coriocarcinoma)
- Hyperreactio luteinalis
- Tirotoxicosis familiar gestacional
- Hiperplacentosis

2. Patología Tiroidea

- Enfermedad de Graves (EG)
- Tiroiditis
- Bocio multinodular
- Adenoma tiroideo tóxico

3. Yatrogénica

- Sobretratamiento
- Toma inadvertida de hormonas tiroideas (contaminación alimentaria, pastillas adelgazantes, etc)
- Facticio

Tirotoxicosis gestacional transitoria (TGT): Incluye varias formas de hipertiroidismo mediado por hCG. Es la causa más frecuente de hipertiroidismo gestacional, se produce en el 1-3 % de todas las gestaciones. Se trata de un hipertiroidismo transitorio limitado a la primera mitad del embarazo y caracterizado por un aumento de T4L con TSH suprimida ó indetectable en *ausencia* de autoanticuerpos antitiroideos, sin rasgos físicos sugerentes de enfermedad de Graves (EG). De todas las formas de TGT, la más frecuente y habitual es la hiperémesis gravídica definida como náuseas severas y vómitos que conllevan a una pérdida de peso, deshidratación y cetonuria en el inicio del embarazo. La severidad de la hiperémesis se correlaciona con la magnitud de la supresión de TSH y el incremento de T4L.

En general, la TGT se resuelve alrededor de la semana 20. Un cuadro de hipertiroidismo que se prolongue más del primer trimestre refleja, en general, un origen diferente a la TGT.

Enfermedad de Graves (EG): Dentro de la patología tiroidea es la responsable del 85-95 % de los casos de hipertiroidismo en el embarazo. Ocurre en el 0,1-1 % de todas las gestaciones (0,4 % clínico y 0,6 % subclínico). La EG es de origen autoinmune, durante el embarazo puede presentarse como un nuevo diagnóstico en una mujer sin historia previa de hiperti-

roidismo, como una recurrencia de un Graves en remisión ó como una exacerbación de una EG estable tratada con fármacos antitiroideos.

La actividad de la EG, durante la gestación, puede fluctuar con una exacerbación en el primer trimestre debido a la suma del efecto de la estimulación de hCG sobre el receptor de TSH, una mejora relativa en la segunda mitad de la gestación y una recidiva tras el parto.

El aumento de la inmunosupresión durante la gestación puede contribuir a que después del parto se produzca el desarrollo de enfermedad tiroidea. Cerca del 30 % de mujeres jóvenes en las que aparece una EG, presentan un antecedente de embarazo en los 12 meses previos, lo que indica que esta patología en el posparto, es de una presentación frecuente y que el embarazo es un importante factor de riesgo para su desarrollo en mujeres susceptibles.

En la EG encontramos anticuerpos antireceptor de TSH (anti-RTSH) positivos, *estos anticuerpos cruzan la barrera placentaria* pudiendo estimular el tiroides fetal y causar hipertiroidismo fetal y neonatal.

La identificación de anti-RTSH por el laboratorio, diferencia la EG de otras causas de hipertiroidismo con una sensibilidad y especificidad del 90 %.

Es importante diferenciar la TGT de la EG y otras formas de hipertiroidismo, ya que tanto el curso de la misma, como los efectos sobre el feto, el manejo y el seguimiento son diferentes.

Podemos resumir en el siguiente cuadro las principales diferencias en cuanto a la presentación, diagnóstico y manejo de la TGT y EG en la Tabla 6.

	Tirotoxicosis Gestacional Transitoria	Enfermedad de Graves
Características Clínicas	Autolimitada	Historia personal/familiar de enfermedad autoinmune
	Más común con gestaciones múltiples	Orbitopatía
	Hiperémesis	Bocio
	Ausencia de signos clínicos de hipertiroidismo	
Duración	En general autolimitada al primer Trimestre	Diagnóstico antes de la gestación Curso variable
hCG	A menudo >100000 UI/L	No supera niveles fisiológicos
Test Función Tiroidea	↑ T4L, T3L ±normal	↑ T4L, T3L
Anticuerpos	Negativos	Anti-RTSH Positivos
Tratamiento	Apoyo	Propiltiouracilo (PTU) en Primer Trimestre Metimazol (MMI) en 2° y 3° Trimestre

Tabla 6: Diferencias en cuanto a la presentación, diagnóstico y manejo de la TGT y la EG.

Complicaciones del hipertiroidismo en la gestación

La falta de control del hipertiroidismo aumenta significativamente el riesgo de complicaciones maternas y el desenlace fetal.

Maternas:

- El riesgo de preeclampsia severa es de 4,7 % cuando comparamos gestantes hipertiroides no controladas con gestantes controladas.
- En relación al recién nacido el riesgo de bajo peso al nacer es de 9,24 (95 % CI 5,5-15,6) entre mujeres con hipertiroidismo durante la gestación no controlado; de 2,36 (95 % CI 1,4 – 4,1) cuando se controló en algún momento y del 0,74 (95 % CI 0,2-3,1) si desde el inicio estuvo controlado y lo fue durante toda la gestación.

En el feto podemos encontrar:

- Hipotiroidismo fetal, en general como consecuencia de una sobredosificación de fármacos antitiroideos, aunque en la madre se observe normofunción.
- Hipertiroidismo fetal se debe a la EG mal controlada y más frecuentemente surge en el contexto de una gestante con EG curada pregestacionalmente con tratamiento ablativo y que mantenga concentraciones elevadas de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (anti-RTSH) .

En el neonato:

- Hipertiroidismo neonatal, se presenta cuando la madre tiene títulos elevados de anti-RTSH en el tercer trimestre y es continuación del hipertiroidismo fetal. Se trata de una situación transitoria, pero hay que considerar que los anti-RTSH pueden cambiar su perfil funcional y pasar a ser bloqueantes del receptor pudiendo desarrollar un hipotiroidismo.
- Hipotiroidismo neonatal debido a la EG mal controlada en la madre pudiendo ocasionar una supresión de la secreción de TSH dando lugar a un hipotiroidismo secundario al nacimiento, esta situación puede ser transitoria ó definitiva.

La prevalencia de hipertiroidismo fetal y neonatal se sitúa entre el 1-5 % de todas las gestaciones de mujeres con hipertiroidismo por Enfermedad de Graves (EG), activa ó pasada.

Diagnóstico

Muchos de los síntomas del hipertiroidismo pueden recordar síntomas asociados al embarazo como palpitaciones, intolerancia al calor, disnea, nerviosismo, etc.

La confirmación diagnóstica es la determinación tiroidea con un aumento sérico de T4L y descenso de TSH. Con la medida de anti-RTSH diferenciamos el hipertiroidismo por EG.

Si existe historia presente ó pasada de enfermedad de Graves, se recomienda la determinación de anti-RTSH. Si la concentración de anti-RTSH es superior a 3 veces ó más el límite superior de referencia, se seguirá de forma más estrecha al feto y neonato debido a la mayor probabilidad de desarrollar complicaciones.

Algunos clínicos recomiendan realizar el test de anti-RTSH en el primer trimestre y, si se encuentra elevado, repetir la determinación entre las 22-26 semanas de gestación. Sin embargo otros clínicos prefieren una única determinación entre las semanas 24-28 de gestación ya que, a partir de la semana 20 de embarazo, las concentraciones de anticuerpo disminuyen.

Tratamiento con fármacos antitiroideos

Tionamidas: Metimazol y Propiltiouracilo

Los fármacos antitiroideos Metimazol (MMI) y Propiltiouracilo (PTU) son los más empleados para el tratamiento del hipertiroidismo en el embarazo. Reducen la organificación del yodo y el acoplamiento de monoyodotirosina y diyodotirosina, con lo que inhiben la síntesis de hormonas tiroideas. Debido a que atraviesan la placenta, para evitar efectos sobre el feto, el objetivo del tratamiento será mantener unos niveles de T4L justo en el límite superior de la normalidad usando la mínima dosis de antitiroideos. Se realizará una monitorización determinando TSH y T4L cada 2-4 semanas al inicio del tratamiento y cada 4-6 semanas cuando la paciente se encuentre eutiroidea. La exposición a MMI puede producir malformaciones congénitas que no se han informado con PTU. Sin embargo La Food and Drug Administration norteamericana (FDA) ha informado del riesgo de hepatotoxicidad en pacientes expuestos a PTU. Por ello, se recomienda limitar el uso de PTU al primer trimestre monitorizando las enzimas hepáticas y continuar con MMT en 2º y 3º trimestre. Con el avance de la gestación se produce una mejora y suele disminuirse la dosis de antitiroideos, llegando a suprimirse en algunos casos (30 %), hacia las semanas 32-36 de gestación.

Durante la gestación el tratamiento con radioyodo está contraindicado, la cirugía está reservada a gestantes con tirotoxicosis mal controlada a pesar de antitiroideos ó con bocio con síntomas por compresión.

BIBLIOGRAFÍA

Alamdari S et al. Management of hyperthyroidism in pregnancy: comparison of recommendations of american thyroid association and endocrine society. *Journal of Thyroid Research*, vol.2013. Article ID 878467.

De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:2543-65.

De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016 Aug 27;388(10047):906-18. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.

Gargallo Fernandez M. Hipertiroidismo y embarazo *Endocrinol Nutr* 2013; 60(9):535-543.

Krassas G et al. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues *Hormones* 2015, 14(1): 56-69.

Lauberg P, Nygaard B, Glinoe D, Gaussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:584-6.

Nathan et al. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014 Jun 43(2):573-97.

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R et al. Guidelines of the American Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21:1081-125.

Vissenberg R, van den Boogard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop Ph et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update* 2012; 18:360-73.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Noviembre 2016 (recibido para publicación Mayo 2016).