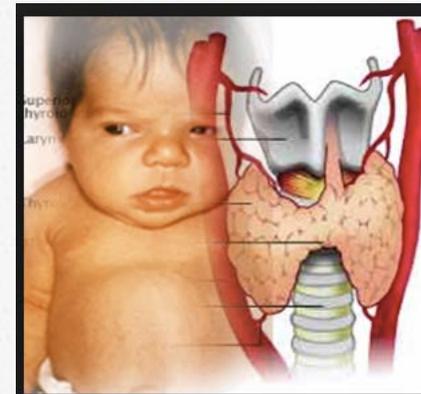




Hipotiroidismo Congénito (HC)

Ari J. Wassner, MD

Dr. Emil E. Julio Ramos
Becado Pediatría USS
Junio 2018



Endocrinology

CLINICS IN PERINATOLOGY



Andrew B. Muir, MD



Susan R. Rose, MD, MEd

Editors

ANDREW B. MUIR
SUSAN R. ROSE

Consulting Editor
LUCKY JAIN



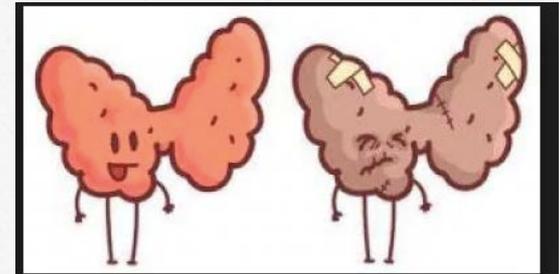
Lucky Jain, MD, MBA
Consulting Editor

2018 • Volume 45 • Number 1

www.perinatology.theclinics.com

CONTENIDO

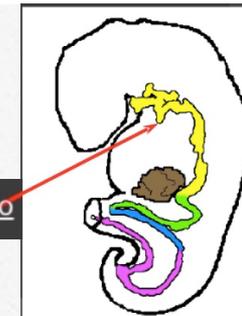
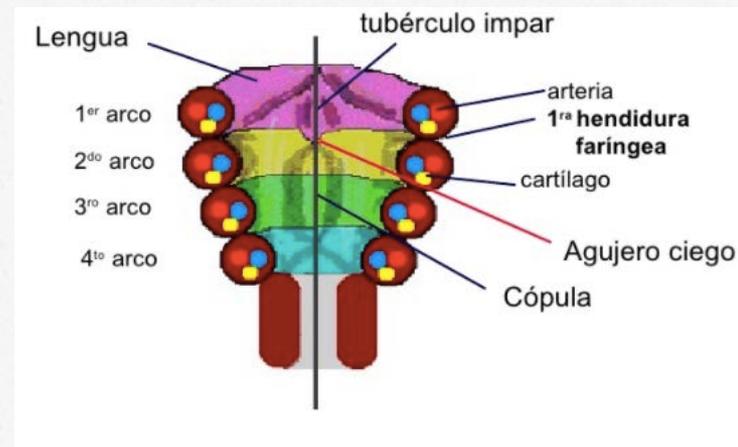
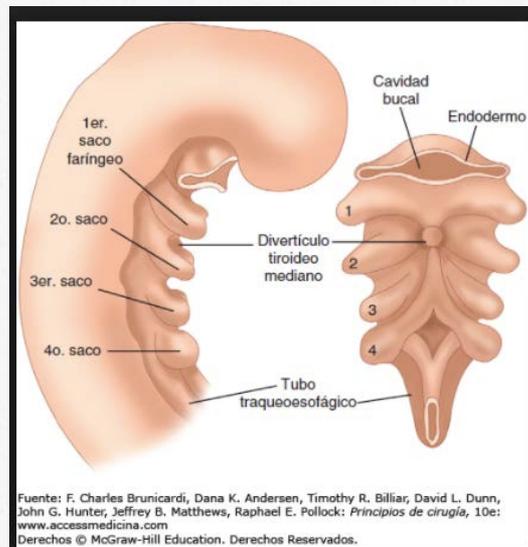
- o Introducción.
- o Fisiología de la tiroides
 - o Función y regulación.
 - o Fisiología y desarrollo de la tiroides fetal
- o Definiciones y Causas de Hipotiroidismo Congénito.
- o Epidemiología.
- o Clínica y Diagnostico.
- o Terapia y Pronostico.



INTRODUCCION

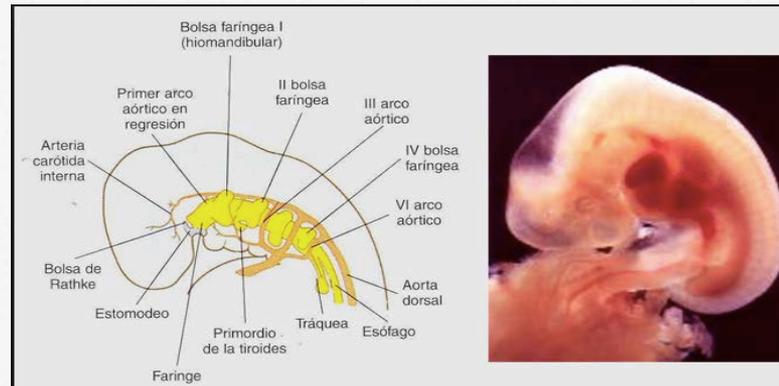
- o Hormona Tiroidea → efectos importantes
 - o Casi todos los órganos.
 - o Crecimiento normal y Desarrollo neurológico.
- o Screening Universal → Casi eliminó HC (como causa de deterioro neurológico severo).
- o Principal causa; Discapacidad intelectual PREVENIBLE → algunos países.
- o Se requiere una comprensión y conocimiento importante.

FISIOLOGIA Y DESARROLLO TIROIDE FETAL



- ◆ Semana 10 de gestación → la tiroides fetal es capaz de atrapar yodo y sintetizar hormonas tiroideas.
- ◆ 2do trimestre → Se establece el control hipotalámico e hipofisario no se establece hasta el segundo trimestre
- ◆ 3er trimestre → el eje continúa madurando.

Divertículo tiroideo



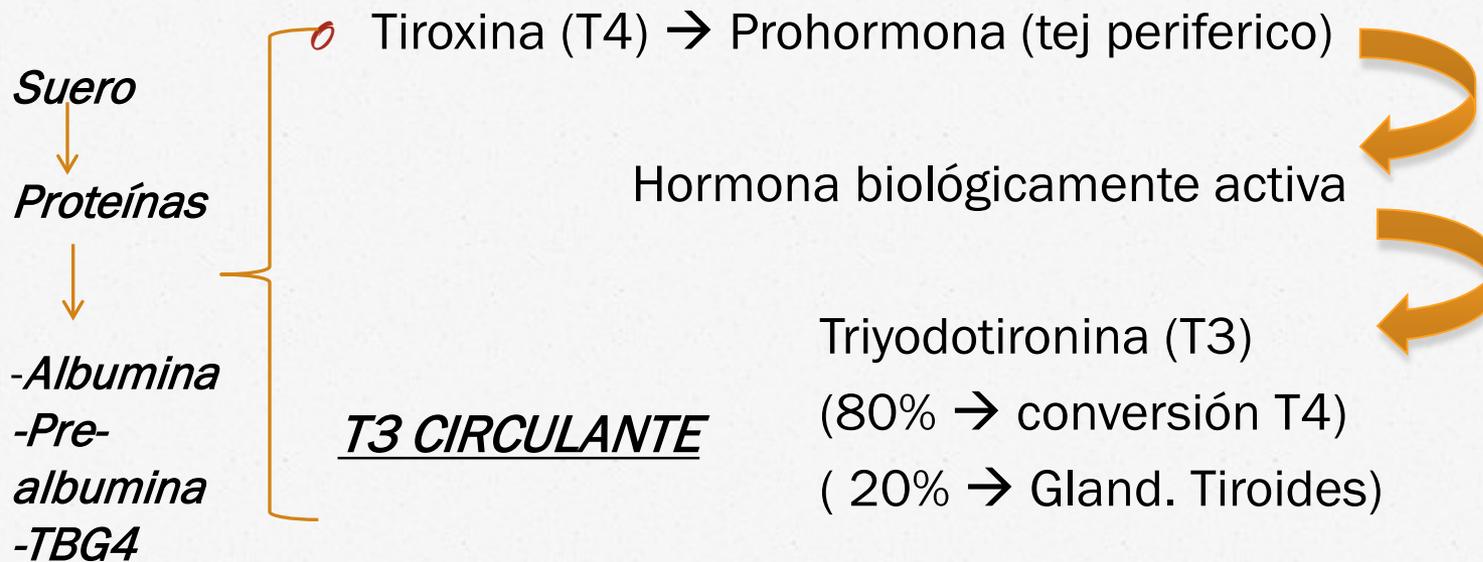
- Hormona tiroidea → papel crítico dlo del cerebro 1er trimestre y durante los 1eros años de vida.
- 1er trimestre; embrión ← → T4 materna (depende x completo). → pasa a la placenta de forma limitada.
- T4 maternal continua PASANDO durante el 3er trimestre



Proporción significativa T4 fetal hasta el nacimiento.

FUNCION Y REGULACION DE LA TIROIDE

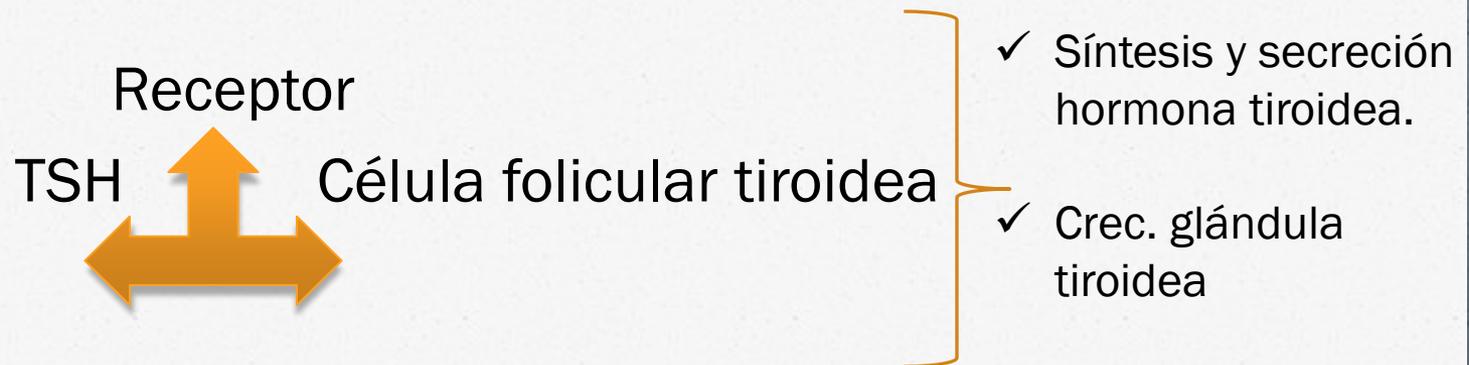
- o Principal funcional:
 - o Producir y secretar hormonas tiroideas.



solo la pequeña fracción de T4 (0,02%) y T3 (0,3%) que existe en el o el estado "libre" puede ingresar a las células y ejercer sus acciones biológicas.

FUNCION Y REGULACION DE LA TIROIDE

- o La glándula tiroidea esta regulada x TSH.
(cells tirotropas → hipófisis anterior)



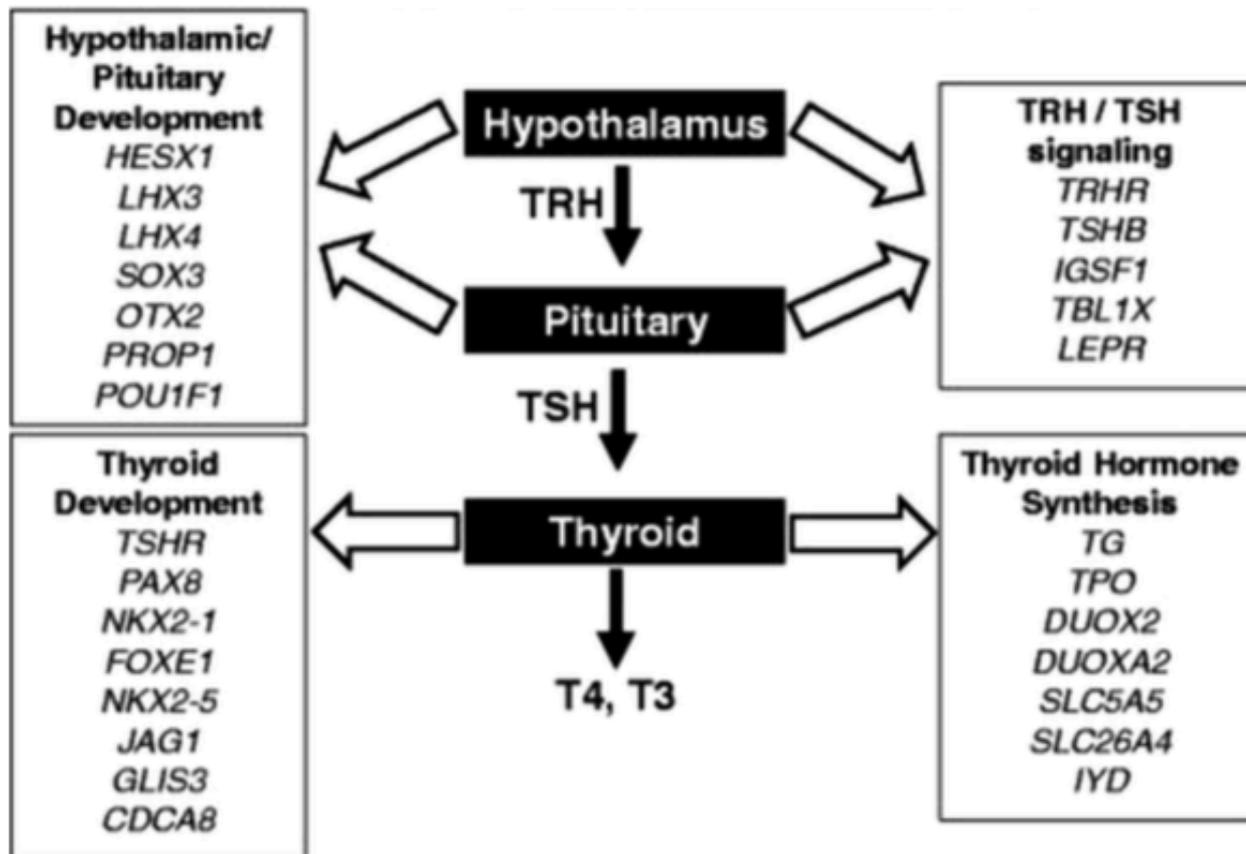


Fig. 2. Genes associated with congenital hypothyroidism. T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; TRH, thyrotropin-releasing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone. (From Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *Int J Pediatr Endocrinol* 2017;2017:2; with permission.)

simportador de yoduro de sodio (NIS; SLC5A5)

el transportador de yoduro apical pendrina (PDS; SLC26A4)

tiroperoxidasa (TPO)

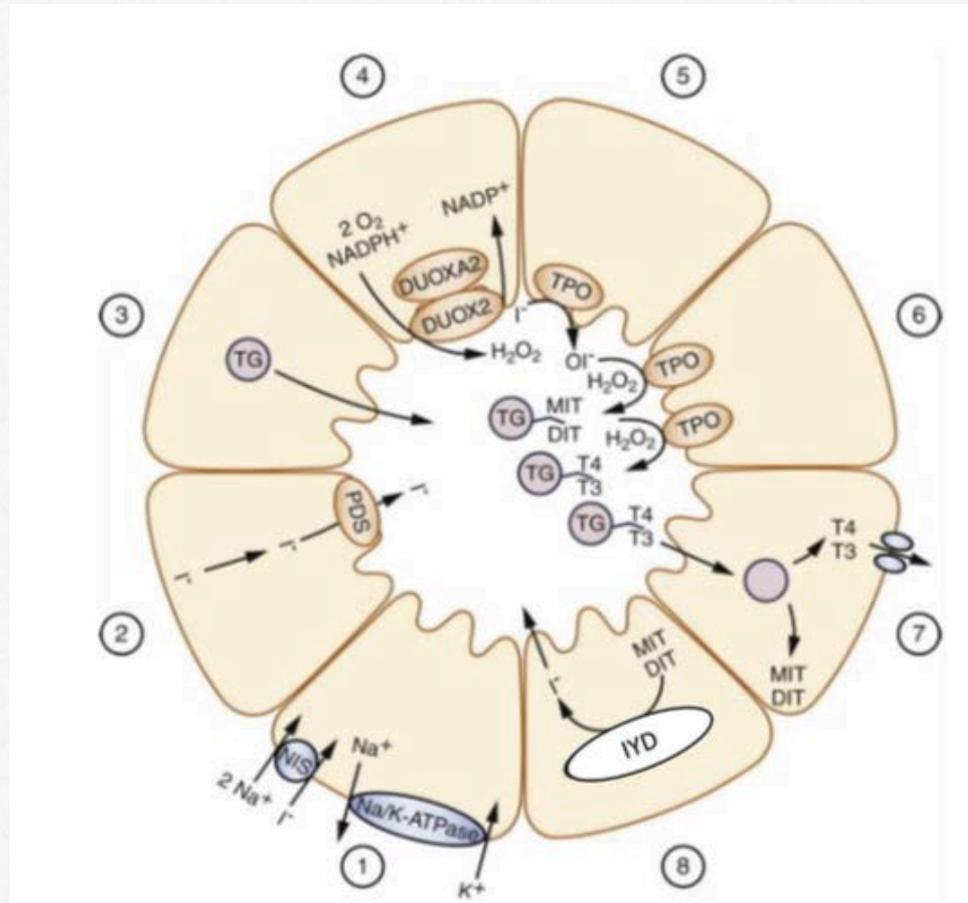
tiroglobulina (TG)

doble oxidasa 2 (DUOX2) y su proteina accesoria (DUOXA2)

yodotirosina deiodinasa (IYD)

Monoyodotirosina (MIT)

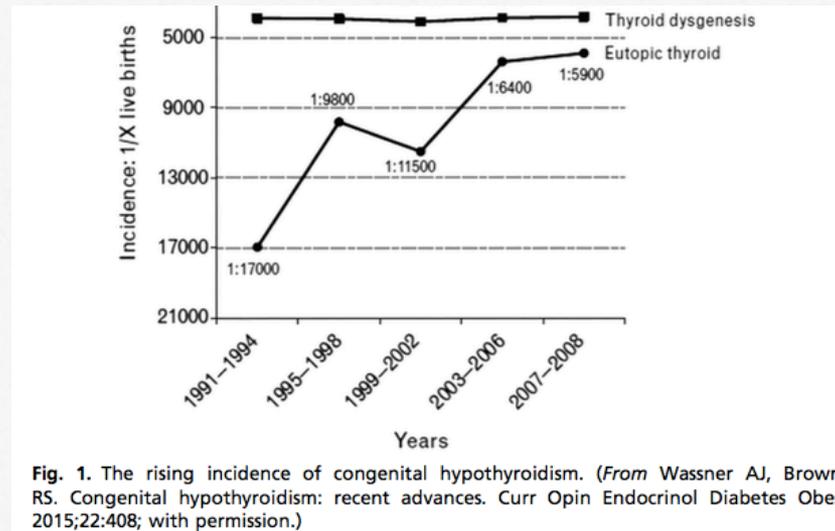
Diyodotirosina (DIT)



Estudios recientes sugieren que el 50% o más de los pacientes con tiroides eutópica pueden presentar variantes en al menos 1, y con frecuencia 2 o más de estos genes

Maquinaria celular de la síntesis de la hormona tiroidea

EPIDEMIOLOGIA



En las últimas décadas, sin embargo, la incidencia aparente de hipotiroidismo congénito casi se ha duplicado, con estudios de varios países. -incluidos Grecia, Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda, Argentina e Italia- que informan tasas de incidencia entre 1 en 1400 y 1 en 2800

EPIDEMIOLOGIA

- Factor + importante → disminución de los puntos de cortes de detección TSH.
- Grupos étnicos:
 - Población Asiáticos e Hispana.
- Supervivencia de RN preterminos y de bajo Peso al nacer.



DEFINICIONES Y CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO



◦ Hipotiroidismo Congénito

Es una condición innata en la cual la glándula tiroidea no produce suficiente hormona tiroidea para satisfacer las necesidades del cuerpo.

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO

❖ Alteración directamente de la síntesis tiroidea.

❖ Pueden ser:

- ❖ Disgenesia tiroidea. (falla dlo normal de la tiroides)
- ❖ Producción insuficiente hormonas tiroidea con una glandula tiroidea (Eutopica) anatomicamente normal. (dishormonogenesis).

- Mayoría casos → Disgenesia tiroidea.
- H. C Primario es mas frecuente que el H. C central.
- el hipotálamo y la hipófisis responden adecuadamente a la disminución de la producción tiroidea de hormonas tiroideas al aumentar la concentración sérica de TSH.
- TSH aumenta significativamente en respuestas a pequeños cambios en los niveles de T4 libre de suero (T4L).
- TSH es la prueba más sensible.
- En casos leves la TSH sérica aumenta antes de que las concentraciones de T4L caigan por debajo de lo normal

H.C PRIMARIO DISGENESIA

Espectro de Fenotipos

- o Agenesia Tiroidea completa.
- o Glándula Ectópica (disfuncional).
- o Tiroides Hipoplasia.
- o Suele ser esporádica.
- o Causa subyacente en la mayoría sigue siendo desconocida.
- o Incidencia aprox. 1 en 4000 (últimos 25 años).
- o Incidencia Dishormonogenesis ha aumentado 30-40% HC

Table 1
Clinical features of genetic syndromes associated with thyroid dysgenesis

Gene	Associated Abnormalities
<i>PAX8</i>	Urogenital abnormalities
<i>NKX2-1</i>	Interstitial lung disease, chorea
<i>FOXE1</i>	Cleft palate, bifid epiglottis, choanal atresia, spiky hair (Bamforth-Lazarus syndrome)
<i>NKX2-5</i>	Congenital heart disease
<i>JAG1</i>	Alagille syndrome (variable liver, heart, eye, skeletal, facial defects), congenital heart disease
<i>GLIS3</i>	Neonatal diabetes mellitus, developmental delay, congenital glaucoma, hepatic fibrosis, polycystic kidneys

En una minoría de casos (2-5%), una mutación puede estar presente en uno de varios genes implicados en la formación de la glándula tiroides, incluido el receptor de TSH (TSHR) o los factores de transcripción

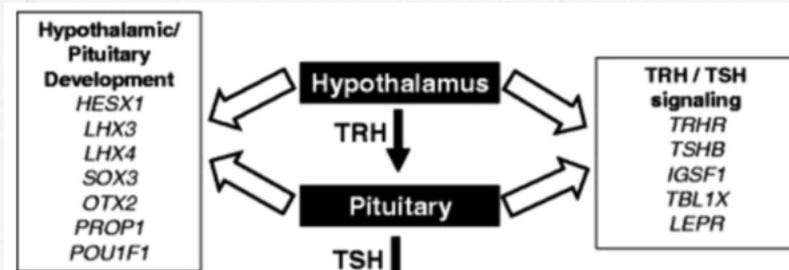
HC transitorio

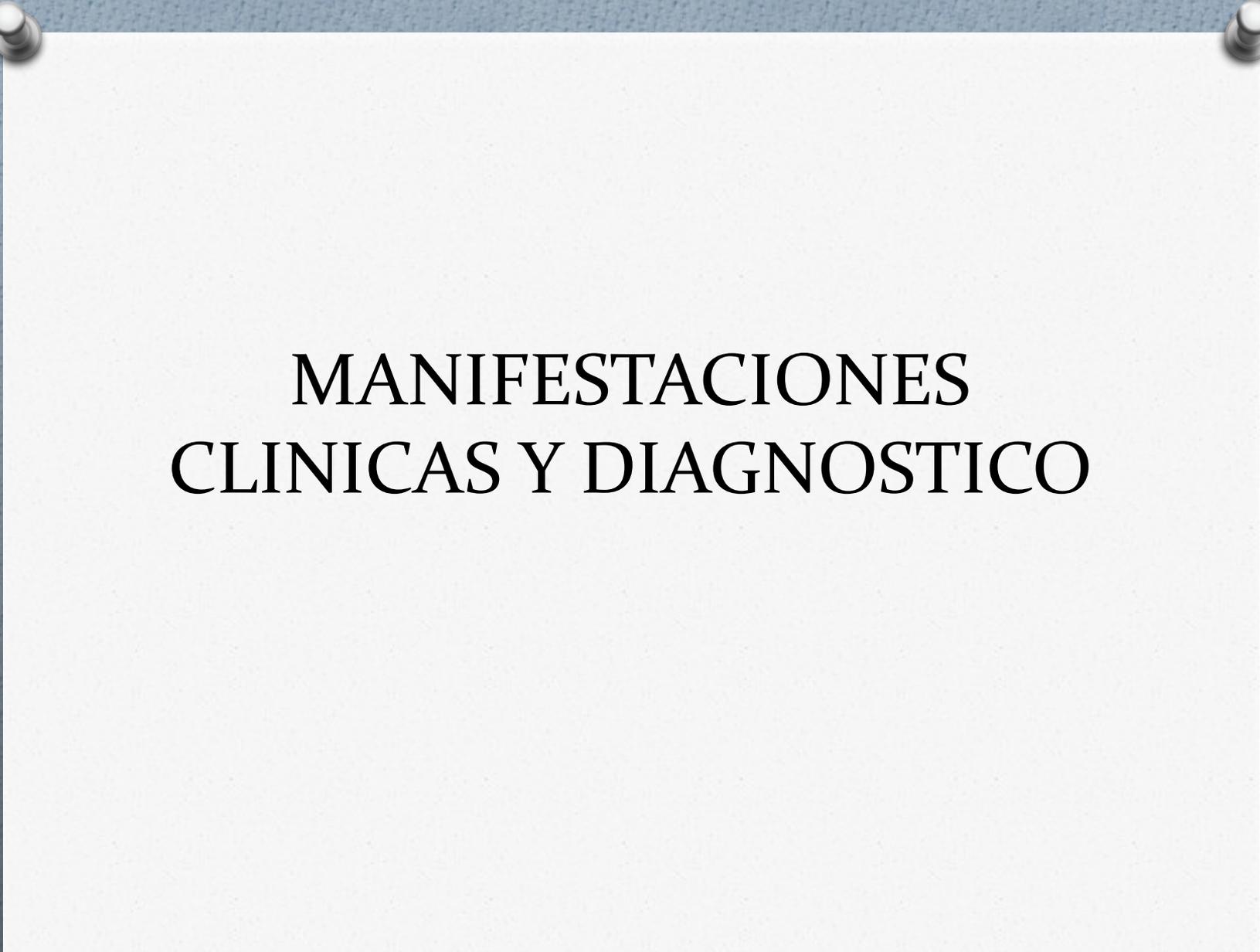
- o Embarazo (fármacos propiltiouracilo) (libera circ. 7-10d).
- o Madres c/ Enf. tiroidea inmune (Enf. Graves.)
- o AC Ig G → bloquean receptos TSH (3-6 meses desaparece).
- o Déficit de yodo en la nutrición.
- o Nutrición parenteral y formulas de prematuro proporcionan de Yodo insuficiente.
- o Antisépticos c/ Yodo.
- o Agentes de contraste.
- o Ingesta Excesiva Yodo madre.

HIPOTIROIDISMO CENTRAL

- ❖ Anormalidades estructurales o del desarrollo del hipotálamo o la hipófisis.
- ❖ Se altera el control hipotalámico o pituitario de la glándula tiroides al disminuir la secreción y / o bioactividad de la TSH.
- ❖ Se afectan los ejes hormonales adicionales de la hipófisis (hormona de crecimiento, prolactina, adrenocorticotropina, gonadotropinas).
- ❖ las deficiencias de las hormonas pituitarias múltiples están presentes en aproximadamente el 75% de los recién nacidos con hipotiroidismo central

- o Poco frecuente, incidencia 1 en 29.000 y 1 en 110.000
- o Países Bajos; incidencia puede que sea 1 en 16.000.
- o las [] séricas de hormonas tiroideas son bajas, pero debido al defecto hipotalámico o hipofisario, los niveles séricos de TSH no aumentan de manera apropiada, sino que permanecen normales o bajos.





**MANIFESTACIONES
CLINICAS Y DIAGNOSTICO**

Box 1

Symptoms and signs of congenital hypothyroidism in infants

Goiter

Poor feeding

Constipation

Hypothermia

Bradycardia

Edema

Large fontanelles

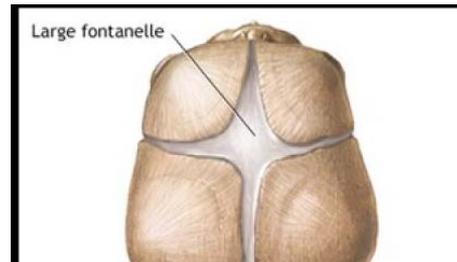
Macroglossia

Prolonged jaundice

Umbilical hernia

Poor growth

Developmental delay



DIAGNOSTICO

- o Detección universal RN, con la recolección de muestra de sangre con punción (talón) en una tarjeta de papel filtro.
- o Mide [] TSH.
 - o sensible → HC primario. pero NO HC Central.
- o Algunos países → T4 c/ medicion reflejo TSH → HC central.



DIAGNOSTICO

- o Momento optimo → 48 – 72 hrs de vida.
 - o algunos programas → 24 hrs de vida.
- o El retraso para la toma de muestra es basado por la fisiología del aumento TSH en 1eras horas de vidas.
- o Falsos negativos
 - o RN HC primario, el aumento TSH se retrasa y puede no ocurrir en varias semanas → RNPT y < 1500grs.

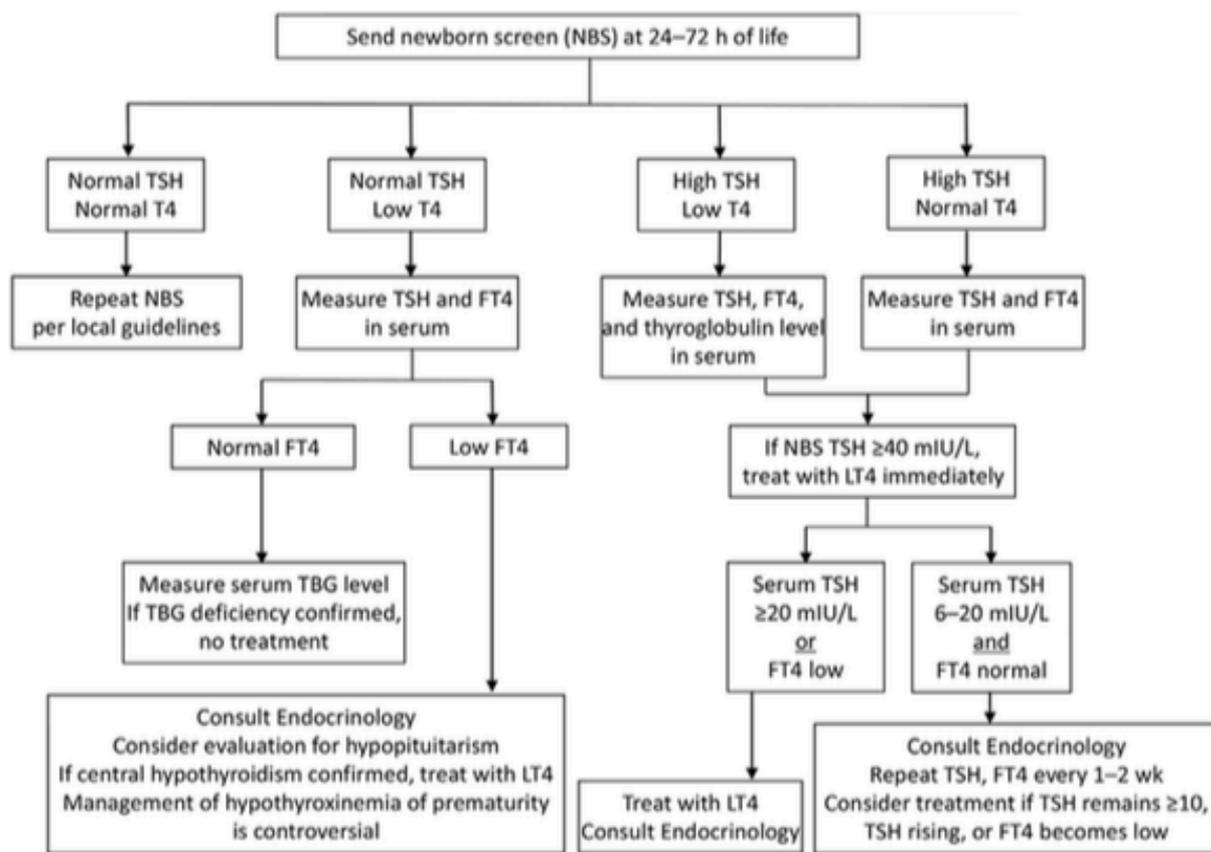
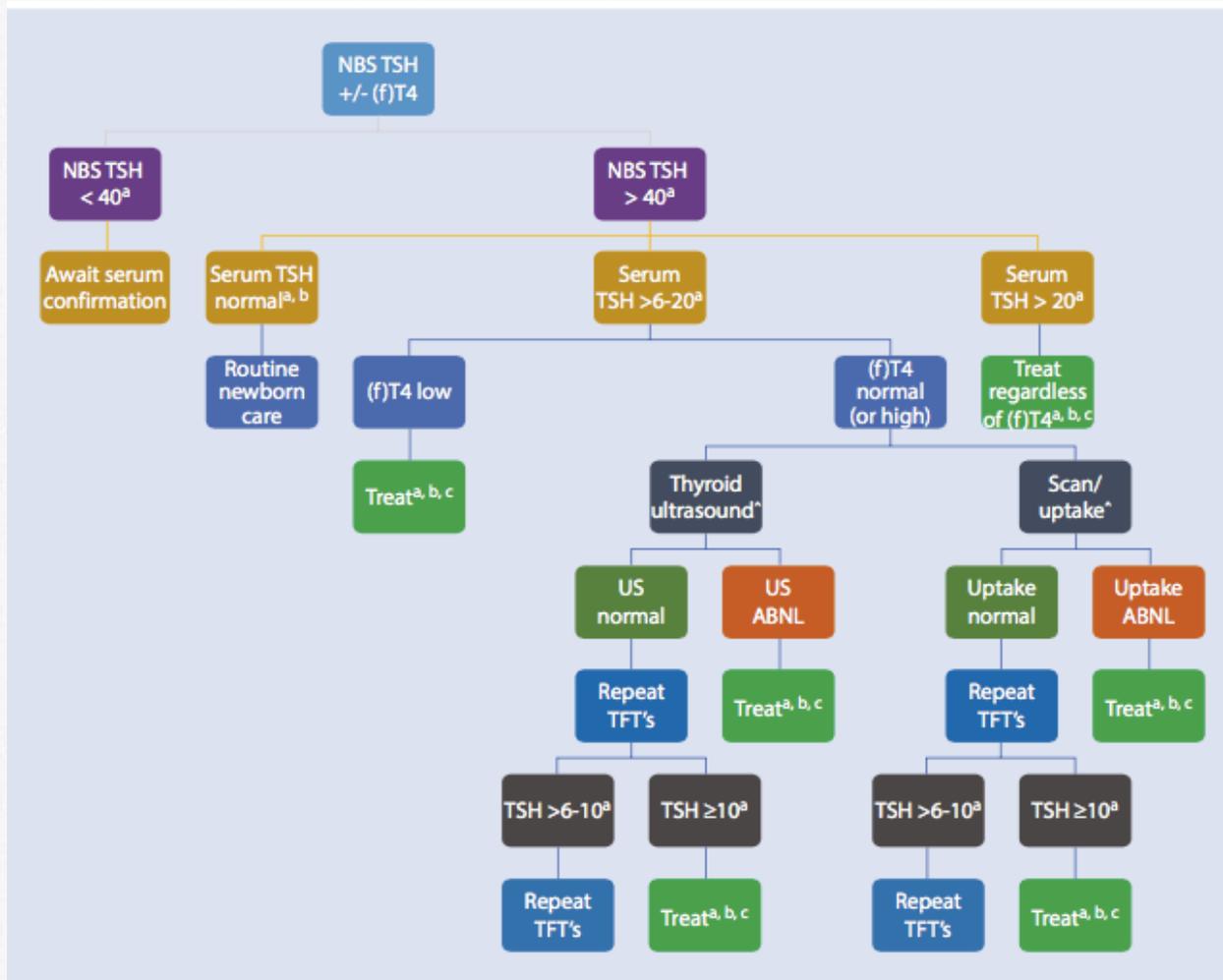


Fig. 2. Management of abnormal newborn screening results. FT4, serum free thyroxine; LT4, levothyroxine; T4, thyroxine; TBG, thyroxine-binding globulin; TSH, thyroid-stimulating hormone. (Adapted from Belfort MB, Brown RS. Hypothyroidism in the preterm infant. In: Brodsky D, Ouellette MA, editors. Primary care of the premature infant. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 207-14; with permission.)



Nana-Hawa Yayah Jones and Susan R. Rose, *Pediatric Endocrinology*, 2018.

https://doi.org/10.1007/978-3-319-73782-9_17

Continuación Falsos Negativos

- o RN en UCIN → Dopamina – Corticoides.
- o Gemelos Monocigóticos. (comparten circulación placentaria).
- o Errores técnicos y/o humanos.
- o **Se recomienda repetir 2 a 4 semanas de edad**
 - o Riesgo de detección falsamente negativa
 - o RNTP y de bajo peso
 - o Infantes críticamente enfermos
 - o Gemelos del mismo sexo
 - o Lactantes infección inicial se presentó 1era 24 horas de vida.

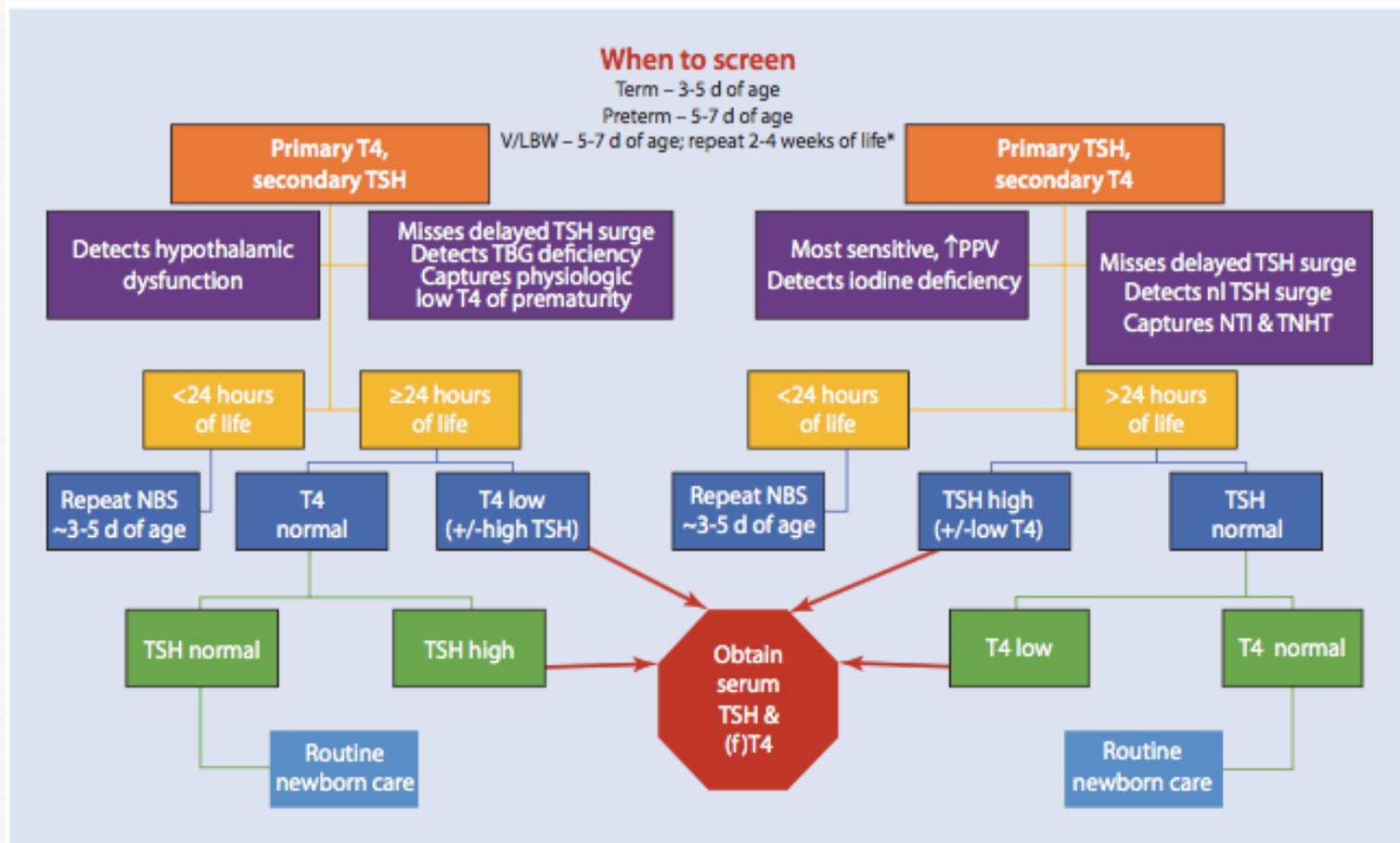
■ Table 17.1 Medications that alter thyroid function testing

	Laboratory results			
	↓TSH	↑TSH	↑(f)T4	↓(f)T4
Medications	Amphetamines Bromocriptine Dopamine GCC Octreotide	Amiodarone Iodinated contrast media Metoclopramide	Amiodarone Iodinated contrast media IV furosemide (↑fT4) IV heparin (↑↑↑fT4) Methadone (↑T4) NSAIDS Salicylates (↑fT4)	Al(OH) ₃ Ca ⁺ carbonate/citrate/acetate Carbamazepine Cimetidine FeSO ₄ GCC IV furosemide (↓T4) Phenobarbital Phenytoin Phosphate Binders PPI Salicylates (↓T4) β-blockers

↓ decreased, ↑ increased, TSH thyroid-stimulating hormone (thyrotropin), fT4 free thyroxine, T4 total thyroxine, IV intravenous, Al(OH)₃ aluminum hydroxide, β beta, Ca⁺ calcium, FeSO₄ ferrous sulfate, GCC glucocorticoids (dexamethasone, hydrocortisone), PPI proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole), NSAIDS nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Nana-Hawa Yayah Jones and Susan R. Rose, *Pediatric Endocrinology*, 2018.

https://doi.org/10.1007/978-3-319-73782-9_17



Nana-Hawa Yayah Jones and Susan R. Rose, *Pediatric Endocrinology*, 2018.

https://doi.org/10.1007/978-3-319-73782-9_17

TRATAMIENTO

- o El tratamiento con Levotiroxina (Eutirox) (10-15 mcg / kg por día) debe administrarse a los lactantes con TSH sérico confirmatorio de 20 mUI / L o más o T4L baja. Los bebés con anomalías más leves se pueden tratar o seguir de cerca.

MONITORIZACION

- o Se controla midiendo las [] séricas de TSH y Levotiroxina (Eutirox) → 1 a 2 sem. post-inicio Tto.
- o Después 2 a 4 semanas a partir de entonces, con el ajuste apropiado de la dosis de Levotiroxina (Eutirox), hasta que se hayan normalizado.
- o El manejo continuo se centra en el mantenimiento constante del eutiroidismo, particularmente en los primeros 3 años de vida, cuando el desarrollo cerebral es más dependiente de la hormona tiroidea.

MONITORIZACION

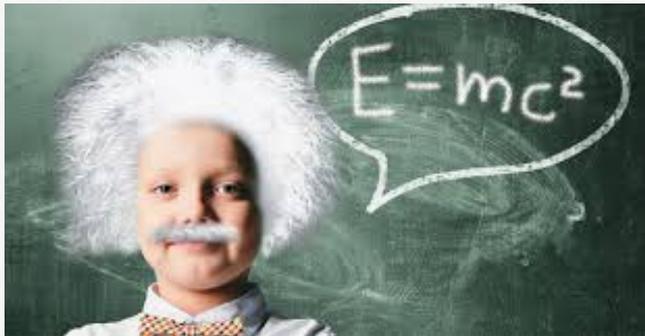
- o Conseguir el Objetivo ?
 - o Controlar las pruebas de función tiroidea cada 1 a 2 meses en los primeros 6 meses de vida.
 - o Cada 1 a 3 meses en los segundos 6 meses.
 - o Cada 2 a 4 meses hasta 3 años de edad.
 - o TSH y FT4 → controlar 4 semanas después de cualquier cambio en la dosis de Levotiroxina (eutirox).

MEJOR PRACTICA

o ¿Cuál es la práctica actual?

Para optimizar los resultados del neurodesarrollo en el hipotiroidismo congénito las prácticas actuales incluyen:

- o Examen universal para recién nacidos
- o Evaluación pronta de resultados de detección anormales y tratamiento con dosis adecuadas de LT4.
- o Monitoreo cercano de los bebés tratados para mantener el eutiroidismo.



GRACIAS

