



Hipotiroidismo Congénito: Diagnóstico y Tratamiento

Delia M. Vázquez, MD

Professor

University of Michigan

Department of Pediatrics, Pediatric Endocrinology

Hormonas Tiroideas en el Niño

- Similar al adulto, afecta el metabolismo energético y nutritivo
- Único en el niño, su función es vital para el crecimiento, el neurodesarrollo y desarrollo intelectual.

Objetivos

- Reconocer que la expresión clínica de Hipotiroidismo Congénito (HC) en neonatos y lactantes puede ser sutil.
- Saber interpretar el tamiz metabólico de hormonas de tiroide y los pasos de seguir para la detección y tratamiento temprano.
- Saber comenzar la terapia apropiada y seguimiento clínico basada en la edad posnatal al momento del diagnóstico y los hallazgos bioquímicos.
- Reconocer que avances actuales identifican el origen molecular de ciertos tipos de HC.

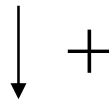
Hipotiroidismo Congénito

- El hipotiroidismo es la más frecuente de las enfermedades endocrinas.
- El hipotiroidismo congénito es el de mayor frecuencia en su presentación.
- Incidencia global es de 1 en 3,000 a 4,000 recién nacidos.
- Es la causa más frecuente de retraso mental susceptible de prevención.

hormona liberadora de tirotrópina (TRH)
tirotrópina (TSH)

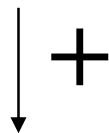
Hipotálamo

TRH



TSH

Hipófisis

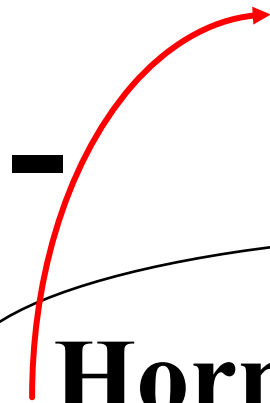


Hormonas Tiroideas

Glándula Tiroides

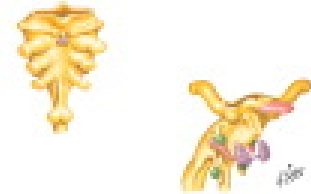
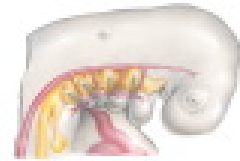
T₃ ← 80% T₄

TBG-T₄



Embriología

- En el 1^{er} mes de gestación
 - El primordio tiroideo aparece en el suelo faríngeo; se transforma en un divertículo,
- Entre el 2^{do} y el tercer mes
 - se forma el conducto tirogloso; se desplaza progresivamente dando origen a la estructura bilobulada
- En el 3^{er} mes
 - se diferenciará a estructuras tubuliformes que formaran coloide
- En la semana 29 hay capacidad de sintetizar tiroglobulina.
- La hipófisis podrá formar y segregar TSH desde las semanas 10 a 12
- La función madura en las semanas 18 a 26, cuando la hormona liberadora de tirotropina (TRH) es efectiva para la síntesis de TSH.



Período Prenatal y Postnatal

- Durante la primera mitad de la gestación las hormonas tiroideas son de procedencia exclusivamente materna a través de su transferencia placentaria.
- Durante la segunda mitad, a partir de la semana 20 de gestación, su procedencia es mixta, materna y fetal.

Las hormonas tiroideas maternas siguen protegiendo el desarrollo de la mayoría de los fetos hasta el nacimiento, momento en que desaparece la protección materna.



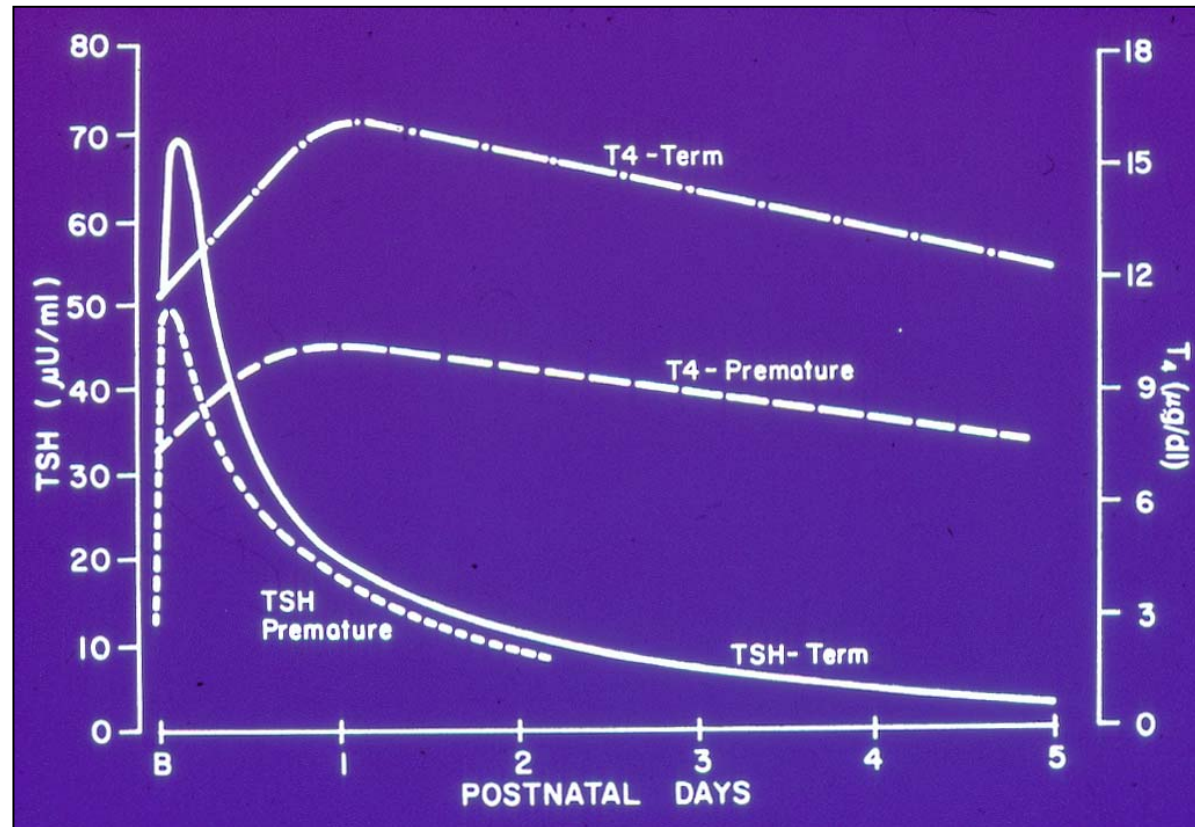
Transición al Nacimiento

Patrón de Secreción: Período Postnatal

■ Aumento de TSH

- Pico de secreción a los 30 min de nacido
- Nivel basal se ve 48-72 hr después- tiempo ideal para obtener el tamiz!

- El infante prematuro tiene un secreción de TSH menor
 - adquiere el nivel basal estable--6 semanas de nacido



Detección clínica inicial no es ni sensible ni específica

- **<5% tienen síntomas clínicos en las primera semanas de vida debido a la transferencia placentaria de T4**
 - Ictericia prolongada
 - Hernia umbilical
 - Fontanela posterior abierta
 - Temperatura corporal por debajo de lo normal (<95 ° F)
 - Edema en genitales y extremidades
 - Disminución de la frecuencia cardíaca

□ **Luego del primer mes de vida**

- Tez oscura, moteada
- Aumento de peso sub óptimo
- Respiración frecuente, trabajosa
- Disminución de actividad, letárgico
- Número de defecaciones disminuidas

□ **Luego del tercer mes**

- Macroglosia (problemas respiratorios)
- Cambios de piel (caratonemia)
- Mixedema
- Hernia umbilical
- Llanto ronco
- Defecaciones poco frecuentes y duras

Hipotiroidismo Congénito

Hallazgos específicos

□ **Maduración ósea retardada**

- Suturas craneales anchas
- Epífisis femoral distal ausente

Hipotiroidismo Congénito: Causas

- Disgenesis de la tiroide: 85 - 90%
 - Glandulas éctopica or hipoplástica
- Dishormonogénesis : 5 - 10%
 - Patrón de herencia autosomal recesiva
- Origen Central: 3 - 4%
 - Frecuencia estimada 1/30,000
 - Solo 1 de cada 3 se detectan en el tamiz!
- Hipotiroidismo Transitorio
 - Expocisión fetal a drogas goitrogénicas y anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH

Tamiz Neonatal

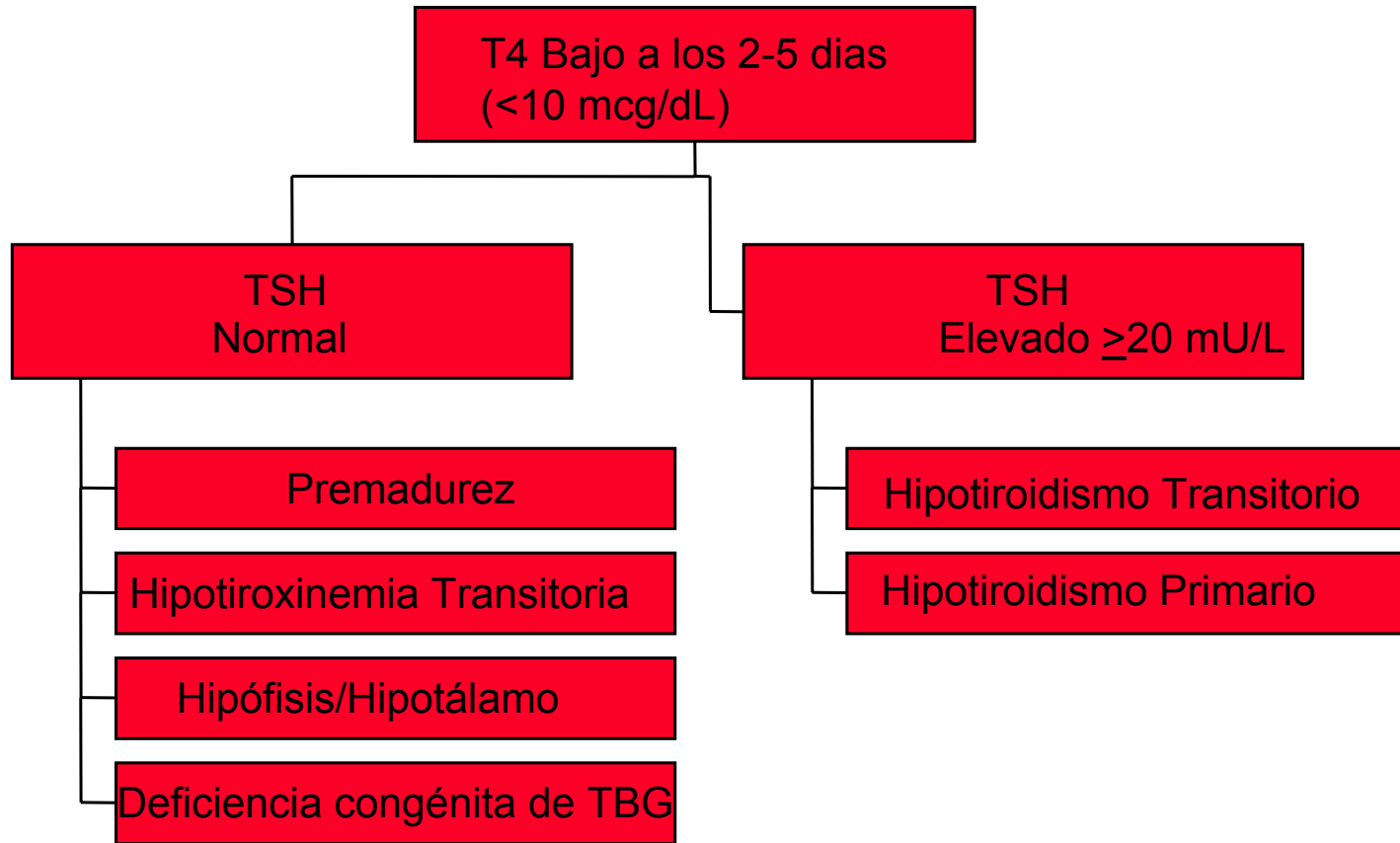
- Es **anormal** a pesar de la transferencia maternal de T4
- Prueba primaria del tamiz es ideal si incluye ambos, TSH y T4
- Se consideran niveles específicos para el neonato prematuro

Niveles Normales: Tamiz

- TSH < 20mU/L
- T4 Total :
 - 1-5 días de vida: 10-20 mcg/dL
 - 1-4 semanas de vida: 7-16 mcg/dL
- T4 Libre:
 - 1-5 días de vida: 2-5 ng/dL
 - 1-4 semanas de vida: 0.8-2 mg/dL

Tamiz Neonatal: Diagnóstico Diferencial

Tamiz Neonatal



Clasificación Hipotiroidismo Congénito

	Tamizado		Repetir en Suero
	TSH	T4	
Hipotiroidismo Transitorio	E	L	TSH, T ₄ Normal
Hipotiroidismo Primario	E	L	Dx Confirmado
Deficiencia de TBG Congénita	N	L	T ₄ libre Normal
Hipotiroidismo Central	L	L	Dx Confirmado

Deficiencia de TBG se ve en 1 de cada 10,000 recién nacidos

Hipotiroidismo Transitorio

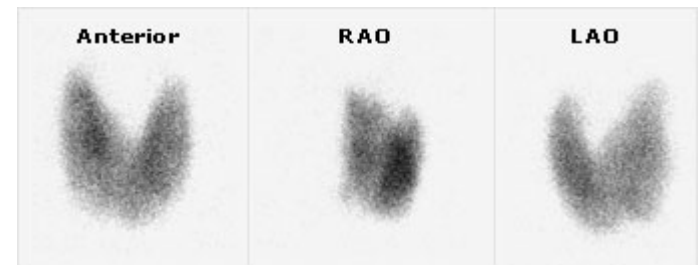
- Exposición a Drogas Goitrogénicas
 - interfieren con la conversión de T_4 a T_3
 - Propanolol
 - Glucocorticoides
 - Propylthiouracil
 - Amiodarone
 - Interfieren con la secreción de T_4 y T_3
 - Yodo
 - Litio
- Deficiencia Nutricional
 - Yodo 1:100
- Anticuerpos Maternales 1:25,000 a 1:100,000
 - Antitiroidal (tiroiditis)
 - Anti-receptores (Enfermedad de Graves)

Hipotiroidismo Primario

<u>Causas</u>	<u>Porcentaje</u>	<u>Frecuencia</u>
Disgénesis de la Tiroide <i>ectopia, aplasia o hipoplasia</i>	85-90%	1:4,500
Errores de síntesis <i>dishormonogénesis</i>	5-10%	1:30,000
Hipotiroidismo Central <i>1 en 3 son detectados por el tamiz</i>	3-4%	1:25,000 a 1:100,000
Anticuerpos Maternos		

Otros Estudios Diagnósticos

- Tamiz
- Perfil tiroideo (TSH, fT4)
- Tiroglobulina
 - Presencia de tejido funcional
- Gammagrafia tiroidea (I^{123})
 - Presencia o ausencia de tejido, localización
 - Hipotiroidismo transitorio (concentración reducida)
 - Dishormogénesis
- Gammagrafia tiroidea (Tc99m)
 - ¡Es una fotografía!
 - Presencia o ausencia de tejido, localización



TSH < 30 mU/L

Hipotiroidismo Congénito: Tratamiento

- Tratamiento temprano dentro de las primeras semanas de vida es crítico para el desarrollo neurológico.
 - A pesar de Tx temprano 20% tienen pérdida de audición sensori-neural
- Levo-tiroxina
 - Dosis de 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
- Meta:
 - T4 Total 10-16 $\mu\text{g}/\text{dL}$
 - fT4 1.4-2.3 ng/dL
 - TSH <5 mU/L

Tabletas de Levotiroxina



Administración:

Una dosis diaria

No hay preparacion
liquida

La tableta se pulveriza y
se pone en 1 o 2
cucharaditas (5 or 10 ml)
de agua o leche; se da
inmediatamente.

No se prepara de
antemano.

No se mezcla con
formula de soja.

<http://www.medicinenet.com/levothyroxine-oral/article.htm>



Seguimiento

- T4 (libre o total) y TSH
 - 2-4 semanas después del inicio del tratamiento
 - cada 1-2 meses durante el primer año de vida
 - Cada 3-4 meses en los segundo y tercer año de vida
 - Cada 4-6 meses hasta que se completa el crecimiento
 - 2-4 semanas luego de alterar la dosis
 - Podría ser más frecuente si no se cumple con el régimen

- Normalización: T4 en 1-2 semanas, TSH en 1 mes

Caso 1

- Una niña nacida por parto normal vaginal luego de un período de gestación de 41 semanas. No hubo complicaciones durante la preñez. El peso inicial es de 3.5 kg.
- El tamiz neonatal se obtuvo a las 24 horas de nacer.
- Una semana después ves la notificación de los resultados del tamiz
 - T4 = 8.7 mcg/dl
 - TSH= 104 mU/L
- La traen a la consulta a los 10 días de edad. El examen clínico es completamente normal.
 - T4= 7.5 mcg/dl
 - TSH= 55 mU/L

Caso 1- Próximo Paso

■ Proceso Mental

- El TSH se ha reducido en un 50%, por tanto es muy posible que la niña sea normal---- repito el perfil tiroideo en un futuro muy cercano
- Tiene HC y es urgente completar la evaluación y comenzar el tratamiento

Caso 1- Comentarios

- Este es un caso clásico de HC. La mayoría de los niños afectados son niñas (70%), nacidas a término con un peso normal.
- El tamiz neonatal obtenido en papel de filtro no pueden compararse a los niveles de suero
- Los primeros niveles se obtuvieron a las 24 hrs de nacer, poco después del pico de TSH asociado al nacimiento, mientras que los segundos valores se obtuvieron cuando ya los niveles deberían ser normales.

Caso 1- Comentarios

- Como médico de cabecera, consulta con el endocrinólogo el cuál podría recomendar:
 - Radiografía de la rodilla- como de retrasada está la maduración ósea?
 - Gammagrafía de Tecnecio 99m- hay tejido ectópico?
 - Inmunoglobulina inhibidora vinculada a tiroide (TBII)- estos son anticuerpos que bloquean el receptor asociados a un historial clínico materno de enfermedad tiroidea
- Se comienza el tratamiento...
 - 7-15 mcg/kg/d de levo-tiroxina

Caso 2

- Un neonato varón nacido a las 38 semanas de gestación luego de un alumbramiento precoz. El peso inicial es 3.1 kg. No se dan complicaciones y se da de alta a las 30 hr de nacido
- Como médico de cabecera, le notifican los valores del tamiz que se obtuvo a las 27 hr de nacido
 - T4= 3.2 mdg/dL
 - TSH= 1.7 mU/L

Niveles Hormonales en el Neonato Prematuro

T4= 3.2 mdg/dL

TSH= 1.7 mU/L

Neonato Prematuro	T4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	T3 (ng/dl)	TSH ($\mu\text{U}/\text{ml}$)
Cordón Umbilical	6.5 ± 1.2	39 ± 12	5.6 ± 0.8
24 hr	9.7 ± 1.1	76 ± 10	10.5 ± 3.1
48 hr	8.8 ± 1.3	68 ± 11	5.1 ± 0.7
72 hr	7.1 ± 1.0	56 ± 14	3.7 ± 0.51
1 semana	8.9 ± 1.0	88 ± 11	3.6 ± 0.26

Caso 2- Próximo Paso

■ Su Respuesta

- ¿Repito el tamiz?
- ¿Ordeno T4 y TSH?
- ¿ Ordeno T4 libre, TSH?
- ¿ Ordeno T4 libre, TSH, TBG?

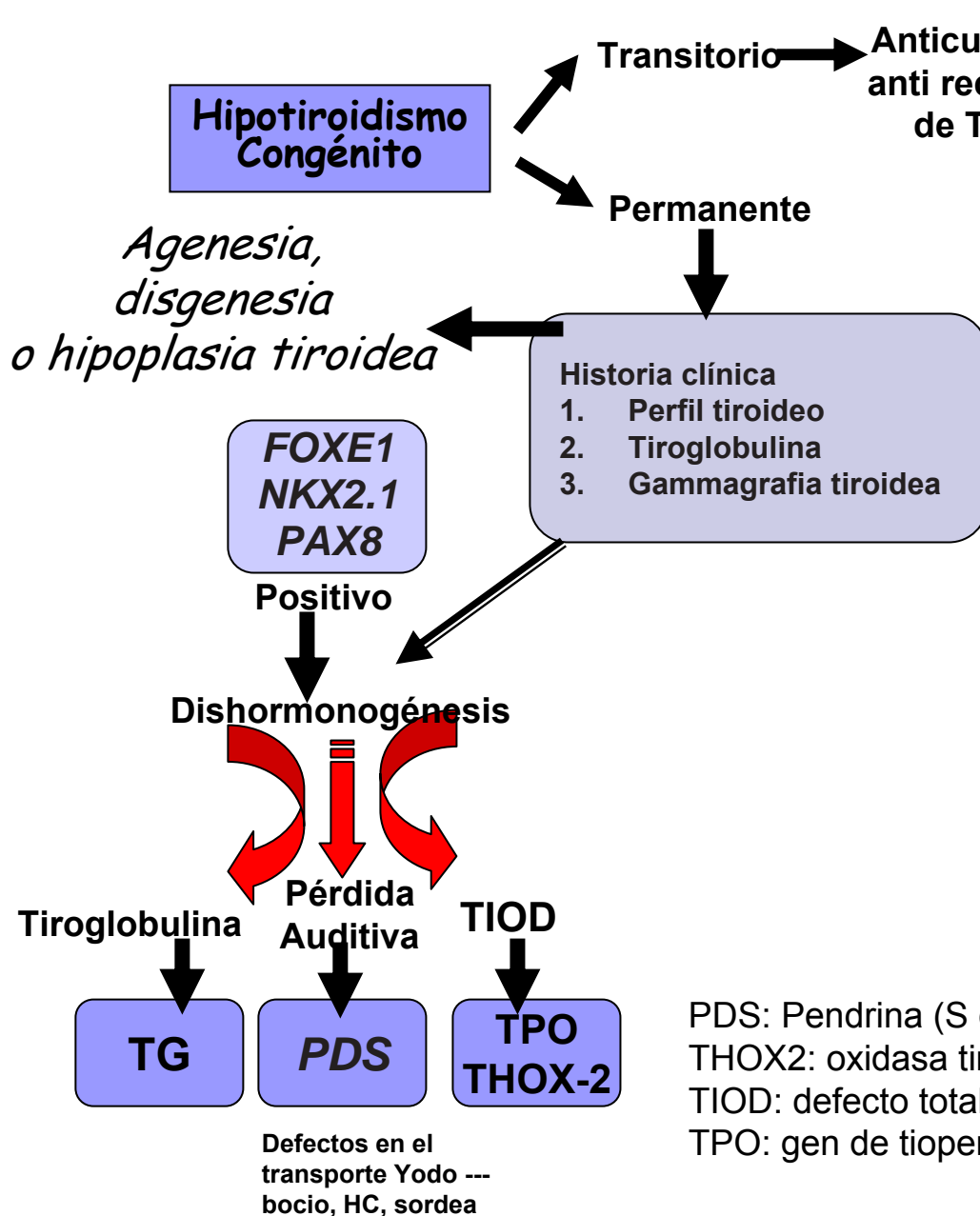
Caso 2- Comentarios

Proceso Mental

- El niño podría tener:
 - Deficiencia de TBG
 - Hipotiroidismo Central
- Te reportan el T4 libre
 - T4 libre= 1.9 ng/dl
- Sugiere que el Dx es Deficiencia de TBG, lo cual se ve en varones
- Si el T4 libre hubiese sido bajo, hay que evaluar el paciente y excluir hipopituitarismo
 - Saber el nivel de cortisol plasmático es crítico

Resumen

- El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más frecuente de retraso mental susceptible de prevención.
- La función neurológica del niño depende de un diagnóstico y tratamiento temprano
- La institución de programas de detección precoz es vital para la identificación e intervención
- La mayoría de los casos de HC son causados por disgénesis glandular (85%); los restantes son debido a un fallo en la síntesis de las hormonas.
- Un gran avance de investigación, lo está aportando la biología molecular, ya que se está identificando la base de los trastornos genéticos causantes del HC.

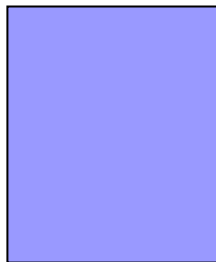


■ Los tres principales factores de transcripción implicados en la génesis de la glándula tiroides

- FOXE1 (Forkhead box E1), también llamado FKHL15 y TTF-2
- NKX2.1, también conocido como TITF-1 y T/EBP (thyroid enhanced binding protein)
- PAX-8

PDS: Pendrina (S de Pendred); TG: tiroglobulina
 THOX2: oxidasa tiroidea
 TIOD: defecto total de la organización
 TPO: gen de tioperoxidasa

Otras Alteraciones Moleculares

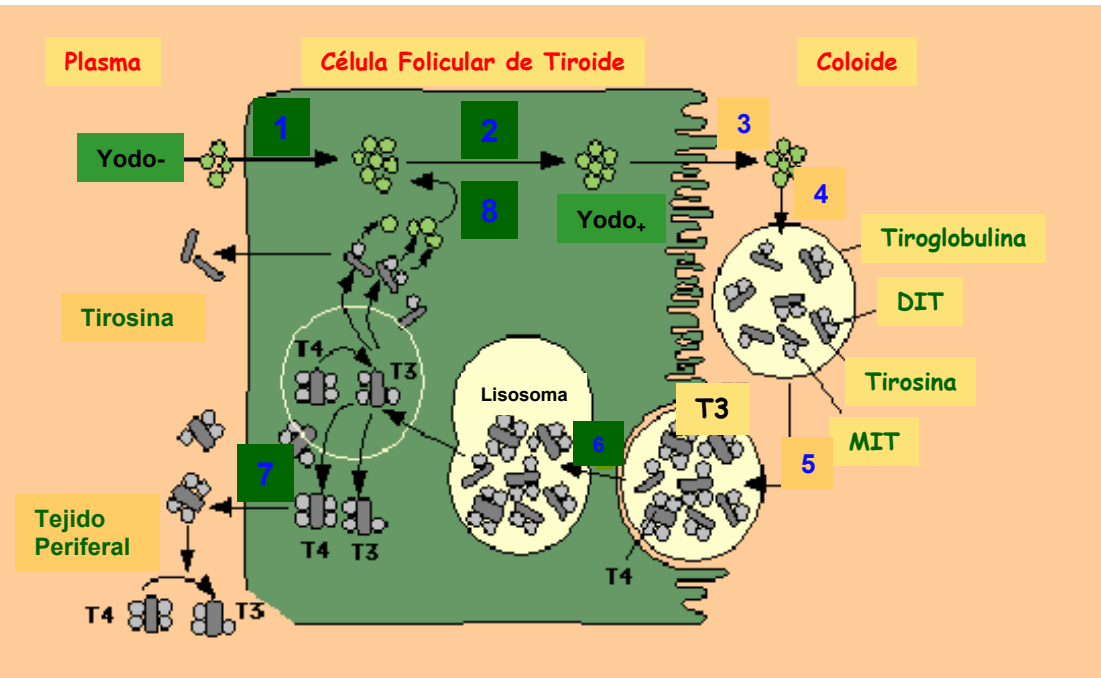


Cuadro 2. Alteraciones moleculares que cursan con hipotiroidismo

Función de la proteína	Gen	Locus	Herencia	OMIM	
Diferenciación de la glándula tiroidea	<i>FOXE1</i>	9q22	AR	602617	
	<i>PAX8</i> <i>NRX2.1</i>	2q12-q14 14q12-q21	AD AD	167415 600635	
Síntesis de hormonas tiroideas	<i>TSHR</i>	14q31	AR AR-AD*	275200	
	<i>GNAS1</i>	20q13	AD	103580	
	<i>SLC5A5</i>	19p13	AR	6001843 600044**	
	<i>TG</i>	8q24	AR AD**	188450	
	<i>TPO</i> <i>SLC26A4</i>	2p25 7q31	AR AR	274500 274600 605646	
	<i>THOX2</i>	15q15	AR*** AD**** AR-AD*****	607200 606759 274800	
	Hipotiroidismo de origen central	<i>HESX1</i>	3p21	AR	601802
		<i>LHX3</i>	9q34	AR	600677
<i>PROP1</i>		5q	AR	601638	
<i>POU1F1</i>		3p11	AR AD	173110	
<i>TRH</i>		3q13	-	275120	
<i>TRHR</i>		8q23	AR	188545	
<i>CGA</i>		6q12	-	110850	
<i>TSHB</i>		1p13	AR	188540	
Disponibilidad y acción en tejidos de las hormonas tiroideas		<i>THRA</i>	17q11	No reportada	190120
		<i>THRB</i>	3p24	AR	190160
	Transportadores de hormonas tiroideas	-	No descrito	-	
	<i>DIO1</i>	1p33	No reportado	147892	
	<i>DIO2</i> <i>DIO3</i>	14q24 14q32	No reportado No reportado	601413 601038	

*Cursa con hipertiropinemia autoinmune. **Cuando se asocia con bocio autoinmune. ***Cursa con hipotiroidismo grave. ****Cursa con hipotiroidismo moderado o transitorio. *****Relacionado con defecto en deshalogenasa. DIO: yodotironin desyodinasas; OMIM: acceso a la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Man* www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM

Biosíntesis



Además de TPO y tiroglobulina, es necesario que se expresen otras proteínas, entre ellas los factores de transcripción tiroidea 1 y 2 (TTF-1 ó NKX2.1 y TTF-2 ó FOXE1) y PAX 8.

Conlleva:

- 1-3. Captación diaria de yodo, con cambio de potencial en las células foliculares
4. La formación de tiroglobulina que contiene residuos específicos de tirosina, los que son yodados hasta formar mono y di yodotirosina (MIT, DIT).
5. Finalmente, la enzima tiroperoxidasa (TPO) acopla dos moléculas de DIT o una molécula de DIT y una de MIT, dando origen a la tetrayodotironina (T4) o la triyodotironina (T3)
6. almacenadas en forma de coloide o como parte de la molécula de tiroglobulina

Hipotiroidismo Congénito:

**Tamiz
¿Cuándo?**

Parto normal, a término- papel de filtro entre 2-4 días de nacido o cuando se da de alta
UCIN/prematuro/nacimiento domicilio- dentro de los primeros 7 días de nacido
Historial materno + medicamentos de tiroide o familiar de HTC- sangre del cordón umbilical

**Tipo
De
Tamiz**

Prueba Primaria- TSH (T4 secundaria)

Podría no detectar-
 deficiencia de TBG
 HT terciario
 hipotiroxemia (elevación tardía del TSH)
 Ensayo sensitivo de TSH aumenta la sensibilidad
 Resultado Normal (20-25mU/L a 24 hr de nacido)

Prueba Primaria- T4 (TSH secundaria)

No detecta- elevación tardía del TSH

Prueba Primaria- ambos, TSH y T4

Combinación ideal para detectar la mayoría de los casos

Transferencia de Datos y Seguimiento Temprano

(TSH 2-12 semanas = 9.1mU/L)

**T4, Bajo
TSH, >40 mU/L**

Obtener T4, T4 libre (fT4) y TSH en suero, tan pronto sea posible (TPSP)

fT4, bajo
TSH, elevado

HTC

**Comenzar
Tratamiento (Tx)**

(T4 = 6.4–23.2 µg/dl)

**T4, Bajo
TSH, levemente elevado (<40 mU/L)**

Repetir el Tamiz Tiroidal TPSP y T4
fT4 y TSH

fT4, bajo
TSH, elevado

fT4, normal
TSH, normal

Hipotiroidismo Transitorio
 -uso materno de med anti-tiroideos
 -anticuerpos maternos al receptor (TRB)
 -heterocigotico, def oxidasa tiroidea-2
 -mutación del receptor de TSH (TSH-R)
 -def de yodo endémico
 -yodo pre o postnatal

Monitoreo, No Tx

(fT4= 2.6–6.3 ng/dl)

**T4, Bajo,
TSH normal**

Obtener T4, fT4, TSH en suero TPSP

fT4, bajo
TSH, normal

fT4, normal
TSH, normal

**Hipotiroidismo Central
(impresión u hormonal)**

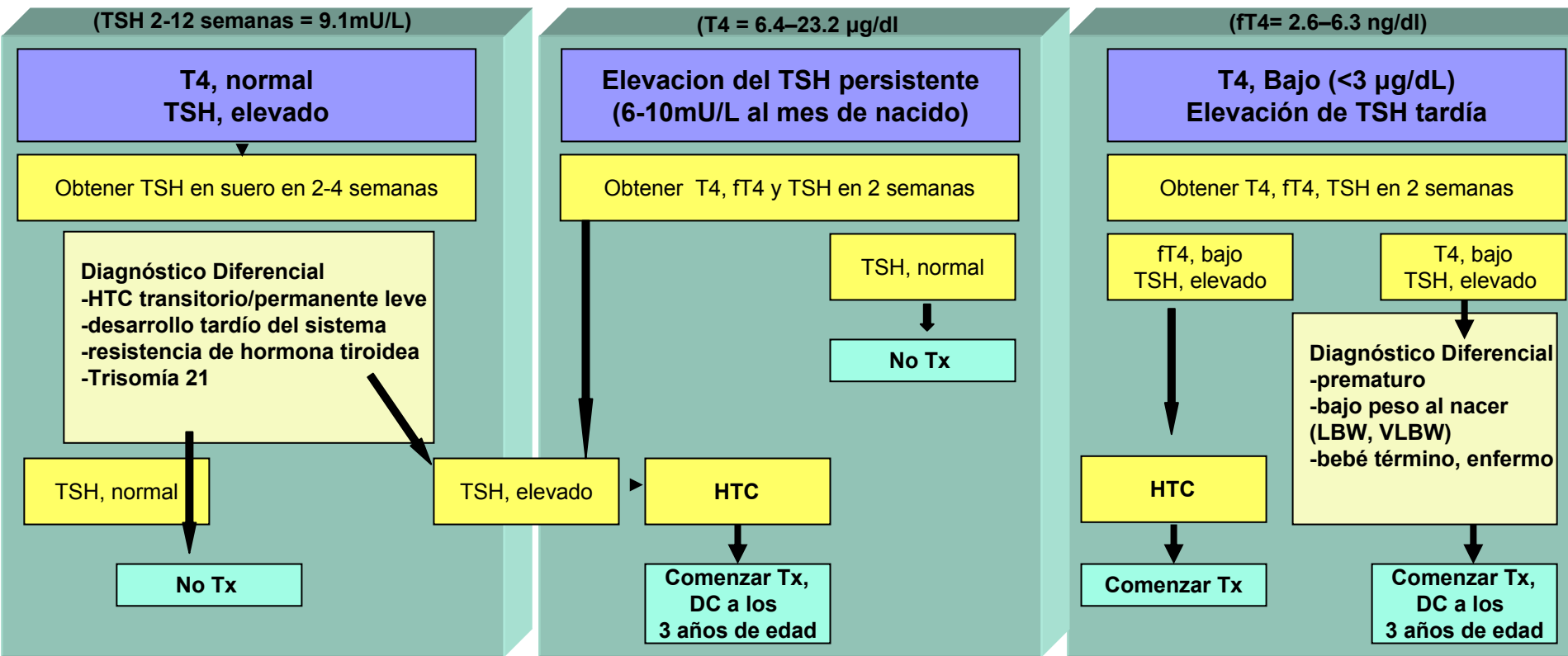
Comenzar Tx

Diagnóstico Diferencial
 -hipotiroxidemia transitoria
 -hipotiroidismo central (2^{rio})
 -def TBG (transporte del T4)

**No Tx,
Monitoreo**

Hipotiroidismo Congénito: Diagnóstico

Transferencia de Datos y Seguimiento Temprano



From: American Academy of Pediatrics, Rose, S. R., Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown, R. S., Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley, T., Kaplowitz, P. B., Kaye, C. I., Sundararajan, S., & Varma, S. K. (2006). *Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism.*

Pediatrics 117, 2293.

Valores Normales de las Hormonas Tiroidales

Ensayos en Suero	Abreviación	Niveles en Adultos	Niveles en el Neonato
Tirotropina (hormona estimulante)	TSH	0.4–4.2 ml/U/liter	<7 ml/U/liter
Tiroxina	T4	5–12 µg/dl	6.4–23.2 µg/dl 82.4–298.6 nmol/liter
Tiroxina Libre	FT4	0.9–2.7 ng/dl 11.5–35 pmol/liter	2.6–6.3 ng/dl 33.5–81.3 nmol/liter
Triyodotironina	T3	40–204 ng/dl 0.6–3.1 nmol/liter	100–740 ng/dl 1.5–11.4 nmol/liter
Triyodotironina Libre	FT3	260–480 pg/dl 4.0–7.4 pmol/liter	

Adaptado de: Malarkey L. M, & McMorrow M. E. (2005). *Nursing guide to laboratory and diagnostic tests*. St Louis: Elsevier Saunders.

Tamizado Neonatal en Latino América

- Implementación optima
 - Cuba, Costa Rica, Chile, Uruguay
- Progresando positivamente
 - Brazil, México, Argentina
- Implementación reciente
 - Colombia, Paraguay, Venezuela, Nicaragua, Perú
- Implementación mínima (aislados o no organizados)
 - Guatemala, República Dominicana, Bolivia, Panama, Ecuador
- Países sin ninguna actividad
 - El Salvador, Honduras, Haití



Retos Que no Permiten El Avance

- La falta de recursos económicos y fuentes de financiación asignados a la aplicación y el funcionamiento de estos programas.
- La presencia de otros importantes problemas de salud, como la malnutrición, enfermedades parasitarias e infecciosas y las enfermedades tropicales.
- La falta de conciencia de la importancia y los beneficios entre las autoridades.
- Cuando se compara con otros países desarrollados, se retrasa la implementación por unos 10-15 años y se comienza con un régimen 'a la carta'.
- Las dificultades en la integración del Tamiz Neonatal en el sistema público de salud y en su aplicación continua y sistemática de un programa de trabajo, causó la aplicación de los primeros programas nacionales o regionales organizados casi 30 años más tarde que en el mundo desarrollado.
- Continúan restricciones económicas que afectan a la posibilidad de expansión a el grupo de enfermedades que pueden ser detectadas por espectrometría de masa en tándem (MS / MS-disponibles desde el 1990).



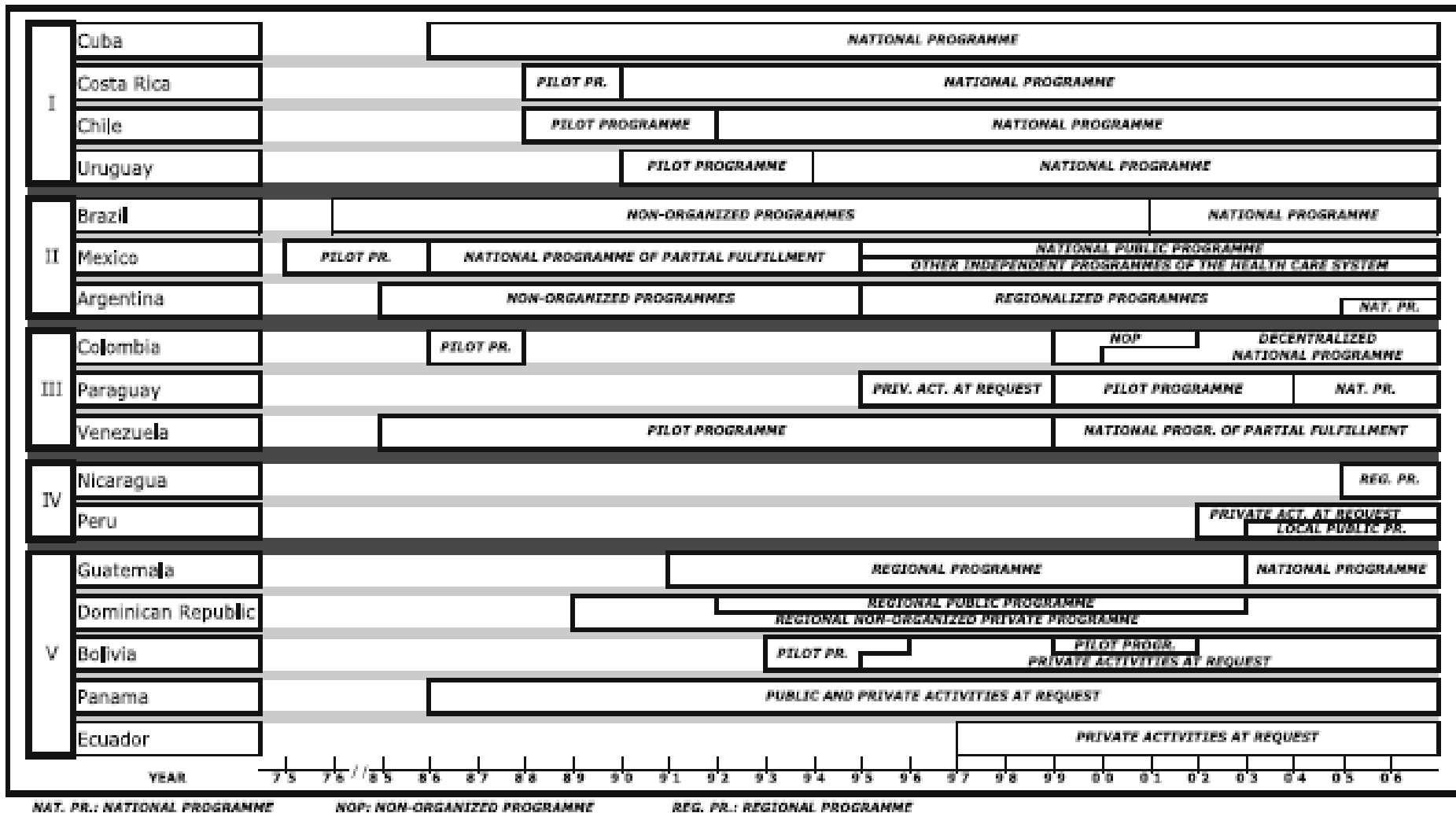


Fig. 2 Chronology and modality of newborn screening performed in each country

Factores de Transcripción

- **FOXE1.** Gen localizado en el cromosoma 9q22, consistente en un solo exon. Se expresa desde día 9.5 de gestación en la bolsa de Rathke, estructuras faríngeas y folículos pilosos, codificando una fosfoproteína relacionada en la diferenciación embriológica y especificación regional, por lo que está implicada en la agenesia o en la hipoplasia.
- **NKX2.1;** localizado en el cromosoma 14q12-21, es un factor de transcripción homeobox de la familia génica NK-2, codifica proteínas reguladoras de transcripción que actúan en puntos críticos de la ontogenia y el desarrollo. Mutaciones monoalélicas de este gen se han encontrado en pacientes con hipotiroidismo familiar con relación a la disgenesia tiroidea, la ectopia o la hipoplasia de la glándula tiroides.

Mutaciones en **NKX2.5** han sido reportadas en malformaciones cardíacas en humanos; La presentación de cardiopatía con organogénesis anormal tiroidea sugiere la necesidad de estudiar sistemáticamente la morfología y la función tiroidea

- **PAX-8.** Gen que codifica un factor de transcripción, su locus se encuentra en el cromosoma 2q12-q14 y consta de 11 exones. Mutaciones en *PAX 8* se han relacionado con hipotiroidismo congénito con patrón de herencia autosómica dominante. Es interesante considerar la posibilidad de que la hipoplasia tardía sea debida al papel que tiene *PAX8* en la expresión de TPO y por ende el consecuente defecto en la organificación hormonal.