

CASO CLINICO

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

CONGENITAL HYPOTHYROIDISMO: A CASE AND REVIEW OF LITERATURE

Juan Pablo Hayes Dorado *, Walter Montero Justiniano**y Karen Dorado Reynolds***.

* Pediatra endocrinólogo. "Hospital Santa Cruz". C.P.S.

** Pediatra neonatólogo. "Hospital Santa Cruz". C.P.S.

*** Residente III de Pediatría. "Hospital Santa Cruz". C.P.S.

Correspondencia: Dr. Juan Pablo Hayes D
Hospital Caja Petrolera de Salud Santa Cruz – Bolivia
Mail: juanpablohayes@yahoo.com

RESUMEN

El hipotiroidismo congénito generalmente es asintomático en el neonato y si el tratamiento no es precoz, provoca un retraso significativo del desarrollo; por su relativa prevalencia y severidad de la enfermedad, la pesquisa neonatal rutinaria se ha instituido en muchos países.

En el presente trabajo describimos el caso de un recién nacido de sexo femenino con hipotiroidismo congénito, diagnosticado mediante la pesquisa rutinaria que se efectúa en todos los neonatos en el Hospital Santa Cruz.

El manejo óptimo del hipotiroidismo congénito requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, para evitar un desarrollo neurológico anormal del paciente.

Palabras clave.- Hipotiroidismo congénito, neonato, pesquisa neonatal.

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism is usually asymptomatic in the neonate and a lack of early treatment leads to a significant delay of development, because of its relative prevalence and severity of the disease, the routine neonatal screening has been instituted in many countries.

In the present work we describe the case of a female newborn with congenital hypothyroidism diagnosed by daily screening performed in all neonates at the Santa Cruz Hospital.

The optimal management of congenital hypothyroidism requires early diagnosis and timely treatment to prevent a patient's abnormal neurological development.

Key words.- Congenital hypothyroidism, neonate, neonatal screening.

INTRODUCCION:

El hipotiroidismo congénito es la alteración endocrinológica congénita más frecuente en el período neonatal, por lo que es muy importante la precocidad en su diagnóstico y tratamiento, dada la repercusión en el desarrollo cerebral, el crecimiento y la maduración esquelética (1).

En general, la disgenesia tiroidea es responsable del 80 al 85 % de los casos y la dishormonogénesis tiroidea del 15 al 20 % restante (2).

Usualmente el hipotiroidismo congénito es asintomático en el recién nacido y sin tratamiento precoz provoca un retraso significativo del desarrollo. La terapia instaurada durante las dos primeras semanas de vida otorga un desarrollo psicomotor normal (3).

En el presente trabajo describimos al primer recién nacido con hipotiroidismo congénito, diagnosticado mediante la pesquisa rutinaria de hipotiroidismo congénito, que se efectúa en todos los neonatos atendidos en el Hospital Santa Cruz.

CASO CLINICO:

Neonato de sexo femenino, de término (37 semanas de edad gestacional), con peso adecuado (3150 g), talla normal (51 cm), Apgar 7-9. Antecedentes familiares: Tía materna con hipotiroidismo; abuelo paterno con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Examen físico normal.

El nivel de TSH al tercer día de vida (mediante la pesquisa neonatal rutinaria), fue de 23 mUI/L (elevada). Hemograma, glucemia, calcio, ionograma, ALT y AST normales. Ecográficamente se observó una glándula tiroidea normal. Se solicitó además el nivel plasmático de T4 L, el cual fue de 0.8 ng/dL (límite inferior normal). Con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, se inició el tratamiento con levotiroxina, 25 ug al día, desde el undécimo día de vida. El control laboratorio a la sexta semana de vida, reportó niveles normales de TSH y T4 libre. A la duodécima semana de vida, el nivel de TSH se elevó a 9 mUI/L, por lo que la dosis de levotiroxina que se indicó desde esa fecha fue de 37.5 ug. A los seis meses de vida, los niveles de TSH y de T4 libre, fueron nuevamente normales, manteniéndose la dosis de levotiroxina y el plan de controles periódicos a la niña.

DISCUSION:

La prevalencia de hipotiroidismo congénito permanente es elevada en algunos países, como Irán (1/748 nacimientos), al igual que la de hipotiroidismo transitorio (1/1.114 nacimientos) (4).

En San Pablo, Brasil, la incidencia de hipotiroidismo congénito, es de 1/2.595 nacidos vivos, siendo la cobertura del programa de pesquisa neonatal del 94.5% (examen practicado al tercer día de vida) (5).

En México, la cobertura del programa de hipotiroidismo congénito, ascendió del 53% en 1997 al 95% en 2001, confirmándose hipotiroidismo congénito en el 32 % de los recién nacidos que presentaron TSH elevada en la pesquisa neonatal (al tercer día de vida). La incidencia de hipotiroidismo congénito es de 4.3/10.000 nacidos vivos (una de las más altas a nivel mundial) (6).

Respecto a las causas de hipotiroidismo congénito permanente, se han descrito como las más frecuentes: Ectopia tiroidea en el 37% de los casos, dishormonogénesis en el 28%, agenesia tiroidea en el 24%, hipoplasia tiroidea en el 10% y hemiagenesia de tiroides en el 1% de los casos (7).

La tiroides ectópica es una causa conocida de hipotiroidismo congénito; la entidad es rara, con presentación clínica diferente; la mayoría de los pacientes presenta hipotiroidismo clínico o subclínico; generalmente el tejido ectópico es el único tejido tiroideo funcionante (8).

Respecto a la disgenesia tiroidea, son varias las mutaciones (NKX2.1, FOXE1, PAX8) que se han identificado en pacientes con hipotiroidismo congénito causado por disgenesia; sin embargo, la fisiopatología de la mayoría de los casos es desconocida (9).

Sólo en un pequeño porcentaje de los pacientes con disgenesia tiroidea se han encontrado mutaciones en los factores de transcripción tiroideos (NKX2.1, PAX8, FOXE1 y NKX2.5) (10).

Se han identificado mutaciones en los genes de la peroxidasa tiroidea TPO, causantes de dishormonogénesis, representando ésta, el 20 % de los casos de hipotiroidismo congénito (11).

La tiroglobulina es la glucoproteína cuya función es ser la matriz para la síntesis de hormonas tiroideas; las mutaciones de los genes de la tiroglobulina producen hipotiroidismo congénito bocioso, con una considerable variedad fenotípica (12).

La deficiencia de tiroglobulina es un trastorno autosómico recesivo que produce dishormonogénesis; siendo varias las mutaciones identificadas como causantes de hipotiroidismo bocioso (13).

Nuevas mutaciones identificadas en el gen de la tiroglobulina, en pacientes argentinos, en forma similar a lo observado en otros grupos humanos, confirman la heterogeneidad genética de los defectos de tiroglobulina (13).

Analizando el hipotiroidismo asociado con mutaciones del gen del receptor de TSH, su prevalencia no se ha establecido; en Japón se han encontrado las mutaciones en el 4.3 % de los pacientes con hipotiroidismo congénito, lo que representa una prevalencia de 1/118.000 nacidos vivos, correspondiendo el 70 % de las mutaciones a p.R450H (14).

El análisis molecular de los pacientes con hipotiroidismo congénito, en pacientes brasileños, ha reportado mutaciones en el gen PAX8 (155G>C; R52P), sustituciones heterocigotas G>C en la posición -569 y variantes polimórficas del gen del receptor de TSH: (234C>A; P52T) ó (2181C>G; D727E) (7).

Los síntomas clásicos descritos de hipotiroidismo congénito, presentes sólo en algunos recién nacidos son: Letargo, sueño prolongado, dificultades para la alimentación, constipación e hipotermia. Los signos clásicos que pueden observarse en estos neonatos son: Hipotonía, piel seca, macroglosia, hernia umbilical, fontanela posterior amplia, llanto ronco e ictericia prolongada (3).

Se ha reportado una relación hombre/mujer de 1/1; los hallazgos clínicos más frecuentemente observados son: Retraso del desarrollo en los lactantes no tratados, palidez, baja estatura, facies grosera, constipación, fontanela anterior amplia, piel áspera y letargo (15).

También se han descrito, como hallazgos clínicos, hernia umbilical, fontanela anterior posterior abierta, hipotonía, macroglosia y dificultades para la alimentación. La edad ósea retrasada se ha observado en el 32.1 % de los lactantes (16).

En gemelos, se han diagnosticado formas diferentes de hipotiroidismo, mediante la detección de anticuerpos: En uno de ellos, hipotiroidismo permanente, con IgM e IgG contra T4 e IgG contra T3 positivos y en el otro gemelo, hipotiroidismo transitorio, con IgM e IgG contra T4 e IgM contra T3 positivos (17).

Por otro lado, se ha reportado una mayor incidencia de anomalías congénitas en pacientes con hipotiroidismo congénito; en el 33.1 % de los niños con agenesia tiroidea y en el 37.2 % de los que presentan tiroides distópica se observa una o más anomalías mayores. Asimismo se ha observado que el 96 % de los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan una o más anomalías menores (18).

En comparación a la población general, las malformaciones congénitas son más frecuentes en los niños con hipotiroidismo congénito; las alteraciones extratiroides más frecuentes son las cardiovasculares, esqueléticas, renales, oculares y genitales (19).

Se ha reportado que la incidencia de malformaciones congénitas extratiroides en pacientes con hipotiroidismo primario congénito es más elevada que en la población general, siendo de 14.6 %, observándose con mayor frecuencia, las malformaciones cardiovasculares, seguidas por las gastrointestinales y las urogenitales (20).

En cuanto a la pesquisa neonatal, ésta es uno de los más importantes avances en la prevención de enfermedades pediátricas. Sin embargo, su implementación es compleja, multidisciplinaria y dependiente de las políticas de salud pública. Hasta la

fecha no existe consenso respecto a las enfermedades que deben incluirse. Los pediatras juegan un rol importante en todas las etapas de los programas de la pesquisa neonatal de enfermedades (21).

La pesquisa neonatal de enfermedades congénitas brinda una oportunidad para identificar en la fase pre-sintomática e intervenir precozmente para prevenir o mitigar la morbilidad y mortalidad asociadas con estas condiciones (22).

El objetivo de la pesquisa neurometabólica neonatal es la detección lo más precozmente posible de trastornos que son tratables, entre los cuales está el hipotiroidismo congénito, además de la fenilcetonuria, galactosemia, hiperplasia adrenal congénita, fibrosis quística, deficiencia de biotinidasa, homocistinuria, anemia depreanocítica y enfermedad de jarabe de arce (23).

La pesquisa neonatal está evolucionando muy rápidamente; la cobertura geográfica se está expandiendo, particularmente de trastornos comunes, como el hipotiroidismo congénito. Nuevas tecnologías han incrementado el rango de trastornos que pueden ser diagnosticados; sin embargo, en rangos diferentes en diversas naciones (24).

Se puede investigar hipotiroidismo congénito empleando una variedad de métodos que determinan los niveles de T4 o de TSH; el laboratorio analiza una de estas dos hormonas. En los recién nacidos con sospecha de hipotiroidismo se determinan ambas, para el diagnóstico respectivo (25).

Analizando la pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito, se observó en una serie (con una cobertura del 98.8 %), que el 0.32 % de los pacientes se necesitó un segundo examen laboratorial para confirmar el diagnóstico; sin embargo, sólo acudió al control el 79.5 % de los convocados (26).

Por otro lado se han registrado como causas de falsos negativos, el hipotiroidismo central (no cursa con TSH elevada), el examen laboratorial en prematuros y recién nacidos pequeños para la edad gestacional (con elevación tardía de TSH), algunas dishormonogénesis y la infusión de dopamina en neonatos críticos (1).

Los prematuros enfermos presentan hipotiroxinemia transitoria, secundaria a la inmadurez del eje hipotalámico-hipofisario, por lo que se recomienda la investigación conjunta de TSH y T4, en este grupo neonatal (27).

Se ha recomendado, en los prematuros, que además de la toma de muestra al 3º a 5º día de vida, para pesquisar el hipotiroidismo congénito, debe investigarse en un segundo tiempo equivalente a las 36 semanas de gestación, nuevamente los niveles de TSH. Sin embargo, para algunos autores, no es necesaria la segunda muestra si el nivel de la TSH es inferior a 6 mU/L, en la pesquisa neonatal de hipotiroidismo (28).

Es importante la monitorización de la pesquisa; los centros de diagnóstico deben recibir una lista con los datos de los recién nacidos para comprobar que coincidan con las muestras enviadas, asegurando la cobertura completa del programa; el pediatra debe interrogar a los padres durante la primera visita del neonato sobre el resultado de la pesquisa (1).

Respecto al diagnóstico, basándose en el percentil 99.5 de una población estudiada de 14.459 neonatos, se ha establecido que 20.1 mIU/L es el límite máximo de TSH, por el método ELISA (29).

La incidencia del hipotiroidismo congénito es de 1/1.446 nacimientos, si se considera la TSH mayor a 10 mIU/L. Hasta el 45 % de los casos puede no diagnosticarse si se considera el valor de TSH mayor a 20 mIU/L (30).

La toma de muestra, para la pesquisa, se la realiza entre el 3º y 5º día de vida; si el valor de la TSH es inferior a 10 mIU/L, se considera normal. Si el nivel de la hormona se sitúa entre 10 y 20 mIU/L, el valor es limítrofe. Si la TSH es mayor a 20 mIU/L, se considera anormal (compatible con hipotiroidismo congénito) (31).

Respecto a la ecografía tiroidea, ésta constituye el primer estudio imagenológico solicitado en la enfermedad tiroidea, incluyendo el hipotiroidismo congénito, para el diagnóstico de aplasia, hipoplasia, ectopia tiroidea y bocio por dishormonogénesis tiroidea (32).

El tratamiento se lo realiza administrado levotiroxina en forma diaria; 50 ug de esta hormona normaliza la función tiroidea en menor tiempo que una dosis menor, sin evidenciarse crecimiento somático aumentado (signo de dosificación excesiva), en los pacientes (33).

Algunos estudios recomiendan dosis diferentes de levotiroxina, según la etiología del hipotiroidismo: En las dishormonogénesis, se sugiere una dosis de 10 ug/kg/día; en las ectopias tiroideas, se indicarán 12 ug/kg/día de levotiroxina y en las agenesias tiroideas, la dosis será de 15 ug/kg/día. Con estas dosis se normalizan rápidamente los niveles de tiroxina libre (34).

Varios trabajos refieren que no existe evidencia científica que sugiera que altas dosis de levotiroxina sean más beneficiosas que dosis bajas iniciales, como terapia de reemplazo hormonal, en el hipotiroidismo congénito (35).

La hipertirotropinemia neonatal, definida como la elevación de la TSH en el recién nacido, con niveles normales de T4, debe tratarse por lo menos hasta los dos años de edad, con controles clínico - laboratoriales periódicos, para evitar el hipertiroidismo (la hipertirotropinemia puede ser transitoria o persistente) (36).

La Academia Americana de Pediatría recomienda realizar los controles de tratamiento a las 2 y 4 semanas de iniciada la terapia, a los 2, 4 y 6 meses de edad, trimestralmente, hasta los 3 años de edad y semestralmente, luego de esa edad (37).

Por otro lado, se ha descrito la posibilidad de realizar tratamiento antenatal del hipotiroidismo congénito. La ecografía prenatal brinda la oportunidad de terapia intrauterina de bocio fetal; se han reportado casos de hipotiroidismo fetal por dishormonogénesis, con diagnóstico ecográfico prenatal de bocio y hormonas tiroideas bajas detectadas por cordocentesis. La terapia consistió en la aplicación semanal de levotiroxina, siendo monitorizado el tratamiento por los cambios ecográficos y niveles hormonales (líquido amniótico) (38).

Respecto a la evolución de los pacientes con la terapia instaurada precozmente, se ha observado que la calidad de vida (evaluada mediante el WHO/QOL-26) de los adultos jóvenes con hipotiroidismo congénito diagnosticado en la época neonatal, es similar a la calidad de vida de los adultos jóvenes sin hipotiroidismo (39).

En el presente trabajo describimos el primer paciente con hipotiroidismo congénito diagnosticado en nuestro hospital, mediante la pesquisa neonatal rutinaria de hipotiroidismo.

Una de las causas prevenibles más comunes de dificultades de aprendizaje constituye el hipotiroidismo congénito; el manejo óptimo de esta entidad requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno, para evitar un desarrollo neurológico anormal (35).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ortigosa S, Bonet M, García O. Belated diagnosis of congenital hypothyroidism. *An Pediatr (Barc)* 2009; 70 (1): 93-4.
2. Cavarzere P, Castanet M, Polak M et al. Clinical description of infants with congenital hypothyroidism and iodide organification defects. *Horm Res* 2008; 70: 240-8.
3. Lenz A, Root A. Congenital hypothyroidism: a forgotten clinical diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21 (7): 623-4.
4. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. *J Med Screen* 2009; 16 (1): 11-6.
5. Magalhães P, Turcato M, Angulo I et al. Neonatal screening program at the university hospital of the Riberão Preto School of Medicine, São Paulo University, Brazil. *Cad Saude Pub* 2009; 25 (2): 445-54.
6. Rendón M, Morales I, Huerta E. Birth prevalence of congenital hypothyroidism in Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22 (5): 478-85.
7. Ramos H, Nesi-Franca S, Boldarine V et al. Clinical and molecular analysis of thyroid hypoplasia: a population-based approach in southern Brazil. *Thyroid* 2009; 19 (1): 61-8.
8. Gopal RA, Acharya S, Bandgar T et al. Clinical profile of ectopic thyroid in Asian Indians: a single-center experience. *Endocr Pract* 2009; 6: 1-14.
9. Kuehnen P, Grueters A, Krude H. Two puzzling cases of thyroid dysgenesis. *Horm Res* 2009; Suppl 1: 93-7.
10. Ferrara A, De Sanctis L, Rossi G. Mutations in TAZ/WWTR1, a co-activator of NKX2.1 and PAX8 are not a frequent cause of thyroid dysgenesis. *J Endocrinol Invest* 2009; 32 (3): 238-41.

11. Fuchs O, Pfarr N, Pohlenz J et al. Congenital hypothyroidism caused by a novel homozygous mutation in the thyroid peroxidase gene. *J Ped Endocrinol Metab* 2008; 21 (11): 1093-7.
12. Pardo V, Vono J, Rubio I et al. The p.A2215D thyroglobulin gene mutation leads to deficient synthesis and secretion of the mutated protein and congenital hypothyroidism with wide phenotype variation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;9.
13. Machiavelli GA, Caputo M, Rivolta CM et al. Molecular analysis of congenital goitres with hypothyroidism caused by defective thyroglobulin synthesis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;2.
14. Narumi S, Murova K, Abe Y et al. TSHR mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: a population-based genetic epidemiology study. *J Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1317-23.
15. Malik B, Butt M. Is delayed diagnosis of hypothyroidism still a problem in Faisalabad, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2008; 58 (10): 545-9.
16. Pezzuti I, de Lima P, Dias V. Congenital hypothyroidism: the clinical profile of affected newborns identified by the Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85 (1): 72-9.
17. Benvenga S, Ordookhani A. Detection of circulating autoantibodies against thyroid hormones in an infant with permanent congenital hypothyroidism and her twin with transient congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrin Metab* 2008; 21 (10): 1011-20.
18. Kempers M, Ozgen H. Morphological abnormalities in children with thyroidal congenital hypothyroidism. *Am J Med Genet A* 2009; 149 A (5): 943-51.
19. El Kholy M. Reply on: Congenital hypothyroidism: look at the whole patient. *Horm Res* 2008; 70 (1): 58.
20. Gu Y, Harada S, Kato T et al. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. *Thyroid* 2009;17.
21. Leao L, de Aguiar M. Newborn screening. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84 (4 Suppl): S80-90.
22. Sahai I, Marsden D. Newborn screening. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46 (2): 55-82.
23. Alfonso I, Charria G. Updating neonatal neurometabolic screening. *Medicina (B Aires)* 2009; 69 (1): 36-40.
24. Pollitt RJ. Newborn blood spot screening: New opportunities, old problems. *J Inherit Metab Dis* 2009;3.

25. Chace D, Singleton S, Diperna J. Rapid metabolic and newborn screening of thyroxine (T4) from dried blood spots by MS/MS. *Clin Chim Acta* 2009; 403 (1-2): 178-83.
26. Zarina AL, Rahmah R, Bador KM et al. Audit of newborn screening programme for congenital hypothyroidism. *Med J Malaysia* 2008; 63 (4): 325-8.
27. Kugelman A, Riskin A, Bader D et al. Pitfalls in screening programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *Am J Perinatol* 2009; 26 (5): 365-71.
28. Korda M, Pearce M. Repeat testing for congenital hypothyroidism in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93 (4): 286-8.
29. Boemer F, Bours V, Schoos R et al. Analytical validation based on total error measurement and cut off interpretation of a neonatal screening TSH immunoassay. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008;13.
30. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F et al. A 7 year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;28.
31. Sanghvi U, Diwakar K. Universal newborn screening for congenital hypothyroidism. *Indian Pediatr* 2008; 45 (4): 331-2.
32. Chang Y, Hong H, Choi D. Sonography of the pediatric thyroid: a pictorial essay. *J Clin Ultrasound* 2009; 37 (3): 149-57.
33. Jones J, Gellén B, Paterson W et al. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child* 2008; 93 (11): 940-4.
34. Mathai S, Cutfield W, Gunn A et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 142-7.
35. Ng S, Anand D, Weindling A. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD006972.
36. Zung A, Tenenbaum Y, Barkan S et al. Neonatal hyperthyrotropinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;18.
37. LaFranchi S. Should the levothyroxine starting dose be tailored to disease severity in neonates with congenital hypothyroidism? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4 (12): 658-9.
38. Hanono A, Shah B, David R et al. Antenatal treatment of fetal goiter. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22 (1): 76-80

39. Sato H, Nakamura N, Harada S et al. Quality of life of Young adults with congenital hypothyroidism. *Pediatr Int* 2009; 51 (1): 126-31.