

# Detección precoz de hipotiroidismo congénito

Dra. María E. Wilshaw Z.<sup>1</sup>; Dr. Carlos Villarroel F.<sup>2</sup>; B.Q. Gina Parodi C.<sup>2</sup>;  
Dr. Roger Lamas C.<sup>3</sup>; T.M. Haydée Valdés G.<sup>2</sup>

## Neonatal screening of congenital hypothyroidism

Thirty two (1%) of 3084 screened newborn infants had high TSH levels. All were recalled for confirmation and in only one of them congenital hypothyroidism was confirmed: he had no clinical evidence of the disease, but low normal T<sub>4</sub>, high TSH plasma levels and an ectopic sublingual thyroid, detected by Tc 99m scan, were demonstrated. (Key words: Hypothyroidism, congenital, TSH screening).

La identificación precoz de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito, sigue siendo una meta en el campo pediátrico y endocrinológico. Aunque el hipotiroidismo congénito es la afección metabólica más frecuente del recién nacido<sup>1</sup>, su diagnóstico clínico es difícil por la baja frecuencia e inespecificidad de los síntomas que presenta el neonato<sup>1</sup>. De las experiencias de Brassel y Boyd sobre influencia de las hormonas tiroideas en el desarrollo y metabolismo del sistema nervioso central y de la observación de pacientes con déficit de hormonas tiroideas no tratados en los primeros meses de vida, se puede concluir que las consecuencias más severas de esta enfermedad ocurren en el sistema nervioso central y pueden ser evitadas con tratamiento oportuno<sup>2-5</sup>.

Las limitaciones del examen clínico en las primeras semanas de vida<sup>6</sup> y la importancia del tratamiento precoz<sup>3,4</sup> han incentivado la búsqueda de métodos de laboratorio que permitan detectar recién nacidos aparentemente normales pero metabólicamente enfermos y heccho surgir programas de pesquisa neonatal para el hipotiroidismo congénito<sup>7</sup> adosados a los previamente existentes para fenilquetonuria, primero en Canadá en el año 1974, posteriormente en EE.UU., varios países de Europa, Japón y en Sudamérica, donde fue adoptado por Argentina desde 1980. Las primeras experiencias preconizadas<sup>8,9</sup> utilizaron la medición de tiroxina (T<sub>4</sub>), en una gota de sangre obtenida por punción de

talón, entre el tercer y sexto día de vida, o sangre de cordón umbilical<sup>10,11</sup> y también se emplearon mediciones de TSH en gota de sangre, en papel filtro, por punción de talón<sup>12,13,14</sup>. Con el estudio de TSH se pesquisan 90% de los hipotiroidismos debidos a fallas tiroideas primarias, pero no se descartan las fallas hipotálamo-hipofisarias, sin embargo, algunos países<sup>15</sup> emplean el método en sus planes nacionales, por ofrecer una baja proporción de rellamados: desde que se incorporaron estos programas en Suiza, la frecuencia de detección ha sido de 1/3000 recién nacidos y solamente 5% de los pacientes detectados presentaban signos clínicos sugerentes de la enfermedad. Desde, noviembre de 1983, se ha aplicado en la maternidad de nuestro hospital, un programa de pesquisa con TSH en todos los recién nacidos cuyos resultados se exponen a continuación con el objeto de informar sobre los resultados.

## MATERIAL Y METODO

Se obtuvieron muestras de sangre por punción de talón en 3.084 recién nacidos, desde noviembre de 1983 hasta febrero de este año en la maternidad del Hospital Militar de Santiago de Chile. Las muestras se recolectaron en tarjetas de papel filtro S&S 903, proporcionada por dos marcas de reactivos comerciales de radioinmunoanálisis para TSH y en 90% de los casos fueron obtenidas a las 72 horas de vida (rango 24 a 140 horas). Las tarjetas con las muestras fueron secadas individualmente a temperatura ambiente por 2 horas y enviadas al laboratorio de medicina nuclear donde se almacenaron a 40°C de temperatura hasta su procesamiento semanal. Para el procesamiento, se cortaron, de las tarjetas, discos de 4,5 a 7 mm de diámetro, mediante un perforador especial proporcionado en cada equipo de reactivos. El volumen de suero contenido en cada disco era de aproximadamente 5 µl, pudiendo llegar hasta 10 µl,

1. Servicio de pediatría, sección endocrinología, Hospital Militar.
2. Servicio de medicina nuclear, Hospital Militar.
3. Servicio de neonatología, Hospital Militar.

caso en el que es necesario hacer la corrección respectiva conforme a las indicaciones del fabricante.

El procesamiento de las muestras se realizó mediante radioinmunoanálisis de doble anticuerpo, que se basa en la competencia, por los sitios de unión de un anticuerpo específico, entre el TSH marcado con Iodo-125 y el TSH contenido en la muestra de papel filtro. Después de una serie de incubaciones durante 48 horas en temperatura ambiente se agrega el segundo anticuerpo con una solución precipitante de polietilenglicol (PEG) y por centrifugación se separan las distintas fases. El TSH libre, que queda en el sobrenadante, es aspirado y la radiactividad residual, unida al segundo anticuerpo, es medida en contador de radiación gamma. El cálculo de las concentraciones de TSH en las muestras se realizó mediante técnicas habituales de radioinmunoanálisis<sup>16,17,18</sup>.

## RESULTADOS

De 3.084 determinaciones, 1.100 fueron hechas con uno de los tipos de reactivos de radioinmunoanálisis y las restantes con otro. En las primeras 1.100 se fijó el valor de corte de normalidad en 25  $\mu$ UI x ml, resultando 99% de los valores de las concentraciones de TSH iguales o menores a esta cifra y sólo 1% de los recién nacidos (11 casos) fueron vueltos a llamar. En los 1.984 en que se empleó la segunda marca de reactivos se fijó el valor de corte de normalidad en 30  $\mu$ UI x ml, resultando 1.963 determinaciones (99%) con concentraciones de TSH iguales o menores a esta cifra y 21 (1%) mayores (Figura 1). En síntesis, 32 pacientes debieron ser llamados<sup>15</sup>, para realizar examen clínico y mediciones plasmáticas de triyodotironina, tiroxina y TSH, y evaluación de la edad ósea mediante radiografías de rodilla, resultando su concentración promedio de TSH de 9,32  $\mu$ UI x ml con  $\pm$  7,29 (D.E.) y, sólo en uno se encontraron cifras anormales de TSH plasmático (más de 200  $\mu$ UI x ml) con T3 normal (125 ng x ml) x T4 en límite normal bajo (7,2  $\mu$ g x dl)<sup>10</sup>: su estudio mediante cintigrama tiroideo con Tc-99m comprobó la existencia de una glándula tiroidea ectópica sublingual sin alteraciones clínicas visibles. No se observaron diferencias en las concentraciones de TSH obtenidas con respecto al momento en que se tomaron las muestras en los pacientes de esta serie.

## DISCUSION

Entre estos 3.084 recién nacidos sometidos a pesquisa de hipotiroidismo congénito por medición de TSH neonatal, 1% (32 niños) tenían valores superiores al establecido como límite máximo normal, constituyendo el grupo de rellamado, proporción similar a la observada en otros

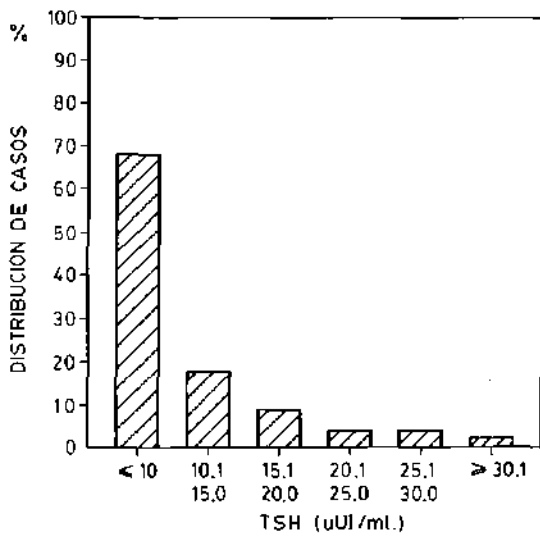


Figura 1. Distribución porcentual de los casos de acuerdo con la concentración plasmática de TSH.

programas que utilizan el mismo método y cuya casuística supera la nuestra<sup>15</sup>.

El único paciente entre los 32 rellamados, tenía TSH sérico aumentado (< 200  $\mu$ UI x ml), pero su T4 estaba en el límite normal bajo, era portador de un tiroides ectópico sublingual detectado en el cintigrama con Tc<sup>99m</sup> y no tenía signos clínicos que permitieran el diagnóstico: enfatizamos la importancia del TSH, justamente en este caso donde el T4 estaba en el rango normal.

El TSH constituye el mejor indicador de hipotiroidismo primario cumpliendo así el objetivo de los programas de detección preconizados por los países reunidos en la II Conferencia Internacional realizada en Tokio en 1982. Tiene como limitaciones que no permite detectar las fallas hipotálamo hipofisarias y que en los prematuros los valores de TSH en los primeros días de vida serían más bajos por inmadurez de su eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo<sup>19</sup>.

La factibilidad de la técnica por punción de talón, la facilidad de su envío en tarjeta y la posibilidad de tomar la muestra antes de las 72 horas y pasadas las 24 horas de vida, constituyen hechos importantes para formular un programa masivo. Además debe considerarse el bajo porcentaje (1%) de casos de rellamado, lo que interesa en el costo de un programa de este tipo.

De acuerdo a las publicaciones que relacionan el pronóstico del coeficiente intelectual con la oportunidad del tratamiento, estaríamos ofreciendo a este paciente las mejores condiciones para prevenir el daño mental<sup>3,9,21</sup>.

## RESUMEN

Se presenta el primer programa de detección precoz de hipotiroidismo congénito en nuestro país, realizado desde 1983 en la Maternidad del Hospital Militar de Santiago.

De 3.084 recién nacidos tenemos 32 con niveles de TSH superiores al valor de corte y que ingresaron a un programa de rellamado, lo que representa un 1% del total. El único caso confirmado corresponde al mayor valor de TSH (más de 200  $\mu$ UI x ml) y que en la reevaluación no presenta signos clínicos de sospecha, pero cuyo diagnóstico se confirma por niveles límites normales bajo de T4 y altos de TSH en el plasma. El cintigrama confirma un tiroides ectópico (sublingual).

Se enfatiza la importancia de disponer de un plan nacional de detección precoz de hipotiroidismo congénito para lo cual puede servir de base nuestra experiencia y resultados.

## REFERENCIAS

1. *Fisher, D.*: Detección de Hipotiroidismo en neonatos. *Clin. Pediatr. Am.* 3: 423, 1978.
2. *Brasel, J., Boyd, D.*: Influence of thyroid hormone on fetal brain growth and development in: Fisher A. and Burrow G. (Ed.) *Perinatal thyroid physiology and disease*, New York, Raven Press, 1975, pp. 59-71.
3. *Klein, A., Metzger, S., Kemmy, F.*: Improved prognosis in Congenital Hypothyroidism Treated before age three months. *J. Pediatr.* 81: 912, 1972.
4. *New England Congenital Hypothyroidism Collaborative*. Effects of Neonatal Screening for Hypothyroidism: Prevention of Mental Retardation by treatment before clinical manifestation. *Lancet* 2: 1095, 1981.
5. *Glorieux, J., Dussault, J., Letarte, H. et al.*: Preliminary results on the mental development of hypothyroid infants detected by Quebec Screening Program. *J. Pediatr.* 102: 19, 1983.
6. *Jacobsen, B., Brandt, N.*: Congenital Hypothyroidism in Denmark. *Arch. Dis. Child.* 56: 134, 1981.
7. *Dussault, J., Coulombe, C., Laberge, C. et al.*: Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J. Pediatr.* 86: 670, 1975.
8. *Dussault, J., Letarte, H., Guyda, H., et al.*: Thyroid function in neonatal hypothyroidism. *J. Pediatr.* 89: 541, 1976.
9. *Dussault, J., Parlow, A., Letarte, J., et al.*: TSH measurements from blood spots on filter paper: A confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. *J. Pediatr.* 89: 550, 1976.
10. *Klein, A., Foley, T., Larsen, R.*: Neonatal thyroid function in congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 89: 545, 1976.
11. *Waldfish, P.*: Screening for neonatal hypothyroidism using cord blood T4 measurements: Comparison to neonatal capillary dried blood and serum T4 screening methods. In Fisher D.A. and Burrow G.N. (Ed) *Perinatal thyroid physiology and disease* New York, Raven Press, 1975. pp 263-269.
12. *Dussault, J., Morissette, J., Letarte, J. et al.*: Modification of a screening program for neonatal hypothyroidism. *J. Pediatr.* 92: 274, 1978.
13. *Foley, T., Klein, A.*: Adaptation of TSH filter paper method for regionalized screening for congenital hypothyroidism. *J. Lab. Clin. Med.* 90: 11, 1977.
14. *Minoru, I., Enomoto, K.*: Measurement of thyroid stimulating hormone in dried blood spot. *Lancet* Dec. 20: 1233, 1975.
15. *Illig, R.*: Congenital Hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. Metab.* 8: 49, 1979.
16. *Kenneth, F.*: End point parameter adjustment on a small desktop programmable calculator for logic analysis of radioimmunoassay data. *Clin. Chem.* 22: 1383, 1976.
17. *Rodbard, D.*: Rapid calculation of radioimmunoassay results. *J. Lab. Clin. Med.* 74: 770, 1969.
18. *Burger, H.*: A generalized computer program for the treatment of data from competitive protein-binding assay including radioimmunoassays. *J. Lab. Clin. Med.* 80: 302, 1972.
19. *Fisher, D.*: Second International Conference on Neonatal Thyroid Screening: Progress report. *J. Pediatr.* 102: 653, 1983.
20. *Alem, J., Larsson, A., Zelterström, R.*: Congenital hypothyroidism in Sweden. *Acta Paediatr. Scand.* 70: 907, 1981.
21. *Kaplan, M., Kauli, R., Lubin, T.*: Ectopic thyroid gland. *J. Pediatr.* 92: 205, 1978.