

Detección precoz de hipotiroidismo congénito en Chile. Resultados en 24 meses

Nelly Abodovsky G.^{1,2}; Ximena Vivanco W.¹; Ximena Cuello A.¹;
Pamela Pérez O.¹; Gabriel Lobo S.³; Jorge Brantes M.⁴; Jorge Pacheco T.⁵

Results on the first two years of the Chilean neonatal screening programme for congenital hypothyroidism 24 month (1992 - 1994)

The Chilean programme for neonatal screening of congenital hypothyroidism was started by March 1992 under the sponsor of the National Health Ministry. Results after two year application till March 1994 at the Metropolitan and its nearby Sixth geopolitical regions of the country are reported. All newborn infants were screened for thyroid stimulating hormone (TSH) levels in blood samples obtained from heel puncture, by an immune radiometric assay on filter paper spot method, between 2 and 5 days after birth. All suspected cases were recalled for postneonatal confirmatory tests in blood by immune radiometric assay of TSH, radioimmune assay of T4 and thyroid Tc99 scintigraphic scan. Cutoff points of TSH were established at ≥ 20 mU/l for early neonatal blood samples in filter paper and > 10 mU/l for postneonatal blood samples. Along the two year period of application, 130 383 neonates were screened (58.9 and 98.8% respectively of the whole recorded births in the first and second year) and 66 of them (0.05%) were recalled; eight were not recovered, 21 (0.016%) were false positive and 37 (0.028%) had TSH > 10 mU/l on recall examination. Of these late, 23 were confirmed cases of congenital hypothyroidism and 14 were considered to have hyperthyrotropinemia (hyperTSH). Along follow up, 8/14 patients with hyper TSH were afterwards classified as compensated congenital hypothyroidism with abnormal thyroid scintigraphy, three were cases of transient TSH excess and the last three remained suspects of congenital hypothyroidism. A total of 31 cases of congenital hypothyroidism or 4 206 newborn infants were thus identified, with a female to male ratio of 25 to 6. At thyroid scintigraphy three patients showed absent thyroid tissue (10.34%), one (3.4%) had minimal Tc99 uptake, 16 had ectopic thyroid glands (55.17%), seven had goiter (24.14%) and two (6.9%) had normal scintigraphic scans. Average age at start of L-thyroxine replacement therapy (dosage 10 to 15 μ g \cdot kg per day) was 19.74 days. Psychomotor development as measured by Bayley scale test and neurological examination has been normal, except in one case whose treatment begun late, at age 73 days.

(Key words: congenital hypothyroidism, neonatal screening.)

El hipotiroidismo congénito (HC) es la causa más común de retardo mental prevenible. Ocurre en aproximadamente 1 de 3 500 a 4 000 recién nacidos (RN) vivos. Su etiología incluye disgenesias tiroideas (aplasia, hipoplasia, ectopia), dishormonogénesis tiroideas, deficiencia hipotálamo hipofisiaria, hipotiroidismos transi-

torios, déficit de TBG y alteraciones de los receptores celulares^{1,2}.

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo y crecimiento del cerebro. La maduración del sistema nervioso central termina alrededor de los dos primeros años de vida y aproximadamente la mitad de ella se alcanza en los primeros seis meses. Por lo tanto el diagnóstico y el tratamiento precoz (antes de la edad de un mes) del hipotiroidismo congénito son muy importantes para prevenir el déficit intelectual que deriva del defecto³. El diagnóstico clínico de hipotiroidismo en el recién nacido es muy difícil; los signos precoces son generalmente inespecíficos o velados. Por esta razón el rastreo masivo de hipotiroidismo en neonatos se realiza me-

1. Servicio de Pediatría, Departamento de Endocrinología Infantil, Hospital San Juan de Dios.
2. Departamento de Pediatría, División Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
3. Laboratorio de Medicina Nuclear, Hospital San Juan de Dios.
4. Coordinador Programa Servicio Salud Occidente.
5. Tecnólogo Médico, Departamento de Medicina Nuclear, Hospital San Juan de Dios.

dianete mediciones, más sensibles y específicas, de hormonas tiroideas o hipofisarias con micro-métodos.

Los coeficientes intelectuales de los pacientes cuyo tratamiento se inicia antes de la edad de treinta días son normales^{3,4}. En efecto, en niños que recibían tratamiento temprano (promedio 24 días de vida) el dicho coeficiente era, a los seis años, 109 ± 13 ante 110 ± 13 en sujetos normales, y entre los nueve y diez años de edad, $106 \pm 12,2$ ante $109 \pm 13,5$.

El rastreo neonatal de hipotiroidismo se hace en forma rutinaria en Estados Unidos de América y Canadá, en la mayoría de los países de Europa del Oeste, Escandinavia, Japón, Israel, Australia y Nueva Zelandia y 10 a 12 millones de niños por año se examina en todo el mundo para detectar la afección como una forma de prevenir retardo mental⁶.

En marzo de 1992 se inició en la Región Metropolitana y en su vecina sur, la VI Región de Chile, un programa de rastreo de la enfermedad, de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷, como primera etapa de un plan nacional financiado por el Ministerio de Salud. En esta comunicación se da cuenta de los resultados obtenidos en dos años de observación (marzo 1992-1994).

Material y Método

Entre el 1 de marzo de 1992 y el 28 de febrero de 1994 se analizaron 130 383 muestras obtenidas de un total de 196 477 recién nacidos registrados en la Región Metropolitana y VI Región del país. El rastreo se hizo mediante determinación de TSH por ensayo radioinmuno-métrico (IRMA) en una gota de sangre obtenida por punción de talón, a las 48 y 72 horas de vida en los nacidos de término y al quinto día en los prematuros. La sangre extraída se depositó en una tarjeta de papel filtro Macherey 818, diseñada para este propósito y se dejó secar a temperatura ambiente. Las concentraciones de TSH se midieron en muestras de 6 mm de diámetro utilizando un método inmuno-radiométrico de doble sitio o localización, en fase sólida, empleando reactivos comerciales CIS Internacional⁸. Todos los recién nacidos cuya concentración sanguínea de TSH fue igual o superior a 20 mUI/l (punto de corte) fueron vueltos a llamar para efectuar confirmación en suero con TSH por IRMA y T4 por radioinmunoensayo (RIA), empleando juegos comerciales T4. Total Baxter USA para T4 y Amersham, England, para TSH. En consideración a la edad de los niños vueltos a llamar al momento de la confirmación, se estableció un nuevo punto de corte para TSH en suero de 10 mUI/l y $\geq 10 \mu\text{g/dl}$ como concentración nor-

mal de T4. Junto con el examen de confirmación se realizó cintigrafía tiroidea con tecnecio 99 (Tc99) y se evaluó edad ósea con radiografía en rodilla. En los casos catalogados como hipotiroidismo congénito (TSH > 10 mUI/l y T4 < 10 $\mu\text{g/dl}$ o cintigrafía tiroidea anormal, aun con T4 normal) según los resultados de los exámenes de confirmación, se inició inmediatamente tratamiento con levotiroxina en dosis inicial de 10 a 15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{día}$, disminuyéndola gradualmente hasta 5 o 6 $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{día}$ a los 12 meses de vida. A todos los pacientes se les aplicó un protocolo de seguimiento que incluía evolución clínica; antropometría, interpretada de acuerdo a las tablas de la OMS para peso, talla y circunferencia craneana; concentraciones séricas de TSH por IRMA y T4 por RIA; edad ósea con radiografía de carpo según atlas de Greulich y Pyle; desarrollo neurológico mediante examen físico realizado por un neurólogo pediátrico y psicometría mediante pruebas de Bayley y Stanford Binet, aplicadas por un psicólogo.

Resultados

Se practicaron 130 383 exámenes de TSH en papel filtro. La cobertura promedio el primer año fue 58,9% y el segundo año de 98,8%. Se encontró TSH > 20 mUI/l en papel filtro en 66 RN (0,05%), que fueron rellamados; 8 no se presentaron. En los demás se realizó confirmación en suero con T4 y TSH, resultando, definitivamente, normales (falsos positivos) las concentraciones séricas de 21 casos (0,016%). En 37 recién nacidos (0,028%) TSH fue > 10 mUI/l en el examen de confirmación, en 23 de ellos la concentración sérica de T4 era < 10 $\mu\text{g/dl}$, por lo que se catalogaron de inmediato como hipotiroidismo congénito. En los 14 restantes la concentración de T4 era normal y ellos fueron consignados como hipertirotrópinemias.

La concentración sérica de TSH en papel filtro fue $29,92 \pm 9$ (márgenes 20,2 a 48,2) mUI/l para los falsos positivos, $109,24 \pm 53,7$ (márgenes 26,7 a 521,4) mUI/l en los hipotiroidismos congénitos confirmados y $31,54 \pm 23,4$ (márgenes 20,9 a 82,2) mUI/l en los calificados de hipertirotrópinemia.

La cintigrafía tiroidea estaba alterada en los 23 casos con diagnóstico inicial de hipotiroidismo congénito y correspondía a ectopia en 16 (55,1%) pacientes; bocio en 7 (24,14%) niños; agenesia en 3 (10,34%) recién nacidos; disminución de concentración de Tc99 en un (3,4%) caso y normal en 2 (6,9%). En seis de los 14 casos calificados como hipertirotrópinemia la cintigrafía dio resultados anormales (3 ectopias, 2 bocios y 1 ausencia de concentración del ra-

diofármaco), todos ellos se consideraron hipotiroidismos congénitos compensados y recibieron tratamiento. En tres de esos 14 pacientes la concentración de Tc99 estaba disminuida (cintigrafía no concluyente o dudosa), en dos la concentración de TSH se normalizó a los 5 y 10 meses de vida, clasificándoseles como hipertirotrópinemias transitorias, y el otro niño se perdió del control. En dos de los mismos 14 casos con hipertirotrópinemia cuya cintigrafía era normal, el T4 descendió a los 2 meses de edad, por lo que se diagnosticó hipotiroidismo congénito de comienzo tardío y se indicó tratamiento. La cintigrafía tiroidea no se realizó en tres casos de hipertirotrópinemia, en uno se normalizó la concentración sérica de TSH (hipertirotrópinemia transitoria), otro está en tratamiento por persistir con TSH elevado y el tercero se perdió de control. En resumen, un total de 31 pacientes con hipotiroidismo congénito, 25 de sexo femenino, configurando una incidencia de 1/4 206 recién nacidos vivos.

La edad ósea medida en la radiografía de rodilla fue normal en 18 (85,7%) y atrasada en 3 (14,3%) casos de hipotiroidismo congénito en que se realizó.

El tratamiento con levotiroxina se inició, con una sola excepción, antes de los 30 días de edad (promedio 19,74, márgenes 5 a 73 días). Sólo un caso se trató a los 73 días. El tratamiento fue vigilado con determinaciones de T4 y TSH en el suero, que alcanzaron concentraciones normales a los 22 días (promedio) después de iniciado el tratamiento. La concentración máxima promedio de T4 alcanzada en este período fue 16,3 µg/dl, márgenes 10 a 25 µg/dl, mediana 15,95 µg/dl, agrupándose el mayor número de casos entre 14 y 18 µg/dl.

El examen neurológico realizado por especialista fue normal en todos los casos, excepto aquel en que el tratamiento fue iniciado tardíamente. La psicometría mediante prueba de Bayley se realizó a 20 niños con hipotiroidismo congénito a una edad de 10,2 meses (media), márgenes 2 y 18 meses, mediana 11 meses. El promedio del coeficiente de desarrollo mental obtenido fue 102,5, márgenes 80 y 117 (normal > 84)⁹; el promedio del coeficiente de desarrollo motor fue de 98,1, márgenes 72 y 136 (normal > 84)⁹. Sólo en el paciente que se trató tardíamente, los cuocientes de desarrollo estaban bajo el mínimo normal.

Comentario

La buena cobertura es fundamental para el funcionamiento de un programa de esta naturaleza. La baja cobertura registrada en la serie expuesta durante el primer año de aplicación se debió a la incorporación paulatina al programa de las diferentes aéreas de la Región Metropolitana y VI Región, pero al segundo año fue satisfactoria.

La obtención de las muestras al tercer día de vida en los nacidos de término y el quinto día en los pretérmino se justifica en el aumento fisiológico de TSH que ocurre en las primeras horas de vida. La frecuencia de 0,05% de rellamados y los puntos de corte elegidos para la concentración sérica de TSH coinciden con los establecidos en la mayoría de los programas de detección precoz de hipotiroidismo congénito^{1, 6, 9, 10}. Los márgenes de normalidad para el T4 de confirmación son, sin embargo, diferentes en distintos grupos de trabajo. En este caso se eligió la concentración de ≥ 10 µg/dl, considerando que para 97% de los hipotiroideos el límite superior de T4 es 10 µg/dl⁶.

La proporción de casos confirmados de hipotiroidismo congénito enfatiza la importancia de considerar a todo recién nacido con TSH elevado y T4 normal como potencialmente hipotiroideo. Por esta razón la cintigrafía tiroidea debe realizarse simultáneamente con los exámenes de comprobación, pues ella y el seguimiento clínico permitirán detectar a los hipotiroidismos congénitos, cuya incidencia fue similar a la descrita en otros informes de rastreo¹¹.

La etiología del hipotiroidismo congénito fue también semejante en esta serie que en otras precedentes, prevaleciendo las disgenesias. Llama la atención el alto porcentaje de bocio, cuya causa precisa requiere más estudio. Las concentraciones más bajas de T4, detectadas en los casos de agenesia tiroidea, otorgan especial importancia al tratamiento precoz, dado el mayor riesgo de daño neurológico que el trastorno conlleva.

Para que el desarrollo neurológico y psicomotor sean normales en los pacientes con hipotiroidismo congénito se requiere iniciar su tratamiento alrededor de los 15 días de vida con dosis de T4 entre 10 y 15 µg/kg, alcanzando concentraciones séricas de 10 a 16 µg/dl al término de una o dos semanas^{6, 12-15}. En los casos que se

comentan, la normalización de T4 y la frenación de TSH se registraron en aproximadamente tres semanas después de iniciar el tratamiento, lo que probablemente guarda relación con los buenos resultados obtenidos en las pruebas de desarrollo psicomotriz. El T4 sérico en algunos casos alcanzó concentraciones sobre el límite superior normal de 16 µg/dl, pero la vigilancia periódica permitió ajustar las dosis oportunamente, sin que ningún niño presentase signos de hipertiroidismo, adelanto de la edad ósea o craneosinostosis, corroborando así la necesidad de los controles frecuentes.

En las hipertirotropinemias aisladas es importante establecer si son transitorias o expresión de hipotiroidismo compensado. La forma transitoria ha sido recientemente descrita, su incidencia sería 1/18 000 recién nacidos y su etiopatogenia no es bien conocida¹⁶⁻¹⁹. En nuestra serie la incidencia de hipertirotropinemia transitoria fue más baja. Los demás casos se consideraron sospechosos de hipotiroidismo congénito, sea porque su cintigrafía tiroidea dio resultados dudosos o porque no fue posible hacerla, realizándoseles tratamiento. Estos últimos pacientes así tratados deberán ser reevaluados a los tres años de edad, para establecer el diagnóstico definitivo, de acuerdo a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría¹².

El desarrollo neurológico e intelectual adecuado en nuestros casos demuestra la importancia del tratamiento precoz, antes del primer mes de vida. La incidencia del hipotiroidismo congénito aquí descrita, justifica la aplicación del programa en todo el país. No obstante, la vigilancia clínica permanente mantiene su validez, ya que cierta proporción de los hipotiroidismos congénitos no es detectada por el procedimiento de rastreo.

Resumen

Se informa el resultado de dos años de aplicación en las Regiones Metropolitana y VI de Chile, de un plan de rastreo masivo de hipotiroidismo congénito en recién nacidos, financiado por el Ministerio de Salud. Se midió TSH por ensayo radioinmunométrico en sangre obtenida de punción del talón y recolectada en papel filtro, de 130 383 recién nacidos entre los 2 y 5

días de vida, con coberturas de 58,9 en el primero y 98,8% en el segundo año de aplicación del programa. Se rellamaron los 66 niños cuya concentración sérica de TSH fue igual o mayor a 20 mUI/l para realizar examen de confirmación en suero con TSH por IRMA y T4 por radioinmunoensayo y simultáneamente cintigrafía tiroidea con Tc99. Ocho niños rellamados no respondieron, 21 (0,016%) resultaron falsos positivos y 37 (0,028%) tenían TSH > 10 mUI/l en el examen de comprobación. De estos últimos, 23 tenían hipotiroidismo congénito y 14 hipertirotropinemia. En el seguimiento de los casos de hipertirotropinemia se pesquisaron otros ocho de hipotiroidismo congénito compensado, tres de hipertirotropinemia transitoria y tres continuaron siendo sospechosos de hipotiroidismo congénito. En total se pesquisaron 31 casos de hipotiroidismo congénito, incidencia de 1/4 206 RN vivos, proporción de 25:6 entre mujeres y varones. La cintigrafía tiroidea mostró agenesia en tres pacientes (10,34%), ectopia en 16 (55,17%), bocio en siete (24,14%), en uno había sólo disminución de concentración de Tc99 (3,4%) y en dos no existían alteraciones cintilográficas (6,9%). El tratamiento con levotiroxina 10 a 15 µg • kg se inició a la edad de 19,74 días, promedio. Sólo un caso se trató después de un mes, a los 73 días de edad. La psicometría (prueba de Bayley y Stanford Binet) y el examen neurológico fueron normales en todos los casos, excepto en el caso que se trató tardíamente.

(Palabras clave: hipotiroidismo congénito, rastreo neonatal.)

Referencias

1. Fischer D: Screening for congenital hypothyroidism. *Hosp Pract* 1977; 73-78.
2. Barnes ND: Screening for congenital hypothyroidism: the first decade. *Arch Dis Child* 1985; 60: 587-592.
3. Illig R, Largo RH, Qin Q, Torresani T, Rochiccioli P, and Larson A: Mental development in congenital hypothyroidism after neonatal screening. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1050-1055.
4. Glorieux J, Dussault JM, et al.: Follow-up at ages 5 and 7 years on mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. *J Pediatr* 1985; 107: 913-918.
5. Arnold MB et al.: New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990; 116: 27-32.

6. *Fischer D*: Management of, Congenital Hypothyroidism. *J Clin e Endocr Metab* 1991; 72: 523-529.
7. *Holtzman N*: Newborn screening for inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North* 1978; 25: 411-420.
8. *Hernández V, Pacheco J, Vivanco X, Cuello X, Abodovsky N, Lobo G*: Valores de TSH neonatal en una población rural. *Bol Hosp S J de Dios* 1993; 40 (2): 69-72.
9. *Bayley N*: Bayley scales of infants development. Second edition 1993. Psychological Corporation, San Antonio, USA.
10. *Zhang YQ*: Experience in neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Chin Med J (Engl)* 1993; 106: 216-219.
11. *Fisher D*: Effectiveness of newborn screening program for congenital hypothyroidism: prevalence of missed cases. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 881-889.
12. *American Academy of Pediatrics*. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism: Recommended Guidelines. *Pediatrics* 1993; 91: 1203-1209.
13. *Pharoah POD, Medden MP*: Audit of screening for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1073-1076.
14. *Germak JA, Foley Jr. TP*: Longitudinal assessment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990; 117: 211-219.
15. *Heyerdahl S, Bengt Frode K, Sverre O*: Intellectual development in children with congenital hypothyroidism in relation to recommended thyroxine treatment. *J Pediatr* 1991; 118: 850-857.
16. *Alenzadeh R, Friedman S, Fort P, Recker B, Lifshitz F*: Is there compensated hypothyroidism in infancy? *Pediatrics* 1992; 90: 207-211.
17. *Miki K*: Transient infantile hipertirotrópinemia. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1177-1182.
18. *Miyui K*: Hipertirotrópinemia with normal thyroid hormone concentration in newborn babies. In Nanise H, Iric M, eds, *Neonatal Screening* Amsterdam, the Netherlands: Excerpta Medica; 1983: 44-49. *Excerpta Medica International Congress Series* 606.
19. *Tyfield LA*: Persistente hipertirotrópinemia since the neonatal period in clinically euthyroid children. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 308-309.

AVISO A LOS AUTORES

Con el objeto de dar prioridad a los trabajos de investigación, en vista de las limitaciones de espacio de la Revista Chilena de Pediatría, el Comité Editorial ha acordado restringir la impresión de casos clínicos a un máximo de dos por cada número.