

## Evaluación neurológica en pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticado por rastreo neonatal

Marcos Manríquez O.<sup>1</sup>; Lilianette Nagel B.<sup>2</sup>; Ximena Vivanco W.<sup>3</sup>

### Resumen

**Objetivo:** Describir el resultado de la evaluación neurológica de seguimiento en niños con hipotiroidismo congénito detectados por rastreo neonatal y su correlación con variables que determinan pronóstico desfavorable para el desarrollo del sistema nervioso central. **Diseño:** seguimiento prospectivo. **Método:** controles periódicos de evaluación neurológica de 37 niños con hipotiroidismo congénito detectado por rastreo de TSH en recién nacidos y confirmado por TSH, T4 y cintigrafía tiroidea en el llamado de recuperación entre marzo de 1992 y marzo 1995 en Santiago, Chile. **Variable dependiente:** examen neurológico. **Variables independientes:** intensidad del hipotiroidismo según la concentración sérica inicial de T4, el resultado de la cintigrafía y la edad en que comenzó el tratamiento de sustitución de la hormona tiroidea. Se utilizó prueba de  $\chi^2$ , aceptándose como significativas diferencias con  $p < 0,05$ . **Resultados:** entre 221 878 muestras, se detectaron 52 niños con hipotiroidismo congénito, cuatro fueron excluidos por sufrir, además, otras afecciones que causaban daño neurológico y otros 11 por no cumplir todos los controles de seguimiento. Entre los 37 niños estudiados, nueve presentaron signos de déficit neurológico en el curso del seguimiento. Se encontraron asociaciones significativas de estos signos con la intensidad del hipotiroidismo pero no con la cintigrafía o la edad de inicio del tratamiento, que casi siempre fue precoz. **Conclusiones:** la relación entre gravedad del déficit tiroideo al nacer y hallazgos anormales en el seguimiento neurológico sugieren efectos prenatales de dicho déficit, que es factor más relacionado en la literatura con mal pronóstico.

**(Palabras clave:** hipotiroidismo congénito, sistema nervioso.)

### Neurological evaluation in congenital hypothyroidism detected by neonatal screening

**Objective:** to describe neurological findings in infants with congenital hypothyroidism detected by TSH screening and to correlate abnormal findings to neonatal serum T4, thyroid tissue aspect or location by scintigraphy and time lag to initial substitution therapy. **Patients and methods:** prospective one year follow up study to all patients with congenital hypothyroidism detected from march 1992 through march 1995 by neonatal TSH screening at metropolitan Santiago, Chile, confirmed by recall TSH, T4 < 10  $\mu\text{g}/\text{dl}$  and Tc 99m thyroid scintigraphy. **Dependent variable** was any neurological deficit. **Independent variables** were severity of congenital hypothyroidism based on T4 seric initial levels, anatomic aspect and location of thyroid tissue by scintigraphy, and time in weeks from birth to initial substitution therapy. **Results:** 52 cases of congenital hypothyroidism were detected among 221 878 screened newborn infants, four were lost to follow-up, 11 had conditions other than hypothyroidism that could explain any neurological abnormality and 37 were available for evaluation. Nine subjects showed some kind of neurological deficit sometime along a one year follow-up period. A significant association was found among severity of thyroid deficiency and abnormal neurological findings. No relationships were found with scintigraphic findings or age at initial therapy because this was always instituted before age one month. **Conclusions:** relationship between severity of circulating T4 serum deficit and postnatal abnormal neurological findings may be evidence of prenatal effects of hypothyroidism.

**(Key words:** congenital hypothyroidism, central nervous system.)

1. Servicio de Neuropsiquiatría Infantil, Hospital San Juan de Dios.
2. Programa de Formación de Especialista en Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Occidente.
3. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El hipotiroidismo congénito es la enfermedad endocrina más frecuente en la infancia, produce efectos devastadores sobre el crecimiento y desarrollo, pero es una de las pocas causas de retardo mental en que este puede ser prevenido, si se diagnostica y trata oportunamente. Su

identificación clínica en los recién nacidos (RN) es difícil, pero desde 1975 se cuenta con medios efectivos de laboratorio de rastreo para su pesquisa precoz.

La glándula tiroidea se origina en el piso de la faringe durante la cuarta semana de gestación. Desde la undécima semana es capaz de concentrar yodo y secretar tiroxina y a los cuatro y medio meses se ha activado el eje hipotalámico-hipofisiario-tiroideo. Esta hormona influye de manera importante en el desarrollo del sistema nervioso desde los últimos meses de la vida fetal y a lo largo de los dos primeros años de vida, especialmente en los procesos de mielinización, arborización dendrítica, formación de sinapsis y migración neuronal<sup>1</sup>.

En la vida intrauterina la tiroxina es producida por el feto, si bien en la última semana podría existir paso de la hormona desde la madre. Parece ser que, en los casos más severos, el aporte materno no es suficiente y los recién nacidos ya tendrían defectos en la maduración del sistema nervioso que empeoraría a medida que se retarda el comienzo del tratamiento postnatal<sup>1</sup>.

Desde 1992 se aplica en la Región Metropolitana un programa de rastreo neonatal mediante determinación de tirotrópina (TSH) sérica, de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de Salud<sup>2</sup>, en el cual se contemplan evaluaciones psicométricas y neurológicas periódicas de los niños detectados.

El objetivo de este estudio fue describir los hallazgos de la evaluación neurológica de seguimiento en niños detectados por el procedimiento y relacionarlos con la oportunidad del tratamiento<sup>1, 2</sup>, la intensidad del hipotiroidismo<sup>3-6</sup> y la atireosis<sup>6, 7</sup>, factores que potencialmente afectan el pronóstico del desarrollo cognitivo y motor.

## Material y Método

Se incluyeron todos los recién nacidos en que se detectó hipotiroidismo en la Región Metropolitana de Santiago entre el 1 de marzo de 1992 y el 31 de marzo de 1995. La detección se hizo midiendo TSH por método de ensayo radioinmuno métrico (IRMA) en una muestra de sangre obtenida por punción de talón, cuyo procesamiento ha sido descrito anteriormente<sup>2</sup>.

Se llamaron todos los recién nacidos cuya concentración de TSH en el examen de rastreo fuese igual o superior a 20 mUI/l, para confirmar el resultado mediante IRMA y

medir T4 con radioinmunoensayo (RIA), en muestras de suero, dando de alta a los niños en quienes TSH era menor de 10 mUI/l y T4 mayor que 10 µg/dl. Los niños con TSH igual o mayor a 10 mUI/l y T4 igual o menor a 10 µg/dl, fueron calificados como hipotiroidismo congénito, se les realizó cintigrafía con Tc 99 e incorporó a un programa de seguimiento con controles periódicos de psicometría y evaluación neurológica a los 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses y, posteriormente, anual. Tan pronto se confirmó el diagnóstico, se indicó a los pacientes levotiroxina en dosis inicial de 10 a 15 µg • kg • día, reduciéndola gradualmente hasta 5 o 6 µg • kg • día a la edad de 12 meses. Todas las evaluaciones neurológicas fueron realizadas por el mismo examinador, quien no tenía información sobre la edad en que comenzó el tratamiento, la severidad y el tipo del hipotiroidismo. La información sobre el desarrollo psicomotor se registró en una ficha estándar empleando los criterios de Swaiman<sup>12</sup>, con márgenes de flexibilidad de seis semanas. La intensidad del hipotiroidismo fue estimada al confirmar el diagnóstico y considerada severa o grave si la concentración de T4 en el suero tomado en el llamado de confirmación era igual o menor a 3,3 µg/dl<sup>3</sup> y menos severa si era mayor. El comienzo del tratamiento<sup>2, 7</sup> se consideró tardío después de un mes, pero, puesto que generalmente fue muy precoz, se agruparon arbitrariamente los casos en aquellos en que comenzó hasta en el día 21 de vida o posteriormente. El diagnóstico anatómico de atiria se hizo por cintigrafía.

La información se procesó en un programa EPI INFO 6. En el análisis estadístico se empleó la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y se aceptaron como significativas diferencias con probabilidad menor de 0.05.

## Resultados

En ese período se tomaron 221 878 muestras, de las cuales 73 resultaron alteradas. En definitiva, 52 casos fueron considerados hipotiroidismo congénito, tres hipotiroidismo congénito tardío, seis hipotiroidismo congénito compensado y 12 hipertirotrópinemia.

En este estudio sólo se consideraron los 52 pacientes con hipotiroidismo congénito detectado en el período neonatal, ya que las variables estudiadas son aplicables en sus casos, permitiendo comparaciones con otras experiencias publicadas. Cuatro de ellos fueron descartados por sufrir otras afecciones causantes de daño neurológico y 11 por no cumplir con el seguimiento neurológico establecido, siendo objeto de este informe los 37 pacientes restantes, 24 de los cuales eran mujeres.

En nueve casos (24%) la evaluación neurológica mostró alteraciones. En cuatro, estas consistían en síndrome piramidal (en un paciente el examen se había normalizado al año de edad); en los cinco restantes se registró retraso del de-

sarrollo psicomotor de 2 a 3 meses, uno tenía, además, hemiparesia braquiocrural izquierda; en dos el desarrollo se había normalizado a la edad de un año.

En los nueve pacientes con alteraciones neurológicas la edad ósea estaba retrasada y en el período neonatal se había detectado alguna de las características físicas comúnmente asociadas con hipotiroidismo (llanto ronco, ictericia, hernia umbilical, constipación, enfriamiento). Al cotejar las alteraciones neurológicas con la severidad del hipotiroidismo, siete (46,7%) ocurrieron entre los 16 niños con deficiencia severa y sólo dos (9,1%) en los 22 casos menos severos, siendo significativa la relación entre ambas variables ( $\chi^2$  5,99  $p < 0,05$ ).

La anomalía anatómica más frecuentemente registrada por cintigrafía<sup>6, 7, 9</sup> fue tiroides ectópica, que ocurrió en 18 casos, cinco de los cuales corresponden a los niños que mostraron alteraciones neurológicas (27,8%). Estas últimas también ocurrieron en 3/8 (37,5%) pacientes con atiroseis y 1/8 casos de hocio difuso. Los restantes tres pacientes, uno con glándula de baja captación pero ubicada normalmente y dos niños no evaluados con cintigrafía, no mostraron signos clínicos neurológicos. Estas relaciones no fueron significativas ( $\chi^2 = 1,32$   $p = 0,51$ ).

El examen neurológico mostró alteraciones en 6/27 pacientes en que el tratamiento de sustitución comenzó hasta la edad de 21 días y en 3/10 de aquellos en que se inició más tarde, lo que no tiene significación estadística (Yates corregido  $\chi^2 = 0,11$ ;  $p = 0,74$ ).

### Comentario

En la mayoría de las publicaciones de los últimos cinco años se muestran evaluaciones en el área cognitiva, con diferentes escalas<sup>2,5, 8-11</sup>. El examen neurológico resultó completamente normal en más de las tres cuartas partes de esta serie, todas las alteraciones detectadas eran más bien leves y tendían a normalizarse después de la edad de un año.

La relación estadísticamente significativa entre defectos neurológicos e intensidad del déficit tiroideo podría ser evidencia de hipotiroidismo *in utero*<sup>7</sup>. Este es el factor que se relaciona con mal pronóstico en la literatura, sugiriendo

efectos prenatales sobre el desarrollo neurológico, que el tratamiento precoz puede disminuir sin evitar del todo.

La falta de asociación de las alteraciones neurológicas con las variables de momento de iniciación del tratamiento y ubicación anatómica de la glándula tiroides probablemente se debe a que en la mayoría de los pacientes el tratamiento fue muy precoz.

Mediante el examen neurológico periódico y cuidadoso de estos pacientes durante la lactancia, parece posible detectar temprano a algunos que después pudiesen presentar problemas cognitivos y motores, permitiendo su manejo precoz y sistemático, por lo que puede ser conveniente seguirlos por plazos más largos.

### Agradecimientos

Al Dr. Nelson Vargas, por el análisis crítico de este material y sus sugerencias. Además debemos destacar que este trabajo no hubiera sido posible sin el aporte y experiencia desarrollada por el comité ministerial del programa nacional de hipotiroidismo congénito y fenilketonuria.

### Referencias

1. Rakesh KG, Bathia V, MD, Poptani H, Gujral R., NM: Brain metabolite changes on in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 126: 389-392.
2. Abodovsky N, Vivanco X, Cuello X, et al.: Detección precoz de hipotiroidismo congénito en Chile. Resultados en 24 meses. *Rev Chil Pediatr* 1995; 66: 140-144.
3. Kooistra L, NMC; Laane C, Msc; Vulsm T, NMI PhD, Schellekens J, Mh; Van der Meere, JI PhD, Kulverboer AF PhD: Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: A long-term evaluation of the effects of neonatal treatment. *J Pediatr* 1994; 124: 903-909.
4. Tillotson S, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant D: Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *BMJ* 1994; 309: 440-445.
5. Glorieux J, Lps, Dussault J, NM Van Vliet G, MD: Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Pediatr* 1992; 121: 581-584.
6. Simrnons WF, Fuggle PW, Grant DB, Smith J: Intellectual development at 10 years in early treated congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1994; 71: 232-234.
7. Rochiccioli PR, Oge B, Alexandre F, Tatiber MT: School achievement in children with hypothyroidism

- detected at birth and search for predictive factors. *Horm Res* 1992; 39: 236-240.
8. *Rovei JF, Erhlich RM, Sorbara DL*: Hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome. *J Pediatr Psychol* 1992; 17: 187-213.
  9. *Glorieux J, Dussault JH, MD, Morissette, J, Desjardins M, Letarte J, MD, Guyda H, MD*: Follow-up at 5 and 7 years of mental development in children with hypothyroidism detected by Quebec Screening Program. *J Pediatr* 1985; 107: 913-915.
  10. *Department of Pediatrics, Dartmouth Medical School, Lebanon, New Hampshire*: Correlation of cognitive test scores and adequacy of treatment in adolescents with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1994; 124: 383-387.
  11. *Illig R*: Mental development in congenital hypothyroidism after neonatal screening. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1050-1055.
  12. *Swaiman-Kenneth F, MD*: Pediatric neurology, principles and practice. 1994; 3: 43-52.

Esta publicación está disponible en copias de microfilmes de 16 y 35 mm y microfichas de 105 mm, las que pueden solicitarse a:

University Microfilms Internacional  
300 North Zeeb Road  
Ann Arbor, Michigan 48106, USA.

*This journal is also available in 16 mm microfilm, 35 mm microfilm and 105 mm microfilm copies through:*

*University Microfilms International,  
300 North Zeeb Road,  
Ann Arbor, Michigan 48106, USA.*