

Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar

FRANCISCA GROB L.¹, ALEJANDRO MARTÍNEZ-AGUAYO¹

1. División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

ABSTRACT

Congenital hypothyroidism: a diagnosis not to forget

Summary: Congenital hypothyroidism (CH) is the most common cause of preventable mental retardation. Since 1994, Chile has a national plan for mass screening all newborns to diagnose the disease. Currently, the CH incidence is approximately 1:3163 newborn (NB). Approximately, 10% of these cannot be identified by screening programs, so the clinical suspicion is fundamental in the diagnosis. The most frequently clinical features observed in neonates or young infants are the presence of a posterior fontanelle greater than 5 mm, umbilical hernia and dry skin. It is important to determine the etiology of CH, but the etiological study should not delay the start of treatment. Early treatment determines a better prognosis of neurological development. A review of the CH screening program, pathophysiology, clinical presentation, and aspects of the study and treatment are presented in this study.

(Key words: Congenital hypothyroidism, thyroid dysgenesis, neonatal screening, false negative, neurological development).

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 482-491

RESUMEN

El hipotiroidismo congénito (HTC) es la causa más frecuente de discapacidad intelectual prevenible. Desde el año 1994 existe en Chile un plan nacional de tamizaje masivo a todos los recién nacidos para el diagnóstico de la enfermedad. Actualmente, la incidencia de HTC es de aproximadamente 1:3 163 recién nacidos (RN). Hasta un 10% de éstos puede no ser identificado por los programas de tamizaje, por lo que es importante la sospecha clínica del diagnóstico. Las características clínicas más frecuentemente observadas en RN o lactantes pequeños son la presencia de una fontanela posterior mayor de 5 mm, hernia umbilical y piel seca. Es importante determinar la etiología del HTC, pero el estudio etiológico no debe retrasar el inicio del tratamiento. El inicio precoz de éste determina un mejor pronóstico de desarrollo neurológico. Se presenta una revisión del programa de tamizaje de HTC, su fisiopatología, presentación clínica, y aspectos del estudio y tratamiento.

(Palabras clave: Hipotiroidismo congénito, Disgenesia Tiroidea, Tamizaje neonatal, Falso negativo, desarrollo neurológico).

Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 482-491

Recibido el 16 de marzo de 2012, devuelto para corregir el 23 de marzo de 2012, segunda versión el 06 de junio de 2012, aceptado para publicación el 11 de junio de 2012.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, ni haber recibido aportes financieros de ningún tipo.

La Dra. Francisca Grob ha recibido una beca de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED) y de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP) para realizar una estadía de endocrinología molecular en el Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine, en Montreal, Canadá.

Correspondencia a:

Alejandro Martínez- Aguayo

E-mail: alemarti@med.puc.cl

Introducción

El hipotiroidismo congénito (HTC) es la endocrinopatía y causa de discapacidad cognitiva prevenible más frecuente en el recién nacido. El pronóstico del desarrollo neurológico se relaciona en forma inversa a la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento de la enfermedad. Por esta razón, se han desarrollado programas de tamizaje neonatal en todo el mundo para la detección oportuna de esta patología.

El primer programa de tamizaje para la detección de HTC se desarrolló en Canadá el año 1973, empleando la estrategia de medición de T4 en los recién nacidos¹. En Latinoamérica, Cuba fue pionero en iniciar un programa nacional de tamizaje masivo, seguidos por Costa Rica, Chile y Uruguay. El programa en estos países se caracteriza por su manejo a nivel nacional y cobertura cercana al 100% de la población. Actualmente, aun existen países de nuestra región en que la cobertura es inferior al 1%, como Guatemala, República Dominicana, Bolivia, Panamá y Ecuador. En Chile, el Ministerio de Salud desarrolló el programa de tamizaje neonatal para HTC a partir del año 1992 para evaluar a todos recién nacidos, alcanzando un 100% de cobertura el año 1998². Este programa consiste en determinar niveles de TSH en una muestra de sangre total obtenida en una tarjeta de papel filtro, a partir de las 40 h de vida en los recién nacidos de término sobre 37 semanas de edad gestacional (EG), en los recién nacidos de pre-término (RNPT) entre 35 a 36 semanas de EG a los 7 días de vida, y en los RNPT menores de 35 semanas de EG a los 7 días de vida, y repetir una muestra a los 15 días de vida. Los resultados se envían a los laboratorios de referencia (Hospital San Juan de Dios; Instituto Nacional de Tecnología en Alimentos INTA; Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción) donde se procesa la muestra. Algunas clínicas privadas procesan las muestras de sus recién nacidos en sus propios laboratorios.

Antes de la introducción del tamizaje neonatal, se estima que la incidencia de HTC era entre 1:7 000 a 1:10 000 en el mundo. Esta difiere en los diferentes países de acuerdo al método y el punto de corte de tamizaje de TSH

utilizado para la detección de la patología, además de otros factores. Es así como en Latinoamérica la mayor incidencia de HTC se presenta en Paraguay (1:1 667) y la menor en Brasil (1:3 670)³. En Chile, la incidencia de HTC se estima en 1:3 163. Entre marzo de 1992 y diciembre de 2008, el diagnóstico de HTC fue confirmado a una edad promedio de $12,5 \pm 6,9$ días, con un valor promedio de TSH de tamizaje de $218,7 \pm 31,8$ mU/ml. Los falsos positivos alcanzaron el 1%, dado principalmente por toma precoz de la muestra².

La estrategia de tamizaje neonatal utilizada en Chile es la determinación de TSH. Se utiliza un punto de corte en sangre en papel filtro de TSH 15 uIU/ml con el método de inmunofluorescencia a tiempo retardado (DEL-FIA). Esto quiere decir que valores de TSH iguales o mayores a 15 uIU/ml obligan a confirmar el diagnóstico de HC en una muestra de sangre venosa. Antiguamente, se determinaba la TSH a través del método radioinmunométrico (IRMA), que por el hecho de ser menos sensible, utiliza un punto de corte de 20 mUI/ml. La estrategia de tamizaje con medición de TSH no detecta variantes de hipotiroidismo congénito caracterizados por presentarse con concentraciones bajas de TSH, como el hipotiroidismo central, el déficit de la proteína de unión de tiroxina (TBG), la hipotiroxinemia y el hipotiroidismo del RNPT. En los RNPT, la presencia de un eje hipotálamo hipófisis tiroideo inmaduro determina elevaciones más tardías de la TSH, además, el uso habitual de dopamina por patologías concomitantes puede atenuar aún más su elevación⁴. Los niños con hipotiroidismo congénito atípico, caracterizados por una elevación tardía de TSH, tampoco serán detectados inicialmente. Por lo tanto, debe sospecharse hipotiroidismo en todo niño con síntomas y/o signos característicos de la enfermedad, aun así haya presentado un tamizaje neonatal negativo.

El tamizaje neonatal de HTC presenta falsos negativos y falsos positivos. Se ha estimado que entre un 5 a 10% de los recién nacidos pueden no ser detectados por los programas de tamizaje (denominados falsos negativos)⁵. Las causas pueden estar relacionadas con factores biológicos (hipotiroidismo central, uso

de productos yodados en la madre y/o hijo) o errores en el tamizaje (falla en la recolección de la muestra, muestras insatisfactorias, error en la interpretación del resultados y/o falla en el rellamado), por lo que la recomendación es que el tamizaje se lleve a cabo en laboratorios que participen en programas internacionales de control. Los falsos positivos pueden presentarse cuando el tamizaje se realiza antes de las 48 h de vida (por la elevación fisiológica de la TSH durante las primeras horas de vida), y cuando el punto de corte de TSH de tamizaje para el diagnóstico es menor. Esta estrategia mejora la sensibilidad del método, pero aumenta la tasa de rellamado, aumentando los costos emocionales y económicos para la familia y el programa⁶.

Al analizar la relación costo efectividad de realizar tamizaje de HTC, se ha determinado que los programas representan un ahorro económico neto para la sociedad. Para calcular, se han considerado factores tales como los costos asociados a la discapacidad intelectual, la expectativa de vida de la población, los costos del programa y del tratamiento a largo plazo^{7,8}. El programa previene en forma sustancial la discapacidad intelectual secundaria a HTC, por lo que el programa justifica su búsqueda masiva⁹.

Embriología de la glándula tiroides

El desarrollo de la glándula tiroides se inicia a partir de la cuarta semana de desarrollo embrionario y se encuentra regulado por una serie de genes. El tiroides se origina como engrosamiento del endodermo en la pared ventral de la faringe primitiva, caudal a la región del primer arco branquial, proceso denominado "especificación". Luego, el primordio tiroideo comienza a invadir el mesénquima circundante, formando un brote que prolifera y migra desde el piso faríngeo hacia su ubicación definitiva, la porción media anterior del cuello en la séptima semana del desarrollo. En la octava semana, se identifica un pequeño istmo, y dos lóbulos laterales. Un error en este período produce alteraciones anatómicas del tiroides, es decir, disembrigiogénesis o disgenesia tiroidea (aplasia, hipoplasia o ectopia tiroidea). Hasta en un 2% de estos pacientes se han identificado mutaciones en los factores de transcripción *PAX8*, *NKX2-1*, *FOXE1*, *NKX2-5*¹⁰; se deduce que la mayoría de los genes implicados en el desarrollo tiroideo aun no han sido identificados. Mutaciones en éstos factores se han asociado con otras manifestaciones clínicas (tabla 1).

Una vez ubicada en la porción anterior del

Tabla 1. Mutaciones de factores de transcripción y genes que producen disembrigiogénesis y dishormonogénesis y sus características clínicas asociadas

Gen	OMIM	Características asociadas
Disembrigiogénesis		
<i>FOXE1</i>	602617	Agenesia tiroidea, atresia de coanas, paladar hendido, cabello en puntas
<i>NKX2.1</i>	600635	Agenesia o hipoplasia tiroidea, distress respiratorio, ataxia, corea benigno
<i>NKX2.5</i>	600584	Malformaciones cardíacas
<i>PAX-8</i>	167415	Aplasia, hipoplasia o ectopia tiroidea, malformaciones renales y ureterales
Dishormonogénesis		
<i>SLC5A5 (NIS)</i>	601843	Disminución de la captación de Tc99 o radioyodo
<i>SLC26A4 (PDS)</i>	274600	Bocio, hipoacusia sensorioneural
<i>TG</i>	188450	Bocio, TG sérica ausente o muy disminuida
<i>TPO</i>	606765	
<i>DUOX2</i>	606759	HC permanente o transitorio
<i>DUOXA2</i>	612772	HC moderado
<i>DEHAL1</i>	612025	Bocio, hipotiroidismo después del período neonatal (tamizaje negativo)

NIS: Sodium iodide symporter, PDS: Pendred syndrome, TG: Tiroglobulina, TPO: thyroid peroxidase, DUOX2: Dual oxidase 2, DUOXA2: DUOX maturation factor 2, DEHAL 1: Deyodinasas.

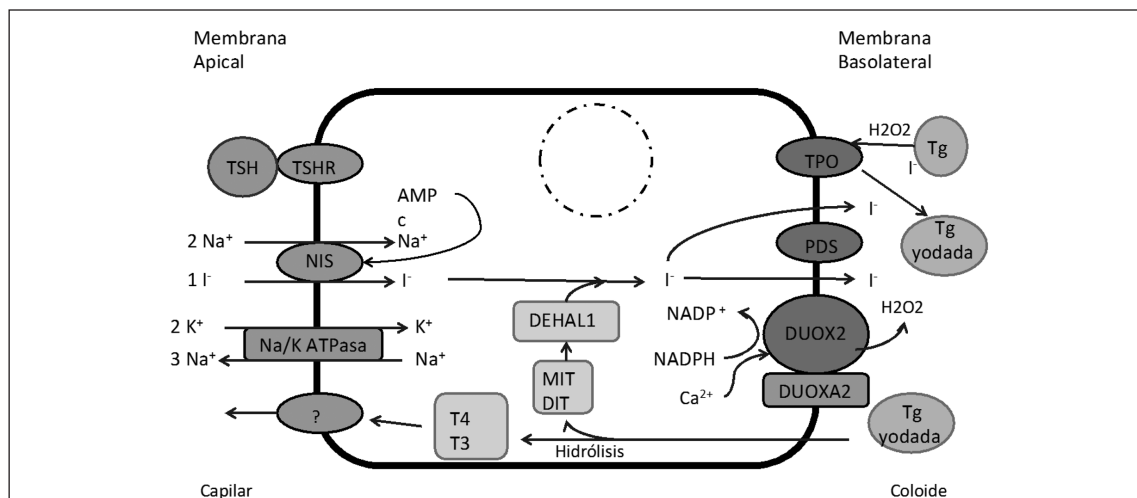


Figura 1. Síntesis de hormonas tiroideas en el tirocito. 1) El yodo inorgánico es transportado activamente a través de la membrana basolateral de los tirocitos, a través del cotransportador de sodio-yodo (NIS); 2) Luego, desde de la membrana apical hacia el lumen folicular a través de Pendrina (PDS); 3) En la superficie apical de los tirocitos, el yodo es oxidado por la peroxidasa tiroidea (TPO) y 4) Se incorpora a los residuos de tirosina de la tiroglobulina (Tg) para formar monoyodotirosinas y diyodotirosinas. TPO también cataliza la unión de las yodotirosinas en yodotironinas. La yodación de la Tg requiere peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el que es producido por dos oxidasas (DUOXs) de manera dependiente de NADPH. Factores DUOX de maduración (DUOXAs) están involucrados en el tráfico de membrana de DUOXs. La Tg yodada es internalizada al tirocito por pinocitosis, y se somete a la degradación proteolítica en el lisosoma para liberar T3 y T4.

cuello (10 a 12 semanas del desarrollo) se inicia el período de diferenciación funcional de las células foliculares y comienza la expresión de proteínas necesarias para la síntesis de hormonas tiroideas (Transportador sodio- yodo, Pendrina, Tiroglobulina, Peroxidasa tiroidea, Receptor de TSH, Oxidasas tiroideas) (figura 1). Una alteración de éstas resulta en dishormonogénesis (OMIM # 274400), es decir, alteraciones en la síntesis de hormonas tiroideas, con un tiroides de ubicación normal.

Fisiología

La producción y secreción de hormonas tiroideas está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT) (figura 2). El eje fetal es funcional al final de primer trimestre del embarazo. Durante el primer trimestre, el desarrollo neurológico del feto dependerá de adecuadas concentraciones de T3 y T4 maternas, las que traspasan la placenta y protegen al feto de hipotiroidismo. Niños con ausencia de tiroides, presentan niveles de T4 al momento de nacer entre 20 a 50% de la concentración

de un recién nacido normal, esto se explica por el paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) que estimula a los tirotrópos hipofisarios para que secreten TSH. Ésta estimula el crecimiento tiroideo, la síntesis y secreción fundamentalmente de tiroxina (T4), la que se convierte en su forma biológicamente más activa, la T3, gracias a las deiodinasas ubicadas en los tejidos periféricos. Las hormonas tiroideas circulan en la periferia unidas a proteínas, predominantemente la *thyroid binding globuline* (TBG), también a transtiretina y albúmina. En los tejidos periféricos, las hormonas tiroideas actúan uniéndose a receptores específicos en el DNA (TR α 1, TR β 1, TR β 2, TR β 3). El hipotiroidismo puede resultar de una alteración en cualquier de estos niveles.

Etiología

Las etiologías incluyen el HTC primario (disembriogénesis y dishormonogénesis), hipotiroidismo central e hipotiroidismo transito-

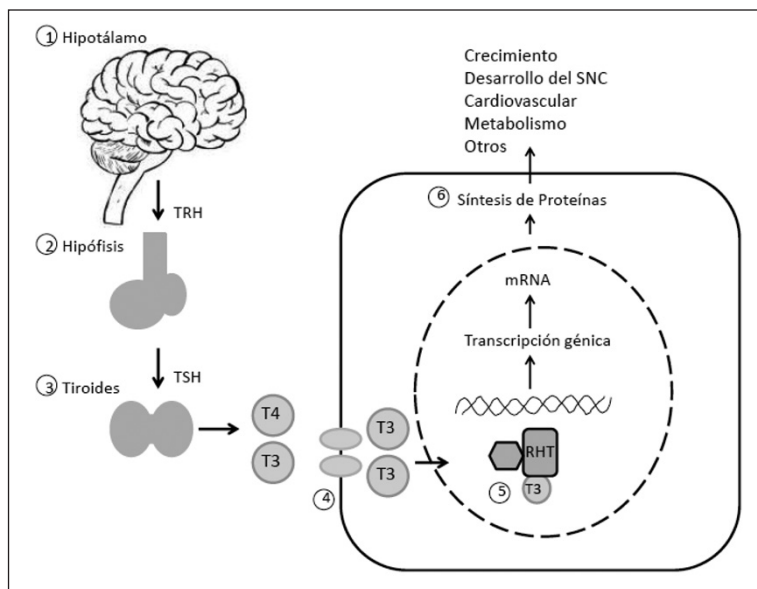


Figura 2. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroideas (HHT) y acción periférica de las hormonas tiroideas (HT). TRH: Hormona liberadora de tirotropina, TSH: Hormona estimulante tiroidea, RHT: Receptor de hormonas tiroideas. (1) El hipotálamo a través de la secreción de TRH estimula la síntesis de TSH hipofisiaria (2), la que a su vez estimula el tiroides para la producción de T3 y T4 (3). Éstas ingresan a la célula a través de un transportador de membrana (4), y luego al núcleo, donde interactúan con el RHT para regular la transcripción de genes target (5). Estos genes son responsables de la síntesis de proteínas (6) necesarias para una serie de funciones.

rio (inducido por yodo, drogas o anticuerpos maternos) (tabla 2). La causa más frecuente de HC es la disembrigénesis tiroidea, que corresponde al 85% del total de casos. La ectopia es la causa más frecuente de disembrigénesis (2/3 de los casos) seguidos de aplasia e hipoplasia tiroidea¹¹. Las dishormonogénesis representan la segunda causa de HC (15% de los casos), se heredan en forma autosómica recesiva, y se producen por mutaciones en las proteínas responsables del transporte, oxidación y organificación del yodo (tabla 2). Dentro de las causas de hipotiroidismo transitorio, se debe descartar la presencia de anticuerpos maternos (que bloquean el receptor de TSH neonatal), el déficit o exceso de yodo y el uso de drogas anti tiroideas maternas.

Manifestaciones clínicas

Las características clásicas de HC casi no se observan hoy en día en los países que cuentan con programas de tamizaje neonatal, es por esto que la sospecha clínica debe ser aún mayor. Se estima que sólo un 25% de los niños nacen en países que cuentan con programas de tamizaje neonatal¹². En el resto, el diagnóstico debe ser sospechado por la clínica (tabla 3), sin

embargo, ésta es poco sensible para el diagnóstico precoz de la patología. Un estudio en Dinamarca demostró que sólo 10% de los afectados fueron diagnosticados durante el primer mes de vida, 35% los primeros 3 meses y 70% durante el primer año de vida. En el resto, el diagnóstico se retrasó al tercer y cuarto año de vida¹³. Un análisis retrospectivo de 1 000 casos de HTC de Turquía determinó que la edad media al diagnóstico fue de 49 meses y sólo el 3,1% de los casos fueron diagnosticados en el primer mes, mientras que el 55,4% fueron diagnosticados después de los 2 años¹⁴.

La razón por la que los síntomas de HTC pueden ser sutiles al momento de nacer, incluso en pacientes con hipotiroidismo bioquímico severo, radica en el paso de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta durante el desarrollo neurológico fetal lo protege de manifestaciones iniciales importantes. Dentro de los antecedentes, hasta en el 20% puede existir la historia de un embarazo prolongado¹⁵. Al nacer, el peso y longitud de nacimiento habitualmente son normales, pueden presentar una circunferencia craneana mayor. Si el HTC no es pesquisado por el tamizaje, durante los 3 primeros meses de vida aparecerá letargia, hipotonía, aumento del tamaño de la lengua, llanto ronco, hernia umbilical, piel seca y mo-

Tabla 2. Etiología de hipotiroidismo congénito

Alteración		Frecuencia	
1. Primario	Dis- embriogénesis (1:4 000)	Aplasia	
		Hipoplasia	
		Ectopia	
		Hemiagenesia	
		Defecto de <i>NIS</i>	
	Dis- hormonogénesis (1:40 000)	Defectos de <i>TPO</i>	1:66 000 a 1:177 000
		Defectos de Tg	1:67 000 - 1: 71 000
		Defectos de <i>DUOX2</i>	1:44 000
		Defecto de Pendrina	1:50 000
		Defectos de Deyodinasas	Raro
Resistencia de unión o señalización de TSH	Receptor de TSH	1:100 000	
	Defecto de Proteína G		
2. Central (1:20 000)	Déficit de TRH		
	Déficit de TSH	Raro	
3. Periférico	Defecto del transportador de hormonas tiroideas	Mutaciones de MCT8	
	Resistencia a hormonas tiroideas	Mutación de <i>TRHβ</i>	1:100 000
4. Transitorio (1:10 000)	Déficit o exceso de yodo	Materna o neonatal	
	Uso de drogas anti tiroideas maternas		
	Paso transplacentario de TRAb maternos		
	Mutaciones heterocigotas de <i>DUOX2</i> o <i>DUOX2A2</i>		
	Hemangiomas hepáticos congénitos		

Abreviaciones: *NIS*: cotransportador de sodio-yodo, *TPO* thyroid peroxidase oxidase, Tg: Tiroglobulina, *RTSH*: Receptor de TSH, *MCT8*, *TRH β*: Subunidad β del Receptor de TSH, *TRAB*: thyroid receptor antibodies (Anticuerpos anti receptor de TSH), Dual oxidase 2 (*DUOX2*) and *DUOX* maturation factor 2 (*DUOX2A2*). La prevalencia de cada una de las etiologías dependerá del área geográfica estudiada.

Tabla 3. Características clínicas de hipotiroidismo congénito

Edad	Síntoma	Signo
1. Recién nacido	Embarazo prolongado	Macrosomía Hipotermia transitoria Fontanela posterior amplia (> 5 mm) Bocio
2. Manifestaciones precoces	Hipoactividad, somnolencia Dificultad alimentación Alteraciones respiratorias	Mal incremento ponderal Distensión abdominal, constipación Ictericia prolongada > 3 días
3. Manifestaciones tardías		Mal incremento ponderal Piel y fanéreos secos Hernia umbilical Macroglosia Mixedema Llanto ronco RDSM Talla baja

RDSM: Retraso del desarrollo psicomotor.

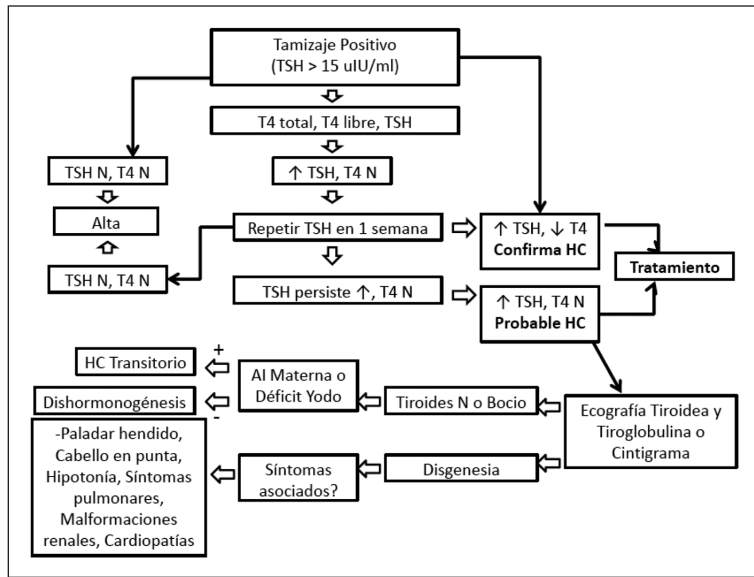


Figura 3. Tamizaje de Hipotiroidismo congénito en recién nacidos. Adaptado con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nature reviews in endocrinology. Grütters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2011 Oct 18;8(2):104-13. Copyright 2011.

teada, constipación e ictericia prolongada. La presencia de bocio puede manifestarse al momento del nacimiento o más tarde en la infancia si la causa es la dishormonogénesis¹⁶.

En Hungría, evaluaron síntomas y signos de hipotiroidismo al momento del rellamado en recién nacidos con tamizaje positivo. Compararon los síntomas y signos de los niños que presentaron una confirmación positiva con aquellos que presentaron una confirmación negativa al momento de la confirmación¹⁷, y se observó que en este momento aquellos con confirmación positiva ya presentaban una fontanela posterior mayor de 5 mm (78% vs 20%), hipoactividad (67% vs 40%), piel seca (72% vs 35%) e ictericia (55% vs 20%). Los síntomas y signos se presentan con mayor frecuencia mientras más profundo sea el HTC. Al comparar la clínica al momento del diagnóstico utilizando un punto de corte de T4 total de 30 nmol/L, aquellos con T4 total menor o igual a 30 nmol/L, presentaban con mayor frecuencia ictericia prolongada (59% vs 33%), dificultad para alimentarse (35% vs 16%), letargia (34% vs 14%), hernia umbilical (32% vs 18%) y macroglosia (25% vs 12%)¹⁸. Además, presentan con mayor frecuencia comorbilidades perinatales (16% vs 9%). La prevalencia de malformaciones congénitas asociadas, independiente de la causa, es mayor que la de la población

general. Ésta varía entre un 7 a 23%, dependiendo de la población estudiada siendo las más frecuentes las cardiopatías congénitas¹⁹.

Evaluación diagnóstica

Existen 3 estrategias de tamizaje²⁰: 1) T4 inicial, si el resultado se encuentra bajo el punto de corte, se realiza TSH; 2) TSH inicial y 3) TSH y T4 inicial combinados. En Chile se utiliza la estrategia de TSH inicial. Cada programa de tamizaje establece sus propios puntos de corte, pero habitualmente si la T4 de tamizaje se encuentra bajo el percentil 10 y/o la TSH es mayor a 15 mU/L en sangre total, se solicita la confirmación (figura 3). Frente a una prueba de tamizaje alterada, los recién nacidos deben ser contactados en forma inmediata para ser evaluados y confirmar el resultado midiendo TSH y T4 total en una muestra de sangre venosa. Idealmente se debe preferir medir niveles de T4 libre antes que T4 total: la determinación de T4 total obliga a determinar además TBG para descartar un déficit de esta proteína cuando la TSH es normal con T4 total baja. Si la TSH es superior a 10 uIU/ml y la T4 es inferior a 10 ug/dl se confirma el diagnóstico de HC.

En relación al estudio de imágenes, una vez

confirmado el diagnóstico, se pueden solicitar estudios adicionales para determinar la etiología del HC, siempre y cuando no se retrase el inicio precoz del tratamiento. La ecografía tiroidea permitirá definir el subgrupo de HC (disembriogénesis o dishormonogénesis) frente a la presencia o ausencia de glándula tiroidea. Ésta debe ser realizada por un radiólogo pediatra experto, con un equipo de alta resolución. De estos factores dependerá la sensibilidad del método, especialmente para la detección de tejido tiroideo ectópico²¹.

El cintigrama tiroideo con tecnecio 99 permitirá definir la localización exacta de una glándula ectópica. Este puede realizarse al momento del diagnóstico, incluso en etapas iniciales del tratamiento puesto que éste no normaliza en forma inmediata la TSH. Si la TSH ya ha descendido a valores inferiores de 30 mU/L, se puede realizar una ecografía tiroidea²⁰. Si no existe disponibilidad de cintigrama, éste puede diferirse hasta la edad de 3 años en que se suspende el tratamiento con levotiroxina y se reevalúa. La ausencia de captación por el cintigrama con una glándula pequeña de localización normal, puede ser explicada por mutaciones del receptor de TSH, defectos del atrapamiento del yodo (NIS) y presencia de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TRAB) maternos.

La tiroglobulina (TG) es un marcador específico de tejido tiroideo y permite diferenciar los casos con cintigrama no captante. Frente a TG ausente, se confirma la aplasia tiroidea. Si ésta se encuentra elevada, plantearemos la presencia de tejido tiroideo, pero que por algún defecto en los receptores de membrana tiroidea (mutación de receptor de NIS o de TSH u ocupación de éste por TRAB maternos inactivantes), ésta no es detectada ya que el radiofármaco no ingresa al tiroides. En el caso de las dishormonogénesis (HC con tiroides normotópico), con concentraciones bajas de TG orienta a mutaciones de ésta proteína.

El test de descarga con perclorato se utiliza para diagnosticar defectos de organificación (mutaciones en los genes *TPO*, *DUOX2* y *DUOX2*). Se realiza un cintigrama con yodo 123, luego se administra perclorato de sodio y se determina la captación tiroidea. Una des-

carga es superior al 50% indica un defecto de organificación virtualmente total.

Para descartar déficit o exceso de yodo, se puede determinar yodo en orina (en neonatos, entre 50 a 100 ug/24 h). La yoduria estará disminuída en áreas endémicas de déficit de yodo, y elevada en casos de ingestión excesiva de la madre o uso de antisépticos yodados en la madre o recién nacido periparto. En niños con hipotiroidismo bioquímico y glándula tiroidea normotópica, se debe descartar además paso de anticuerpos maternos (los anticuerpos involucrados pueden ser los anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa, o los anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH, ésta causa representa el 2% del total de hipotiroidismos congénitos y puede producirse sólo si la madre presenta una enfermedad tiroidea autoinmune)²² y sobrecarga o déficit de yodo²³.

Tratamiento

El tratamiento con hormonas tiroideas debe iniciarse una vez obtenida la muestra de confirmación, sin esperar su resultado ni el de los exámenes complementarios. Del inicio oportuno del tratamiento, la dosis y la monitorización de la terapia dependerá la evolución del desarrollo neurológico de los niños afectados por HTC.

El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles de T4 en 2 semanas y los de TSH en un mes. La administración de levotiroxina es el tratamiento de elección. El comprimido debe ser triturado y disuelto en leche materna, fórmula o agua. Respecto a la dosis a utilizar, las guías chilenas²⁴, y Norteamericanas²⁰ sugieren iniciar el tratamiento con 10 a 15 ug/kg/día de levotiroxina apenas se haya tomado la muestra confirmatoria. Sólo un estudio randomizado ha determinado que RNT que iniciaron tratamiento con dosis mayores de levotiroxina (50 ug/día) presentaron resultados significativamente mejores en pruebas de inteligencia que aquellos niños que recibieron dosis habituales (10 a 15 ug/kg/día)²⁵. La evidencia hasta el momento es insuficiente para sugerir que iniciar el tratamiento con dosis altas de levotiroxina es más beneficioso que dosis bajas²⁶,

pero probablemente lo más adecuado sea iniciar el tratamiento con dosis más elevadas (50 ug/día) para normalizar rápidamente los niveles de T4.

Conclusiones

Presentamos una revisión del tamizaje de hipotiroidismo congénito y el diagnóstico clínico precoz de esta patología. Nos parece importante recalcar que el tamizaje neonatal presenta hasta un 10% de falsos negativos. Actualmente en Chile no está reportada la incidencia de falsos negativos. Es por esta razón que la sospecha clínica de hipotiroidismo congénito debe mantenerse en niños que presenten síntomas y/o signos de la enfermedad.

Referencias

- 1.- *Dussault JH, Laberge C*: [Thyroxine (T4) determination by radioimmunological method in dried blood eluate: new diagnostic method of neonatal hypothyroidism?]. *Union Med Can* 1973; 102 (10): 2062-4.
- 2.- *Cornejo V, Raimann E, Cabello JF, et al*: Past, present and future of newborn screening in Chile. *J Inherit Metab Dis* 2010 Aug 4.
- 3.- *Borrajo GJ*: Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 466-81.
- 4.- *Filippi L, Pezzati M, Cecchi A, Poggi C*: Dopamine infusion: a possible cause of undiagnosed congenital hypothyroidism in preterm infants. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7 (3): 249-51.
- 5.- *Yunis KA, Nasr MR, Lepejian G, Najjar S, Daher R*: False-negative primary neonatal thyroid screening: the need for clinical vigilance and secondary screening. *J Med Screen* 2003; 10 (1): 2-4.
- 6.- *Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, et al*: Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (9): 4283-90.
- 7.- *Geelhoed EA, Lewis B, Hounscome D, O'Leary P*: Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism. *J Paediatr Child Health* 2005; 41 (11): 575-9.
- 8.- *Carroll AE, Downs SM*: Comprehensive cost-utility analysis of newborn screening strategies. *Pediatrics* 2006; 117 (5 Pt 2): S287-95.
- 9.- *Grosse SD, Van Vliet G*: Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child* 2011; 96 (4): 374-9.
- 10.- *Al Taji E, Biebermann H, Limanova Z, et al*: Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early-onset hypothyroidism: identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early-onset non-autoimmune hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2007; 156 (5): 521-9.
- 11.- *LaFranchi SH*: Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 2959-67.
- 12.- *Rastogi MV, LaFranchi SH*: Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 17.
- 13.- *Jacobsen BB, Brandt NJ*: Congenital hypothyroidism in Denmark. *Arch Dis Child* 1981; 56 (2): 134-6.
- 14.- *Tarim OF, Yordam N*: Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr* 1992; 34 (4): 197-202.
- 15.- *LaFranchi SH*: Hypothyroidism. *Pediatr Clin North Am* 1979; 26 (1): 33-51.
- 16.- *Grasberger H, Refetoff S*: Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysshormonogenesis. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23 (4): 421-8.
- 17.- *Peter F, Muzsnai A*: Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Pediatr Clin North Am* 2011; 58 (5): 1099-115, ix.
- 18.- *Grant DB, Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J*: Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992; 67 (1): 87-90.
- 19.- *Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al*: A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (2): 557-62.
- 20.- *American Academy of P, Rose SR, Section on E, Committee on Genetics ATA, Brown RS, Public Health Committee LWPEs, et al*: Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117 (6): 2290-303.
- 21.- *Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N*: Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (11): 5145-9.
- 22.- *Brown RS, Bellisario RL, Botero D, et al*: Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal

- thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (3): 1147-51.
- 23.- *Glinoeer D*: Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001; 11 (5): 471-81.
- 24.- *Becerra C*: Hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria en el niño. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79: 96-102.
- 25.- *Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH*: Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr* 2005; 147 (6): 775-80.
- 26.- *Ng SM, Anand D, Weindling AM*: High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (1): CD006972.