

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO: EVALUACION DEL PROGRAMA DE SCREENING NEONATAL

Francisco. Javier Cañas Perea
Tutor: María José Martínez Sopena
Hospital Clínico Universitario.
Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

RESUMEN

En los últimos 25 años del siglo XX, los avances tecnológicos permitieron cambiar de forma drástica -en los países industrializados-, el momento diagnóstico, el comienzo del tratamiento substitutivo y el pronóstico intelectual de los hipotiroideos congénitos. En el momento presente, en España, se ha conseguido generalizar y optimizar el programa de screening neonatal, consiguiendo una cobertura prácticamente del 100%. Por otra parte, los posteriores controles que requieren estos pacientes deben ser mantenidos durante la infancia y la adolescencia, en unidades de Endocrinología Pediátrica. Se recogen el presente estudio, una serie de casos controlados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre 1990-2016.

INTRODUCCION Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El **hipotiroidismo congénito** es una de las endocrinopatías que mejor y más rápido ha sabido aprovechar los avances tecnológicos para la etapa pediátrica. En efecto, hace no más de 40 años, estos pacientes se diagnosticaban tardíamente, incluso más allá de los 3 meses de edad. El intervalo de tiempo tan prolongado entre el nacimiento y la instauración del tratamiento substitutivo, suponía un detrimento del cociente intelectual de los enfermos, llegando a presentar un retraso intelectual severo en una gran mayoría de casos.

La rápida difusión que tuvo el método de despistaje del hipotiroidismo congénito en países desarrollados permitió un cambio radical de la situación. Canadá en el 1974 fue el primero en incorporar esta metodología a su sistema sanitario, detectando los niveles de T4 en papel de filtro y un año después Europa (1) comenzó el programa de despistaje, detectando niveles de TSH como método de screening. En 1995 ya eran 45 millones los recién nacidos sometidos a screening, diagnosticándose en torno a 11.000 hipotiroideos a nivel mundial. Estos datos muestran la preocupación y sensibilización de los gobiernos por abordar esta patología lo más precozmente posible, ya que supone una enorme mejoría del pronóstico mental. En España el programa se inició a partir de 1978 de manera progresiva en las diferentes Comunidades Autónomas y en la actualidad se cumple el protocolo en el 99,95% de los recién nacidos, diagnosticándose aproximadamente 1 caso por cada 3000 recién nacidos vivos.

El principal objetivo de este documento se basa en comentar la importancia y necesidad de optimizar el programa de screening, para lo que debemos repasar la fisiología tiroidea materno-fetal a fin de entender desde un punto global, algunos de los resultados encontrados. Por otra parte, resulta necesario comentar la singularidad del programa de despistaje y los cambios introducidos de forma evolutiva en las últimas décadas. En último término, tener identificados los pacientes de nuestra serie, permitirá en un futuro no lejano realizar los estudios genéticos precisos que pondrán el apellido final a su diagnóstico.

Función tiroidea materno-fetal y neonatal

El estudio de la **función tiroidea materno-fetal y neonatal** permitió establecer de forma evolutiva en la segunda mitad del siglo XX una serie de hechos básicos para comprender

las bases de la posible puesta en marcha de un programa de screening neonatal para el hipotiroidismo congénito.

En efecto, durante la gestación y desde el primer trimestre hasta la semana 14 del embarazo, existe una elevación progresiva de los niveles de T4 y T3 maternos, que se mantienen posteriormente. Al propio tiempo aumenta la producción hepática de TBG, secundaria al incremento de los niveles de estrógenos propios del embarazo. El inicio de este proceso no se debe al estímulo de la TSH hipofisaria, sino al aumento de la hCG que se manifiesta como un aumento de actividad TSH-like.

Gracias a estas modificaciones que suceden en la mujer gestante, se establece un mecanismo combinado que favorece tanto al feto como a la madre. Durante el primer trimestre de gestación, el único aporte de hormonas tiroideas del feto será la T4 de procedencia materna y ese estado de "pseudohipertiroidismo", le asegura un adecuado aporte a lo largo de este periodo. Mientras que para la madre supone un aumento de la bioactividad de la TSH, que le permite un aumento de la captación de yodo. La importancia de este hecho reside en que existen unas mayores pérdidas de yodo en orina durante la gestación por aumento del filtrado glomerular, además de que la madre es asimismo la responsable del aporte de yodo al feto, mediante el transporte transplacentario.

Todo esto nos permite concluir que en zonas con bajo aporte de yodo no es infrecuente encontrarnos con mujeres embarazadas que desarrollan bocio y por otro lado que en aquellas mujeres hipotiroideas durante la gestación será necesario un incremento de su dosis sustitutiva de tiroxina hasta en un 20-50% de la habitual.

En la Figura 1 del texto representamos un esquema de la función de la barrera placentaria en la fisiología tiroidea materno-fetal y de los distintos componentes capaces de atravesarla (2,3). Vemos como la TSH y T3 no atraviesan la barrera placentaria, mientras que la TRH y T4, sí. Esta última gracias a una transtiretina sintetizada en el epitelio del saco vitelino y plexo coroideo. De esta forma, la T4 va a ser fundamental para el desarrollo cerebral del embrión en el 1º trimestre, transformándose localmente en T3.

El eje tiroideo fetal se instaura de manera evolutiva, y su umbral de sensibilidad es variable a lo largo del 2º y 3º trimestre. La TRH fetal aparece a partir de la 8ª semana, mientras que la TSH no es posible aislarla hasta la semana 10-12 en forma de gránulos.

La conclusión evidente es que la T4 materna tiene un papel protector del desarrollo cerebral en la primera mitad del embarazo en aquellos fetos que sean hipotiroideos y para los normales. Como el aporte se mantiene durante la segunda mitad de la gestación, la protección se extiende para los hipotiroideos congénitos. En sangre del cordón de recién nacidos agénicos se encuentra una T4 de un 20-50% de las cifras encontradas en recién nacidos normales. La T4 materna se transformará en T3 en el tejido cerebral del feto hipotiroideo permitiendo unos niveles normales, en este tejido, gracias al aumento de la actividad de la iotironina-desyodasa tipo II. Sin embargo, en el resto de tejidos del organismo fetal, puede que las cifras alcanzadas no sean suficientes apareciendo signos derivados de estas carencias como el retraso de la maduración ósea, sin que ello signifique un déficit de T3 cerebral durante la gestación.

No sabemos el momento exacto en el que se establece el mecanismo de retrocontrol del eje fetal, pero sí que este es funcional al nacimiento, ya que en R.N hipotiroideos la TSH está elevada mientras que en hipertiroideos está disminuida.

Como se muestra en la mencionada **figura 1** el yodo orgánico, LAST, TSI, fármacos antitiroideos y los anticuerpos antitiroideos, son capaces de atravesar la placenta y dañar el tiroides fetal, así como los antiepilépticos que aceleran el metabolismo de las hormonas tiroideas al actuar como inductores enzimáticos.

Por tanto, puede deducirse como se establece el acoplamiento entre la tiroxina materna y la fetal para permitir el correcto desarrollo del SNC del feto, siendo la tiroxina materna la encargada en la primera parte de la gestación, hasta que de manera progresiva el feto es capaz de asumir su propia función tiroidea.

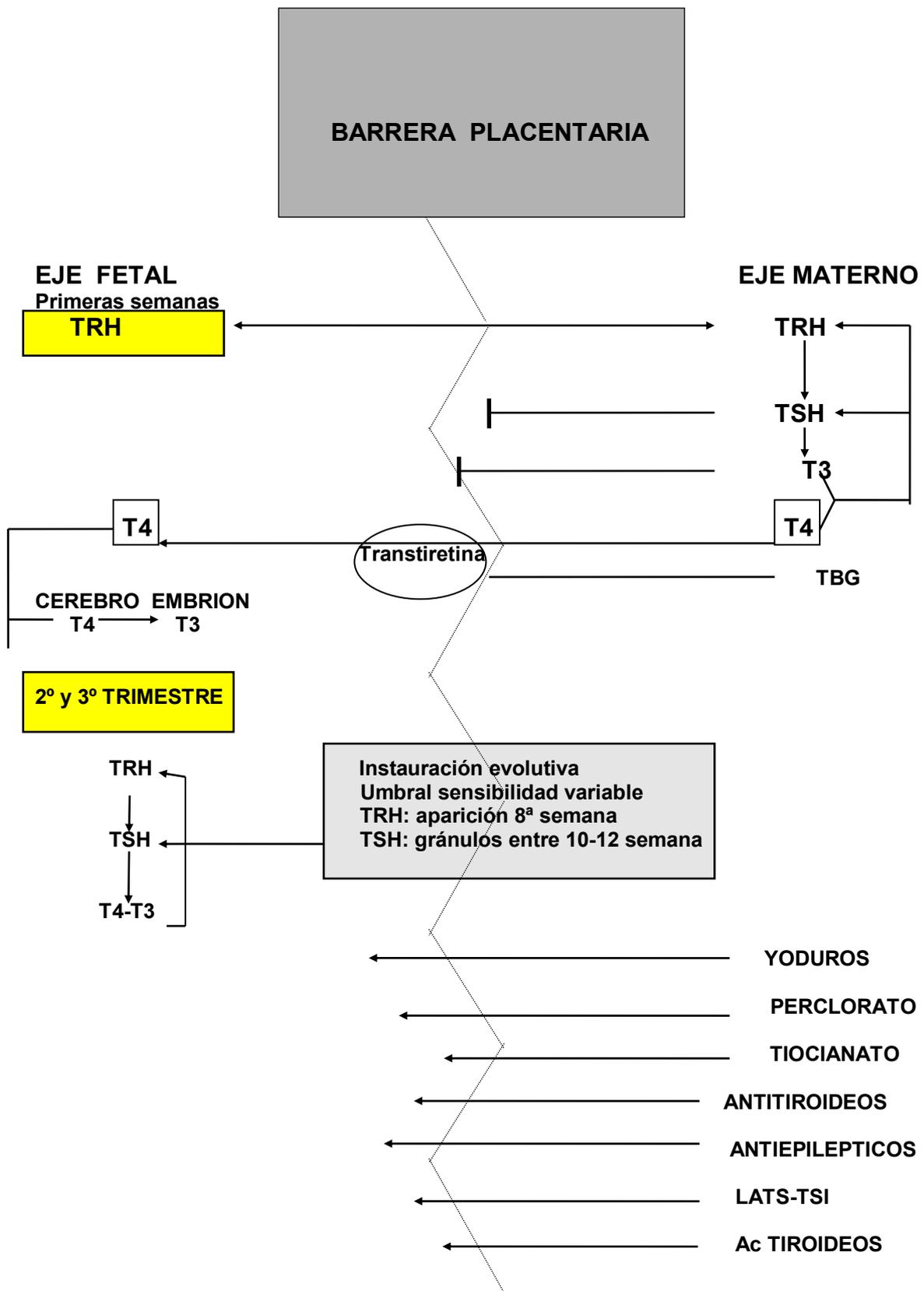


Figura 1. Barrera placentaria y fisiología tiroidea materna y fetal

En la **figura 2** se representan las diferentes situaciones clínicas tipo que pueden suceder. En el caso de una hipotiroxinemia materna junto con un feto hipotiroideo, éste quedaría sin el aporte necesario durante toda la gestación, hecho que condicionaría un retraso irreversible.

Otra situación clínica posible sería una carencia de yodo endémica que afectara a la función del tiroides materno (no aportando la T4 necesaria al embrión y al feto); además, el aporte de yodo materno estaría menoscabado con lo que la propia función tiroidea del feto sería deficitaria: en tales circunstancias, se daría lugar el cretinismo endémico, situación poco habitual en la actualidad, en los países del primer mundo.

Y por último un hipotiroideo congénito que tenga un buen aporte de tiroxina materna durante toda la gestación, se convierte al nacimiento en un R.N. que puede presentar algún síntoma de hipotiroidismo, pero que ha preservado el desarrollo del sistema nervioso hasta el nacimiento. De ahí la importancia de detectarlo como hipotiroideo congénito lo más precozmente posible, para minimizar los días que quede sin T4, tras el nacimiento.

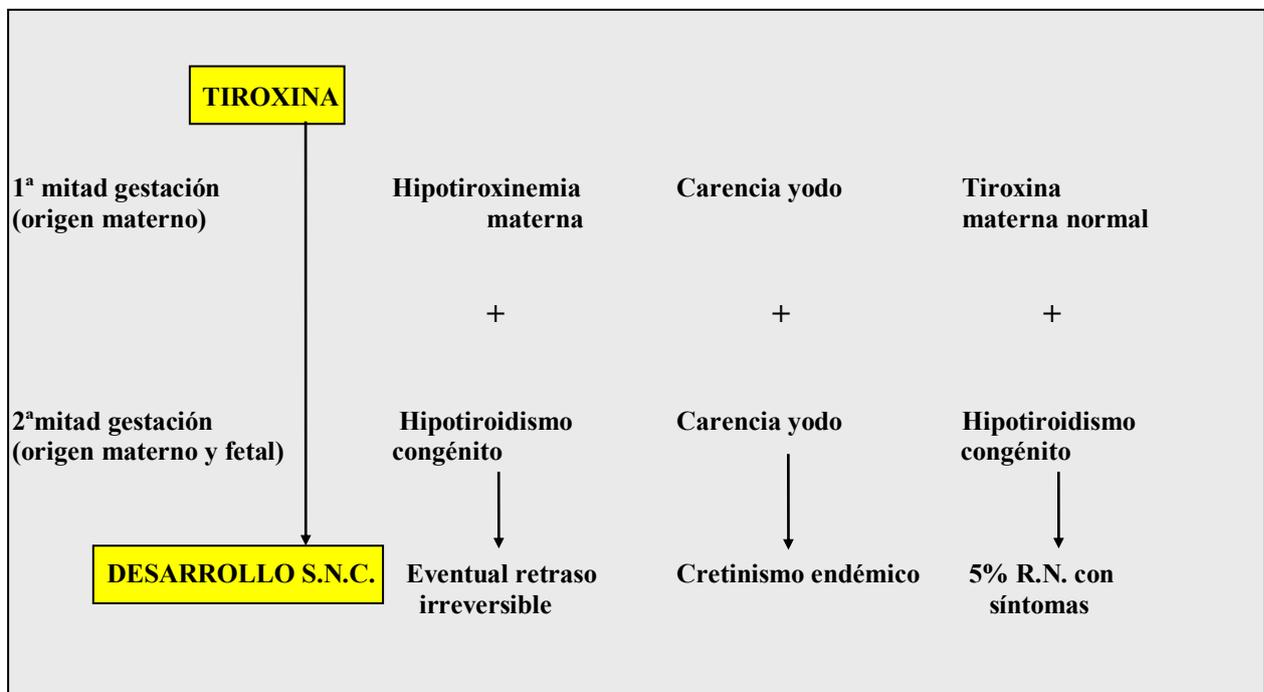


Figura 2: Influencia de la Tiroxina materna y fetal sobre el desarrollo del sistema nervioso central

La evolución de la especie humana ha permitido que la propia fisiopatología materno-fetal fuese solventando una hipotética ausencia de tiroxina del feto mediante la materna, optimizándola además en el tejido cerebral. La contrapartida es que el recién nacido hipotiroideo nace con una apariencia similar al R.N normal y por tanto hasta la puesta en ruta de los sistemas de despistaje, se produjera el retraso en su diagnóstico y tratamiento,

En otro orden de cosas, hoy sabemos también que en el momento del nacimiento hay un incremento brusco en el recién nacido de la TRH, posiblemente relacionado con el estrés ocasionado por el frío ambiental, que ocasiona de forma secundaria el aumento de TSH, que no se normalizará hasta pasadas 24 horas. Por ello no se realiza la prueba de screening hasta 48 horas después del nacimiento. Y es la causa también de que pueda aumentar la captación

de yodo y que el recién nacido tenga un incremento de sensibilidad frente al yodo radioactivo y el yodo contaminante. De ahí, el uso contraindicado de antisépticos yodados en todo este periodo de la vida (Figura 3).

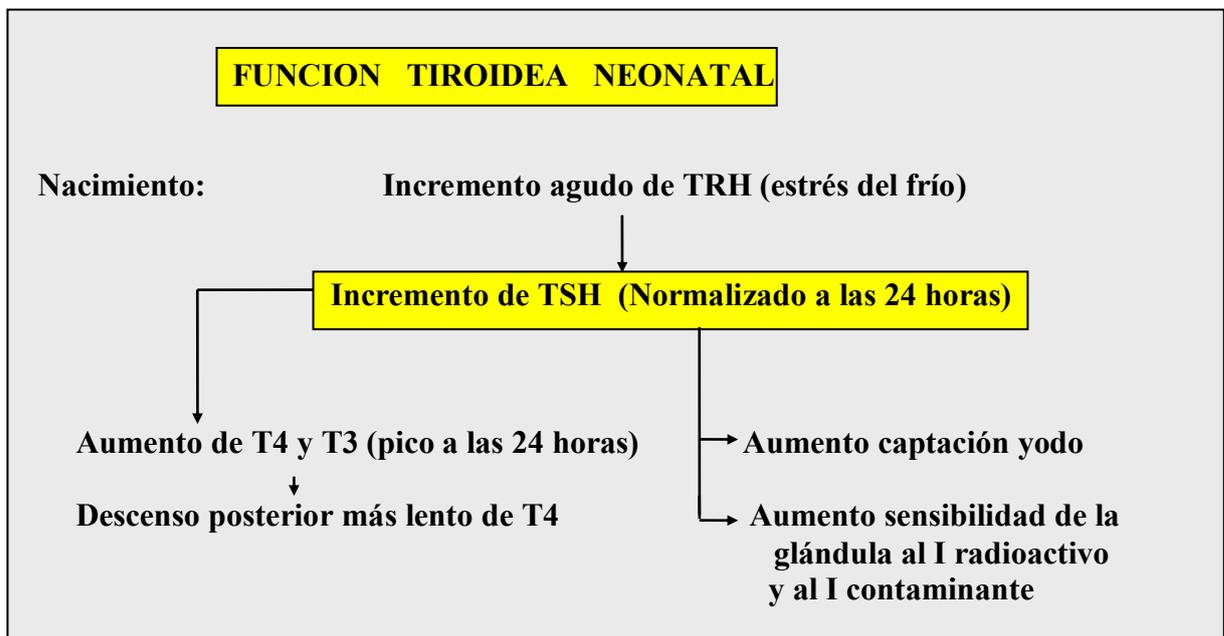


Figura 3. Función tiroidea neonatal

Todas estas situaciones que acontecen en torno a la función tiroidea fetal y neonatal determinan en ocasiones, la aparición de alteraciones transitorias que pueden conducir a error. En niños **prematuros** podemos encontrar con una hipotiroxinemia transitoria, que se explica porque la T4 en plasma del feto se relaciona con la edad gestacional. No obstante, incluso en los casos más extremos las cifras son mayores que en los atireosis o agenesias. Existen protocolos para el tratamiento sustitutivo de forma transitoria en estos prematuros (4,5).

Existe una situación conocida como **Hipotiroidismo Primario Transitorio** que aparece en las dos primeras semanas de vida extrauterina. En estos casos aparece una T4 total y libre bajas con TSH alta lo que dificulta en muchos casos diferenciar con el hipotiroidismo primario. En estos casos debemos instaurar también tratamiento sustitutivo, porque el cuadro se prolonga hasta 2-3 meses. Hasta el momento se ha demostrado la presencia de deficiencias enzimáticas relacionadas con alteraciones genéticas, en algunos pacientes afectados de hipotiroidismo transitorio, que provocan una deficiencia parcial en la síntesis de hormonas tiroideas, solventada posteriormente. Es probable que algunos casos de Hipotiroidismo Primario Transitorio, evolucionen después hacia un hipotiroidismo dishormonogenético, leve en intensidad, pero precisado de tratamiento.

Puede aparecer también una **Hipersecreción Transitoria de TSH**, con hormonas tiroideas normales y TSH discretamente elevada. Se debe probablemente a un retraso en la sensibilidad de la hipófisis a la retroacción negativa de la T4; no obstante, en muchas ocasiones será necesario un diagnóstico diferencial con algunas disgenesias tiroideas o trastornos de la hormonosíntesis.

En el **Síndrome de la T3 baja** del prematuro existe una conversión deficiente de T4 en T3 que cuando además presenta patologías asociadas se intensifica como expresión de un estado de malnutrición. En este caso, los niveles de T4 y TSH son normales.

Tras el nacimiento, un niño afecto de hipotiroidismo congénito no diagnosticado va a ir presentando de forma evolutiva los signos y síntomas que se resumen en la Figura 4 (6). Los incluidos dentro del recuadro configuran el Índice de Letarte, participando del mismo con puntuaciones diversas. Así, problemas con la alimentación, estreñimiento, inactividad, hipotonía, hernia umbilical, macroglosia y cutis marmorata se puntúan con un uno. Mientras, la existencia de fontanela posterior superior a 5 mm² y la piel seca, lo hacen con 1,5 puntos y la facies típica es valorada con 3 puntos. No obstante, alguno de estos hallazgos están presentes en RN normales y es por ello que se indica solamente que un Índice de Letarte superior a 4 es sugestivo de hipotiroidismo, mientras que se acepta que el 90% de los recién nacidos normales tienen una puntuación inferior a 2. Otros síntomas no incluidos como el cornaje nasal, la ictericia prolongada, somnolencia o llanto ronco están habitualmente presentes en un hipotiroidismo congénito evolucionado. A pesar de todas estas apreciaciones, es obvio que los actuales pediatras difícilmente van a poder comprobar tal sintomatología si el programa de despistaje funciona adecuadamente.

HIPOTIROIDISMO CONGENITO	
Signos y síntomas	
Problemas alimentación	1
Estreñimiento	1
Inactividad	1
Hipotonía	1
Hernia umbilical	1
Macroglosia	1
Cutis marmorata	1
Piel seca	1,5
Fontanela posterior > 5 mm ²	1,5
Facies típica	3
Índice de Letarte	13

Otros: Cornaje nasal Ictericia prolongada Somnolencia Llanto ronco	Sugestivo hipotiroidismo: > 4 Niños normales: 90% < 2
---	--

Figura 4. Hipotiroidismo congénito: signos y síntomas

Programa de detección y tratamiento del hipotiroidismo congénito

Al principio de la instauración de los sistemas de despistajes en España se estableció el punto de corte de la TSH en papel de filtro en 20 µU/ml. Sin embargo este límite presentaba un problema relacionado con falsos negativos (hipotiroideos no despistados, generalmente ectopias o dishormonogénesis). Ante el problema ético de no diagnosticar una patología que se beneficia en grado sumo del diagnóstico temprano, terminó reduciéndose el corte a 10 µU/ml durante algunos años, optando por mantenerlo en 8 µU/ml en la actualidad.

En la figura 5 podemos ver el algoritmo de actuación a seguir en los Centros de despistaje y Unidades de Endocrinología Pediátrica. Los niños con una TSH inferior a 8 µU/ml se consideran normales. En el otro extremo aquellos con TSH superior a 40 µU/ml son

considerados afectos de Hipotiroidismo congénito Primario y deben ser enviados a endocrinología pediátrica para diagnóstico concreto y tratamiento urgente. Aquellos que quedan con TSH entre 8-40 $\mu\text{U}/\text{ml}$ requieren una segunda comprobación en la que pueden aparecer tres posibilidades. Si los niveles bajan por debajo de 8 $\mu\text{U}/\text{ml}$ se consideran niños normales, en cambio si permanecen iguales o han aumentado por encima de 40 $\mu\text{U}/\text{ml}$ deben enviarse con urgencia al clínico para tratamiento. Es posible que si todo R.N. con cifras superiores a 8 $\mu\text{U}/\text{ml}$ se enviase directamente al especialista podría conseguirse una mayor optimización del sistema de despistaje. En efecto, el facultativo, por medio de análisis completos y con la clínica del paciente podría concretar la situación con mayor exactitud y celeridad.

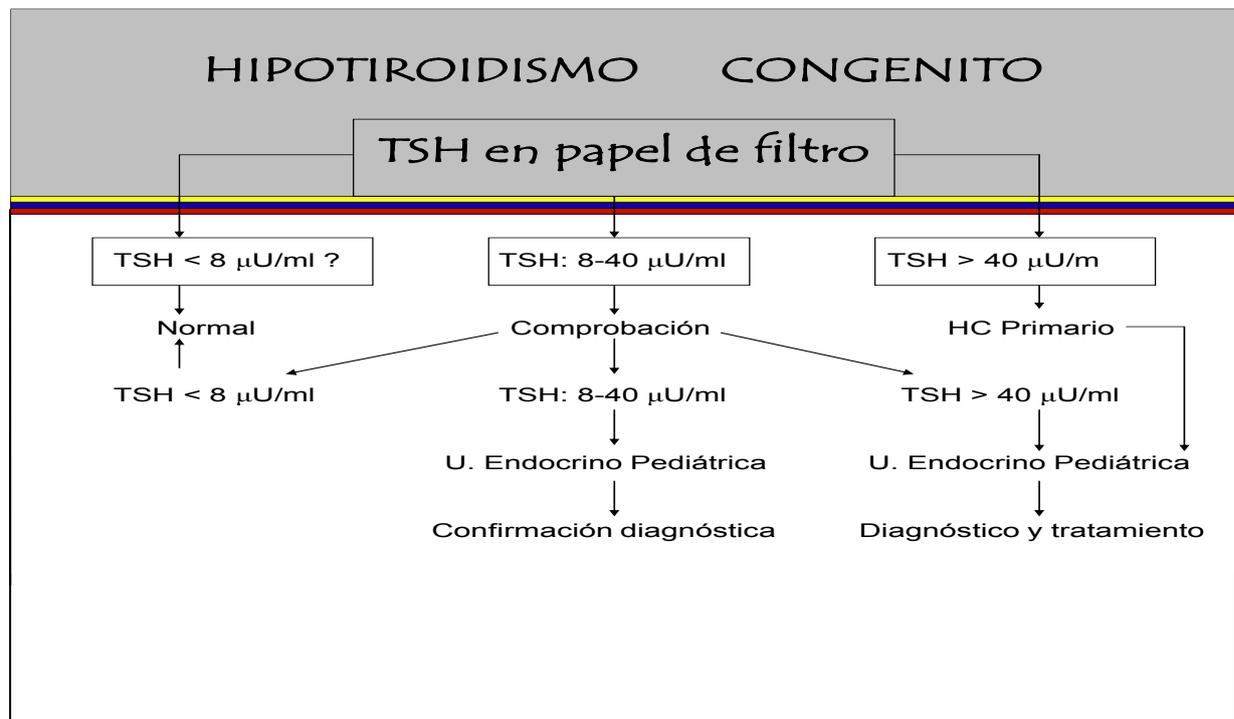


Figura 5. Screening en el hipotiroidismo congénito: posibilidades y contingencias

Ante un niño sospechoso de Hipotiroidismo congénito Primario, se deben llevar una serie de actuaciones representadas en la **Figura 6**. A partir de un TSH elevada y T4 y T3 baja junto con TBG normal es obligado hacer una gammagrafía que nos permitirá determinar la etiología exacta pudiendo ser agenesia, ectopia, o "tiroides in situ". En este último caso, lo más probable es que se trate de una dishormonogénesis aunque con menos frecuencia podría ser una alteración derivada de patología tiroidea autoinmune materna. También los hipotiroidismos transitorios presentan tiroides "in situ" y es el seguimiento clínico, lo que permite catalogarlos como tales.

Los niños con Hipotiroidismo congénito secundario o terciario no son detectados por las pruebas de screening realizadas con determinación de TSH. En estos no corre tanta prisa el diagnóstico pues no ven comprometido su desarrollo intelectual; el diagnóstico va a realizarse principalmente por la sospecha clínica del pediatra. Es probable que más adelante se incluya la T4 como parte del despistaje una vez que se haya estudiado el coste/beneficio y de esta forma, diagnosticar también a estos pacientes de manera precoz (7,8).

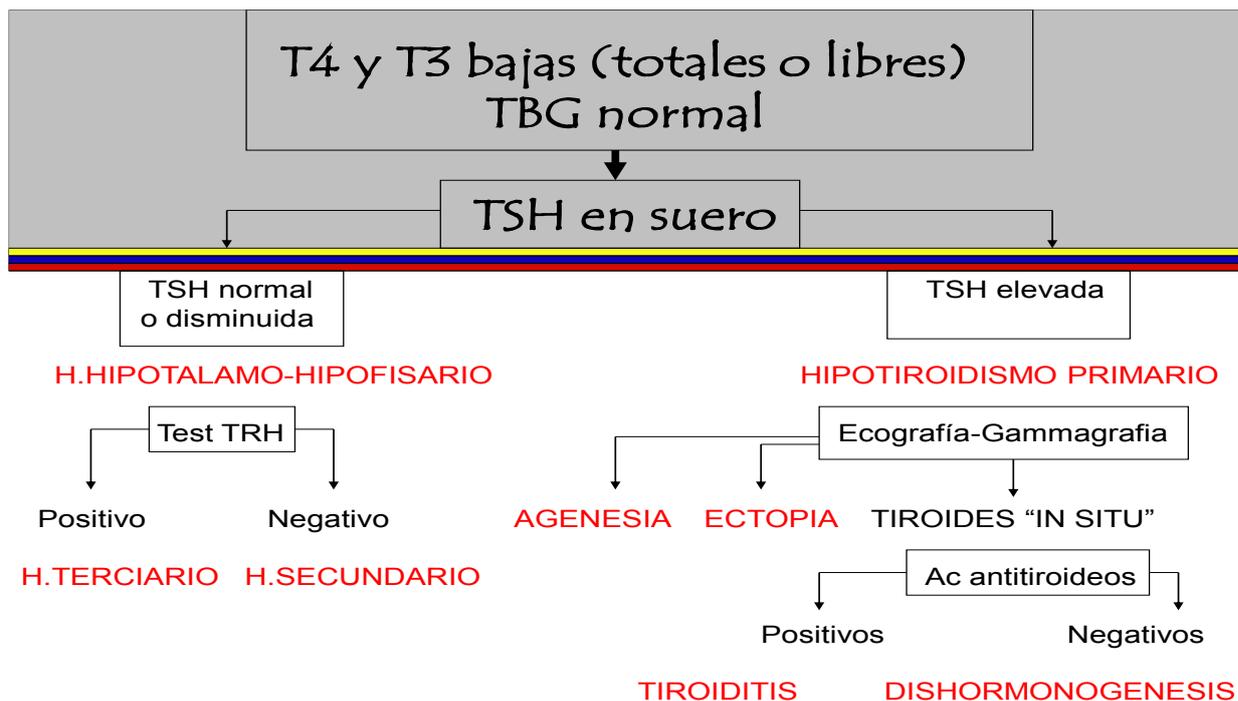


Figura 6. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo congénito

Todo R.N. es susceptible de ser hipotiroideo congénito, por tanto, será responsabilidad de las instituciones sanitarias, hospitales y del pediatra el despistaje de todos ellos. Para ello es necesario que la cobertura del screening sea del 100% y que sea lo suficientemente eficiente para acortar los tiempos entre el nacimiento, el diagnóstico y tratamiento (9,10). Vamos a revisar los siguientes apartados de cómo se realiza el proceso (11).

La muestra se obtiene el tercer día de vida preferiblemente antes del alta y nunca antes de las 48 horas por los falsos positivos. Si esto no fuera posible por un alta temprana de la madre en maternidad debe efectuarse la toma antes del 5º día para evitar retrasos en la instauración del tratamiento. Habrá que insistir a los familiares de la importancia en el cumplimiento de estos plazos. En nuestra Comunidad y desde que se realiza de forma combinada el despistaje de la deficiencia de la 21-hidroxilasa, los R.N. son dados de alta después de las 48 horas, con todas las tomas necesarias efectuadas. En caso de RN prematuros, gemelares, enfermos críticos o sometidos a cirugía es precisa una segunda muestra a los 14 días por el riesgo relacionado con la inmadurez del eje tiroideo, el eventual uso de antisépticos yodados o la transferencia gemelar. También en madres con alteraciones tiroideas previas, trastornos autoinmunes del tiroides o hermano afecto, se realiza además de la toma en papel de filtro, una extracción sanguínea paralela. Los resultados son especialmente urgentes en estos casos

Para que la muestra tenga la suficiente calidad debe cumplir ciertos criterios. Los círculos de papel de filtro deben estar suficientemente impregnados de sangre, ocupando toda la superficie por un solo lado. El secado debe ser a Tº ambiente sin manipulaciones ni contaminación.

El envío de la muestra debe ser diario y urgente. Con un procesamiento también diario por parte de los centros diagnósticos. La comunicación de los resultados iniciales depende del Centro de Metabolopatías que tiene que conectar al paciente con un centro hospitalario

pediátrico donde el especialista de endocrinología pediátrica debe confirmar el diagnóstico inicial. Se deben cumplir los siguientes apartados:

- Anamnesis:
 - Familiar: enfermedades tiroideas, autoinmunes, consanguinidad, partos previos.
 - Embarazo: enfermedades intercurrentes, fármacos yodados y en general, exposición al yodo.
 - Parto: edad gestacional, modo de parto, posición, APGAR, complicaciones y reanimación, exposición yodada.
 - Perinatal: tipo de alimentación, bilirrubina, fototerapia, ictericia prolongada, exanguinotransfusión, exposición al yodo.
- Exploración física: Incide de Letarte y otros signos y síntomas.
- Exploraciones complementarias :
 - Analítica en la madre: Ac antitiroideos, Ac bloqueantes y yodo urinario
 - Analítica en el niño: T4, T4 libre, TSH, TGB, Ac antitiroideos, Ac bloqueantes y yodo urinario
 - Anatomía: Gammagrafía tiroidea con Tecnecio99. En caso de no poder hacerlas en la cita inicial, realizarlas en la reevaluación de los 3 años.
 - Maduración ósea: Rx de rodilla calculando la superficie de la epífisis distal del fémur en mm²
- Información a los padres:
 - Conocimientos sobre la etiología.
 - Impacto del diagnóstico precoz en el pronóstico mental.
 - Forma de administrar la tiroxina.
 - Importancia del seguimiento.
 - Consejo genético en caso de tiroides “in situ” ante la sospecha de dishormonogénesis.

El tratamiento se inicia desde el momento de la primera consulta una vez tomada la muestra sanguínea y una vez realizada la gammagrafía para la confirmación y por supuesto, antes de que se tengan los resultados. La dosis que corresponda a cada paciente se administra unos 30 minutos antes de una toma, en hora similar todos los días. La dosis inicial se encuentra comprendida entre 10-15 µg/kg/día y la de mantenimiento va en descenso según edad, peso y debe individualizarse a cada caso.

En cuanto al control evolutivo debe realizarse por la unidad de endocrinología, pediátrica de referencia y su centro de salud. La base de la misma es la somatometría evolutiva y búsqueda de sinus hiper o hipodosificación.

En control bioquímico se monitorizan la T4 y T4 libre junto a la TSH a las 2 y 4 semanas después del inicio de tratamiento, con control mensual en el primer semestre de vida y posteriormente bimensual en el segundo. Después hasta la reevaluación diagnóstica a los 3 años se realiza un control trimestral y finalmente cada 4-6 meses. La maduración ósea se controla mediante Rx de mano izquierda una vez al año.

El desarrollo psicomotor debería controlarse por primera vez al año de vida y después de manera imprescindible a los 2, 4, 6, 8 años y al final de la escolarización obligatoria. Esta recomendado realizar los test de Brunet-Lezaine hasta los 2 años, McCarthy entre los 3 y 6 años y Wisc a partir de los 7. Para interpretar mejor los resultados debería conocerse el cociente intelectual a los padres y estudiar las influencias socioeconómicas y factores emocionales que puedan repercutir en el desarrollo intelectual del niño.

La reevaluación diagnóstica se hace en todos aquellos en los que no se ha podido determinar el carácter transitorio o permanente del hipotiroidismo siendo la ectopia la única que no la precisa, ya que será permanente. Los anticuerpos maternos pueden provocar resultados negativos de la gammagrafía durante el periodo neonatal simulando una falsa agenesia. Antes de esta reevaluación se suspende el tratamiento con tiroxina durante 4 semanas antes y se

efectúa un estudio completo con T4, TSH, ecografía y gammagrafía tiroidea. Se vuelve a iniciar tratamiento el día de la exploración sin esperar resultados.

Tras todo esto concluimos que si se cumplen de forma estricta todos los pasos del screening neonatal debemos diagnosticar cada vez antes los hipotiroidismos congénitos y sus etiologías, iniciando el tratamiento precoz que nos permite conseguir el objetivo de asegurar un correcto desarrollo intelectual y un crecimiento normal (12,13).

Las pruebas de cociente intelectual realizadas en los hipotiroideos congénitos, a pesar de que tienen puntuaciones más bajas, no presentan diferencias que sean estadísticamente significativas con la población general. Para analizar a cada paciente hay que tener en cuenta de forma individual los días hasta el diagnóstico y la severidad de la enfermedad, siendo este último dato, el que más parece influir en el pronóstico intelectual.

Por tanto como conclusión, es de vital importancia detectar aquellos casos más graves a fin de corregir los bajos niveles de T4 de forma urgente, con dosis sustitutivas elevadas. Sin embargo existen situaciones que se complican y pueden pasar desapercibidas en el primer screening. Especialmente en casos familiares: es conocida la herencia autosómica recesiva para la gran mayoría de las dishormonogénesis –relacionadas con alteraciones génicas concretas-, pero también se está revelando asociación asimismo de alteraciones genéticas recientemente descritas, con las disgenesias tiroideas (14,15).

El diagnóstico etiológico futuro del hipotiroidismo congénito: genes implicados

En las series amplias de hipotiroideos congénitos las dishormonogénesis representan entre el 10-20% de los pacientes, mientras que las disgenesias tiroideas –agenesias, hipoplasias o ectopias., constituyen entre el 90-80%. Gracias a los avances tecnológicos de los últimos años se ha podido demostrar la implicación de factores genéticos, tanto en las dishormonogénesis, como en las disgenesias tiroideas (16, 17, 18). Algunos de los genes implicados son:

1. En las Dishormogénesis:

- Defectos de respuesta o insensibilidad a la TSH:
 - **Gen TSHR** (Cr 14): defecto del receptor de TSH relacionado con resistencia a TSH e hipoplasia tiroidea.
 - **Gen GNAS1** (Cr 20): defectos en la proteína G α
- Defectos de captación y transporte de yodo:
 - **Gen SLC5A5** (19): codifica el simportador Na-I (NIS)
- Defectos de la organificación del yodo:
 - **Genes DUOXA2 y DUOX2** (Cr 15): Defectos en el sistema generador de peróxido de hidrógeno
 - **Gen TPO** (Cr 2): Defectos de tiroperoxidasa, responsable del 50% de las dishormonogénesis
- Síndrome de Prended: **Gen PDS** (Cr 7): Codifica pendrina, encargada del transporte de sulfatos a través de la célula tiroidea
- **Gen DEHAL1**: Defectos de desyodación
- **Gen TG** (Cr 8): Déficit de síntesis de tiroglobulina

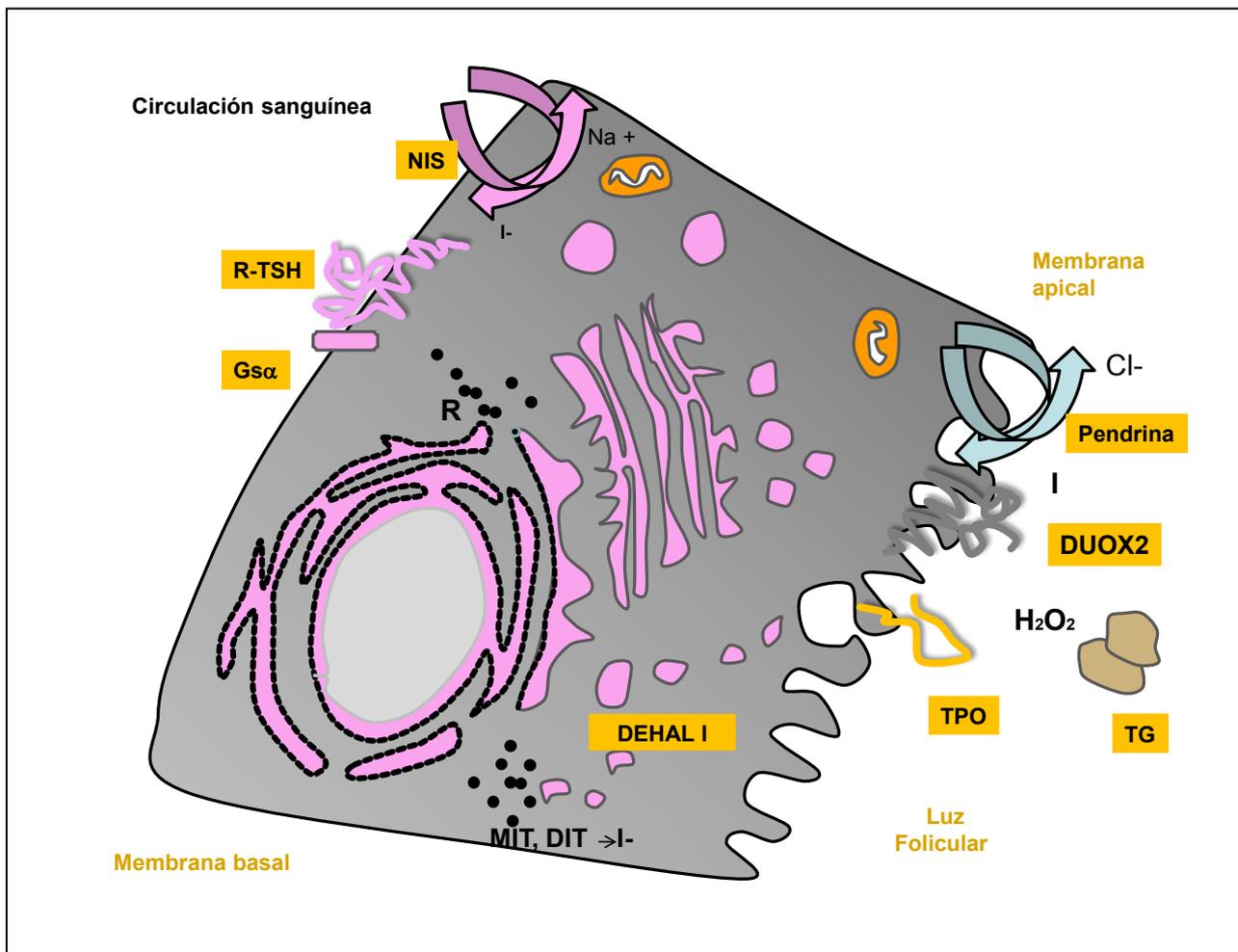


Figura 7. Síntesis de las hormonas tiroideas. Implicación de genes en la dishormonogénesis

2. En las Disgenesias tiroideas:

- **NKX2.1 (Cr 14):**

Familia génica NK-2, factor de transcripción de genes involucrados en la supervivencia y diferenciación de las futuras células tiroideas en migración. También se expresa en pulmón (adulto y feto) y cerebro (desarrollo embrionario).

Fenotipo posible en humanos: coreoatetosis, distrés respiratorio neonatal e hipofunción tiroidea.

Mutaciones monoalélicas aparecen en pacientes con hipotiroidismo familiar por ectopia o hipoplasia de la glándula tiroides.

- **PAX 8 (Cr 2):**

Transcripción de genes involucrados en la supervivencia y diferenciación de las futuras células tiroideas en migración. Se une a los promotores de Tg, TPO y NIS, compartiendo las secuencias de unión con NKX2.1. Se relaciona con la organogénesis renal y se expresa en SNC en el embrión. En humanos hipoplasia y ectopia del tiroides.

- **FOXE 1 (Cr 9):**

Transcripción de genes involucrados en migración del tiroides y en otros procesos embriológicos de la línea media. En el tiroides se une exclusivamente a los promotores de Tg y TPO. También interviene en la formación hipófisis anterior del paladar.

En humanos aparece paladar hendido, agenesia tiroidea, atresia de coanas.

- **NKX2.5 (Cr 5):**

Transcripción de genes involucrados en la supervivencia y diferenciación y migración de las futuras células tiroideas. El fenotipo se puede presentar como agenesia y ectopia del tiroides, a veces asociada a defectos cardíacos (foramen oval, insuficiencia mitral).

MATERIAL Y METODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de los casos de hipotiroidismo congénito controlados en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, entre 1990 y 2016.

Utilizando la base de informes clínicos propia, de la Consulta de Endocrinología se ha detectado en la misma, la combinación de las palabras “Hipotiroidismo congénito” en 90 pacientes atendidos en el mencionado periodo.

Centrando el objetivo inicial de este TFG en la evaluación del programa de screening neonatal en nuestro medio, hemos suprimido de la muestra todos aquellos pacientes afectados de hipotiroidismo congénito que han llegado a la consulta con edades variables, desde otras consultas y Centros de despistaje, para los que no disponíamos de datos fiables del periodo neonatal. La muestra finalmente ha quedado constituida por 77 pacientes, 64 afectados de hipotiroidismo congénito permanente y 13 de hipotiroidismo congénito, que en la evolución se ha revelado reveló sólo por el momento, como transitorio.

Hemos dispuesto de los datos anamnésticos, somatométricos y bioquímicos de las historias clínicas correspondientes, aprovechando para la toma de datos, el paso por las consultas de revisión en la gran mayoría de los casos, durante el curso 2015-2016. La recogida de variables ha sido más amplia de la que se utiliza en el presente trabajo, que tendrá continuidad en años sucesivos (Base de datos con el programa Excell). Con proyección futura, tras esta identificación de los pacientes concernidos, para la práctica de estudios genéticos cuando proceda.

Las variables que manejamos son el sexo, la edad del diagnóstico -que coincide con el momento que se inicia el tratamiento-, la edad gestacional, el peso y talla al nacimiento, determinación de TSH y T4 libre en la muestra inicial sanguínea obtenida en la primera consulta, los antecedentes familiares de hipotiroidismo y la captación con Tecnecio 99, que nos permite orientar el diagnóstico. Diferenciamos así entre Agenesia, Ectopia o Hipoplasia (con tiroides en localización cervical) y Tiroides “in situ”, que habitualmente va a corresponderse con una Dishormonogénesis. Trece de nuestros pacientes, como ya indicábamos evolucionaron en edad variable hacia la normalidad, estando por el momento catalogados de Hipotiroidismo Congénito Transitorio. Hemos de indicar que algunos pacientes que formaron parte de este último apartado en la reevaluación diagnóstica de los 3 años, han terminado por ser considerados dishormonogenéticos de baja intensidad en la evolución, recibiendo tratamiento de nuevo en la actualidad.

En las variables numéricas se han obtenido los valores promedios y desviaciones estándar, así como la mediana. En todos los casos y dada la variabilidad clínica y analítica entre los pacientes hipotiroideos, los resultados se distribuyen entre: pacientes agenésicos, ectópicos/hipoplásicos, y afectados de dishormonogénesis o de hipotiroidismo transitorio.

Al objeto de evaluar la optimización del programa de screening y los días de vida al diagnóstico y tratamiento, se ha efectuado asimismo un corte temporal para considerar dos poblaciones: pacientes diagnosticados entre 1990 y 2003 y pacientes diagnosticados entre 2004 y 2016.

RESULTADOS y COMENTARIOS

Los resultados de los casos detectados de hipotiroidismo congénito en el HCU de Valladolid entre 1990-2016 quedan reflejados en la **Tabla 1**.

Las disgenesias (agenesias, ectopias e hipoplasias) representan un 67,18% de la totalidad de la muestra de pacientes afectos de hipotiroidismo permanente, mientras que las dishormonogénesis son el 32,82% restante. No es habitual, en series amplias como esta, encontrar un porcentaje de dishormonogénesis superior al 20%. Los resultados no se acomodan a lo frecuente, probablemente porque se incluyen varias familias con altos lazos de consanguinidad –etnia gitana o emigrantes marroquíes- y defectos enzimáticos severos, que elevan el porcentaje. Los hipotiroidismos congénitos transitorios se reflejan de forma paralela en la misma Tabla 1.

Analizamos todas las variables estudiadas en nuestro descriptivo, clasificando a su vez a los pacientes disgenéticos en dos apartados: agenésicos –sin tiroides- y tiroides ectópicas/hipoplásicas, que presentan por lo tanto un resto tiroideo funcional, en localización ectópica o en localización cervical. Estos últimos evidentemente presentan algún tipo de ventaja respecto a los primeros, puesto que durante los días que se tarda en realizar el diagnóstico y el tratamiento secundario urgente al mismo, no permanecen en ausencia completa de producción de hormonas tiroideas.

Los individuos agenésicos son **20** (10 varones; 10 mujeres), el 31,25% del total y se registra el dato de 8 familiares de primer o segundo grado afectos de hipotiroidismo para 7 de los pacientes, siendo uno de ellos, la madre hipotiroidea de uno de los casos.

Las ectopias o hipoplasias tiroideas son **23** (6 varones; 17 mujeres), el 35,93% y se obtienen antecedentes familiares de 13 casos de hipotiroidismo para 9 pacientes, siendo dos de ellos, madres hipotiroideas.

En el caso de las dishormonogénesis son **21** pacientes, el 32,81% aludido, y como no podía ser de otra forma hay 26 casos de hipotiroidismo para **13** pacientes, de los que 8 son sus propias madres.

Es conocido de antiguo la asociación de patología familiar tiroidea con hipotiroidismo congénito, no solo para las dishormonogénesis –herencia autosómica recesiva habitual-, sino también para las disgenesias, invocándose por ejemplo en el momento presente alteraciones genéticas en factores de transcripción del tiroide. En el futuro muchos de estos pacientes podrán disponer del diagnóstico concreto para la alteración disgenética que muestran.

El dato relevante del cualquier programa de despistaje neonatal es la **edad** a la que se efectúa el diagnóstico y se encauza el tratamiento. En el hipotiroideo congénito es especialmente relevante por la influencia que una demora puede tener sobre el desarrollo del sistema nervioso del recién nacido.

En nuestra muestra los pacientes agenésicos se han diagnosticado en valores promedios a los 14,15 días \pm 4,87 DE, con una mediana de 14. Los ectópicos/hipoplásicos a los 15,62 \pm 4,78 DE, con mediana de 15. Y los pacientes dishormonogénicos, presentan en la Tabla 1 dos valores diferenciados. En efecto si consideramos a todos los pacientes, la media son 111,53 días \pm 67,92 DE ; sin embargo hay 3 pacientes que fueron diagnosticados a los 11 meses y a los 2 años en 2 casos, que escaparon como falsos negativos en el despistaje y que pertenecen a nuestro medio. Fueron remitidos a nuestra consulta a tales edades por pediatras de centro de salud u otros especialistas, que habían encontrado en su seguimiento anemias ferropénicas. Por esa razón y extrayendo estos 3 casos, se obtiene una cifra de días de diagnóstico y tratamiento para el resto de 20,65 \pm 12,22 DE, con mediana de 17.

Hospital Clínico Universitario de VALLADOLID: 1990-2016

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

H. TRANSITORIO

	64			13
	Agenesia	Ectopia Hipoplasia	Dishormogénesis	
Número (%)	20 (31,25%)	23 (35,93%)	21 (32,81%)	13
Edad: Días (n)	14,15 ± 4,87 (20)	15,62 ± 4,78 (21)	111,53 ± 67,92* (21)	23,77 ± 15,48 (13)
Mediana	14	15	30	23
Edad: Días (n)	-	-	20,65 ± 12,22 (18)	-
Mediana	-	-	17	-
Edad Gestacional (s) (n)	39,8 ± 1,58 (20)	40,2 ± 1,35 (23)	38,6 ± 3,31 (21)	38,6 ± 2,51 (13)
Mediana	40	40	40	39
Peso nacimiento (gr) (n)	3298 ± 437 (20)	3278 ± 435 (23)	3044 ± 873 (20)	2747 ± 700,98 (13)
Mediana	3210	3345	3177	2840
Talla (cm) (n)	49,9 ± 1,98 (20)	50,17 ± 1,33 (23)	48,25 ± 5,41 (20)	46,5 ± 6,78 (13)
Mediana	50	50	50	48,75
TSH (μUI/ml) (n) VN: < 8 μUI/ml	125,09 ± 81,48 (20)	64,12 ± 42,6 (23)	67,92 ± 94,4 (20)	29,98 ± 38,06 (13)
Mediana	111,5	59,82	26,98	16,38
T4 L (ng/dl) (n) VN: 0,9-2,2 ng/dl	0,48 ± 0,39 (18)	0,74 ± 0,46 (20)	0,79 ± 0,41 (17)	0,96 ± 0,48 (13)
Mediana	0,34	0,68	0,74	0,90
Sexo	10 ♂ / 10 ♀	6 ♂ / 17 ♀	13 ♂ / 8 ♀	3 ♂ / 10 ♀
A.Familiares hipotiroidismo	8/7 pacientes 1 madre	13/9 pacientes 2 madres	26/13 pacientes 8 madres	6/5 pacientes 2 madres

Tabla 1. Datos de edad gestacional, peso y talla al nacimiento, TSH, T4 libre y días de vida al comienzo del tratamiento en 77 casos de despistaje positivo de hipotiroidismo congénito. Distribución por sexo y antecedentes familiares de hipotiroidismo

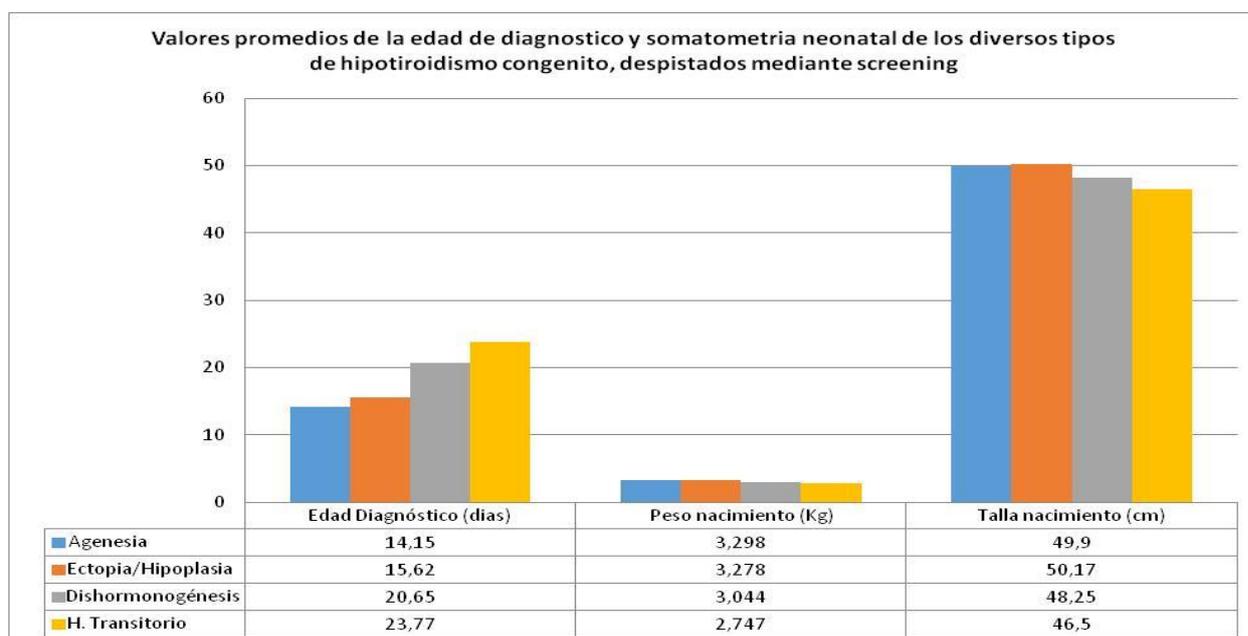
La intensidad del trastorno dishormonogenético es variable, y algunos pacientes que presentaban en la prueba de screening inicial valores bastante cercanos a la normalidad, fueron controlados una segunda vez por el centro de despistaje, llegando a nuestras manos tras la segunda determinación y por lo tanto más tarde que los disgenéticos en general. Hechos parecidos se registran en los hipotiroidismos transitorios. Todos ellos han sido sometidos al menos a dos determinaciones de TSH en papel de filtro y llegan más tarde, a los $23,77 \pm 15,48$ DE. El hipotiroidismo congénito transitorio debe tratarse, por un periodo de tiempo variable según los casos y esta tardanza no es adecuada; aunque normalicen posteriormente su función tiroidea es justo en ese periodo neonatal cuando hay que tomar las medidas terapéuticas oportunas.

Los datos correspondientes a la **edad gestacional** de los recién nacidos son respectivamente de $39,8 \pm 1,58$ semanas para los agenésicos; $40,2 \pm 1,35$ semanas para los ectópicos/hipoplásicos y de $38,6 \pm 3,31$ semanas para los dishormonogenéticos. Por su parte, los hipotiroidismos transitorios tienen también unos valores medios de edad gestacional de $38,6 \pm 2,51$ semanas. No existen variaciones significativas entre las 4 poblaciones si ahondamos en la muestra. Podríamos decir no obstante que hay algunos individuos de los 2 últimos grupos, con edad gestacional que los coloca en el rango de la prematuridad y ya comentamos que la inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo puede tener su papel en la detección de falsos positivos.

Abundando en estos últimos hechos, el **peso al nacimiento** es más bajo y con una desviación más amplia en los hipotiroidismos dishormonogenéticos y en los transitorios: 3044 ± 873 gr y $2747 \pm 700,98$ gr respectivamente. Existen en un grupo y otro, pacientes con edad gestacional de 27,5 (730 gramos de peso al nacimiento) y de 31,5 semanas (790 gramos).

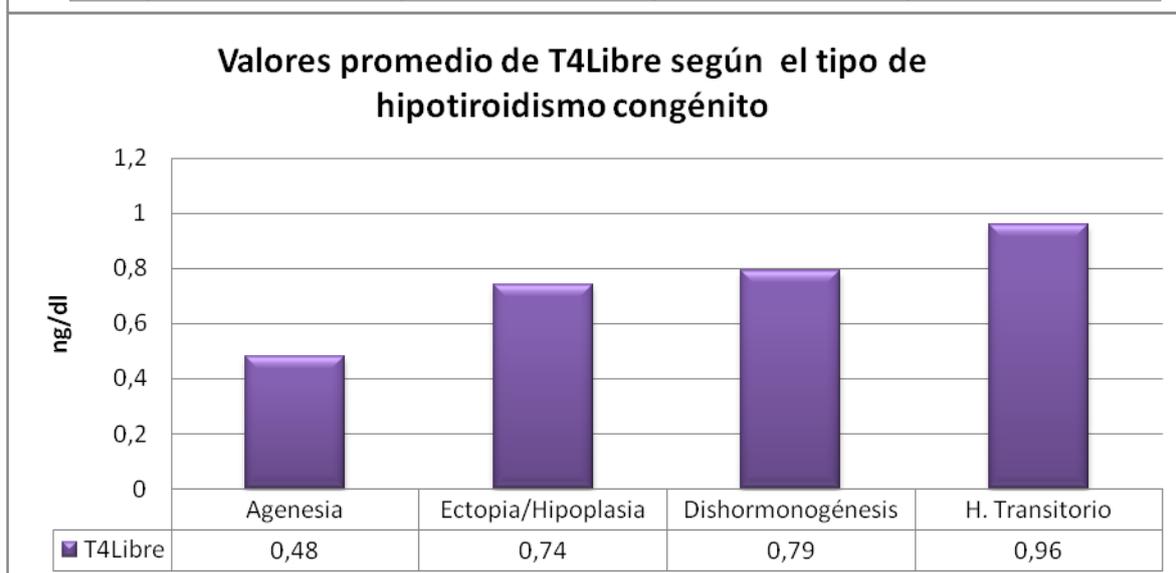
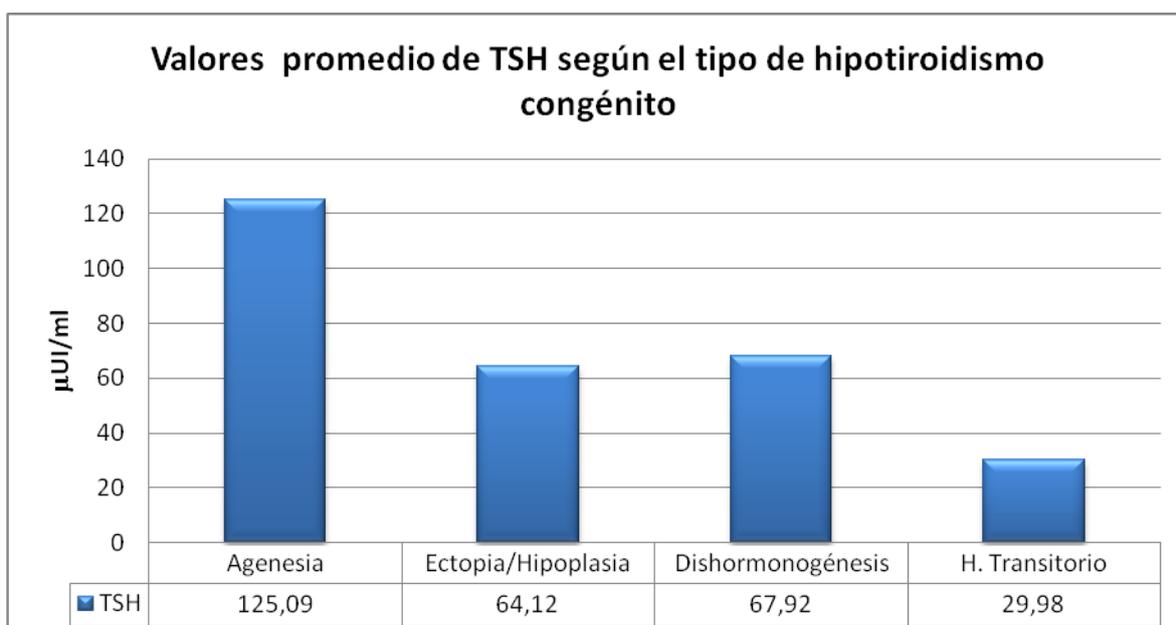
Por su parte los hipotiroideos agenésicos presentan un peso al nacimiento de 3298 ± 437 y los ectópicos e hipoplásicos de 3278 ± 435 , valores estrictamente normales.

Para la **talla al nacimiento** se registran los mismos hallazgos: $48,25 \pm 5,41$ cm y $46,5 \pm 6,78$ cm para el hipotiroidismo dishormonogenético y el transitorio. Y cifras más elevadas y con desviación menos amplia en el caso de los agenésicos ($49,9 \pm 1,98$ cm) y las ectópias e hipoplasias ($50,17 \pm 1,33$ cm). Todo es coherente para las 4 series: edad gestacional, y peso y talla al nacimiento normales para estos últimos y datos de peso y talla más bajos y con desviación más amplia para los dos segundos, en relación con la edad gestacional inferior y los casos puntuales de hipotiroidismo en sujetos que casualmente son también prematuros.



De los datos bioquímicos y hormonales realizados, escogemos el comentario de los correspondientes a la **TSH** y dentro de las hormonas tiroideas, la **T4 libre**.

Los pacientes agenésicos presentan valores de TSH de $125,09 \pm 81,48$ μ UI/ml con una mediana de 111,5; son los datos más elevados como no podía ser de otra forma, que coinciden con las cifras más bajas de T4 libre: $0,48 \pm 0,30$ ng/dl (mediana de 0,34). Estos niños, sin provisión de hormonas tiroideas maternas desde su nacimiento se encuentran en un rango muy patológico, que compromete de forma manifiesta su porvenir intelectual. La cifra media de la edad diagnóstica ($14,15 \pm 4,87$ días) nos preocupa, porque en este caso no va a existir provisión de hormonas tiroideas hasta despistemos y tratemos al niño.



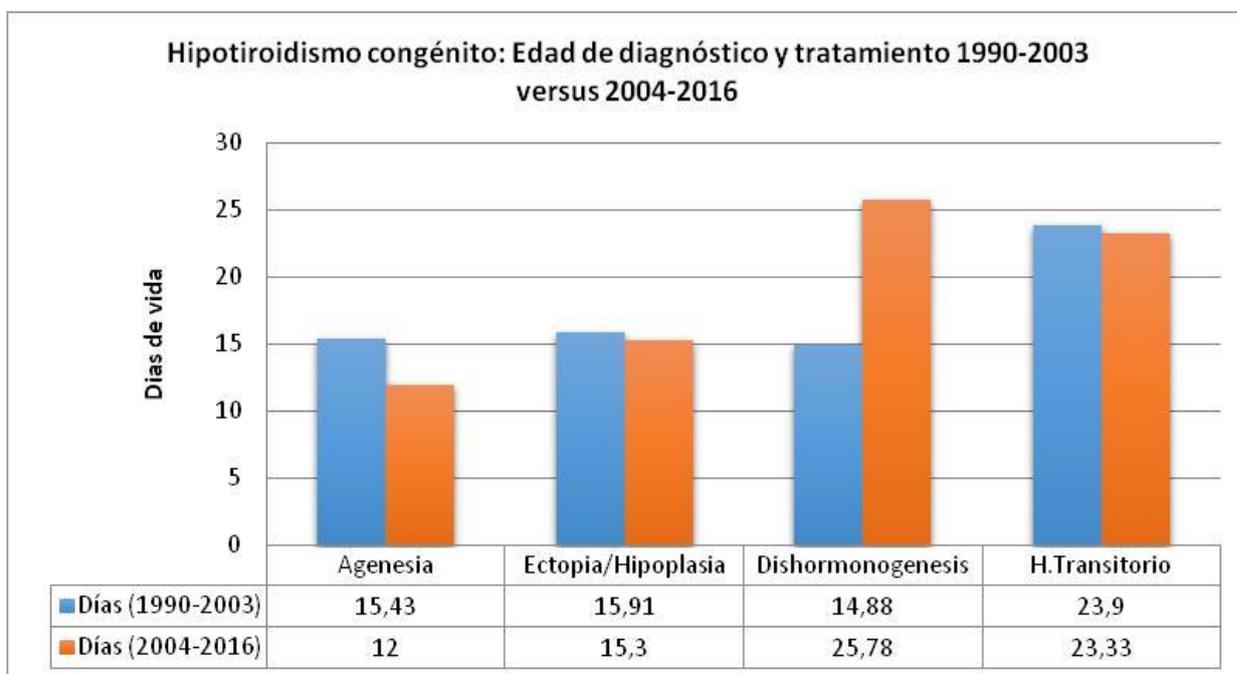
En el caso de las ectopias/hipoplasias, que disponen al menos de la secreción de hormonas tiroideas que realice el resto tiroideo tras el nacimiento –variable según los casos-, las cifras de TSH son de $64,12 \pm 42,6$ μ UI/ml (mediana de 59,82) con T4 libres más elevadas que para las agenesias, de $0,74 \pm 0,46$ ng/dl (mediana de 0,68).

Las dishormonogénesis, de gravedad variable según el paso afecto en la biosíntesis de las hormonas tiroideas y la intensidad del bloqueo enzimático, tienen valores en nuestra serie

de $67,92 \pm 94,4$ $\mu\text{UI/ml}$ (mediana 26,98) para TSH $\mu\text{UI/ml}$ y de $0,79 \pm 0,41$ ng/dl para T4 libre (mediana 0,74).

En el caso del hipotiroidismo congénito transitorio hay que destacar los siguientes hechos: uno de los casos es de una niña hermana de otra catalogada desde el comienzo de dishormonogénesis, que se vigila de forma adecuada, porque probablemente en el futuro, precise tratamiento mantenido. Otra es una gemela, sin tratamiento en la actualidad. Y nada menos que en 5 de los pacientes se ha podido ilustrar la contaminación con yodo en el periodo neonatal inmediato –empleo de antisépticos yodados en niño o madre o en ambos; práctica de urografía endovenosa en periodo neonatal-, responsable muy probablemente del hipotiroidismo transitorio. De estos últimos no esperamos por lo tanto que terminen siendo dishormonogénesis. Las cifras de TSH son de $29,98 \mu\text{UI/ml} \pm 38,06$ (mediana, 16,38) y las de T4 libre, $0,96 \pm 0,48$ (mediana, 0,9).

Uno de nuestros propósitos era comprobar si la efectividad del programa de despistaje había cambiado con el paso de los años, efectuando un corte medio en la serie, comparando la edad de diagnóstico de los pacientes despistados entre 1990 y 2004 y de aquellos comprendidos entre 2004 y 2016.



Los casos de ectopia/hipoplasia y los de hipotiroidismo transitorio no registran diferencias significativas en los dos periodos. Se logra tratar a los niños a los 15,91 días en el primer periodo y a los 15,3 días de media en el segundo periodo para las ectopias/hipoplasias y a los 23,9 versus 23,33 en el caso de los transitorios. Todos los pacientes contaminados con yodo, pertenecen a la primera época de la muestra (periodo entre 1990-2003); de hecho, en el segundo periodo sólo se han registrado 3 casos de hipotiroidismo transitorio.

Las dishormonogénesis están mediatizadas en los resultados, por los diagnósticos tardíos ya mencionados. En el caso de las agnesias –la población más preocupante- se consigue rebajar en 3,5 días el momento del diagnóstico y el oportuno tratamiento subsiguiente: $15,43 \pm 5,05$ días para los diagnosticados entre 1990 y 2003 frente a $12 \pm 2,93$ días para aquellos que lo han sido entre 2004 y 2016.

Para finalizar el apartado de resultados y comentarios debemos aludir que nuestra muestra se extiende por espacio de 26 años, en los que han cambiado de forma notable algunos hechos. Por una parte el punto de corte considerado normal en los centros de despistaje, dada la existencia de falsos negativos. Y por otra, y no menos importante, por el cuidado que los obstetras y endocrinos de adultos tienen para el periodo gestacional de la madre hipotiroidea y de cualquier madre que puede hacerse hipotiroidea –a veces de forma transitoria- durante el embarazo. En efecto, en la actualidad se controla de forma sistemática la función tiroidea de la madre gestante y aunque quedan por perfilar notables disfunciones asistenciales, estamos en recogiendo frutos de ese control.

CONCLUSIONES

- El programa de despistaje en nuestro medio funciona de forma eficaz y adecuada
- Los 77 casos de hipotiroidismo congénito controlados en el HCU de Valladolid, presentan una distribución diagnóstica no habitual, con un incremento de casos de dishormonogénesis
- La distribución por sexo prioriza el sexo femenino de forma global, como se registra habitualmente en el hipotiroidismo congénito
- Se registran antecedentes familiares de hipotiroidismo en 34 pacientes de 77 (44,15%), de los que 15 son sus madres (19,48% para la muestra global, 38,09 % para la dishormonogénesis)
- La somatometría neonatal es normal para la edad gestacional respectiva
- El perfil de TSH/T4 libre se encuentra más alterado en las agenesias, es similar para las ectopias/hipoplasias y dishormonogénesis y está menos afectado en el hipotiroidismo congénito transitorio
- La edad media de diagnóstico y tratamiento es elevada en el caso de las dishormonogénesis y el hipotiroidismo transitorio. La petición de una segunda muestra en papel de filtro por parte del centro de despistaje, retrasa el comienzo de un eventual tratamiento
- Desde 2004, no hemos registrado ningún caso de hipotiroidismo transitorio por contaminación yodada. La prevención por lo tanto funciona correctamente
- La edad media del diagnóstico y tratamiento de las agenesias tiroideas ha mejorado de forma significativa en el transcurso del tiempo
- Se ha registrado una base de datos amplia que nos permitirá en trabajos futuros ahondar en la sintomatología, evolución, cociente intelectual, estudios y trabajo conseguidos –si procede- así como practicar, con la localización de los pacientes, los estudios genéticos oportunos que profundicen en el diagnóstico

BIBLIOGRAFIA

1. Illig R, Rodríguez C: Möglichkeit einer TSH-Screening Methode zur Entdeckung der Hypothyreose bei Neugeborenen. *Pädiatrie und Pädologie* 1977 Suppl 5: 129-134
2. Poterfield SP, Hendrich CH: The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development. *Current Perspectives. Endocr Rev* 1993; 14: 94-106
3. Monrreale de Escobar G, Obregón MJ, Calvo R, Escobar del Rey F: Maternal thyroid hormones during pregnancy: effects of the fetus in congenital hypothyroidism and in iodine deficiency. *Adv. Perinatal Thyroidology*. Ed Beren BB and Shulman DT. Press York 1991: 133-156
4. Fisher DA: Hypothyroxinemia in premature infants: is thyroxine treatment necessary? *Thyroid* 1999; 9 (7): 715-720
5. Revised guidelines for neonatal screening programmes for primary congenital hypothyroidism. Working Group on Neonatal Screening of the European Society for Paediatric Endocrinology
6. Mayayo E, Santiesteban P y Vicens Calvet E: Patología tiroidea fetal y neonatal. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Jesús Argente et als, Doyma Eds 2000; 25: 647-699
7. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG et al: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program. *Pediatrics* 2005; 116 (1): 168-173
8. Asakura Y, Tachibana K, Adachi M et al: Hypothalamo-pituitary hypothyroidism detected by neonatal screening for congenital hypothyroidism using measurement of thyroid-stimulating hormone and thyroxine. *Acta Paediatrica*. 2002;91 (2): 172-177
9. Connelly JF, Coakley JC, Gold H et al: Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening programme, demography, baseline perinatal data and diagnostic classification. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14(9): 1596-1610
10. Connelly JF, Rickards AL, Coakley JC et al: Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 2: Treatment, progress and outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14(9): 1611-1634

11. Grupo de Trabajo del Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP (Coordinador E. Mayayo). Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. *An Esp Peditría* 1995; 43: 53-58
12. Oyarzabal M, Labarta JI, Puga B, Mayayo E and Spanish Colaborative Group. DQ/IQ assesment of congenital primary hypothyroidism (CPH) detected by screening. Spanish Multicentric Study. *Horm Res* 1992; 37 suppl 4: 37
13. Boileau P, Bain P, Rives S, Toublanc JE: Earlier onset of treatment or increment in LT4 dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res* 2004; 61 (%): 228-233
14. Gruters A, Krude H, Biebermann H et al: Alterations of neonatal thyroid function. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88 (428): 17-22
15. Park SM, Chatterjee VK: Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Gent* 2005; 42 (5): 379-389
16. Perone D, Medeiros-Neto G, Nogueira CR, Chagas AJ, Alves Dias VM, Viana MF, Kopp P. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Analysis of the PAX8 gene in 32 children with thyroid dysgenesis and functional characterization of a promoter variant. 2016 Feb 1;29(2):193-201. doi: 10.1515/jpem-2015-0199.
17. Monti S, Nicoletti A, Cantasano A, Krude H, Cassio A. NKX2.1-Related Disorders: a novel mutation with mild clinical presentation. *Ital J Pediatr*. 2015 Jun 24;41:45. doi: 10.1186/s13052-015-0150-6.
18. Carré A1, Hamza RT, Kariyawasam D, Guillot L, Teissier R, Tron E, Castanet M, Dupuy C, El Kholy M, Polak M. A novel FOXE1 mutation (R73S) in Bamforth-Lazarus syndrome causing increased thyroidal gene expression. *Thyroid*. 2014 Apr;24(4):649-54. doi: 10.1089/thy.2013.0417. Epub 2014 Jan 23