

# CURSO "ON LINE" DE CRIBADO NEONATAL

## 1ª edición



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA  
Y PATOLOGÍA MOLECULAR

### MODULO III

### TEMA 11 : HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

**Magdalena Vila Vidal**

Laboratorio de Análisis Clínicos

Sección metabolopatías-neonatal

Hospital Universitario Son Espases

Ctra. Valldemossa 79, módulo J plta. 0

Palma de Mallorca 07010

Teléfono: 00 34 871205050 ext. 65487

e-mail: [mariam.vila@ssib.es](mailto:mariam.vila@ssib.es)

## 1.INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es el resultado de la ausencia o falta de desarrollo de la glándula tiroidea, su destrucción, la falta de estimulación de la misma por la hipófisis y/o de la síntesis defectuosa de las hormonas tiroideas (HT). Como consecuencia se produce una disminución de la actividad biológica de dichas hormonas a nivel tisular desde los primeros momentos de la vida.

Es la enfermedad endocrinológica más frecuente en pediatría y primera causa de discapacidad psíquica prevenible, ya que las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo cerebral, actuando tanto en el periodo prenatal como postnatal. Este hecho, junto con el bajo porcentaje de niños que presentan sintomatología clínica en el periodo neonatal, obliga a su detección sistemática mediante cribado neonatal, para poder instaurar el tratamiento con la mayor premura posible. Así los niños afectados alcanzarán un desarrollo prácticamente normal.(1-4)

## 2. FISIOPATOLOGÍA

### 2.1. Anatomía y fisiología tiroidea

La glándula tiroidea es una glándula endocrina en forma de mariposa situada en la parte delantera del cuello y debajo de la laringe. Es pequeña, pesa unos 20 gramos. Embriológicamente se desarrolla en la base de la lengua y desciende desde donde se ubica durante la gestación a su posición final en la parte anterior del cuello.

La glándula madura consiste en dos lóbulos laterales unidos por el istmo y está envuelta en una cápsula delgada. El parénquima del tiroides se subdivide en lóbulos por tabiques fibrosos, cada uno de estos lóbulos consiste en numerosas unidades funcionales conocidas como folículos. Cada folículo está recubierto de células foliculares cuboidales y contiene coloide rico en tiroglobulina.

La tiroglobulina (Tg) es una yodoglucoproteína heterogénea de peso molecular elevado (660 kDa), sintetizada por las células foliculares del tiroides y segregada al folículo tiroideo. Es regulada por la hormona tirotrópica o tirotrópica o estimulante del tiroides (TSH).

Las hormonas tiroideas son sintetizadas en el folículo por yodación de la Tg y secretadas por proteólisis de la molécula. Este proceso conlleva la cosecreción de algunas moléculas de Tg intacta, por lo que todos los sujetos con una glándula tiroidea normal tendrán concentraciones detectables de Tg en circulación.

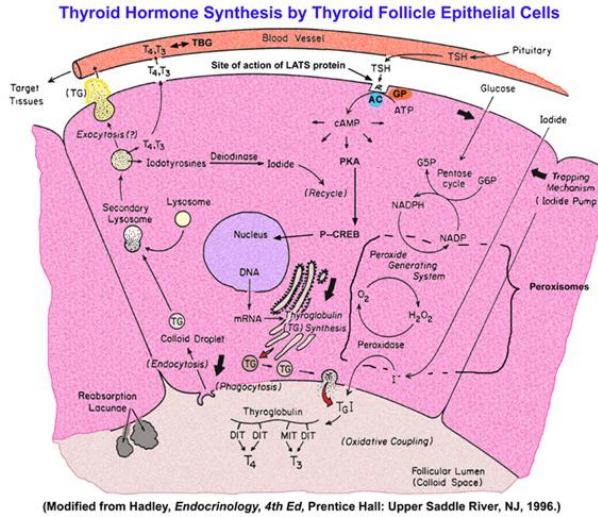
La síntesis hormonal esta regulada enzimáticamente y precisa de yodo, un oligoelemento esencial, que se obtiene en la dieta en forma de yoduro.

Consta de 4 etapas básicas:

- Atrapamiento de yodo (I): el I es transportado activamente al interior de la glándula.
- Organificación: se forman yodotirosinas inactivas, mono y diiodotirosina (MIT y DIT), que son incorporadas a la tiroglobulina (Tg) y se almacenan en el lumen folicular. Depende de la tiroperoxidasa (TPO) y de la disponibilidad de yodo y Tg.
- Acoplamiento: la tiroideo-peroxidasa cataliza el acoplamiento de MIT-DIT para formar T3 y DIT-DIT para formar T4 .

**CURSO "ON LINE" DE CRIBADO NEONATAL  
MODULO III  
TEMA 11**

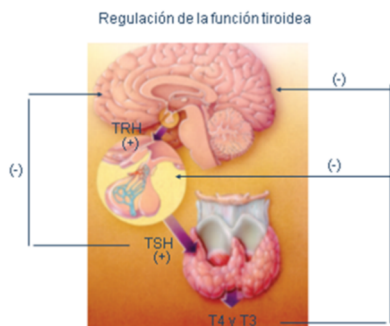
- Liberación: la proteólisis de la tiroglobulina produce las formas activas de T3 y T4 que se liberan al torrente sanguíneo. El 90% en forma de T4 y el 10% de T3. El 80% de la T3 procede de la desyodación periférica de la T4. La T3 tiene una vida media más corta y es más activa que la T4. (Figura 1)



En el torrente circulatorio viajan ligadas a proteínas transportadoras específicas: la globulina transportadora de tiroxina (TBG), la albúmina y la pre-albúmina ligadora de tiroxina o transtirretina. Únicamente es activa una pequeña cantidad de las mismas que circula en estado libre (FT3 y FT4) y por tanto es accesible a los tejidos. La síntesis de HT está controlada fundamentalmente por la TSH, insulina, yoduro y factores de crecimiento. (5)

La regulación de la función tiroidea corre a cargo de la hormona liberadora de la tirotrona (TRH) desde el hipotálamo, que a su vez estimula la secreción de la TSH por la hipófisis. Ésta estimula el tiroides para la liberación de T3 y T4.

Los niveles circulantes de T3 y T4 ejercen un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis y el hipotálamo, de tal manera que niveles elevados de hormonas tiroideas disminuyen la producción de TSH y niveles bajos de ellas elevan de forma compensatoria los de TSH (Figura 2).



## 2.2. Etiología

Las hormonas tiroideas tienen efectos sobre casi todos los tejidos del organismo. Aumentan la termogénesis y el consumo de oxígeno, y son necesarias para la síntesis de muchas proteínas; de ahí que sean esenciales en los periodos de crecimiento y para la organogénesis del sistema nervioso central. También influyen sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos. Son, por tanto, imprescindibles para numerosas funciones vitales, entre las que están la regulación del crecimiento y el desarrollo normal del sistema nervioso central.

El tiroides es la primera glándula endocrina que aparece en el desarrollo embrionario y el embrión empieza a producir sus hormonas tiroideas a partir de la 10ª SG aproximadamente. Aunque la madre sea hipotiroidea, el embrión con un tiroides normal, no tendrá problemas. Y si el embrión no tiene tiroides o no fabrica las hormonas, tampoco, si su madre es normal; durante la gestación las hormonas de la madre son suficientes. Pero cuando haya nacido, deberá fabricarlas él, para que puedan establecerse las conexiones neuronales y el cerebro pueda seguir su desarrollo normal y si el HC no se diagnostica en los primeros días de vida, comenzará un retraso en todo su desarrollo, que es irreversible.

Si hay una severa falta de yodo en la alimentación de la madre, también habrá problemas para la síntesis de hormonas, tanto en el embrión como en la madre.

Las alteraciones de la embriogénesis del tiroides constituyen la primera causa de hipotiroidismo congénito.

Se clasifica teniendo en cuenta la causa, la evolución o la localización (5;6):

### 1-Hipotiroidismo primario: la causa radica en el propio tiroides

- Primario permanente:

1- Disgenesias tiroideas: alteraciones en la morfogénesis de la glándula. Son la causa más frecuente (80-90%) y afectan más al sexo femenino.

- a) Agenesia o atireosis: no se detecta glándula tiroides
- b) Hipoplasia: tiroides pequeño en su lugar normal
- c) Ectopia: el tiroides generalmente hipoplásico está fuera de su lugar normal. Sublingual es la más frecuente.

2- Dishormonogénesis: defectos en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas (10-20% de los HC).

- a) Defecto de la captación-transporte de yodo
- b) Defecto en la organificación del yodo: defectos en la unión del yodo a la tiroglobulina
- c) Defectos de desyodación
- d) Alteración del acoplamiento de yodotirosinas
- e) Defecto de síntesis de tiroglobulina

- f) Defectos de respuesta o insensibilidad a la TSH: defecto de receptor (TSH-R) o de la proteína Gs.

- g) Síndrome de Pendred: mutación del gen PDS, causa sordera neurosensorial y bocio.
- Primario transitorio, 10% de los HC
    - Iatrogénico, por exceso de yodo o fármacos administrados a la madre. El exceso de yodo produce el efecto Wolff-Chaikoff<sup>9</sup> (inhibición de la yodación de tiroglobulina, disminución de la síntesis de hormonas tiroideas y aumento de TSH)
    - Déficit de yodo: causa frecuente de H neonatal transitorio. Afecta más a los RN prematuros. Varía geográficamente en relación a la ingesta de yodo. Norteamérica y Japón 1/50000 RN, Sudamérica 1/300 RN. Puede ser permanente en zonas pobres en yodo (cretinismo endémico)
    - Inmunológico: paso de Ac antitiroideos maternos durante la gestación. 2 % de los HC.
    - Genético: mutaciones en el gen ThOx2
    - Idiopático

### 2-Central o hipotálamo-hipofisario

No se detecta en los programas de cribado que solo determinan TSH.

Frecuencia 1 de cada 40.000-100.000 RN

- Central permanente
  - Secundario o hipofisario, está causado por déficit de TSH. Se da en 1 de cada 29.000 RN. Se dan casos esporádicos y familiares que siguen un patrón de herencia autosómico recesivo
  - Terciario o hipotalámico, producido por déficit de TRH. Suele ser esporádico
- Central transitorio: en los RN pre-término por su inmadurez o excepcionalmente en madres hipertiroideas por enf. de Graves.

### 3-Hipotiroidismo periférico

Es un síndrome de resistencia generalizada de los tejidos a las hormonas tiroideas. Causado por mutaciones en el gen que codifica el receptor de hormonas tiroideas. La TSH puede estar en niveles normales o elevados.

### **2.3. Patrón de herencia.**

Las disgenesias generalmente tienen un carácter esporádico, pero en un 3-4 % de los casos se ha observado una incidencia familiar, lo que implica una causa genética. Las dishormonogénesis se heredan de forma autosómica recesiva y un pequeño porcentaje autosómica dominante.

El HC se da más en el sexo femenino que en el masculino, relación 2:1. Se presenta con más frecuencia en niños con síndrome de Down y en algunos grupos étnicos. En Europa y Latinoamérica la incidencia es de un caso por cada 3.500-4.000

nacimientos. En la población negra de EEUU de un caso por cada 32.000 nacimientos, mientras que en la población blanca es de uno por cada 4.500. En España se da en uno de cada 2.500 nacimientos aproximadamente. (7)

### 3. CLINICA

Los síntomas clínicos generalmente no son visibles hasta pasados unos meses, razón por la que se incluye el HC en los programas de cribado neonatal. El índice de Letarte se basa en la puntuación de síntomas y signos clínicos más frecuentes en éstos niños que en los normales. Se valora con 1 punto cada uno de ellos de entre: hernia umbilical, hipotonía muscular, macroglosia, estreñimiento, hipoactividad, piel moteada, problemas de alimentación; con 1.5 puntos se valora: piel seca, fontanela posterior amplia; con 3 puntos, facies cretínica. Se considera patológico > 4 puntos. Aunque la mayoría tienen al nacer un índice clínico casi normal.

En niños no tratados aparece retraso mental grave, macroglosia, hernia umbilical, pelo ralo, piel seca, retraso de crecimiento y enanismo.

### 4. DIAGNOSTICO

#### 4.1. Bioquímico, enzimático y genético

La determinación de TSH en papel de filtro (Watman 903), dentro de los Programas de cribado neonatal, es la más extendida y aunque precisa de una prueba de confirmación diagnóstica, se usa en la actualidad en los programas de Europa, Japón, Australia y algunos estados de Norteamérica. Algunos estados de EEUU determinan la T4 total, no detectando algunas ectopias, que presentan T4 normal y con bastantes falsos positivos en prematuros y bajo peso, por la inmadurez del eje H-H-T.

En España el programa de cribado neonatal para HC se inició en el año 1978 y se lleva a cabo en los 18 centros de cribado mediante la medición de la TSH. Ello permite diagnosticar el hipotiroidismo congénito primario, pero no se detectan los hipotiroidismos hipotálamo-hipofisarios (1/50.000-100.000 recién nacidos), ni los déficits congénitos de tiroglobulina (Tg) (1/5.000-10.000 recién nacidos), ni las elevaciones tardías de TSH (1/100.000 neonatos).

El momento idóneo para la toma de la muestra de sangre en papel es a partir de las 48 horas de vida, entre el tercer y quinto día, ya que en las primeras 24 horas de vida se produce una elevación fisiológica de los niveles de TSH, posiblemente en respuesta a la exposición al frío ( falsos positivos)

Se recomienda repetir la prueba a las dos semanas de vida en gemelos, debido a la posibilidad de una transfusión feto-fetal ( el tiroides de uno puede enmascarar el HC del otro), recién nacidos de bajo peso (<1.500g) y extrema prematuridad (<32 semanas). Y repetir tras 8 días por lo menos de haber recibido una transfusión. (8-11)

#### Método analítico:

Los métodos de cribado más utilizados son Fluoroinmunoensayo (FIA o DELFIA, el más utilizado) y Enzimoimmunoensayo (ELISA). El punto de corte, está establecido en  $\geq 10 \mu\text{UI/ml}$  en sangre. La sensibilidad del método de TSH para el HC primario es del 97,5% y la especificidad del 99%.

Algún centro realiza la medición de T4, en el mismo espécimen, cuando la TSH presenta un valor superior al punto de corte establecido, utilizando técnicas de radioinmunoensayo (RIA) o inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA®).



Los resultados del cribado no son diagnósticos. Todo resultado anormal, primero debe repetirse en la misma muestra por duplicado y después debe ser confirmado con análisis en suero de TSH y FT4. Es preferible determinar FT4 que TT4 (T4 total), ya que en la primera no influye el nivel de proteína transportadora de tiroxina. Las técnicas utilizadas son: Fluoroanálisis, Inmunoquimioluminiscencia, Enzimoanálisis o Radioinmunoanálisis. Cada laboratorio debe disponer de sus valores de referencia. (6;12-14)

Interpretación:

- Si los niveles de la prueba confirmatoria son normales se establece el diagnóstico de hipertirotropinemia transitoria y se suspende el tratamiento si se hubiera iniciado.
- Si el nivel de TSH está elevado y el de FT4 (T4 libre) descendido, el diagnóstico de hipotiroidismo primario es claro y se inicia el tratamiento con Levo-tiroxina.
- Si la TSH está elevada y la FT4 es normal el diagnóstico es de hipertirotropinemia o hipotiroidismo compensado, en cuyo caso se trata con Levo-tiroxina. En todo caso, cuando los valores de TSH se mantienen entre 10-50  $\mu$ UI/ml el paciente requiere su envío a las unidades de endocrinología pediátrica para su estudio y tratamiento, si procede.

Para completar el estudio, una vez confirmado el hipotiroidismo, solicitar también tiroglobulina, anticuerpos antitiroideos y anticuerpos antiperoxidasa. La concentración urinaria de yodo orienta y/o confirma la etiología del hipotiroidismo transitorio por déficit o exceso de yodo.

El diagnóstico genético se basa en el estudio molecular de los genes TPO y Tg. Si es negativo, debe procederse al estudio de los genes de los factores de transcripción TTF1, TTF2, PAX 8 y TSHR (Locus: 2q12-q14). Y en caso de sospecha del síndrome de Prendel del gen PDS. Las dishormonogénesis pueden ser causadas por mutaciones autosómicas dominantes en los genes DUOX2 y DUOX2A (15q15.3, 15q15). Se ha demostrado que un 2% de los casos de disgenesias son familiares y pueden ser causados por mutaciones en los genes FOXE1, NKX2-1, NKX2-5 o PAX8 (9q22, 14q13, 5q34 y 2q12-q14). (13)

#### **4.2. Clínico**

Una vez confirmado el hipotiroidismo bioquímicamente, el niño debe ser remitido a una unidad de endocrinología pediátrica, con el objetivo de asegurar la evaluación clínica, diagnóstico etiológico, tratamiento y seguimiento.

La gammagrafía es útil para diagnosticar la existencia o no de tejido tiroideo así como su tamaño y forma, localizar ectopías y apreciar la estructura del tiroides. En ocasiones no detecta tejido tiroideo (falsas agenesias), lo que se pone de manifiesto por los niveles de Tg y por la ecografía, que permite evaluar el tamaño, localización y características de la glándula. La ausencia de captación por la glándula tiroidea se asocia a menudo con aplasia o hipoplasia. Una gammagrafía normal indica una glándula tiroidea funcional (captación de yodo normal).

Se recomienda realizar la gammagrafía con I123 y si no se dispone de él con Tc99. Debe realizarse en el momento de la toma de muestra para confirmación o antes de la primera semana tras el inicio del tratamiento, sino debe posponerse hasta la

reevaluación diagnóstica a los 3 años. Éste nunca debe retrasarse ante la imposibilidad de llevar a cabo la gammagrafía.

El cálculo de la superficie de la epífisis distal del fémur en mm<sup>2</sup> evalúa la maduración ósea e indica la antigüedad prenatal del hipotiroidismo. (6;15)

## **5. TRATAMIENTO**

### **5.1. Fase aguda**

Es muy simple y consiste en la administración de Levotiroxina sódica sintética, vía oral en comprimidos o viales. La dosis inicial es de 10-15 mcg/Kg/día

Debe iniciarse inmediatamente tras la detección de un caso positivo, el mismo día que se toma la muestra de suero para la confirmación diagnóstica e incluso antes de tener los resultados. No más de 15 días desde el nacimiento.

Es preciso tener en cuenta el paso de yodo y fármacos a través de la leche materna. El metimazol alcanza concentraciones elevadas en la leche. Del propiltiouracilo, que está ligado a proteínas sanguíneas, sólo el 1% de la dosis administrada a la madre pasa al niño por esta vía. Es aconsejable monitorizar la función tiroidea del lactante en los casos de tratamiento de la madre.

### **5.2. Mantenimiento**

Deben monitorizarse los niveles séricos de T4 o FT4 y TSH, ajustando si se precisa la dosis de levotiroxina. Se realiza la primera y segunda semanas de iniciado el tratamiento, cada 1-2 meses durante el primer semestre, cada 2-3 meses durante el segundo semestre, cada 3 meses hasta los 3 años y cada 4 meses con posterioridad, o con más frecuencia si se considera necesario.

Somatometría y valoración de la edad ósea y control del desarrollo psicomotor. Se aconseja realizar un examen oftalmológico durante los dos primeros años de edad y valorar la existencia de anomalías cardiovasculares congénitas.

La reevaluación diagnóstica se realiza a los tres años de edad: permite hacer el diagnóstico definitivo y establecer si el hipotiroidismo es permanente o transitorio. Tras la suspensión del tratamiento durante cuatro semanas, se realiza un estudio tiroideo que incluye T4 y/o FT4 y TSH séricas, ecografía y gammagrafía tiroideas.

Si ha sido transitorio, se suspende el tratamiento de forma definitiva.

El HC permanente requiere tratamiento sustitutivo de por vida.

### **5.3. Descompensación**

Se ajustará la dosis de levotiroxina tras realizar análisis de hormonas tiroideas. Controlar a menudo hasta la completa normalización de los valores. (4;6;16-18)

## **6. CONSEJO GENÉTICO Y DIAGNOSTICO PRENATAL**

Puede ofrecerse consejo genético y diagnóstico prenatal a aquellas familias con historia familiar de patología tiroidea y/o a aquellas en las que se haya identificado un defecto genético.

## **7. CASO PRÁCTICO**



**CURSO "ON LINE" DE CRIBADO NEONATAL  
MODULO III  
TEMA 11**

Varón nacido el 20 de enero de 2009 a las 15.20 h. Peso 3120 g, SG 40+3. Parto eutócico. No embarazo múltiple. Ha realizado más de dos tomas satisfactorias. Toma de muestra del talón día 23 de enero a las 9 h. El día 25, el resultado indica un valor de TSH de 278  $\mu$ UI/mL, muy superior al punto de corte. Tras repetir la determinación por duplicado, el día 26, se confirma un valor elevado.

Se avisa a la familia para que acudan lo antes posible al hospital, a la unidad de seguimiento. Allí el endocrino explora al RN y se realiza una extracción de sangre venosa para la determinación de TSH, FT4, tiroglobulina y anticuerpos antitiroideos. Se realiza gammagrafía tiroidea y se inicia tratamiento con levotiroxina, 10 mcg/Kg/día.

A las 2 h. de la extracción, los resultados confirman el hipotiroidismo: TSH > 150  $\mu$ UI/mL (VR: 0.35-4.94) y FT4 0.62 ng/dL (VR: 0.70-1.80).

La gammagrafía y ecografía son compatibles con agenesia de tiroides.

**Reference List**

- (1) **American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics 1993 Jun;91(6):1203-9.**
- (2) **Grupo de trabajo de hipotiroidismo congénito. Santiago de Compostela. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Galicia availa-t. Guia de práctica clínica de hipotiroidismo congénito. Serie de guías de práctica clínica. GPC2008/01. 2008.  
Ref Type: Generic**
- (3) **Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis 2010;5:17.**
- (4) **Buyukgebiz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab 2006 Nov;19(11):1291-8.**
- (5) **Núñez Almache O. Congenital hypothyroidism (Hipotiroidismo congénito). Paediatrica 2003;5(2):93-100.**
- (6) **Albisu Aparicio M<sup>a</sup>A, Ares Segura S, Pérez Yuste P, Rodríguez Arnao M<sup>a</sup>D, Mayayo Dehesa E. Hipotiroidismo congénito. Documento de consenso, Sociedad española de Endocrinología Pediátrica.  
Ref Type: Generic**
- (7) **Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. Horm Res 1992;38(5-6):230-5.**
- (8) **Garriga Gascón MJ, López Siguero JP, Ibáñez Moya A, Perán Mesa S. Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares. Anales Españoles de Pediatría 2006;65((2)):129-33.**

- (9) Kugelman A, Riskin A, Bader D, Koren I. Pitfalls in screening programs for congenital hypothyroidism in premature newborns. *Am J Perinatol* 2009 May;26(5):383-5.
- (10) Silva SA, Chagas AJ, Goulart EM, Silva GA, Marcal LV, Gomes MN, et al. Screening for congenital hypothyroidism in extreme premature and/or very low birth weight newborns: the importance of a specific protocol. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010 Jan;23(1-2):45-52.
- (11) Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004 May;144(5):643-7.
- (12) Lott JA, Sardovia-Iyer M, Speakman KS, Lee KK. Age-dependent cutoff values in screening newborns for hypothyroidism. *Clin Biochem* 2004 Sep;37(9):791-7.
- (13) Marín Soria JL, Aldamiz-Echevarría L, Castiñeiras Ramos D, Dalmau Serra J, Fernández Sánchez A, González Lamuño D, et al. Programas de Cribado neonatal en España: Actualización y propuestas de futuro. Documento de consenso. 2010 ed. Real Patronato sobre Discapacidad. Ministerio de Sanidad; 2010.
- (14) Hertzberg V, Mei J, Therrell BL. Effect of laboratory practices on the incidence rate of congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2010 May;125 Suppl 2:S48-S53.
- (15) Gruters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res* 2007;68 Suppl 5:107-11.
- (16) Rodriguez Arnao MD, Rodriguez Sanchez A, pose Cabarcos AF, Rodriguez Arnao J. Tratamiento del hipotiroidismo. *Anales Españoles de Pediatría* 2002;56((4)):53-61.
- (17) Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006 Jun;117(6):2290-303.
- (18) Osborn DA. Hormonas tiroideas para la prevención de trastornos del neurodesarrollo en recién nacidos prematuros (Revisión Cochrane traducida). 2006. Biblioteca Cochrane Plus, 2006 n° 2 Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd. Oxford: Update Software Ltd.  
Ref Type: Generic