



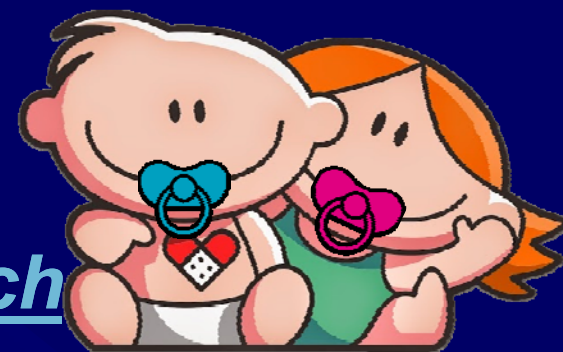
3° Congreso Argentino de Neonatología  
Buenos Aires – 29 de junio al 1 de julio de 2016



Por un niño sano  
en un mundo mejor

OPTIMIZACIÓN DEL CUIDADO EN  
LA INTERNACIÓN CONJUNTA

# Detección y tratamiento del Hipotiroidismo Congénito



*Dra. Viviana Herzovich*

Htal. Nacional de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan, Buenos Aires

*herzovichviviana@yahoo.com.ar*

# Introducción

- ❶ El término **Hipotiroidismo Congénito (HC)** fue introducido hace más de 60 años, cuando Radwin et al. describieron un niño con hipotiroidismo asociado con severo retardo intelectual y del desarrollo<sup>1</sup>
- ❷ Hoy esta definición ha sido revisada, dado que el diagnóstico de la enfermedad se realiza antes de la aparición de los severos síntomas, sobre la base de la determinación bioquímica de TSH y hormonas tiroideas<sup>2,3</sup>
- ❸ Prevalencia alrededor de 1:3000 -1:4000 RN
- ❹ Detectado por el screening neonatal desde los '70s (Dussault JH, Québec, 1972)

<sup>1</sup> Radwin L et al. End results in treatment of congenital hypothyroidism; follow-up study of physical, mental and behavioral development. *Am. J. Dis. Child.* 78, 821-843 (1949)

<sup>2</sup> Fisher D et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr.* 94, 700-705 (1979).

<sup>3</sup> Illig R et al. Screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 91, 348-349 (1977).



## Hacemos el screening de HC porque...

- ⊗ Es la endocrinopatía más frecuente en el período neonatal y una de las causas más comunes de deficiencia mental prevenible en la infancia
- ⊗ Los niños portadores de esta condición detectados en las primeras semanas de vida logran, con una intervención adecuada, un crecimiento y desarrollo normales



# ¿Por qué hacemos el screening?



*El 95% de los recién nacidos presentan apariencia normal al momento del nacimiento.*

- Ⓢ Ausencia de signos/síntomas clínicos para el diagnóstico temprano
- Ⓢ Frecuente: 1:3000 a 1:4000 RN (4- 5 veces más frecuente que fenilcetonuria).
- Ⓢ Tratamiento simple, efectivo y de bajo costo disponible
- Ⓢ Relación costo / beneficio altamente favorable
- Ⓢ Incidencia Laboratorio de pesquisa Hospital Garrahan 1: 1811



# ¿Por qué hacemos el screening?

HC: Coeficiente Intelectual (CI) en el pre-screening:

Edad al diagnóstico	CI (media)	(rango)
0-3 m	89	64-107
3-6 m	71	35-96
>6 m	34	25-80

Relación inversa entre la edad del diagnóstico clínico y el CI

*Klein AH, et al. J Pediatrics 81:912, 1972*



# ¿Por qué hacemos el screening?



# La pesquisa neonatal debe ser universal y obligatoria



# ETIOLOGÍA

## 1. HC Primario

- ☉ Disgenesia tiroidea (85%)  
Esporádico (<2% defectos genéticos moleculares: TTF-2, NKX2.1, NKX2.5 y PAX-8)
- ☉ Dishormonogénesis Tiroidea (15%)  
Genes involucrados: NIS, TPO, DUOX2, DUOXA2, Pendrina, Tg, TSHr
- ☉ Resistencia al binding de TSH
  - Defecto del receptor de TSH
  - Mutación de la proteína G

## 2. HC Central o Secundario

- ☉ Panhipopituitarismo:
  - Mutaciones Prop 1, Pit-1, LHX3
  - Displasia septo-óptica (gen HESX-1)
- ☉ Hipotiroidismo Aislado:
  - Mutaciones gen sub-unidad  $\beta$  TSH
  - Mutaciones gen TRH
  - Mutaciones gen receptor TRH

## 3. HC Periférico

- ☉ Resistencia a Hormonas Tiroideas:  
Receptor  $\beta$
- ☉ Alteraciones en el transporte:  
MCT8

## 4. HC Sindrómico

- ☉ Pendred (mutación pendrina)
- ☉ Bamforth-Lazarus (mutación TTF-2)
- ☉ Kocher-Debré-Semilange
- ☉ Coreoatetosis (mutación NKX2.1 / TTF-1)

## 5. HC Transitorio

- ☉ Drogas antitiroideas maternas
- ☉ Pasaje transplacentario de anticuerpos
- ☉ Deficiencia o exceso de Iodo
- ☉ Mutaciones del THOX2 o DUOXA2
- ☉ Hemangioendoteloma hepático



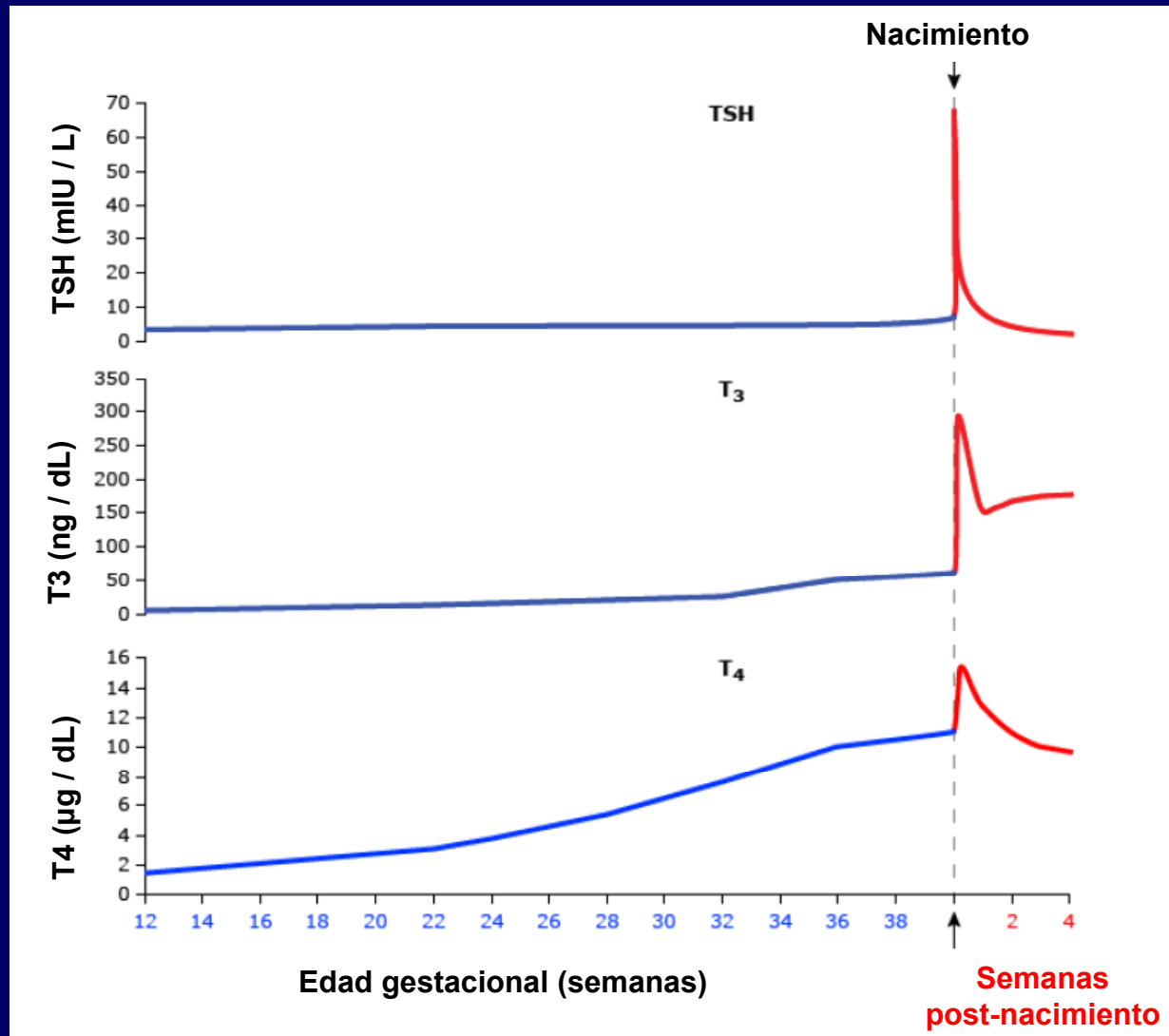


**El diagnóstico se  
realiza por el screening neonatal...**

... ¡Pero sólo 1/3 de la población  
mundial es pesquisada!



# Fisiología tiroidea en el feto y recién nacido



# Estrategias de screening:

- ④ Medición primaria de TSH
- ④ Medición primaria de T4 seguida de TSH
- ④ Medición simultánea de T4 y TSH



# Estrategia de Pesquisa Recomendada:

## *Medida Primaria de TSH*

Valor de corte: 10 mUI/ml de sangre entera en papel de filtro

Por punción del talón, entre las 48 hs. y el 5to día de vida



## Situaciones especiales para toma de la muestra:

- ⓐ **a) RN pretérmino, menores de 32 semanas de gestación:** colectar una segunda muestra a los 14 días de vida, y en forma seriada hasta las 32 semanas
- ⓑ **b) Mellizos monocigóticos del mismo sexo:** tomar una segunda muestra en papel a los 14 días de vida
- ⓒ **c) Recién nacidos críticamente enfermos:** repetir la toma de muestra al observarse una mejoría en su estado clínico
- ⓓ **d) RN sometidos a transfusiones o diálisis:** tomar la muestra antes del procedimiento, y de no ser posible, tomar una nueva muestra a los 7 días del mismo
- ⓔ **e) RN recibiendo dopamina o glucocorticoides:** se debe tomar una nueva muestra luego de suspendida la administración de los mencionados fármacos

Conclusiones Reunión Consenso FASEN (2009). HC: pesquisa, confirmación y seguimiento. Borrajo G., Testa G., Fideleff G., Herzovich V.



# Situaciones que NO pueden ocurrir...

En gemelos...



Papás que no entienden la importancia de la toma de medicación

Altas tempranas y falta de tarjetas para la realización del screening neonatal



## Criterios de confirmación:

- ④ Confirmar screening patológico con mediciones séricas de TSH + T4 Libre ó T4 + TBG
- ④ Diagnóstico etiológico: centello, ecografía, Tg, anticuerpos ATPO y UsATG, ioduria



## Caso de HC:

- Ⓜ Niña RN, de 41 semanas, PN 3,300 kg
- Ⓜ Embarazo y nacimiento sin complicaciones.
- Ⓜ Screening neonatal: TSH 457 uIU/mL  
(reportado el día 4 de vida)
- Ⓜ *¿Cómo seguir?*





## Caso de HC:

- Ⓢ Test confirmatorio en el 4<sup>to</sup> día de vida: **TSH 431.3**  
(muestra insuficiente para T4 y T4 Libre)
- Ⓢ *¿Qué hacer mientras esperamos los estudios confirmatorios?*



# ¡Iniciar tratamiento rápidamente!

- Ⓜ Comenzar con una dosis de 10-15 mcg/kg/d T4 (37.5-50 mcg)
- Ⓜ Leche materna, fórmula o agua
- Ⓜ T4 vs T4 + T3
- Ⓜ Advertencias: leche de soja, hierro y calcio
- Ⓜ Timing



# Targets de la función tiroidea:

Ⓢ **T4 Libre:** Límite superior de lo normal.  
(por ejemplo: rango normal 0.8-2.3 ng/dL,  
mantener alrededor de 2.3 ng/dL)<sup>1,2</sup>

Ⓢ **Total T4 10-16 ug/dl:** Mantener en la mitad  
superior del rango

Ⓢ **TSH <10 mU/l:** (<5 mU/l, idealmente 0.5-2.0)

Se normalizan en menos  
de 2 semanas<sup>3</sup>

TSH se normaliza dentro  
de las 2-4 semanas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> AAP, Rose SR et al. *Pediatrics* 2006;117:2290-2303.

<sup>2</sup> ESPE Norm Res 1999;52:49-52.

<sup>3</sup> Selva KA et al. *J Pediatr* 2002;141:786-792.



# Evolución psicomotora: Variables que afectan el CI

- ⓐ Dosis de comienzo de la T4
- ⓐ Severidad del HC
- ⓐ Edad de comienzo del tratamiento con T4



## Follow-up:

Ⓢ **T4.**

Ⓢ **T4 Libre.**

Ⓢ **TSH.**

Ⓢ 0-6 meses de vida: una vez por mes

Ⓢ 6-12 meses de vida: cada 2 meses

Ⓢ 12-24 meses de vida: cada 3 meses

Ⓢ 24-36 meses de vida: cada 4 meses

Ⓢ >36 meses de vida: cada 6 meses

Ⓢ Chequear laboratorios 2-4 semanas después del cambio de dosis



## Tips para llevarse a casa:

- Ⓢ Un resultado anormal en el screening debe confirmarse con dosaje de hormonas tiroideas e iniciar tratamiento rápidamente
- Ⓢ Dosis: 10-15 mcg/kg/día
- Ⓢ Evaluar la etiología no es urgente
- Ⓢ Seguimiento frecuente, especialmente en el primer año
- Ⓢ Normalización de T4 / T4 Libre en días, TSH en 2-4 semanas



# ¿Qué pacientes perdemos con el screening basado en TSH?

*Los que presentan inapropiados bajos niveles de TSH:*

- 1 Hipotiroidismo central (T4 + TBG)
- 2 RNPT extremos



# Caso clínico 1

EC 3 m

Peso 4220 gr (-3.24 SDS)

Long. Corporal 53.3 cm (-4.32 SDS)

P/T 105%

PC 39.8 cm (pc 50)

- Hiporreactivo. Llanto ronco
- Piel seca, reticulada, pálida icterica
- Fontanela posterior amplia
- Facie abotagada. Macroglosia
- No bocio. FC 120 /min
- Abdomen distendido. Hernia umbilical
- Hipotónico. No sostén cefálico ni sonrisa social
- M1 . VP1. Testículos 2/2 cc en bolsa





## Caso clínico 2

EC 7 m

Peso 5600 gr (-2.19 SDS)

Long. Corporal 61.3 cm (-2.53 SDS)

P/T 90%

PC 37.9 cm (<pc 3)

- Somnolienta. Hiporreactiva. Llanto ronco
- Piel seca, pálida icterica. Pelo ralo
- Facie abotagada. Macroglosia
- Fontanela posterior amplia. No bocio
- Abdomen distendido. Hernia umbilical
- Hipotonía generalizada
- Pobre sostén cefálico, no sedestación
- FC 120 /min
- M1 . VP1. Vulva infantil



## Perfiles tiroideos:

### PACIENTE 1

<b>TSH</b>	<b>0.19</b>	UI/ml (VN 1.04-3.16)
<b>T4</b>	<b>&lt; 1</b>	ug/dl (VN 9.5-14.1)
<b>T4I</b>	<b>&lt; 0.2</b>	ng/dl (VN 1.26-1.94)
<b>T3</b>	<b>0.6</b>	ng/ml (VN 1.55-1.89)

### PACIENTE 2

<b>TSH</b>	<b>0.07</b>	UI/ml (VN 0.75-3.65)
<b>T4</b>	<b>&lt; 1</b>	ug/dl (VN 8.8-13.4)
<b>T4I</b>	<b>&lt; 0.2</b>	ng/dl (VN 1.32-1.84)
<b>T3</b>	<b>0.42</b>	ng/ml (VN 1.42-1.88)

① Hipotiroidismo Congénito Central.



# ¿Qué pacientes perdemos con el screening basado en TSH?

*Los que presentan inapropiados bajos niveles de TSH:*

② RNPT extremos



## Incremento en la sobrevida de RNPT:



24-28 semanas ~ 500-1499 gm VLBW

28-32 semanas ~ 1500-2500 gm LBW

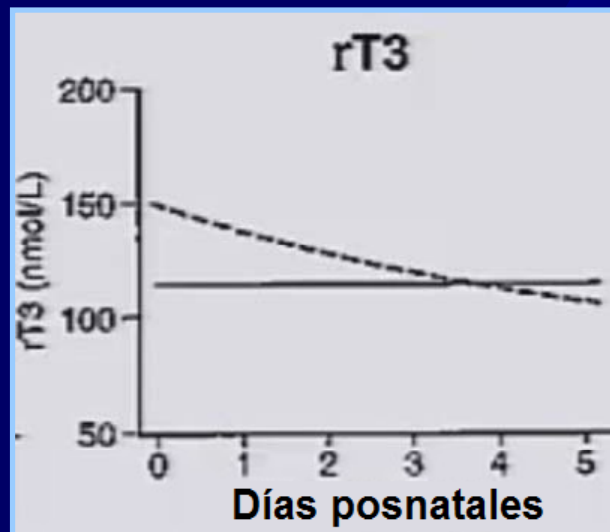
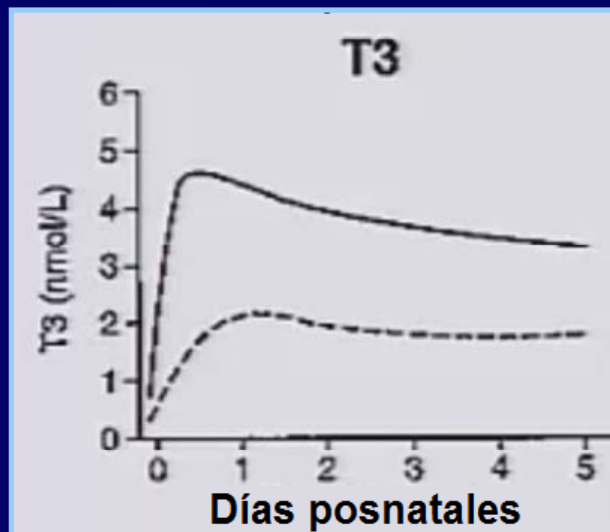
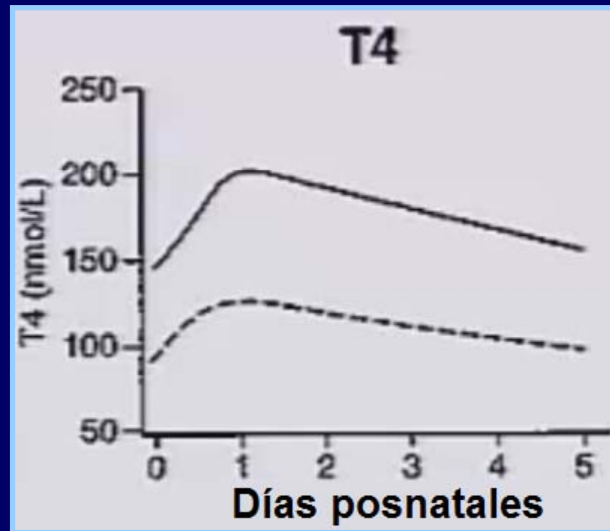
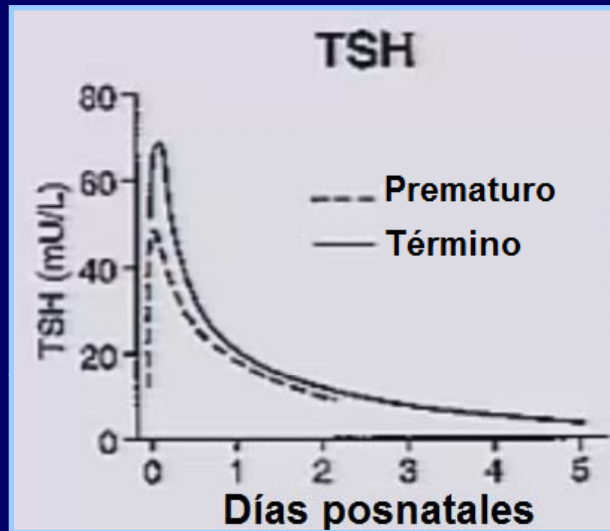
32-36 semanas ~ >2500- NBW

- 25.000 RN <28 semanas de edad gestacional (EG) / año en USA.
- **Pretérminos extremos:**
  - Retraso cognitivo / retraso madurativo.
  - Parálisis cerebral.
  - Pérdida de la audición.
  - Ceguera.
  - Epilepsia.
- Costos en salud: alrededor de 1 millón de US\$ por paciente.
- Anormales perfiles hormonales tiroideos en >50%.

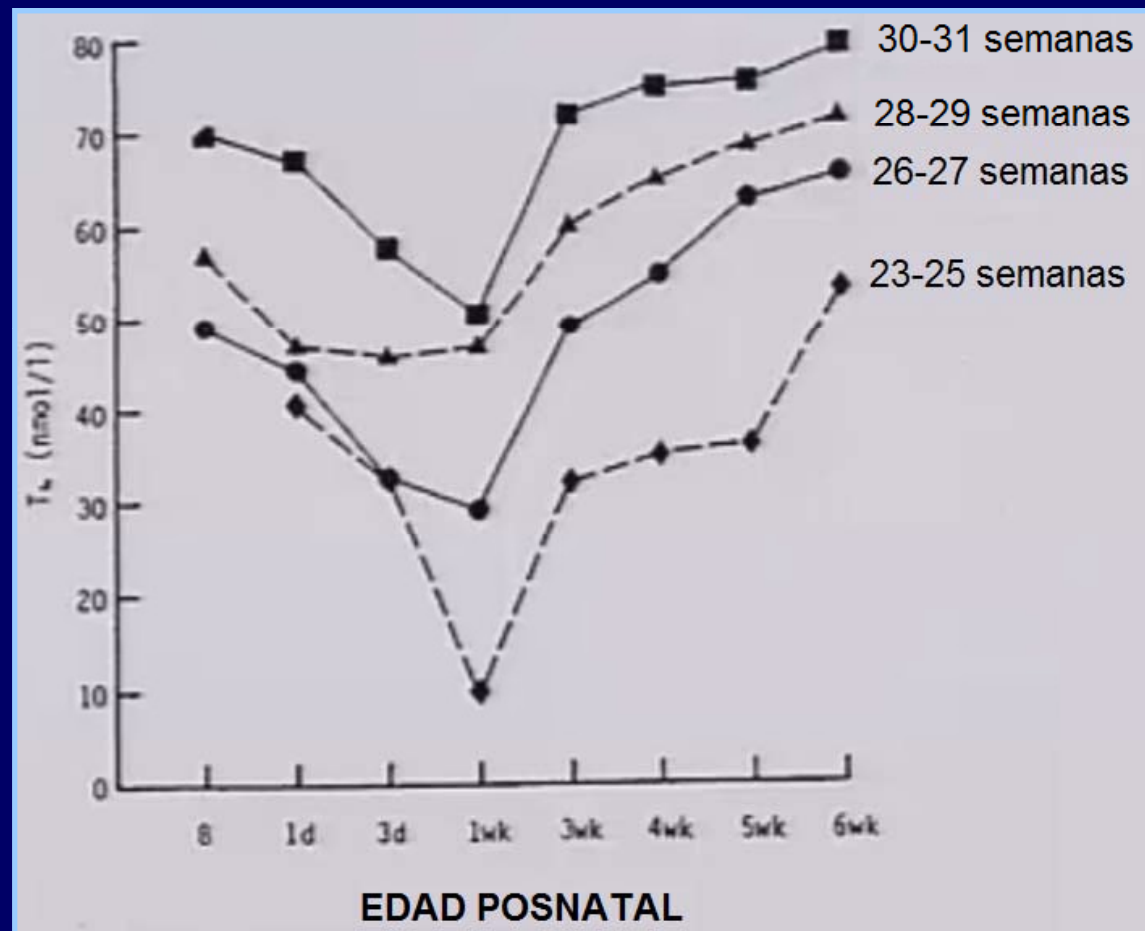
*La Gamma et al. Curr Opin Pediatr 2012; 24:172-80.*



# Elevación posnatal de TSH y T4 en RN y RNPT:



## Pero... no hay elevación en RNPT <32 semanas



Mercado et al. *Early Hum Dev* 1988; 16:131-141.



## Causas de T4 baja en RNPT extremos:

- ❶ Pérdida de T4 materna.
- ❷ Inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT).
- ❸ Síndrome de eutiroides enfermo.
- ❹ Drogas (ejemplo: dopamina, corticoides).
- ❺ Iodo: exceso / deficiencia.



Foto: Murray Sanders.



## Implicancias del screening para RNPT:

- Ⓢ T4 < en RNPT que en RN.
- Ⓢ TSH es un indicador menos confiable de hipotiroidismo en RNPT <28 semanas de EG.
- Ⓢ RNPT son más sensibles al exceso de Iodo.
- Ⓢ Aun más sensibles a la disminución del Iodo.





## Problemas en RNPT detectados en el screening:

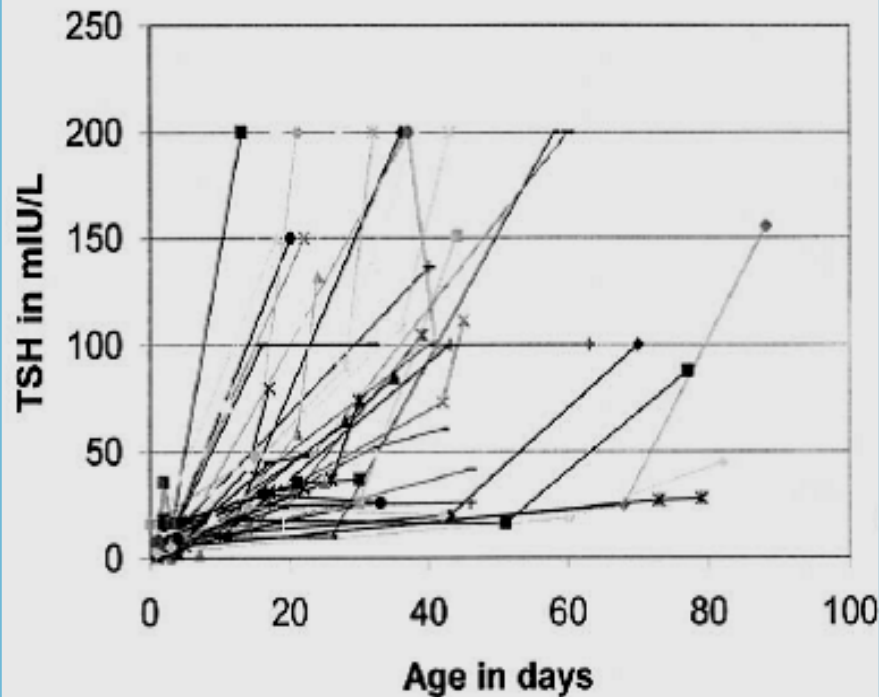
- ⊗ Hipotiroxinemia transitoria del prematuro (“THOP” en inglés).  
Baja T4, TSH “normal”.
- ⊗ Hipotiroidismo transitorio.  
Baja T4, ↑TSH.
- ⊗ Elevación tardía de TSH (Hipotiroidismo “atípico”).  
Baja o normal T4, TSH “normal” → ↑TSH.



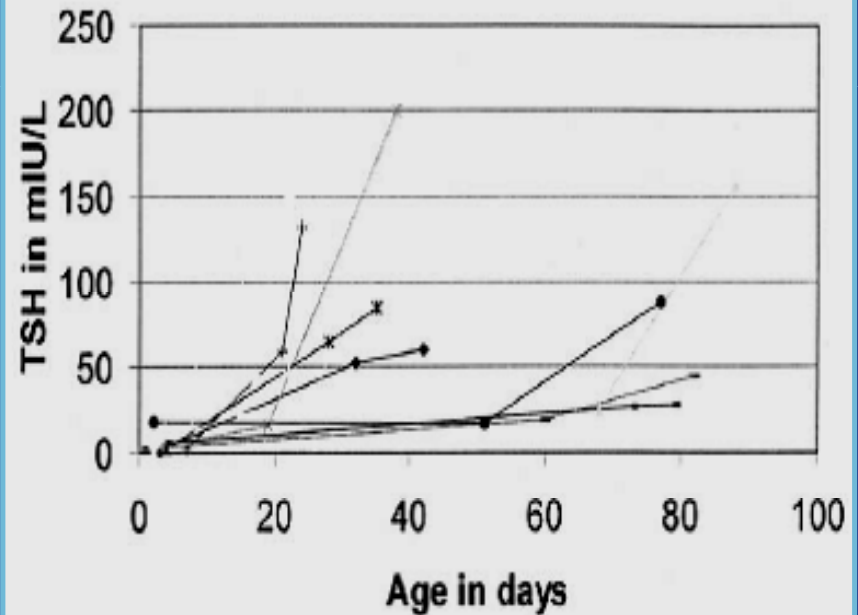
# RISK FACTORS ASSOCIATED WITH DELAYED THYROTROPIN ELEVATIONS IN CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

CÉCILIA LARSON, MD, ROSALIE HERMOS, MPH, ANN DELANEY, BA, DENISE DALEY, MPH, AND MARVIN MITCHELL, MD

**Delayed TSH elevations in VLBW**



**Delayed TSH elevations among VLBW exposed to iodine**



Resultados normales en 1° muestra de pesquisa no deben interpretarse como definitivos para descartar diagnóstico de HC, especialmente ante la presencia de signos y síntomas sugerentes de HC.



# TSH de elevación Tardía

*Massachusetts Regional NBS Program. 1993-1996*

Peso al Nacer	n	HC detectados en 1er Test	Incidencia	TSH de Elevación tardía 2do Test	Incidencia
Normal >2500 gr	311282	98	1:3176	4	1:77820
Bajo Peso >1500 gr y <=2500 gr	16899	9	1:1878	4	1:4225
Muy Bajo Peso <1500 gr	3238	11	1:294	10	1:324

*La Franchi. Cancun, Mexico (2009).*



# RISK FACTORS ASSOCIATED WITH DELAYED THYROTROPIN ELEVATIONS IN CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

CECILIA LARSON, MD, ROSALIE HERMOS, MPH, ANN DELANEY, BA, DENISE DALEY, MPH, AND MARVIN MITCHELL, MD

**Table II. Congenital hypothyroidism 1989–2002 detected by New England Newborn Screening Program**

Years reviewed, 1989–2002	VLBW	NVLBW
Screened cohort	19,000	1,655,000
Population mean T <sub>4</sub> (nmol/L) for initial specimen	93.95	180.18
Hypothyroid cases, n	75	476
Incidence of hypothyroidism	1:250	1:3500
Hypothyroid cases with delayed thyrotropin elevation, n	47	22
Incidence of hypothyroidism with delayed thyrotropin elevation	1:400	1:75,000

**Table III. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism**

Years reviewed, 1989–2002	VLBW	NVLBW
Hypothyroid cases with delayed thyrotropin elevation, n	47	22
Mean age in days at initial thyrotropin elevation	30	21
Mean initial T <sub>4</sub> (nmol/L)	60.36	88.03
Initial T <sub>4</sub> <64.35 nmol/L, n (%)	29 (62)	8 (36)
Peak thyrotropin >40 mIU/L, n (%)	37 (79)	20 (91)
Peak thyrotropin >100 mIU/L, n (%)	25 (53)	8 (36)
Congenital cardiac disease, n(%)	2 (4)	10 (45)
Dopamine, n (%)	3 (6)	6 (27)
Iodine exposure, n (%)	11 (23)	3 (14)
Transfused, n (%)	31 (66)	17 (77)

RN de MBP (Muy Bajo Peso) requieren un seguimiento de su función tiroidea, con sangre en papel de filtro, para detectar aquellos con hipotiroidismo transitorio o permanente que requerirán tratamiento.



## HC en RNPT de muy bajo peso: tener en cuenta

- ☉ La elevación tardía de TSH es más frecuente
- ☉ Sólo detectados por repetidos screenings
- ☉ Múltiples etiologías que incluyen inmadurez del eje HHT, recuperación del síndrome del eutiroido enfermo, drogas (dopamina, corticoides),  $\uparrow$  y/o  $\downarrow$  del Iodo
- ☉ Usualmente transitorio
- ☉ Efecto desconocido a largo plazo en el desarrollo cerebral



# Conclusiones:

La pesquisa neonatal es una reconocida herramienta para prevenir el daño mental ocasionado por el HC

Un resultado patológico en las pruebas de pesquisa requiere de una acción médica inmediata

Debe destacarse que la pesquisa neonatal no es infalible. Hay situaciones que pueden conducir a resultados falsos negativos, razón por la cual el pediatra, ante la sospecha clínica de HC con pesquisa normal, no debe descartarlo



# Agradecimientos



Dra. Noelia Dujovne,  
Dra. Natalia Gazek, Bioq. Gustavo Dratler,  
Tatiana Maltz, Hernán Maltz y Guido Maltz (diseño de presentación)



***¡Gracias por su atención!***



**Dra. Viviana Herzovich**

*herzovichviviana@yahoo.com.ar*

Htal. Nacional de Pediatría “Prof. Dr. J. P. Garrahan”  
Buenos Aires, Argentina