

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Autores

Dra. Ana Elena Chiesa

Doctora en Medicina

Médica Endocrinóloga Infantil

Médica de Planta de la División de Endocrinología del Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Profesora Titular Cátedra Endocrinología Facultad de Medicina Universidad del Salvador

Coordinadora de los Programas de Pesquisa Neonatal de la Fundación de Endocrinología Infantil

y del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dra. Patricia Papendieck

Doctora en Medicina

Médica Especialista Universitaria en Pediatría y Endocrinología Infantil (UBA)

Médica de Planta de la División de Endocrinología del Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Profesora Adjunta Cátedra Endocrinología Facultad de Medicina Universidad del Salvador

Dra. Ana Vieites

Doctora en Medicina

Médica Especialista Universitaria en Pediatría y Endocrinología Infantil (UBA)

Médica de Planta de la División de Endocrinología del Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Médica Endocrinóloga Infantil, Servicio de Endocrinología, Hospital Alemán

Dra. Débora Braslavsky

Médica Especialista Universitaria en Pediatría y Endocrinología Infantil (UBA)

Médica de la División de Endocrinología del Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Docente Adscripta de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
ONTOGENIA DE LA GLÁNDULA TIROIDES.....	3
ORGANOGENESIS	4
MADURACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEO	4
MADURACIÓN DEL METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y UNIDAD FETO PLACENTARIA	6
BIOSÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS	7
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	10
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO (HC-P)	12
DIAGNÓSTICO.....	22
CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA.....	26
ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA	30
TRATAMIENTO	35
EVOLUCIÓN	37
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CENTRAL (HC-C)	39
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PERIFÉRICO (HC-PE).....	48
CONCLUSIONES	52
AGRADECIMIENTOS	52
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	53
ABREVIATURAS.....	64

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito es la patología endocrina más prevalente.

A fines del siglo XIX Sir William Osler describió su cuadro clínico y observó el efecto impactante de la administración de extracto tiroideo sobre la talla y apariencia de los pacientes afectados. Sin embargo, también comprobó la irreversibilidad del daño neurológico severo de estos pacientes aún después de establecer el tratamiento¹. Es así que se puso en evidencia la acción insustituible de las hormonas tiroideas (HT) sobre el sistema nervioso en la ventana crítica de su desarrollo, indispensable para lograr la normalidad del individuo.

Las consecuencias devastadoras de la enfermedad no tratada condenaron y aún condenan a miles de niños y sus familias a una vida excluida de la sociedad.

A partir de la década del 60, el acceso a la detección neonatal, implementada debido al revolucionario hallazgo de Guthrie de la utilidad del papel de filtro para la medición de metabolitos, permitió aunar los esfuerzos coordinados de la ciencia y la salud pública para mejorar la vida de los individuos afectados y sus familias².

El conocimiento de la etiología de la enfermedad y sus bases moleculares abrieron asimismo un campo promisorio para la comprensión de la fisiopatología tiroidea materno-fetal y pediátrica.

ONTOGENIA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La ontogenia de una función tiroidea madura comprende tanto la organogénesis, como la maduración del hipotálamo, la hipófisis y la glándula tiroides, y también la maduración del metabolismo y acción de las HT.

Ya desde la etapa embrionaria la glándula tiroides posee una arquitectura normal organizada en folículos o estructuras celulares polarizadas hacia un lumen en el que se almacena coloide.

ORGANOGENESIS

Brevemente, la glándula tiroides deriva de la fusión de una evaginación medial del piso de la faringe primitiva que forma el esbozo tiroideo (que dará origen a las células foliculares) y los cuerpos ultimobranquiales provenientes de la cuarta bolsa faríngea (que originarán las células parafoliculares productoras de calcitonina). Tanto la diferenciación como la correcta ubicación cervical de estos esbozos dependen de la acción coordinada temporo-espacial de diversos factores de transcripción (NKX2, FOXE1, PAX8, HHEX1, HOXA3, SHH y otros) que se expresan en la glándula tiroides y en otros tejidos embrionarios. Son responsables de la migración, la adquisición de la forma definitiva bilobulada (morfogénesis) y la diferenciación celular tiroidea (organización funcional), permaneciendo luego como reguladores de la transcripción enzimática en la biosíntesis hormonal (tiroperoxidasa tiroidea o TPO, receptor de tirotrófina o RTSH y tiroglobulina o TG).

La embriogénesis tiroidea que comienza en la cuarta semana de edad gestacional se completa hacia la semana 12 con la aparición de folículos conteniendo TG y hormonas circulantes detectables (tiroxina o T4 y triiodotironina o T3)^{3,4}.

Sin embargo, no es sino hasta la mitad de la gestación que el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo se encuentra activo y maduro y el feto tiene una producción hormonal regulada autónoma.

MADURACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEO

La diferenciación de las células foliculares depende fundamentalmente de la acción de la TSH.

Los niveles del factor liberador de TSH (TRH) en la circulación fetal son más elevados que en la circulación materna, probablemente por producción extrahipotalámica de TRH (placenta y páncreas) y disminución de la degradación de TRH fetal en suero⁵.

La TSH se detecta hacia la semana 12 de gestación, aumenta moderadamente en los dos últimos trimestres y adquiere la maduración del retrocontrol negativo de las HT hacia la mitad de la gesta. De ella dependen la diferenciación funcional, la foliculogénesis y la biosíntesis de HT.

Es así que durante la primera mitad de la gesta el feto es enteramente dependiente de las HT maternas^{6,7,8}. El aporte de HT al feto es controlado por la placenta y el estado tiroideo de la madre. La T4 aumenta a lo largo de la gestación desde la semana 12 de vida intrauterina, mientras que T4 libre y TSH aumentan hasta la semana 31-34 para luego descender hasta el término (Figura 1)^{3,4}.

La globulina fijadora de tiroxina (TBG) aumenta progresivamente a lo largo de la gestación hasta el nacimiento por el efecto estimulante de los estrógenos maternos sobre la síntesis hepática fetal, siendo sus valores mayores en el recién nacido que en adultos³.

La secreción de TG demora más tiempo y alcanza los valores del recién nacido hacia las 27-28 semanas de gestación.

La capacidad de concentrar yodo se inicia hacia la décima semana de gestación, pero recién se adquiere la capacidad de regular la entrada de yodo (efecto de Wolff-Chaikoff: reducción de la captación de yodo en respuesta al exceso de yodo) hacia el término (36-40 semanas), lo que explica la mayor susceptibilidad de los recién nacidos prematuros a la exposición al yodo (Figura 1).

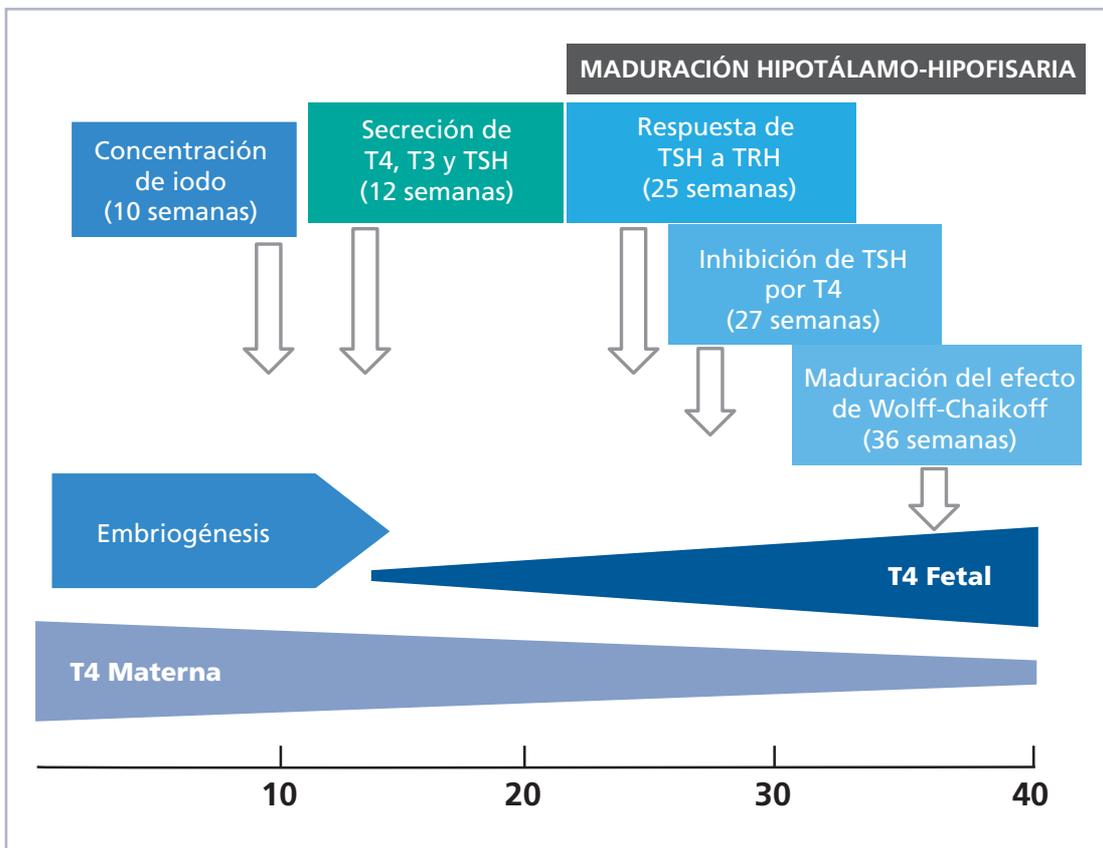


Figura 1: Maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo en el feto y el recién nacido. (Modificado de R.S. Brown. Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence—Thyroid Disease Manager)

MADURACIÓN DEL METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y UNIDAD FETO-PLACENTARIA

Las HT son activadas o desactivadas por tres deiodinasas reguladas coordinadamente durante la gestación para controlar estrictamente el aporte de T3 a los tejidos en crecimiento y al mismo tiempo para proteger al feto contra el exceso de HT.

La deiodinasa tipo 1 (D1), enzima activante importante en la vida adulta, presenta una concentración baja en la vida fetal. Cataliza la conversión de T4 a T3, la inactivación de la T3 reversa y de los sulfoconjugados de T4.

Por el contrario, las otras dos deiodinasas: la deiodinasa tipo 2 (D2) –activante- y la deiodinasa tipo 3 (D3) –inactivante- son las isoformas más importantes en el feto, especialmente en el cerebro y la hipófisis, y se hallan presentes desde la séptima semana de gestación. D2 convierte T4 a T3, mientras que D3 convierte T4 a T3 reversa. D3 cumple un rol clave en la protección de los tejidos fetales contra el exceso de T4 materna presente en la placenta o el líquido amniótico, manteniendo la T3 en un rango constante. En presencia de hipotiroidismo, la actividad de D2 se incrementa mientras que D3 disminuye, permitiendo una mayor oferta de T3 al cerebro fetal, a pesar de una T3 circulante baja.

La placenta es libremente permeable a la TRH, al yodo, a algunas drogas y a las inmunoglobulinas de la clase IgG. La TSH materna y la TG no atraviesan la placenta. Debido a la presencia de D3, que inactiva la HT de la circulación materna o fetal y libera el yodo para la utilización en la síntesis tiroidea, la permeabilidad placentaria es limitada para las HT y el sistema hipotálamo-hipófiso-tiroideo se desarrolla relativamente independiente de la influencia materna.

La permeabilidad se incrementa ante la hipotiroxinemia fetal, tanto en la interfase capilar materno-fetal como a través de la epidermis fetal inmadura y por ingestión fetal.

En el desarrollo tiroideo fetal cobra importancia la función tiroidea de la madre gestante. La misma se adapta con un aumento significativo de la TBG por acción de los estrógenos. TBG se une con mayor afinidad a T4 y también a T3, produciendo el aumento de los valores séricos de las HT durante el embarazo. Asimismo, existen aumentos de la producción, secreción y metabolización hormonal, así como del metabolismo basal y del aclaramiento renal de yodo.

En el momento del nacimiento ocurren cambios drásticos en la fisiología tiroidea. La TSH experimenta un pronunciado pico dentro de los 30 minutos del parto, probablemente por la exposición

al frío al nacer, que desciende primero rápida y luego paulatinamente hasta normalizarse en los dos primeros días de vida. Esta descarga de TSH produce una marcada estimulación de la glándula tiroidea aumentando la T4 y T3 séricas en las primeras 48 horas de vida extrauterina, que luego van descendiendo lentamente, permaneciendo algo elevadas durante las primeras 4-6 semanas³.

En el RN prematuro la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo acorde a la edad gestacional, da origen a una elevación menor y más tardía de TSH postparto con el consecuente menor incremento de T4³.

Luego del período neonatal, las concentraciones de T4, T3, T4L y TSH descienden, si bien permanecen algo más elevadas que en los adultos. La concentración de TG también disminuye a lo largo del primer año de vida, alcanzando los valores del adulto a partir de los 6-12 meses.

BIOSÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

La biosíntesis de las HT requiere un conjunto de enzimas intracelulares que catalizan cada uno de los pasos biosintéticos, cuya expresión es modulada por los factores de transcripción fetal específicos antes mencionados, que permanecen como reguladores de la transcripción enzimática⁹.

En forma breve, como se muestra en la Figura 2 la biosíntesis transcurre en diferentes pasos enzimáticos a saber:

1) Captación y transporte de yoduro

La glándula tiroidea capta el yoduro en forma de yoduro por transporte activo en la membrana basolateral mediante un cotransportador sodio-yoduro (NIS: sodio-yoduro simporter), glicoproteína que cataliza el transporte de yoduro desde el líquido extracelular hacia el interior de la célula folicular tiroidea utilizando la energía generada concomitantemente por la translocación de dos moléculas de sodio generado por la bomba Na/K-ATPasa de membrana¹⁰.

El yoduro es luego transportado al lumen folicular, probablemente por transporte pasivo por gradiente de concentración. La pendrina y otras proteínas podrían participar en el eflujo de yoduro al lumen folicular.

2) Síntesis de tiroglobulina

La TG, proteína sintetizada exclusivamente en las células foliculares tiroideas normales o patológicas, tiene como función principal proveer el esqueleto polipeptídico (matriz) para la biosíntesis de HT y para el almacenamiento de la forma inactiva de las mismas y el yodo.

Sus cadenas polipeptídicas son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso y luego son glicosiladas, plegadas y dimerizadas para adquirir su conformación tridimensional. La TG es luego transportada al aparato de Golgi donde es nuevamente glicosilada y empaquetada en vesículas que la transportan a la membrana apical para ser secretada hacia el lumen folicular por exocitosis¹¹.

3) Organificación del yodo

El proceso de organificación es la unión covalente del yodo oxidado a los residuos de tirosina de la molécula de TG para formar monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Para que este proceso pueda llevarse a cabo requiere de la disponibilidad de los dos sustratos: yodo y matriz de TG (proteína aceptora de yoduros), actividad de tiroperoxidasa (TPO) y del sistema generador de agua oxigenada (H₂O₂) y la correcta ubicación espacial en la membrana apical de la célula folicular (interfase).

La TPO, enzima microsomal clave en la biosíntesis tiroidea ubicada en la membrana apical del tirocito, cataliza la oxidación del yodo intrafolicular y su organificación, así como el acoplamiento de las MIT y DIT para formar T₃ y T₄. Es sintetizada en polirribosomas y luego glicosilada y plegada en el retículo endoplásmico, para su maduración y adecuada expresión en la superficie celular. Luego es transportada junto con la TG en vesículas exocíticas al aparato de Golgi donde es nuevamente glicosilada para ser finalmente distribuida en el polo apical del tirocito en donde expone su sitio catalítico hacia el lumen folicular¹¹.

La TPO necesita de un sistema generador de H₂O₂ para la oxidación del yodo y el acoplamiento posterior de las iodotirosinas para formar HT. Este sistema está localizado en la membrana apical y su función es transferir electrones a través de la membrana para formar H₂O₂ en la luz del folículo. Está compuesto por 2 isoformas tiroideas de enzimas NADPH-oxidorreductasas: DUOX1 y DUOX2 unidas a la membrana apical, que requieren de las glicoproteínas DUOXA1 y DUOXA2 para la maduración y migración a la membrana apical. La oxidación del yodo incorporado por la dieta, la iodación de los residuos tirosilo de la TG y el acoplamiento de los residuos yodados para la formación de T₃ y T₄ son funciones atribuidas clásicamente a la TPO. Sin embargo, debido a su homología estructural con TPO, DUOX2, podría contribuir a este proceso¹¹.

4) Internalización de la TG y proteólisis

La TG iodada es internalizada preferentemente mediante endocitosis en vesículas y puede ser proteolizada en lisosomas con degradación completa de la TG, MIT, DIT y liberación de T4 y T3 libres a la circulación, reciclada al lumen folicular o transportada por transcitosis a la membrana basolateral, probablemente orientada por un receptor de lipoproteínas de baja densidad llamado megalina, constituyendo la TG sérica¹¹.

5) Desyodación o deshalogenación

Las HT son secretadas al torrente sanguíneo y MIT y DIT son desyodadas por enzimas deshalogenasas específicas tiroideas (tiroxina deshalogenasa o DEHAL1) para permitir el reciclaje intracelular del iodo no utilizado para la formación de HT. Por esta vía se forma 3 a 5 veces más iodo que el que ingresa desde la circulación (dieta). Sólo un pequeño porcentaje de MIT/DIT escapa a este proceso, pasa a la circulación y es eliminado en la orina. Parte del yoduro tiroideo es perdido por ineficiencia de la DEHAL1¹². Esta pérdida aumenta ante exceso de iodo de la dieta (mecanismo autorregulatorio).

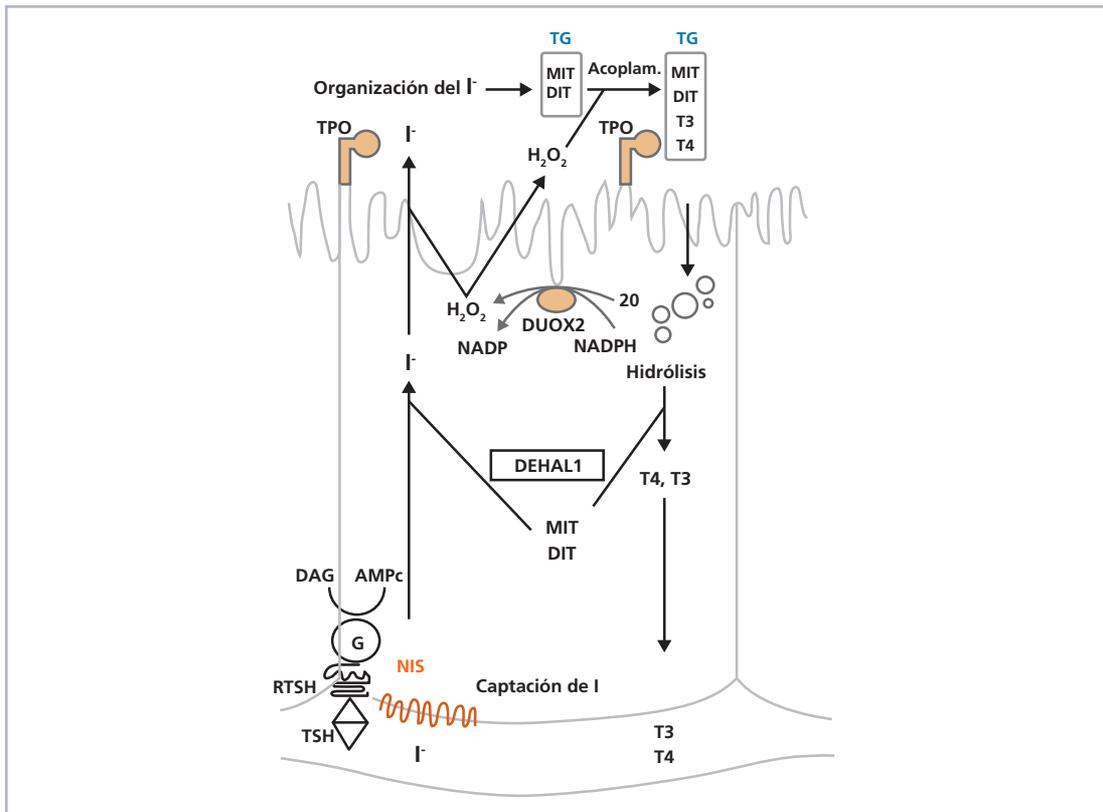


Figura 2: Biosíntesis hormonal tiroidea

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El hipotiroidismo es el estado resultante de una disminución de la actividad biológica de las HT en los tejidos periféricos.

Una función tiroidea normal requiere de la indemnidad del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (Figura 3).

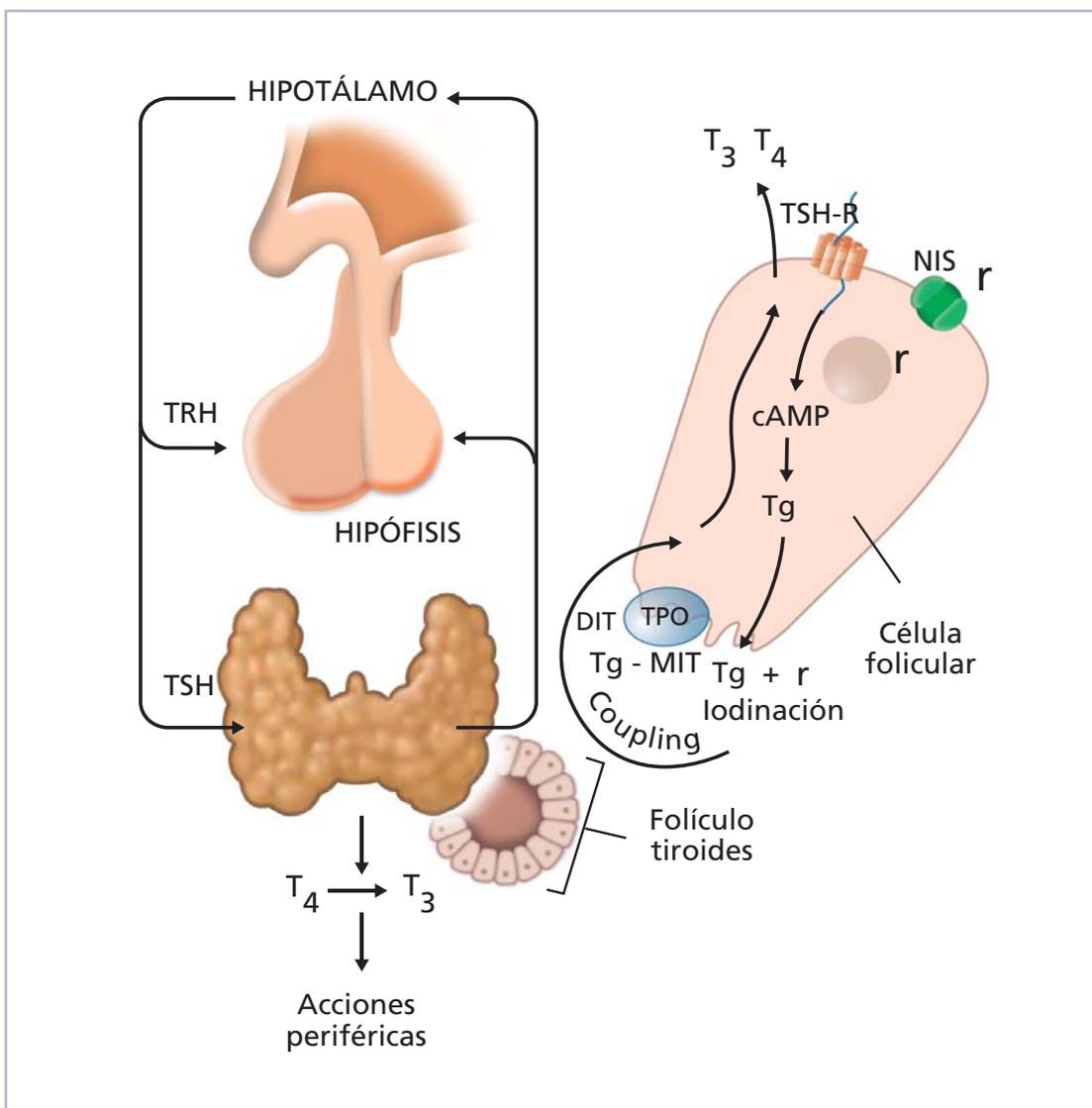


Figura 3: eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo

Cuando el defecto se presenta desde el nacimiento se denomina **hipotiroidismo congénito (HC)**^{6,13}.

De acuerdo a la localización del trastorno causal se lo clasifica en:

- a) **Primario (HC-P)**, cuando el defecto es de origen tiroideo.
- b) **Central (HC-C)**, cuando el defecto involucra a la hipófisis o al hipotálamo.
- c) **Periférico (HC-Pe)**, cuando el defecto involucra la acción de las HT en los tejidos periféricos (transporte, metabolismo o acción).

De acuerdo a su duración se lo clasifica en:

- a) **Permanente** cuando requiere tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea de por vida.
- b) **Transitorio** cuando la deficiencia de hormona tiroidea detectada al nacer presenta recuperación posterior, generalmente en los primeros meses o años de vida.^{6,13}

Si bien en la mayoría de los casos el HC se presenta en forma aislada, puede estar asociado a defectos en otros órganos o sistemas, denominándose en estos casos HC **sindrómico**.

La Tabla 1 muestra la clasificación del HC de acuerdo a los criterios antes mencionados señalando sus causas subyacentes.

HIPOTIROIDISMO CONGENITO PRIMARIO (HC-P)		
Permanente	Disgenesia	atireosis, hipoplasia, ectopía, hemiagenesia
	Dishormonogénesis	Defecto de transporte de yoduro en membrana basolateral (<i>NIS</i>) Defecto de eflujo apical del yoduro (<i>PDS</i>) Defecto de síntesis de tiroglobulina (<i>TG</i>) Defecto de organificación (<i>TPO/ DUOX</i>) Defecto de deshalogenación de yodotirosinas (<i>DEHAL1</i>) Resistencia a la TSH: Mutaciones inactivantes del receptor de TSH (<i>RTSH</i>) Insensibilidad de otras hormonas glicoproteicas
	Sindrómico	Asociado a cromosopatías Mutaciones en factores de transcripción Síndrome de Pendred
Transitorio	Deficiencia severa de yodo Sobrecarga aguda de yodo (desinfectantes yodados) Tratamiento materno con drogas antitiroideas Pasaje transplacentario de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TRAb) Dishormonogénesis (mutaciones inactivantes <i>DUOX2</i>)	
HIPOTIROIDISMO CONGENITO CENTRAL (HC-C)		
Permanente	Aislado: β - <i>TSH</i> , <i>TRH-R</i> , <i>IGSF-1</i> , <i>TBL1X</i> , <i>IRS4</i> Múltiple	
Transitorio	Prematurez Hipotiroidismo central por hipertiroidismo gestacional mal controlado NTI (non thyroidal illness)	
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PERIFÉRICO (HC-Pe)		
Alteración del transporte intracelular de hormonas tiroideas Metabolismo anormal de las hormonas tiroideas Resistencia a las hormonas tiroideas		

Tabla 1: Clasificación del hipotiroidismo congénito

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO (HC-P)

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las HT ejercen un efecto insustituible sobre el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). Su ausencia altera la formación de la capa normal de neuronas neocorticales y conexiones callosas que controlan la migración neuronal, así como el proceso de mielinización.

En el HC-P no tratado, se desarrollan axones con escasa mielinización y neuronas con disminución del número de arborizaciones dendríticas y de sus interacciones sinápticas.

Por ello, la actividad neuronal se altera con severidad variable dependiendo de la disponibilidad de T4 intrauterina y de la duración del hipotiroidismo previo al reemplazo hormonal¹⁴.

A. PERMANENTE

El HC-P permanente es la forma más común de HC y además el trastorno endócrino congénito más frecuente.

En aproximadamente el 85% de los niños es causado por una **disgenesia (DT) o anomalía en el desarrollo de la glándula tiroidea**⁶. La más frecuente es la **ectopía** o anomalía de ubicación glandular (~2/3 de los casos). El tejido tiroideo ectópico se ubica por encima de la localización normal definitiva de la glándula tiroidea y es el resultado de un freno o anomalía en la migración caudal del esbozo tiroideo durante el desarrollo embrionario. Generalmente los niños afectados presentan un único resto tiroideo detectable, pero en aproximadamente el 5-10% puede ser dual, sublingual y mediocervical o múltiple^{15,16,17}. El hipotiroidismo observado es el resultado de una menor masa de células foliculares funcionantes (generalmente sin lóbulos laterales) y de una limitación del crecimiento compensador mediado por TSH.

La forma más severa de DT es la **atireosis** o ausencia de tejido tiroideo, presente en aproximadamente el 15% de los niños con HC-P permanente. Es el resultado de un defecto en la determinación/diferenciación de las células endodérmicas pluripotenciales o la desaparición (apoptosis) de las células precursoras tiroideas en etapas tempranas de la organogénesis y constituye la deficiencia más severa de HT. Menos comunes, son la **hipoplasia** tiroidea (<5% de los casos), que se caracteriza por la presencia de lóbulos tiroideos de menor tamaño en posición normal con función variable, y la **hemiagenesia** (<1% de los casos), en la que un lóbulo tiroideo (usualmente el izquierdo) está ausente.

La DT es considerada una enfermedad esporádica, predomina en el sexo femenino y es discordante en gemelos monocigóticos (95%). Se han descrito formas familiares en un 2% de casos, una frecuencia más alta de lo esperada sólo por azar.

En aproximadamente un 2% de pacientes con DT se han identificado mutaciones germinales en genes involucrados en el desarrollo (*NKX2-1*, *FOXE1*, *PAX8*, *NKX2-5*, *GLIS3*) o en la diferenciación y el crecimiento tiroideo (*RTSH*).

Otros genes podrían estar involucrados, pero lo más probable es que la mayoría de los casos de DT esporádica se deban a mecanismos no mendelianos de herencia, incluyendo entre ellos modificaciones epigenéticas, mutaciones somáticas tempranas en el esbozo tiroideo o eventos estocásticos del desarrollo.

El 15% restante de HC-P permanente se debe a **defectos en la biosíntesis de hormonas tiroideas o dishormonogénesis**, que pueden presentar bocio debido a la acción trófica de la TSH. Son el resultado de un defecto en cualquiera de los pasos biosintéticos de la hormona tiroidea previamente mencionados^{18,19,20}. Estos trastornos se heredan de forma autosómica recesiva, con la excepción de mutaciones de *DUOX2* que pueden ser autosómico dominantes. El hipotiroidismo producido por ellos no presenta malformaciones asociadas, excepto la sordera neurosensorial en mutaciones de la pendrina.

Se han descrito mutaciones en 7 genes que codifican para las proteínas o enzimas involucradas en la biosíntesis de HT:

- ***NIS (SLC5A5)***

Este gen se localiza en el cromosoma 19p12-13; está compuesto por 15 exones y codifica una proteína de 642 aminoácidos. Se expresa además en tejidos extratiroideos como glándula salival, mucosa gástrica, intestino delgado y glándula mamaria lactante.

Sus mutaciones resultan en su retención intracelular o en la alteración de su expresión o función. El cuadro que provocan consta de HC-P, glándula tiroidea de tamaño variable y característicamente falta de captación de yoduro tanto en tiroides como en tejidos extratiroideos. La severidad del hipotiroidismo está en relación a la función residual de la proteína NIS mutada¹⁰.

- ***PENDRINA (SLC26A4)***

El gen *SLC26A4* (solute carrier family 26, member 4) posee 21 exones, se localiza en el cromosoma 7q22-31.1 y codifica una proteína de 780 aminoácidos que se expresa en tiroides y cóclea.

Las mutaciones inactivantes del gen (bialélicas) dan origen al Síndrome de Pendred, una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por sordera neurosensorial congénita debida a una malformación coclear y bocio multinodular de aparición tardía (adolescencia)²⁰. El hipotiroidismo puede ser congénito en el 30% de los casos y el fenotipo puede ser variable incluso dentro de una misma familia y caracterizado por un defecto parcial de organificación.

- **TPO**

El gen que codifica a la TPO humana está localizado en 2p24-25 y está conformado por 17 exones y 16 intrones.

Se han descrito mutaciones inactivantes de TPO en pacientes con HC-P severo afectando más frecuentemente los exones 8, 9 y 10. Con una heterogeneidad clínica y bioquímica considerable los pacientes con defecto de TPO pueden presentar defectos totales o parciales de organificación con bocio y son la causa más frecuente de dishormonogénesis²¹.

- **SISTEMA DE GENERACION DE H₂O₂ (DUOX1/DUOX2)**

Los genes del sistema DUOX1 y 2 se encuentran localizados en 15q15.3, separados por 16kpb. El gen DUOX2 posee 21Kb y consta de 34 exones, mientras que el gen DUOX1 de 36kpb está compuesto de 35 exones. Ambos tienen un 83% de homología, sin embargo, presentan una diferencia notable en la expresión (5 veces mayor para DUOX2), así como en la detección de mutaciones inactivantes con fenotipo patológico (sólo en DUOX2).

Los genes DUOXA1 y DUOXA2 están estrechamente ligados con los genes DUOX1 y DUOX2 en la región intergénica de 16kpb y codifican glicoproteínas de 5 dominios transmembrana. DUOX y DUOXA constituyen un sistema redundante en el cual DUOX1/DUOXA1 puede reemplazar por lo menos en parte la función de DUOX2/DUOXA2. Además, la expresión fenotípica podría estar influenciada por factores genéticos y ambientales.

Se han descrito mutaciones en el gen DUOX2 /DUOXA2 en pacientes con HC-P transitorio o permanente con defecto de organificación total o parcial con alta variabilidad fenotípica²². Esta podría no estar relacionada con el número de alelos mutados sino que podría ser explicada por mecanismos compensadores como DUOX1, cambios epigenéticos y diferencias étnicas o ambientales.

- **TG**

La TG es codificada por un gen de copia única de 270 kpb que se localiza en 8q24.2-24.3; está constituido por 48 exones y contiene intrones que representan el 97,5% del gen.

Los defectos de TG pueden afectar su síntesis, su transporte al lumen o su estructura alterando la organificación y el acoplamiento.

Los defectos cuantitativos de TG tienen herencia autosómica recesiva y presentan HC-P con glándula tiroidea eutópica o bocio con TG indetectable o baja²³.

- **DEHAL 1**

El gen DEHAL1 se ubica en el cromosoma 6q25.1 y presenta 6 exones. Da lugar a diferentes transcritos por splicing alternativo de los exones 5 y 6, sin embargo, la única isoforma activa en presencia de NADPH es DEHAL 1.

Los pacientes con defectos de DEHAL1 descritos corresponden todos a familias consanguíneas y presentan hipotiroidismo y bocio, y en algunos casos retraso psicomotor debido probablemente al diagnóstico tardío²⁴.

Si bien la mayoría de los pacientes con defectos en la biosíntesis tiroidea presentan mutaciones homo o heterocigotas de alguna de las enzimas involucradas, mediante nuevas metodologías moleculares se han identificado también mutaciones combinadas de diferentes genes (*DUOX*, *RTSH*, *TPO*)²⁵.

Defectos en el receptor de TSH y su señalización: Resistencia a la TSH

La TSH es el principal regulador de la síntesis y el crecimiento tiroideo. Mediante la interacción con el receptor de TSH (RTSH) se acopla a la proteína G y activa 2 vías principales de señalización: Gs/AMPC y Gq/fosfolipasa C/inositol fosfato (IP)/Ca⁺⁺. La vía AMPC media la estimulación de TSH sobre: a) la secreción hormonal al aumentar la macro y micropinocitosis de TG, b) el crecimiento y proliferación de las células foliculares, y c) la captación de yodo vía transcripción del NIS. La vía IP/Ca⁺⁺ regula la síntesis hormonal por estímulo de la generación de H₂O₂ necesaria para la organificación y acoplamiento oxidativo de iodotirosinas en iodotironinas, y además activa rápidamente el eflujo apical de yodo desde el tirocito al lumen folicular.

Siendo la TSH la principal señal diferenciadora y trófica, los defectos de su receptor dan origen a cuadros clínicos con expresión variable que van desde una hipoplasia tiroidea severa con HC (mutaciones con pérdida de función de afectación bilalélica con herencia autosómica recesiva - AR) con niveles de TG detectables y aún normales pero sin imagen centellográfica por ausencia de la captación de ¹³¹I o el ^{99m}Tc hasta formas más leves de hipertirotrópinemias permanentes asintomáti-

cas o diverso grado de hipotiroidismo indicando la existencia de una resistencia parcial (patrón bi o monoalélico con herencia AR o AD con efecto dominante negativo).

Además, las mutaciones del gen de la subunidad alfa de la proteína Gs determinan la aparición de HC-P con glándula eutópica asociado a insensibilidad de otras hormonas glicoprotéicas que comparten la vía de señalización intracelular (pseudohipoparatiroidismo)²⁶.

Sindrómico

El HC-P puede formar parte de un síndrome producto de alguna alteración cromosómica, como los síndromes de Down, Williams y Catch 22q, siendo el fenotipo tiroideo más frecuente la hipoplasia.

Como fuera mencionado previamente, tanto la diferenciación como la correcta ubicación cervical del esbozo tiroideo depende de la acción coordinada temporal y espacialmente de diversos factores de transcripción (FOXE1, NKX2-1, PAX8, HHEX1, HOXA3, SHH y otros) que se expresan no sólo en la glándula tiroides sino también en otros tejidos embrionarios.

Se han identificado mutaciones en algunos de estos factores de transcripción que por su expresión en tejidos distintos de la tiroides dan lugar a cuadros de HC-P disgenético sindrómico (Tabla 2):

- **FOXE1**

FOXE1 (forkhead box E1, antiguamente denominado TTF2): factor de transcripción nuclear, miembro de una familia de proteínas que se unen al ADN por medio de un dominio en cabeza de tenedor, que se expresa en el primordio tiroideo, en la bolsa de Rathke, y el ectodermo craneofaríngeo (involucrado en la formación del paladar y el folículo piloso).

El gen mapea en el cromosoma 9q22, posee un solo exón y codifica para una proteína nuclear de 367 aminoácidos.

Se han hallado mutaciones bialélicas en humanos caracterizando un cuadro clínico sindrómico de agenesia o hipoplasia tiroidea, defectos de línea media (fisura labioalveolopalatina, atresia de coanas, epiglotis bífida) y cabello en punta (spiky hair) -denominado Síndrome Bamford Lazarus- de herencia autosómica recesiva²⁷. También se han hallado mutaciones en pacientes con fisura palatina aislada.

- **NKX2-1 (NK2 homeobox 1)**

NKX2-1 (antiguamente denominado TTF1 o thyroid transcription factor 1): factor de transcripción

nuclear sintetizado durante la embriogénesis en la glándula tiroidea, pulmón y en áreas específicas del cerebro anterior. Activa genes promotores específicos del desarrollo tiroideo, pulmonar y diencefálico. Es indispensable para la supervivencia de los precursores de los tirocitos. Se expresa en los neumocitos tipo II, productores de surfactante y responsables de la tensión superficial y la defensa inmune local. Se expresa específicamente en las neuronas del hipotálamo y está involucrado en la especificación interneuronal y migración durante el desarrollo del cerebro anterior.

El gen mapea en el cromosoma 14q13.3. Está compuesto por dos transcritos que codifican para 2 proteínas de 401 y 371 aminoácidos respectivamente.

Se han hallado deleciones monoalélicas (haploinsuficiencia) autosómico dominante o mutaciones inactivantes (efecto dominante negativo del alelo mutado sobre el nativo) caracterizados por la tríada cerebro-pulmón-tiroidea con compromiso neurológico (retraso madurativo, coreoatetosis, distonía), compromiso tiroideo y respiratorio (distrés neonatal variable, secuestro pulmonar, infecciones pulmonares reiteradas). Sin embargo, el fenotipo tiroideo es heterogéneo y varía desde la eutopía hasta la hipoplasia tiroidea²⁸.

- **PAX8**

Factor de transcripción expresado en tiroidea y riñones. El gen mapea en el cromosoma 2q12-14, está compuesto por 12 exones y se expresa en el primordio tiroideo, el cerebro anterior y medio y los riñones.

Las mutaciones halladas ocurren de novo o son autosómico dominante y muestran un fenotipo tiroideo muy variable desde formas leves con eutopía e hipertirotrópinemia hasta formas severas de hipoplasia o atireosis asociadas a compromiso renal variable (agenesia renal) y criptorquidia.

- **NKX2-5**

Factor de transcripción nuclear involucrado en el desarrollo cardíaco y tiroideo. Se han hallado mutaciones en este gen en aproximadamente un 3% de pacientes con malformaciones cardíacas (defectos atriales y Tetralogía de Fallot), y algunos casos de HC-P (ectopía o atireosis).

Tabla 2: Fenotipo de HC-P por defecto de factores de transcripción		
Defecto	Tiroides	Malformación asociada
FOXE1 Cr 9q22 Autosómica recesiva	Agenesia Ectopía Hipoplasia	Paladar ojival / labio leporino Atresia de coanas Epiglotis bífida. Spiky hair
NKX2-1 Cr 14q13 Autosómica dominante	Disgenesia Hipoplasia Alteración funcional	Dificultades respiratorias. Infecciones pulmonares Corea Benigna Hereditaria Ataxia- Marcha alterada Hipotonía muscular Coreoatetosis Retraso madurativo a pesar de diagnóstico temprano
PAX8 Cr2 q 12-q14 Autosómica dominante	Hipoplasia Ectopía Hemiagenesia Rudimentos quísticos Tiroides normal	Malformación renal Criptorquidia
NKX2-5 Cr 5 q 34	Atireosis Ectopía	Pequeños defectos cardíacos

(S. Iorcansky y A. Chiesa Hipotiroidismo congénito y su pesquisa neonatal: un paradigma de la prevención. Fisiopatología molecular y clínica endocrinológica Ricardo S. Calandra, Marta Barontini. 1ra Edición CABA. Edi Lilly Interamericana Sucursal Argentina, 2015)⁹

B. TRANSITORIO

El HC-P transitorio ha sido descripto extensamente en áreas de deficiencia severa o moderada de yodo y en prematuros por exposición perinatal a una sobrecarga aguda del mismo, debida mayormente a agentes desinfectantes iodados administrados al recién nacido o a la madre que amamanta²⁹. En áreas iodosuficientes, la causa más frecuentemente identificada de HC-P transitorio es el tratamiento materno con drogas antitiroideas³⁰. Estas drogas tienen un alto aclaramiento renal, por lo que desaparecen rápidamente de la circulación en los recién nacidos afectados, normalizando los valores de TSH y T4 al momento de la confirmación. El pasaje trasplacentario de anticuerpos

maternos que bloquean la acción de TSH (TRAb inhibitorios) es una causa rara de HC-P transitorio, constituyendo aproximadamente el 1-2% de los casos³¹. A diferencia de las drogas antitiroideas administradas a la madre, estos anticuerpos tienen un aclaramiento renal lento, por lo que estos recién nacidos se encuentran hipotiroideos aún al momento de la confirmación. Como no interfieren con la formación, migración y crecimiento de la glándula tiroidea no producen HC-P permanente.

Otra causa de HC-P transitorio son las mutaciones heterocigotas u homocigotas en DUOX2³².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los recién nacidos hipotiroideos congénitos no presentan al nacer una signosintomatología que permita sospechar la enfermedad.

La misma se irá instalando paulatinamente si se demora el diagnóstico y tratamiento. En las primeras semanas de vida y en la mayoría de los casos sólo se podrán rescatar en el interrogatorio dirigido algunos signos sutiles e inespecíficos.

En nuestro país, la Fundación de Endocrinología Infantil junto a la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez implementó en enero de 1979 una pesquisa de detección de HC-P en una población de recién nacidos de riesgo, ya que presentaban al menos un signo de HC. De los 136 hipotiroideos detectados sólo el 23% fue diagnosticado en el primer mes de vida, habiéndose hecho el diagnóstico de los restantes en edades posteriores cuando ya no se podía evitar el retraso mental³³. Esto puso en evidencia la baja sensibilidad diagnóstica de las manifestaciones clínicas para la detección neonatal y la necesidad de la pesquisa masiva.

La ausencia de signos y síntomas al nacer se debe principalmente al pasaje trasplacentario de hormona tiroidea materna sumado a una función tiroidea residual del recién nacido en algunos casos, como las hipoplasias, las ectopías y las dishormonogénesis leves.

Los recién nacidos con HC por agenesia tiroidea o dishormonogénesis severa, que constituyen el cuadro más grave del espectro de la patología, pueden presentar manifestaciones clínicas más tempranas y requieren una intervención más urgente y eficaz.

Los signos y síntomas más frecuentes de los niños afectados se enumeran en la Tabla 3.

SÍNTOMAS

Los recién nacidos con HC son tranquilos, lloran poco y pueden dormir toda la noche. Esto quita el alerta de la madre que no percibe ningún discomfort en el niño. La ictericia prolongada es frecuente y ha sido atribuida a la inmadurez de la glucuroniltransferasa hepática. Síntomas adicionales son llanto ronco, constipación, dificultad en la alimentación, letargia, hipotermia e hipotonía. La prematuridad puede ser un factor confusor si el tratamiento se basara en la clínica dado que algunas de las manifestaciones pueden ser subestimadas atribuyéndolas a inmadurez.

En ausencia del tratamiento sustitutivo adecuado la signosintomatología se hace cada vez más evidente (Figura 4) y el HC produce un deterioro intelectual severo y permanente, así como retraso en el desarrollo motor y metabolismo.

Tabla 3: Signos y síntomas del HC-P en el período perinatal

- Facies abotagada
- Puente nasal deprimido
- Macroglosia
- Ictericia prolongada
- Hernia umbilical
- Distensión abdominal
- Retardo en la eliminación del meconio. Constipación
- Fontanela posterior persistente
- Piel fría, seca, pálida, moteada
- Letargia. Hipotonía. Reflejos osteotendinosos lentos
- Llanto ronco
- Hipersomnia
- Pelo escaso, ralo y seco

SIGNOS

En el examen físico inicial los signos más frecuentes son hernia umbilical, macroglosia y piel moteada y fría. La HT es importante para la formación y maduración esquelética, por lo que pueden

presentar fontanela posterior amplia (>5mm) más allá de la semana de vida y diastasis de suturas. En nuestra serie de 231 niños evaluados al momento de la confirmación diagnóstica (16 días de vida) aproximadamente un tercio ya presentaba algún signo de hipotiroidismo³⁴. Coincidiendo con otros autores, la ictericia prolongada (78.3%), la hernia umbilical (45%), las fontanelas amplias y/o diastasis de suturas (25%) y el llanto ronco y débil (23.3%) fueron los más frecuentemente encontrados.^{35,36}

Algunos niños con dishormonogénesis pueden presentar bocio palpable al nacer o evidenciable por ecografía prenatal. La palpación de bocio en el neonato es difícil incluso en manos experimentadas, sin embargo, es un dato muy útil del examen físico, ya que orienta el diagnóstico. En nuestra cohorte pudimos verificar este hecho dado que el bocio se detectó por clínica sólo en un tercio de los niños con bocio constatado por ecografía.

La talla de nacimiento es normal, pero el crecimiento se altera rápidamente si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan³⁷. El peso al nacer es normal y su progresión puede parecer adecuada por infiltración mixedematosa de los tejidos blandos. Estos niños son macrocéfalos relativos debido al crecimiento compensatorio de la calota intraútero y al menor desarrollo de la base del cráneo, más sensible al defecto tiroideo³⁸.

En el útero la maduración ósea responde al efecto de la hormona tiroidea y por ello los HC presentan un retardo de la maduración epifisaria, evidente por la ausencia del núcleo de osificación distal del fémur o de Béclard, que se forma durante el séptimo mes de gestación.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS ASOCIADAS

Se ha comunicado que un número pequeño pero significativo de niños con HC-P presenta otros defectos congénitos, principalmente cardíacos, defectos del septo atrial o ventricular (10% vs. 3% en la población general)³⁹. En nuestra serie de 231 recién nacidos con HC el 2.6% presentaba una cardiopatía congénita asociada. Esta frecuencia es mayor a la de la población general mundial (0.8-1%), pero menor que la observada por otros autores en el HC (5.5%)^{34,39}.

Otras malformaciones asociadas son las que se observan en el HC-P sindrómico.



Figura 4: HC-P severo

DIAGNÓSTICO

PESQUISA NEONATAL

Desde el descubrimiento en la década del 60 de la posibilidad de medir metabolitos en papel de filtro con gran sensibilidad y especificidad, los programas de pesquisa neonatal fueron instalándose progresivamente en países de Europa, Norteamérica y América latina.

Cuba, Chile y Argentina fueron precursores en esta tarea que luego fue extendiendo su beneficio a toda la región. Si bien salvo raras excepciones todos los países de América Latina intentan tener un programa de pesquisa neonatal, aún su implementación es despereja.

Existen países con programas ya desarrollados y establecidos, países con iniciativas preliminares y aún insuficientes y países con una excelente cobertura, pero brindada a través de esfuerzos simultáneos de varios sectores no coordinados⁴⁰.

En Argentina la pesquisa neonatal para HC-P se realiza desde la década del 80, siendo obligatoria por ley nacional (ley 23.413 y su modificatoria 23.874 reglamentadas en noviembre de 1996) "en todos los recién nacidos de maternidades y establecimientos asistenciales que tengan a su cuidado recién nacidos". Progresivamente las provincias adoptaron la detección obligatoria con legislación propia o adhiriendo a la ley nacional. Los distintos sectores de salud (privado, de obras sociales y público) implementan en la actualidad la pesquisa de HC-P con una cobertura difícil de estimar y heterogénea, pero que alcanza seguramente a más del 90% de los recién nacidos.

De acuerdo a los resultados de los programas de pesquisa ya instalados desde 1985, sobre una población de recién nacidos pesquisada >8.000.000 la incidencia estimada de la enfermedad sería aproximadamente de 1: 2.000 por lo que es de esperar la detección de aproximadamente 300 a 350 hipotiroideos nuevos cada año.

Sin embargo, la sola detección no garantiza el éxito de un programa de pesquisa.

Según la Academia Americana de Pediatría un programa entendido como tal comprende la realización de procedimientos preanalíticos (recolección, identificación y transporte seguros de las muestras), analíticos (elección de un test inicial confiable, una estrategia y sus puntos de corte) y postanalíticos (ubicación y atención del individuo identificado como sospechoso).

Incluye también el diagnóstico de certeza con estudios confirmatorios, la educación y el apoyo psicológico a las familias con niños afectados, la atención clínica, el control del tratamiento adecuado y la evaluación sistemática del programa.

En este contexto la pesquisa neonatal no es entendida como un mero análisis o un resultado entregado a una familia, sino que se enmarca dentro de una acción de Salud Pública que debe garantizar la correcta identificación del individuo afectado y la institución del tratamiento adecuado para alcanzar su máximo potencial.

Los procedimientos preanalíticos analíticos y postanalíticos deben ser coordinados y supervisados para lograr la máxima efectividad. La calidad del programa debe incluir todas las áreas de acción.

El HC-P es la enfermedad candidata por excelencia a ser incluida dentro de un programa masivo de pesquisa neonatal.

La enfermedad cumple para ello ampliamente con todos los requisitos necesarios a saber:

- Su frecuencia es alta
- Es inaparente en el momento de nacer, es decir no existen signos o síntomas que hagan sospecharla
- Los individuos no tratados padecen un retraso mental severo
- La detección temprana con el consiguiente tratamiento previenen el daño al SNC debido a la ausencia de HT en el momento crítico de su desarrollo
- La determinación de TSH o T4/TSH en papel del filtro asegura su eficiente detección
- Existe un tratamiento accesible, económico y eficaz
- El costo / beneficio de un programa para su detección es altamente favorable⁴¹

La pesquisa neonatal identifica sujetos sospechosos de padecer la enfermedad. El marcador bioquímico de sospecha varía de acuerdo a los diferentes programas, pero el más utilizado en Europa, Japón y en la mayoría de los países de Latinoamérica, incluido el nuestro es la determinación primaria de TSH.

Otros programas utilizan como marcador primario T4 y TSH simultánea o sucesiva en aquellas muestras con niveles de T4 por debajo de lo considerado normal.

Aunque igualmente efectivas en el diagnóstico de HC, ambas estrategias tienen sus ventajas y desventajas. Mientras que la primera detecta todas las formas de HC-P, aún aquellas compensadas con un nivel mayor de TSH, pero con hormonas periféricas aún normales, la segunda permite también identificar el HC-C.

Hipotiroidismo Congénito

Al tener menos falsos positivos y ser más económica, la estrategia de TSH es preferida en nuestro medio. Los niños HC críticamente enfermos que reciben drogas que afectan el eje tiroideo y aquellos que presentan un hipotiroidismo de instalación tardía, (prematuros, de muy bajo peso), pueden no ser detectados con una única muestra por cualquiera de las 2 estrategias^{42,43}.

La sangre del recién nacido se obtiene por punción de talón y se recoge impregnando un papel de filtro estandarizado para su uso adjunto a los datos de identificación.

La muestra debe ser tomada ya en sangre de cordón o luego de las 36 horas de vida, una vez pasada la elevación neonatal fisiológica de TSH que impediría discriminar al individuo normal del patológico.

Dado que la misma gota de sangre es utilizada para la detección de otras patologías que requieren para evidenciarse una alimentación previa, se prefiere realizar la pesquisa a las 48 hs de vida, lo que en recién nacidos sanos coincide con el alta de la maternidad.

Sin embargo, no se debe demorar la obtención de la muestra hasta el alta en aquellos niños que permanecen internados⁴².

El alta precoz de la maternidad, a las 24 hs o aún antes constituye una situación frecuente. En estas circunstancias, si la muestra no fue tomada en cordón, una nueva muestra debe ser requerida luego de las 48hs de vida para asegurar una detección adecuada. La Figura 5 muestra los niveles de TSH en papel de filtro durante los dos primeros días de vida en niños a término realizado con método DELFIA⁴⁴.

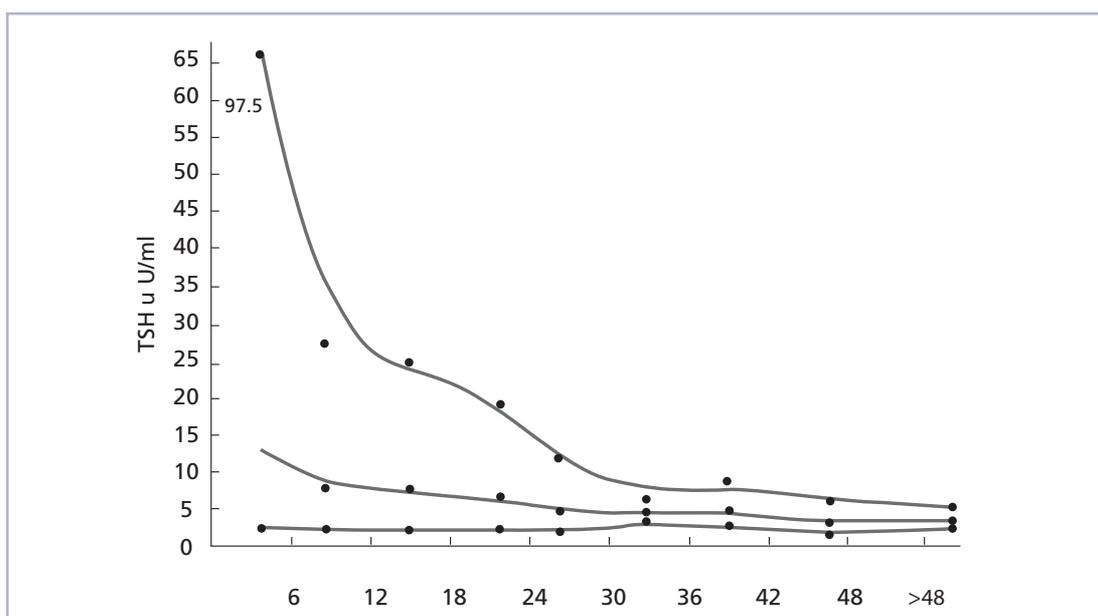


Figura 5: Niveles de TSH neonatal con método DELFIA registrados desde el nacimiento hasta las 48 horas de vida en 337 recién nacidos normales⁴⁴

Los niños derivados precozmente a centros de mayor complejidad deben realizar la pesquisa neonatal antes de la derivación y también en el centro de su recepción.

La administración de corticoides o dopamina disminuye los niveles de TSH, por lo que la pesquisa debe repetirse una vez suspendida la droga.

Como ya se mencionó, la pesquisa neonatal en prematuros <33 semanas de edad gestacional debe realizarse con una estrategia especial que contempla doble muestra (una en la primera semana de vida y otra después de la segunda semana) para evidenciar elevaciones tardías de TSH, más frecuentes en este grupo etario⁴². La misma estrategia de doble muestra debe ser utilizada en los gemelos monocigóticos en los que uno de ellos puede presentar un HC compensado por la mezcla sanguínea fetal con el gemelo no afectado⁴⁵.

La muestra una vez obtenida debe ser enviada a un laboratorio de pesquisa con experiencia y que trabaje con la celeridad necesaria para proporcionar resultados dentro de las 48-96 horas de su recepción.

Las técnicas analíticas utilizadas deben ser altamente sensibles y específicas. El corte debe ser fijado de acuerdo a las mismas. En los programas basados en TSH esta línea de corte ha sido disminuida y es objeto de debate en los últimos años. Niveles más bajos de TSH permiten identificar algunas formas disgenéticas leves, hipertirotropinemias estables y defectos leves de síntesis que, al estar dentro del espectro leve del HC-P, necesitan ser estudiadas en su evolución a largo plazo para justificar el beneficio de su detección neonatal ^{43,46,47,48}.

Una vez procesada la muestra, si el resultado fuera patológico se procederá a localizar al recién nacido inmediatamente para realizar la confirmación, caracterización etiológica y eventual tratamiento. Es importante que personal entrenado del programa tome contacto con la familia y explique todos los procedimientos que se realizarán con el niño para disminuir la ansiedad del proceso de recitación.

La situación no deseada es la de los resultados falso-negativos en los que se pierde el diagnóstico en un individuo afectado. Esto es posible y ha sido descripto relacionado con errores de comunicación, implementación, identificación y en menor medida a errores analíticos⁴⁹. Ante un recién nacido con clínica sugestiva de HC, aún con pesquisa neonatal normal, debe considerarse esta posibilidad y estudiarse la función tiroidea completa.

CONFIRMACION DIAGNÓSTICA

Los recién nacidos con una pesquisa neonatal anormal son sospechosos de padecer la enfermedad y deben ser localizados inmediatamente para ser examinados, realizar el estudio de confirmación e iniciar el tratamiento sustitutivo con HT sin demora cuando corresponda.

Las herramientas diagnósticas disponibles en estas circunstancias son:

I. EVALUACIÓN CLÍNICA (anamnesis y examen físico)

La evaluación clínica es fundamental en el momento de la confirmación diagnóstica. Deben recabarse los antecedentes familiares de hipotiroidismo y bocio, los antecedentes maternos de enfermedad autoinmune tiroidea (tiroiditis linfocitaria crónica, Enfermedad de Graves), la ingesta de fármacos durante el embarazo y la antisepsia durante el parto y postparto inmediato, los antecedentes neonatales de utilización de desinfectantes iodados en la región umbilical, lactancia materna y patología neonatal asociada (malformaciones cardíacas, renales, trastornos de línea media).

Todos estos datos serán relevantes a la hora de la caracterización etiológica y servirán también en el caso de requerirse estudios moleculares dirigidos.

Si bien la mayoría de los niños diagnosticados por pesquisa neonatal sólo presentarán signos sutiles de la carencia hormonal, será importante constatar en el examen físico la presencia de bocio y/o signos de hipotiroidismo, así como malformaciones asociadas.

II. ESTUDIOS BIOQUÍMICOS

Son fundamentales en el momento de la confirmación diagnóstica y comprenden la determinación sérica de HT y TSH, de TG y de anticuerpos antitiroideos (anticuerpo antitiroperoxidasa (ATPO) y anticuerpo antitiroglobulina (ATG), anticuerpo antirreceptor de TSH (TRAb)).

• Hormonas tiroideas y TSH

En el HC-P severo la TSH está marcadamente elevada y las HT (T4, T4L y T3) marcadamente disminuidas. En aquellos niños que conservan cierta capacidad de síntesis hormonal el perfil bioquímico será intermedio caracterizado por concentraciones elevadas de TSH y niveles algo bajos o incluso normales de T4 y T3 que corresponden a cuadros de hipotiroidismo compensado. La interpretación de los niveles de hormonas tiroideas debe realizarse en referencia al método utilizado y de acuer-

do a la población normal de niños de la misma edad, dado que en el período neonatal estos niveles son variables en el tiempo y diferentes de los del niño mayor.

- **Tiroglobulina**

La concentración en sangre de TG, proteína de síntesis exclusiva tiroidea, refleja en condiciones normales la masa de células foliculares tiroideas y la estimulación de la TSH sobre la misma⁵⁰. Su determinación es de extrema utilidad para orientar la etiología del HC-P, siendo muy baja o nula en caso de atireosis o defectos de síntesis de TG, baja en las hipoplasias, variable en las ectopías y muy alta en los defectos de organificación. Sus valores siempre deben interpretarse en conjunto con los estudios por imágenes.

- **Anticuerpos antitiroideos**

La detección de anticuerpos antitiroideos (principalmente ATPO y ATG) en el recién nacido refleja la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune materna, ya que estos anticuerpos atraviesan la barrera hematoplacentaria y pueden permanecer en la circulación del niño hasta los 4-6 meses⁵¹. Menos frecuentemente, la enfermedad tiroidea autoinmune materna puede estar asociada a la presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (TRAb), que desplazan a la TSH de su unión, pudiendo inhibir el desarrollo y función de la glándula tiroidea fetal. En altas concentraciones pueden inhibir también la captación tiroidea del ^{99m}Tc. Estos anticuerpos son en general estimuladores y acompañan al hipertiroidismo gestacional materno. Sin embargo, también pueden ser bloqueadores y producir un hipotiroidismo intraútero/neonatal, que tiene ocurrencia aproximada de 1:100.000 recién nacidos³¹. La acción potencial de estos anticuerpos sólo puede inferirse por el cuadro clínico que desencadenan. Pueden provocar cuadros transitorios de hipertiroidismo o de hipotiroidismo, de severidad variable, que en más de una oportunidad requieren tratamiento^{52,53}.

III. ESTUDIOS POR IMÁGENES

Estos procedimientos darán información adicional sobre diferentes aspectos etiológicos y son la radiografía de rodillas frente, el centellograma tiroideo con ^{99m}Tc y la ecografía tiroidea.

- **Radiografía de rodillas frente**

Los núcleos de osificación de la rodilla (distal del fémur y proximal de la tibia) se encuentran presentes al nacer en los niños normales a partir de las 38 semanas de edad gestacional y su presencia

guarda relación con la exposición a la HT intraútero. La ausencia o disminución del tamaño de estos núcleos de osificación (superficie epifisaria < 5 mm²) evidencia el atraso en la maduración esquelética cuando el HC-P se inicia intrauterino⁵⁴. La evaluación de la maduración esquelética del recién nacido por este método refleja la antigüedad y el grado de severidad del HC, estando los núcleos ausentes o con mínima superficie en los casos de HC de inicio fetal.

- **Centellograma tiroideo con ^{99m}Tc**

El centellograma tiroideo es la representación planar de la distribución del radiotrazador en el parénquima tiroideo y permite determinar la existencia de la glándula tiroides, su forma, localización, estructura y tamaño, así como detectar tejido tiroideo ectópico. Los radiotrazadores utilizados son el ¹²³I, no disponible en nuestro medio, y el ^{99m}Tc, ya que ambos tienen una vida media más corta que el ¹³¹I y suponen una dosis radioactiva menor⁵⁵. Se realiza preferentemente antes de iniciar el tratamiento sustitutivo, pero cuando la TSH es muy alta puede realizarse dentro de los 4 días de iniciado el mismo. En ocasiones, puede existir una discordancia entre la presencia de agenesia «gamagráfica» y otros datos que informan de la presencia de tejido tiroideo como la detección de niveles de TG o la ecografía (en casos de defecto en la captación por defecto RTSH, del NIS o por la presencia de anticuerpos TRAb).

- **Ecografía tiroidea**

La ecografía tiroidea permite identificar la localización y el tamaño de la glándula tiroides cuando ésta se halla en su celda. Es un procedimiento diagnóstico muy útil en el recién nacido en manos expertas, si bien tiene menor sensibilidad en los casos de ectopía. No provee información acerca de la función tiroidea. Su interpretación debe ser siempre asociada al centellograma tiroideo y la determinación de TG.

IV. ESTUDIOS RELACIONADOS CON EL APORTE Y UTILIZACIÓN DEL IODO

- **Determinación de iodo en orina (ioduria)**

Debe considerarse este estudio en todo recién nacido con HC proveniente de un área endémica de deficiencia de iodo o si existe una historia de exceso de exposición al mismo.

- **Prueba de descarga de perclorato**

La prueba de descarga con perclorato sirve para identificar los trastornos de organificación intratiroidea en donde la glándula tiroidea es capaz de captar el yodo marcado isotópicamente pero no de organificarlo⁵⁶.

En condiciones normales el yodo intratiroideo está unido a la TG y existe muy poco yodo libre intracelular. Este no difunde al plasma, por lo que su salida fuera de la glándula es muy pequeña (inferior al 10%). En los pacientes con trastornos de organificación el tirocito es capaz de captar el yodo radiomarcado administrado, pero es incapaz de unirlo a la TG de modo que aumenta la cantidad de yodo libre intracelular. Al administrar perclorato de potasio (un inhibidor competitivo de la captación de yodo por la célula folicular tiroidea), se produce un escape o descarga masiva de yodo a la circulación plasmática (>10%). El porcentaje de yodo perdido por la glándula tiroidea (descarga) permite cuantificar el defecto de organificación, considerándose total cuando es mayor al 80%²¹.

V. ESTUDIO GENÉTICO MOLECULAR

El estudio de mutaciones genéticas en nuestro medio aún está reservado para aquellos pacientes en quienes se sospeche un defecto específico (por ejemplo, en el caso de las dishormonogénesis o HC sindrómico) y está dirigido a identificar el gen o los genes responsables del defecto.

Si bien en la actualidad el estudio de genes afectados en patología tiroidea se realiza en nuestro medio con la estrategia de "gen candidato", en aquellos pacientes con sospecha clínica, bioquímica y/o de imágenes, la estrategia de detección monogénica no ha sido fructífera en la caracterización de la mayoría de los cuadros.

Un metaanálisis demostró que sólo 1 de cada 10 pacientes con DT y la mitad de los pacientes con dishormonogénesis logran el diagnóstico molecular mediante la secuenciación de genes candidatos⁵⁷.

Más aún, evidencia reciente sugiere el origen multigénico del HC-P, donde la combinación en heterocigosis de variantes poco frecuentes en genes ya conocidos involucrados ya en la morfogénesis glandular o en la biosíntesis hormonal favorecería la aparición de la enfermedad²⁵.

Esta realidad ha debilitado el paradigma de la utilidad del fenotipo clínico y bioquímico para la inferencia del gen candidato a estudiar, y se encamina hacia el estudio de paneles de genes o incluso del exoma con reconocimiento futuro de otros genes involucrados en la patología.

REVALORACIÓN

En aquellos niños con HC-P, en quienes no se haya podido establecer la etiología en el período neonatal, se procede a suspender el tratamiento sustitutivo por aproximadamente 4 semanas a una edad en la que el desarrollo madurativo ya esté resguardado (24-36 meses de vida) para poder determinar la permanencia o transitoriedad del HC y completar los estudios de caracterización etiológica⁵⁸.

Se solicita determinación de HT y TSH, TG sérica y centellograma (si no fue realizado previamente). En aquellos casos con glándula tiroidea en su lugar con TG normal o alta se debe solicitar además captación y prueba de descarga con perclorato.

Esta revaloración no será necesaria en casos de DT comprobada y concluyente.

Podrá posponerse en niños con niveles de TSH que permanecen altos después del primer año de vida por adherencia inadecuada al tratamiento.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

De acuerdo a los datos obtenidos por los antecedentes y los exámenes con imágenes, estos niños con HC-P pueden clasificarse en diferentes categorías etiológicas a saber:

- ECTOPIA
- ATIREOSIS VERDADERA
- ATIREOSIS APARENTE O DISCORDANTE
- HEMITIROIDES
- EUTOPIA
- SIN DIAGNOSTICO

ECTOPIA

Es la causa más frecuente de HC-P disgenético y comprende aquellos niños con tejido tiroideo ubicado fuera de su localización habitual detectado por centellograma.

Con predominio 3:1 en mujeres, estos niños presentan una signosintomatología variable al diagnóstico, relacionada con el tamaño del resto tiroideo funcionante. La ubicación del mismo es sublingual en la gran mayoría de los casos.

La función tiroidea al momento de la confirmación muestra una TSH variable, si bien en su mayoría muy elevada, con HT cercanas al límite inferior de la normalidad y TG normal o elevada (Tabla 4).

De acuerdo a la clasificación bioquímica del último consenso⁵⁸, el grado de severidad es variable, presentando una distribución similar de HC-P severo (T4L <0.4 ng/dl), moderado (T4L 0.4-0.8 ng/dl) y leve (T4L >0.8 ng/dl) (Figura 5).

Como todo HC-P disgenético no requiere revaloración diagnóstica.

ATIREOSIS VERDADERA

Estos son pacientes con glándula tiroidea ausente por centellograma y ecografía.

Son los más severos del espectro y también predominan en mujeres (relación femenino : masculino (F:M) 3.6:1).

La clínica es florida en un tercio de los niños al diagnóstico y se pone de manifiesto rápidamente si el tratamiento se posterga en el tiempo. Los signos más frecuentemente evidenciados al examen físico son la ictericia (85%), el llanto ronco y débil (54%), la hernia umbilical (46%), las fontanelas amplias, la diastasis de suturas y facies abotagada (38%).

Al momento de la confirmación todos los pacientes presentan una TSH muy elevada con HT periféricas muy bajas y TG indetectable o muy baja compatible con la ausencia de tejido tiroideo (Tabla 4).

Todos los pacientes con atireosis evidencian un hipotiroidismo severo (Figura 5) y no requieren revaloración diagnóstica.

ATIREOSIS APARENTE

Estos son pacientes sin captación en el centellograma, pero con evidencia de glándula tiroidea presente y eutópica por ecografía (discordancia eco-centellográfica). La relación F: M es menor, si bien continúa siendo más prevalente en mujeres (1.8:1). La clínica es variable al diagnóstico. La función

tiroidea refleja en general un hipotiroidismo severo con TSH muy elevada, HT bajas y TG dentro del rango normal (Tabla 4).

En este grupo cobra importancia la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos que negativizan la captación del radiotrazador en el centellograma y pueden ser la causa de un HC-P transitorio, requiriendo revaloración.

HEMITIROIDES

Estos pacientes constituyen una causa poco frecuente de HC-P disgenético. Con predominancia del lado izquierdo, el lóbulo restante puede ser también hipoplásico. El hipotiroidismo es por lo general de severidad moderada y no requiere revaloración.

EUTOPIA

Este grupo comprende aquellos pacientes con glándula tiroides ubicada en su localización habitual por centellograma.

Ambos sexos están afectados por igual y el hipotiroidismo es de grado variable, incluyendo el espectro más leve de la patología (Tabla 4). La clínica guarda relación con los niveles de HT.

En general estos pacientes pueden padecer condiciones permanentes o transitorias y la mitad de ellos puede presentar bocio. Cobra interés en este grupo la utilidad de la determinación de TG para orientar la etiología⁵⁰.

La severidad es muy variable (Figura 5).

En estos niños es imperiosa la revaloración diagnóstica.

SIN DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Existe en todos los centros un grupo de pacientes que permanecen sin diagnóstico etiológico porque no completan los estudios o los mismos no son claros para incluirlos en las categorías anteriores.

Es de desear que puedan ser revalorados, pero a veces la falta de adherencia al tratamiento pone en evidencia la permanencia del hipotiroidismo y la suspensión de la HT para realizar estudios más complejos pone en riesgo al paciente.

GRUPO ETIOLOGICO VN mediana (rango)	TSH mUI/l 1.3-10	T4 ug/dl 6-18	T4L ng/dl 1-2.6	T3 ng/dl 80-260	TG ng/dl 30-100
ECTOPIA (n:92)	60.6 (12-99) 76% >100	5,4 (1-13)	0,6 (0,2-1,4)	139 (46-308)	175 (0,9-5485)
ATIREOSIS (n:37)	100% >100	0,9 (0,4-3,9)	0,1 (0,1-0,3)	36,5 (19-86)	0,9 (0,1-17,3)
ATIREOSIS APARENTE (n:14)	85% >100	2,1 1-11,4	0,2 0,1-1,5	85 36-202	60 15,9-452
EUTOPIA (n: 64)	32,2 (12=81) 50% >100	6 (0,5-14)	0,8 (0,1-1,7)	157 (22-307)	338 (0,9-4650)

Tabla 4: Perfil bioquímico de acuerdo al grupo etiológico en 207 HC-P evaluados³⁴

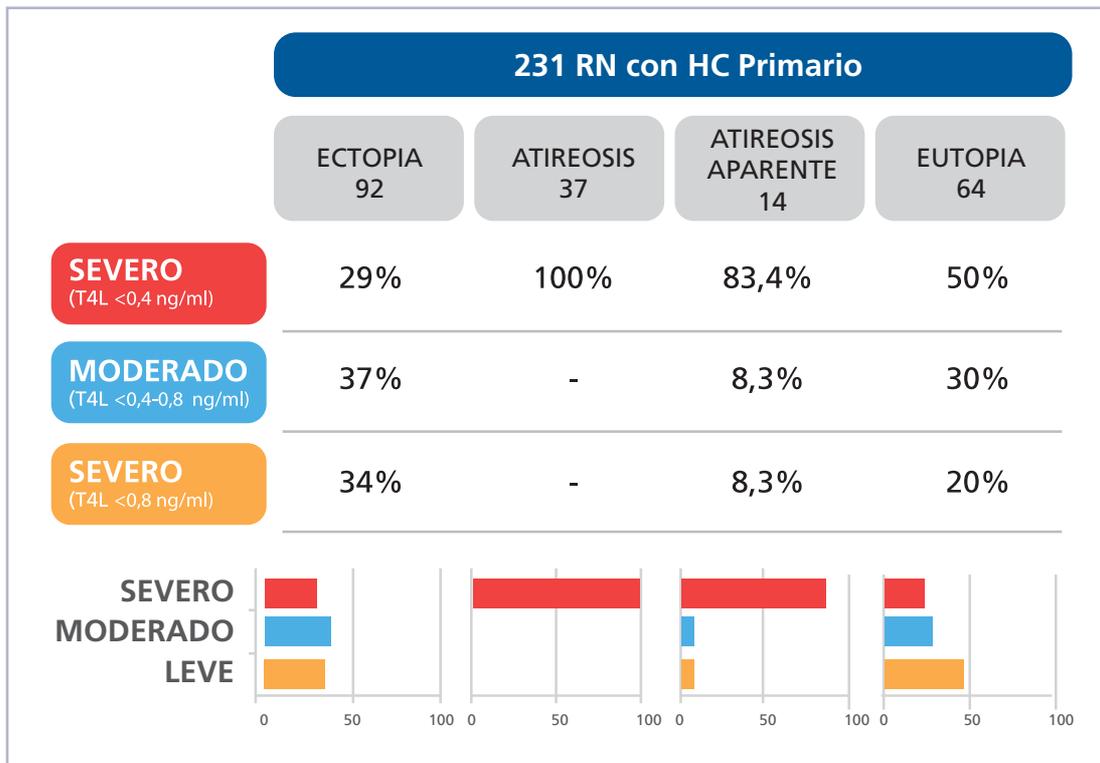
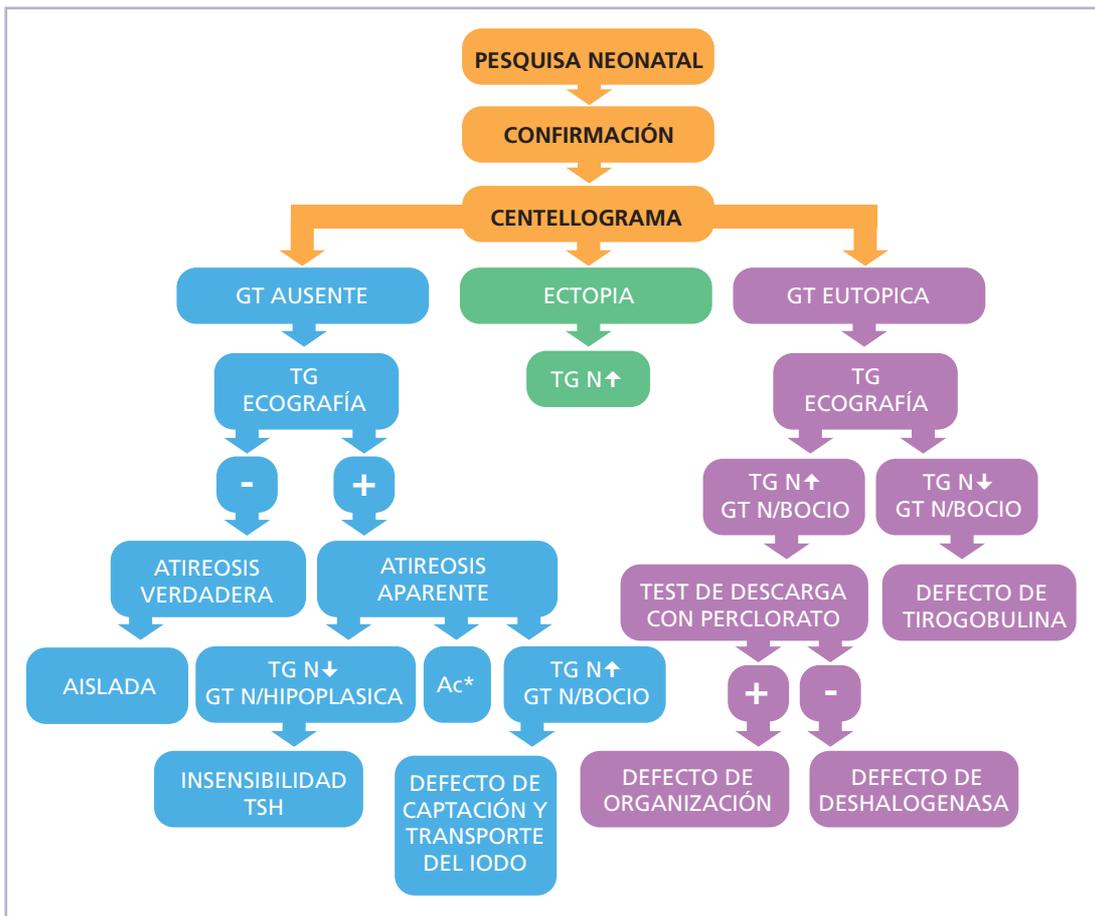


Figura 5: Severidad de acuerdo a grupo etiológico³⁴

Resumiendo, ante la presencia de un HC-P confirmado, la Figura 6 muestra la estrategia sugerida por nuestro grupo para la evaluación del niño afectado.

Se jerarquiza la implementación del centellograma como procedimiento inicial con el que se evidenciará la presencia y características del tejido tiroideo para luego proceder con las otras herramientas antes mencionadas.



Ac*: Anticuerpos antitiroideos; GT N: Glándula tiroidea de tamaño normal
 Figura 6: Estrategia de caracterización etiológica del HC-P

TRATAMIENTO

El tratamiento del HC-P tiene por objetivo restaurar el eutiroidismo tisular y normalizar el nivel de TSH. Esto permite alcanzar un crecimiento y desarrollo neurocognitivo normal dentro de lo esperado para el potencial genético de cada niño⁵⁸.

El tratamiento debe ser iniciado sin demora luego de la confirmación diagnóstica. En los casos más severos y sintomáticos, una vez realizadas las extracciones para los estudios confirmatorios se puede iniciar sin aguardar resultados.

Idealmente el mismo debe ser comenzado dentro de las 2 semanas de vida.

La droga de elección es la levotiroxina (LT4) a dosis plena siempre que no haya patología cardiovascular de riesgo asociada, en cuyo caso se utilizarán inicialmente bajo supervisión dosis un poco menores. La dosis inicial será de 12 a 15 ug/kg/día en niños de término, con dosis en el rango superior en los casos más severos y en el rango inferior en pacientes con hipotiroidismos más leves^{59,60}. Algunos autores han sugerido dosis sustitutivas medias para la infancia⁶⁰.

Se recomienda el tratamiento regular y diario (diurno o vespertino) pero en lo posible respetando un mismo horario. De todas formas, el tratamiento es individualizado y en cada paciente serán consideradas las variables de absorción y adherencia, así como la sensibilidad del eje a la LT4 administrada, que es mayor en los niños con resto tiroideo que en aquellos sin glándula presente.

Las formas comerciales actualmente disponibles en nuestro medio tienen la presentación de tableta (ranurada o no) que debe ser administrada triturada y disuelta en agua, jugo, leche materna o fórmula, y colocada directamente en la boca del niño asegurando su deglución.

No debe ser incluida en biberones, ni ser administrada por sonda o jeringa fuera del contexto de una internación, donde personal adiestrado tendrá la precaución de evitar que queden restos de medicación en los dispositivos de administración.

En niños en los que no sea posible prescindir de estas vías, la madre o cuidador responsable de administrar el medicamento debe ser entrenado para lograr una buena técnica.

También debe evitarse la administración simultánea con interferentes de la absorción como hierro, soja, hidróxido de aluminio, colestiramina o fibra.

Existen en el mercado internacional formulaciones líquidas que pueden, una vez estandarizadas, reemplazar a las tabletas. Sin embargo, no es recomendable utilizar hormona tiroidea genérica de marcas no comerciales^{61,62}.

Hipotiroidismo Congénito

De requerirse (en raros casos) la administración endovenosa, ésta no debe superar el 80% de la dosis oral calculada. La administración de T3 simultánea no tiene beneficios⁶³. Una dosis omitida no debe compensarse con mayor administración.

El objetivo bioquímico general es mantener los niveles de T4 sérica en el rango superior de lo normal para el método utilizado e idealmente los niveles de TSH entre 1-2 mUI/l.

La reconocida relación inversa entre la concentración de HT y los niveles de TSH debido al feedback negativo del eje tiroideo, se utiliza para supervisar el tratamiento. De acuerdo a lo esperado, con una buena dosis y administración, los niveles séricos de T4 se normalizarán en la mayoría de los niños en 2 semanas, pudiendo tomar hasta 1 mes en los casos más severos. La clínica, si existiese, también retrogradará paulatinamente.

El control periódico clínico con el endocrinólogo pediatra será más frecuente durante el primer año de vida, en el que está recomendada una visita mensual. De allí en más el control se irá espaciando para ser trimestral el segundo año y luego cuatrimestral. En las consultas se valorará la velocidad de crecimiento y se determinará si es necesario ajustar el tratamiento. La medicación se irá adaptando en más o en menos de acuerdo al peso y la edad. Los niveles de T4 y TSH deben siempre controlarse un mes después de cualquier modificación, con la precaución de no administrar la dosis previa a la extracción sino hasta después de realizada la misma⁵⁸.

La imposibilidad de un ajuste perfecto de la dosis con las formulaciones disponibles hace que a veces al comienzo del tratamiento exista sospecha bioquímica de sobretratamiento. En estos casos si no existe evidencia clínica del mismo (irritabilidad, detención de la curva ponderal o taquicardia) la dosis debería mantenerse. El sobretratamiento transitorio definido por niveles suprimidos de TSH no parece alterar la evolución a largo plazo de estos pacientes⁵⁸. La determinación de T3 podría ser de utilidad en estas circunstancias.

Los padres se alertarán acerca de la importancia de la adherencia al tratamiento y los controles y su relación con el buen pronóstico en niños tratados en forma temprana. El material gráfico o multimedia puede ser de utilidad, pero no reemplaza a la explicación del médico tratante que supervisará y aclarará los contenidos. El consejo genético forma parte del cuidado de estas familias, especialmente aquellas cuyos niños padezcan HC-P sindrómicos o defectos de síntesis en las que el cuadro puede repetirse en futuros embarazos.

El HC-P transitorio, si se extiende más allá del primer mes de vida con niveles de HT bajas y TSH alta requiere también tratamiento a fin de evitar los potenciales efectos deletéreos de la deficien-

cia tiroidea prolongada en los neonatos. La revaloración de la función tiroidea se llevará a cabo cuando la maduración del SNC haya sido preservada⁶⁴.

Una vez llegada la adultez los pacientes serán remitidos a especialistas de adultos.

La paciente hipotiroidea congénita embarazada requerirá mayor aporte de LT4 desde el inicio de la gesta para asegurar la adecuada provisión de hormona al feto en formación⁶⁵.

EVOLUCIÓN

Como parte de la atención integral, el desarrollo psicomotriz del niño con HC-P debe ser supervisado.

Se ha demostrado que los parámetros que mejor correlacionan con el desarrollo madurativo futuro son la precocidad del tratamiento y la adecuación del mismo durante toda la infancia. El tratamiento debe ser especialmente riguroso y estable a edades tempranas cuando ocurre la maduración del SNC⁵⁸.

La enfermedad tratada tardíamente afecta en forma global todas las áreas del desarrollo neurocognitivo. Por el contrario, los pacientes detectados y tratados precozmente, aún con las formas más severas, maduran normalmente⁶⁶.

Sin embargo, la neurocognición de los niños con HC-P detectados precozmente puede presentar alteraciones sutiles⁶⁷.

Pardo y col. en 60 niños afectados y detectados por pesquisa neonatal comparados con controles apareados por sexo y edad, caracterizaron los perfiles cognitivos del HC-P, la presencia de déficits específicos y su asociación con variables vinculadas a la severidad y duración del HC-P y su tratamiento. El coeficiente intelectual de los niños con HC-P estudiados fue normal promedio, sin diferencias significativas con los controles. Sin embargo, los niños con HC-P, especialmente las formas más severas, presentaron menor desempeño en velocidad de procesamiento, tiempos de reacción, atención, flexibilidad cognitiva, viso-construcción y memoria a largo plazo que sus pares sanos. Estos hallazgos refuerzan la importancia de la detección precoz, pero señalan que estas dificultades, si bien no discapacitantes, deben ser evaluadas y tenidas en cuenta en la atención a largo plazo del HC-P⁶⁸.

En otro aspecto, la HT es imprescindible para un adecuado crecimiento y desarrollo y para la adquisición de la talla final adulta en su óptimo potencial. El retraso de crecimiento se asocia siempre al hipotiroidismo y su supervisión constituye una herramienta eficaz para monitorear tanto la dosis de HT como la adherencia al tratamiento.

Si bien la talla de nacimiento está preservada en el HC-P, la tardanza en la sustitución hormonal retrasa el crecimiento y el déficit de talla será mayor cuanto más se demore la intervención terapéutica. Sin embargo, a diferencia del daño neurocognitivo, el crecimiento se recupera con el tratamiento si esto ocurre antes de la pubertad. Sólo en este periodo el cierre de los cartílagos de crecimiento impedirá la completa recuperación del daño. Es así que los niños detectados tempranamente alcanzan su talla media parental³⁷.

También la pubertad en ellos ocurre a una edad normal, sin diferencias con la población general en duración y magnitud del estirón puberal, y con independencia de la etiología del hipotiroidismo, la severidad del mismo al diagnóstico y la dosis de LT4. Excepcionalmente las niñas con HC-P no tratadas y con cuadros de muy larga evolución pueden presentar pseudopubertad precoz con metrorragia no precedida por telarca o pubarca y los varones macroorquidismo^{69,70}.

Si bien ha sido postulado un posible deterioro de la salud ósea en los niños HC-P tratados con HT durante la infancia, no ha podido ser demostrado en ellos un aumento de la resorción ósea⁷¹.

Los niños con HC-P, una vez diagnosticados requieren de cuidados, controles y tratamiento adecuados de por vida. Esta situación, como toda enfermedad crónica impacta en el tipo de vinculación padres-hijo y a su vez influye sobre los recursos del niño para afrontar situaciones conflictivas.

Pardo y col. en un estudio prospectivo caso control realizaron la evaluación de este vínculo encontrando que los niños con HC-P perciben la relación con su madre como democrática basada en el control estricto, mientras que la percepción de la relación con su padre se basa en la aceptación⁷². En la evaluación con pruebas específicas los niños con HC-P presentaron una tendencia a buscar mayor apoyo y a paralizarse más frente a los problemas que sus pares sanos. Esto podría estar vinculado al mayor control materno y expresarse como un rasgo psicológico y conductual de mayor dependencia y paralización que debe ser tenido en cuenta al supervisar su evolución⁷².

La calidad de vida evaluada en pacientes adultos con HC-P medicados desde su detección es objeto de diversas comunicaciones. Entre ellas una señala peor calidad de vida en niños con HC-P de 10 años evaluada por HRQoL y comparada con la población general afectando las áreas motriz, cognitiva, emocional positiva y negativa y autonomía, todas relacionadas con el autoconcepto y auto-

estima y el desempeño deportivo⁷³. Con esta misma herramienta Sato y col. en Japón no identificaron diferencias entre jóvenes con HC-P y los controles⁷⁴.

Estos resultados disímiles podrían estar relacionados con la posibilidad de las sociedades de incluir la diversidad y fomentar la autoestima de los pacientes con enfermedades crónicas.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO CENTRAL (HC-C)

Se denomina HC-C al trastorno caracterizado por la deficiencia de HT debido a un defecto del desarrollo hipotálamo-hipofisario, con la consecuente pérdida de los mecanismos de regulación de la función tiroidea.

Fisiopatogenia

El eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo es regulado centralmente por TRH (Figura 3). La misma se sintetiza a nivel del núcleo paraventricular hipotalámico y su forma madura es transportada por vía axonal hacia la eminencia media alcanzando las células tirotropas a través del plexo portal hipotálamo-hipofisario. TRH se une a su receptor (RTRH) de 7 dominios transmembrana acoplado a Proteína Gq y activa la cascada de señalización intracelular vía la proteína quinasa C, generando la síntesis y secreción de TSH, glicoproteína heterodimérica compuesta por una subunidad α (α -TSH) común a otras glicoproteínas hipofisarias (LH, FSH, hCG) y una subunidad β (β -TSH) específica. Además, TRH media la conjugación de las subunidades α y β de la TSH y también la glicosilación que le confiere su bioactividad.

Por su parte, TSH ejerce su efecto trófico y diferenciador sobre las células foliculares tiroideas a través de su receptor (RTSH) también de 7 dominios transmembrana acoplado a proteína G. Su acción es regulada a través de los mecanismos de retroalimentación en forma positiva por la secreción hipotalámica de TRH y negativa por las HT periféricas y la secreción hipotalámica de somatostatina y dopamina. También las enfermedades severas, el tratamiento con glucocorticoides y el ritmo circadiano, repercuten sobre el eje tiroideo^{75,76}.

Las alteraciones estructurales o funcionales centrales, a cualquier nivel del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, determinan la pérdida cuali o cuantitativa del estímulo trófico de la TSH sobre la glándula tiroidea y, en consecuencia, producen la disminución de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas⁷⁵⁻⁷⁷.

Etiología

El HC-C obedece a alteraciones en la ontogenia hipofisaria, que abarca desde su morfogénesis hasta la diferenciación en las diferentes estirpes celulares que la componen. Dicho proceso requiere de la adecuada expresión secuencial temporal y espacial de una cascada de moléculas de señal y factores de transcripción (Figura 7 y Tabla 5).

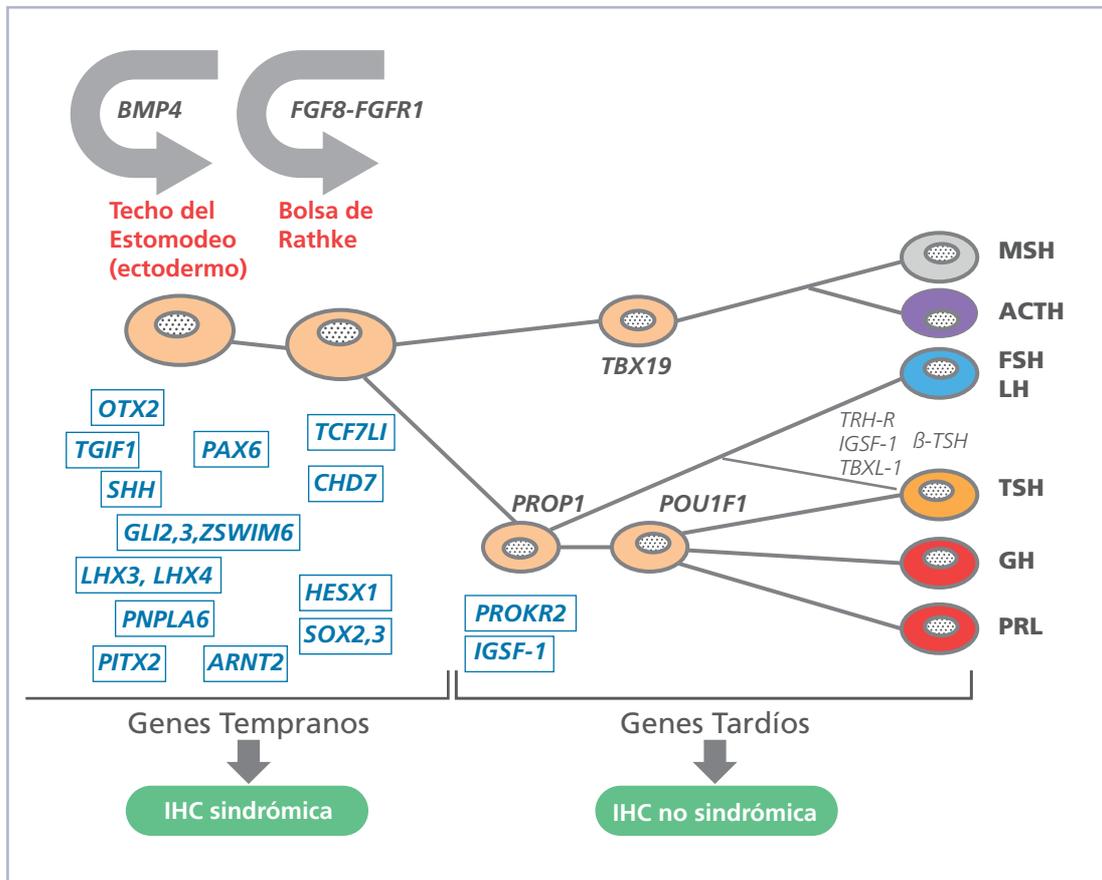


Figura 7: Esquema de la expresión de los factores de transcripción conocidos involucrados la ontogenia hipofisaria. Modificado de Romero y col (Romero CJ. Endocrinol 2011)
IHC: Insuficiencia hipofisaria congénita

Tabla 5: Causas de HC-C asociado a insuficiencia hipofisaria congénita múltiple

Gen	Fenotipo extrahipofisario asociado
<i>POU1F1</i> *	Ninguno
<i>PROP1</i>	Ninguno
<i>HESX1</i> *	Displasia septoóptica
<i>LHX3</i>	Hipoacusia neurosensorial, rectificación cervical, limitación rotación del cuello, anomalías vertebrales, hiperextensibilidad, piel redundante.
<i>LHX4</i>	Arnold Chiari, persistencia canal craneofaríngeo
<i>OTX2</i> *	Distrofia de retina hasta anoftalmia, FLAP, microcefalia, clinodactilia
<i>GLI2</i> *	Holoprosencefalia, FLAP, polidactilia
<i>SOX2</i> *°	Hipoacusia neurosensorial, atresia de esófago, diplejía espástica, anomalías dentarias
<i>SOX3</i> °	Retraso mental, retrognatía, hipoacusia, DSD 46,XY
<i>PITX2</i>	Alteraciones oculares, dentarias, pared abdominal, cardiopatía. Sd Rieger
<i>FGF8</i> *°	Displasia septoóptica, Sd Kallman, Vacterl
<i>FGFR1</i>	Sd Pfeiffer, Hartsfield, Jackson-Weiss
<i>GLI3</i> *	Sd Pallister Hall,, hamartoma hipotalámico, cefalosindactilia Greig, polidactilia.
<i>PAX6</i>	Aniridia, Sd WAGR
<i>ARNT2</i>	Hipoplasia frontotemporal, microcefalia, convulsiones, espasticidad, amaurosis postretinal, anomalías renales.
<i>BMP4</i>	Alteraciones oculares, FLAP, espina bífida, displasia renal, hipospadia, polidactilia
<i>IGSF1</i> ®	Pubertad disarmónica, macroorquidismo
<i>PNPLA6</i> °	Paraplejía espástica, atrofia óptica de Leber, pérdida masa muscular
<i>SHH</i>	Holoprosencefalia, anomalías oculares y dentarias
<i>TCF7L1</i>	Displasia Septoóptica
<i>ZSWIM6</i>	Disostosis acromélica frontonasal
<i>CHD7</i>	Sd Charge
<i>PROKR2</i> *°	Sd Kallman
<i>TGIF1</i>	Holoprosencefalia

Variantes que presentan también deficiencias aisladas de *GH, °LH-FSH o ®TSH
 FLAP: fisura de labio alveolo palatina

Mutaciones en los genes de estos factores involucrados pueden causar HC-C que generalmente se combina con la deficiencia de otras hormonas hipofisarias, dando origen al cuadro de **insuficiencia hipofisaria congénita múltiple (IHCM)**. Clásicamente, los defectos en los genes que intervienen tempranamente en la ontogenia hipofisaria asocian anomalías fenotípicas extra-hipofisarias, mientras que las variantes en genes tardíos no^{75,78}.

El **HC-C aislado** (deficiencia aislada de TSH) (Tabla 1) es poco frecuente y se han descrito defectos moleculares en cinco genes involucrados en el control de la biosíntesis de TSH: el receptor de TRH (*RTRH*), la subunidad beta de TSH (β -*TSH*), el factor miembro de la superfamilia de Inmunoglobulina de tipo 1 (*IGSF-1*), la Transducina beta like ligada al X (*TBL1X*) y el sustrato 4 del receptor de insulina (*Insulin receptor substrate 4-IRS4*)⁷⁹⁻⁸³. Cada uno de ellos tiene características fenotípicas y modo de herencia propios que permiten orientar el estudio molecular (Tabla 6).

Tabla 6: Causas de HC-C aislado			
Gen	Fenotipo clásico asociado	Patrón Bioquímico	Herencia
β - <i>TSH</i>	HC-severo	TSH indetectable Elevada subunidad- α	AR
<i>TRH-R</i>	Ninguno	Test TRH sin respuesta TSH- PRL	AR
<i>IGSF-1</i>	Pubertad disarmónica, macroorquidismo, déficit PRL, alto IMC	TSH normal, T3 normal	Ligada al X
<i>TBL1X</i>	Alto IMC, hipoacusia	TSH normal	Ligada al X
<i>IRS4</i>	Ninguno	T3 normal	Ligada al X

AR: autosómica recesiva; IMC: índice de masa corporal

A pesar de los conocimientos actuales, los genes mencionados sólo explican una parte de los casos descritos y en la mayoría de ellos, el mecanismo subyacente al HC-C permanece aún desconocido⁷⁵.

Epidemiología

La prevalencia del HC-C ha sido minimizada posiblemente debido a la falta de registros adecuados. La mayoría de los programas de pesquisa neonatal basan la estrategia diagnóstica del HC en la determinación de TSH con el fin de detectar el HC-P, perdiéndose la detección de HC-C. Esta dificultad se salva incluyendo la determinación de T4 en el papel de filtro de la pesquisa neonatal. Sin embargo, debido a factores económicos esto no está implementado en nuestra región. De acuerdo con los datos actuales la prevalencia de HC-C oscila entre 1:16000 y 1:22.500 recién nacidos vivos y representa entre el 11% y el 13% del total de los recién nacidos detectados con HC permanente^{84,85}.

Manifestaciones clínicas

El HC-C puede ser también inaparente en el momento de nacer. Sin embargo, dado que generalmente la deficiencia de TSH ocurre en el contexto de IHCM, las manifestaciones clínicas de las demás deficiencias hipofisarias, aunque inespecíficas, pueden servir de alerta. Entre ellas se destacan la hipoglucemia recurrente y la ictericia colestática neonatal prolongada, secundarias a la deficiencia GH y/o de ACTH, o también el hipogenitalismo (micropene, criptorquidia o microorquidismo) en varones con deficiencia de gonadotrofinas⁸⁶.

Algunas dismorfias extrahipofisarias como los defectos de línea media y las alteraciones de la vía óptica, orientan el diagnóstico de displasia septoóptica, principal causa de IHCM sindrómica. En niños mayores, el retardo de crecimiento es el signo cardinal de la deficiencia de GH. Las deficiencias hormonales pueden manifestarse en forma concomitante o instalarse en forma aditiva paulatinamente⁸⁷.

Por su parte, la mayoría de los casos de HC-C aislado carece de signos tempranos que permitan sospecharlo y sólo el antecedente de un caso familiar previo ayuda a diagnosticarlo precozmente. Una excepción son las mutaciones de β -TSH que presentan precozmente un cuadro de hipotiroidismo severo y florido similar al observable en el HC-P no tratado⁸⁰.

En el HC-C aislado algunos signos clínicos asociados orientan el diagnóstico molecular. En varones, la presencia de pubertad disarmónica con macroorquidismo (que ocasionalmente es prepuberal) y un elevado índice de masa corporal sugieren el diagnóstico de mutación en *IGSF-1*. Este cuadro, se asocia en ocasiones con deficiencia de PRL y de GH, por lo que también podría considerarse una causa de deficiencia hipofisaria múltiple⁸¹. La hipoacusia, caracterizada por dificultad en seguir conversaciones en ambientes ruidosos, ha sido descrita en la mayoría de los pacientes con mutaciones en *TBL1X*⁸².

Diagnóstico

El HC-C es una entidad médica heterogénea y subestimada. Esta situación posiblemente está relacionada con el desconocimiento tanto de su prevalencia como del impacto clínico que genera.

En nuestro medio, entre 2013 y 2015 desde la Fundación de Endocrinología Infantil se llevó a cabo un programa piloto para la detección neonatal de HC-C. Se incluyó la determinación simultánea de T4 y TSH tomada en el papel de filtro entre los 2 y 7 días de vida. Se evaluaron 67.719 recién nacidos de término de Buenos Aires, Argentina y los sospechosos de tener HC-C (TSH normal con T4 <-2,3 DS) fueron recitados y sometidos a un exhaustiva evaluación clínica y bioquímica. Con una tasa de recitación aceptable, se confirmó el HC-C en 3 niños (1:22.573) que comenzaron el tratamiento a una edad mediana de 12,3 días de vida. En esta valiosa experiencia, las principales dificultades encontradas fueron el incremento de costos, la necesidad de excluir los defectos de transporte (hipoTBG), el efecto de circunstancias clínicas adversas (NTI) en los recién nacidos y la imposibilidad de extrapolar los resultados de la experiencia a recién nacidos prematuros⁸⁵. No obstante, la enfermedad fue prevalente en nuestro medio y demostró cumplir con los requisitos para ser incluida en un programa de pesquisa neonatal⁴¹.

Más allá de la posibilidad de realizar una pesquisa neonatal para su detección, el diagnóstico de HC-C se basa en cuatro pilares: las manifestaciones clínicas ya mencionadas, las determinaciones bioquímicas, la resonancia magnética nuclear de la región selar y supraselar y el estudio molecular.

Evaluación bioquímica del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo

La evaluación de la función del eje tiroideo requiere de la determinación basal de TSH, T4, T4L y T3. Niveles de T4 libre circulantes por debajo del rango de referencia (<1,0 ng/dL, EQLIA) asociados a niveles de TSH disminuidos o normales, inapropiados para la hipotiroxinemia, confirman la deficiencia de TSH⁸⁵.

Los niveles de HT en los niños con HC-C con IHCM no difieren de aquellos de los recién nacidos con HC-P secundario a ectopia glandular (hipotiroidismo moderado), mientras que, los niveles de TSH en los defectos de β -TSH se asemejan a los de niños con HC-P atireóticos más severos (Figura 8)⁸⁸.

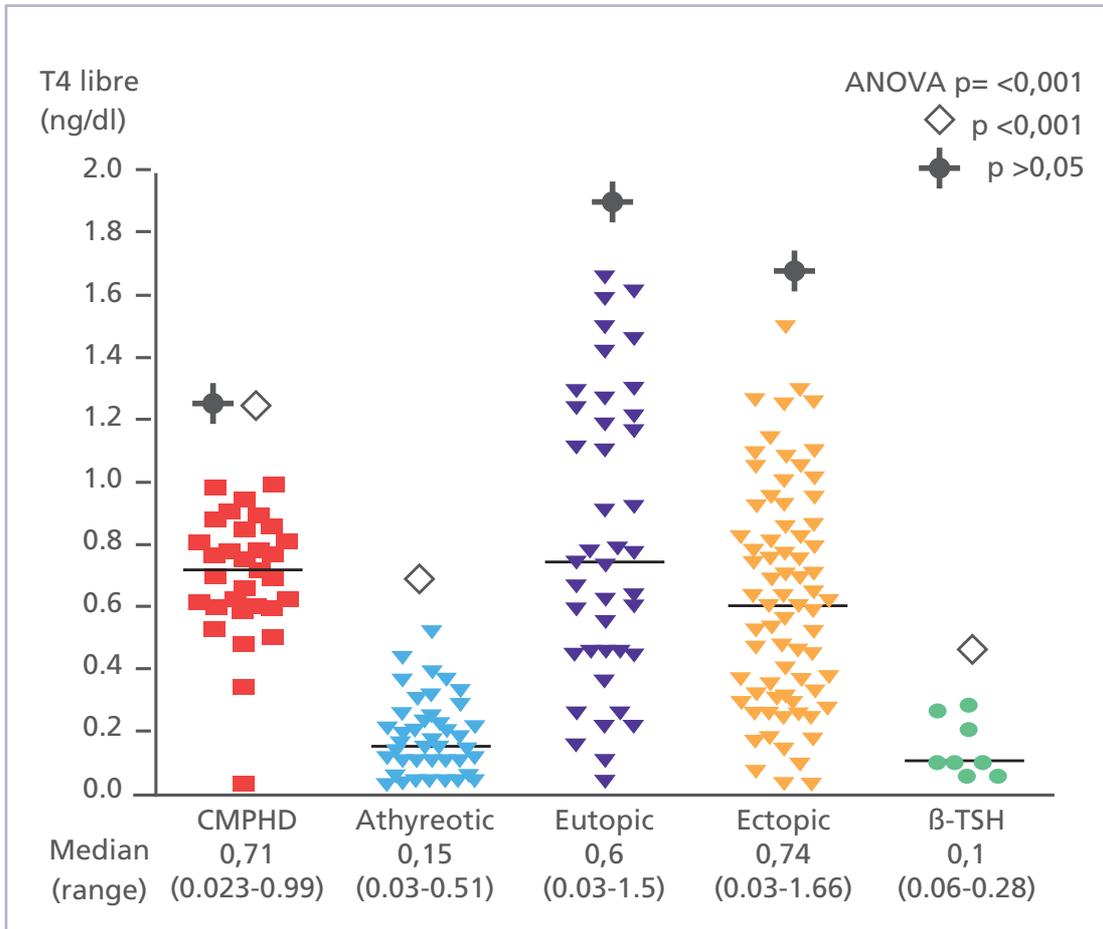


Figura 8: Nivel de T4 libre en recién nacidos con HC-P detectados por pesquisa neonatal (n=164; 1997-2010) vs niños ≤2 años con HC-C secundario a IHCM (n=33) y a déficit de β-TSH (n=8) diagnosticados por clínica sugestiva (2003-2013). Evaluación retrospectiva.

Si se considera el nivel de HT como marcador de severidad, puede inferirse que la repercusión clínica del HC-C no reconocido tendría riesgo de evolucionar con secuelas equiparables al HC-P⁸⁹.

Originalmente el test farmacológico TRH-TSH se utilizó para evaluar la reserva hipofisaria de TSH. Se proponía que la respuesta de TSH podía diferenciar la localización hipofisaria o hipotalámica del defecto. Con el advenimiento de metodologías de determinación de TSH más sensibles y la evidencia de falta de especificidad de la prueba para discriminar el origen del defecto, se propuso

basar el diagnóstico de HC-C en los niveles de las HT⁹⁰. El uso de la prueba se limitaría a orientar la causa del HC-C aislado, siendo la falta de respuesta de TSH y PRL patognomónica de mutación de *RTRH*⁸² y la falta de respuesta de TSH con respuesta conservada de PRL, sugestiva de mutación en β -*TSH*⁸⁰.

Por otro lado, y como se ha mencionado previamente, el HC-C generalmente se manifiesta asociado a la deficiencia de otras trofinas hipofisarias. Entre ellas, la corticotropina y somatotropina son hormonas vitales, cuya falta puede poner en riesgo la vida del neonato. Por ello, el diagnóstico temprano de HC-C alerta sobre la posibilidad de deficiencias hipofisarias concomitantes, permitiendo su rápido abordaje para disminuir la morbimortalidad ^{85,89}.

Imágenes de la región selar y supraselar

La Resonancia Magnética Nuclear de alta resolución es el método de elección para visualizar las alteraciones de la región selar y supraselar.

En el HC-C que forma parte de la IHCM, se puede observar el correlato estructural de las alteraciones en el desarrollo hipofisario. Específicamente, el tamaño de la anterohipófisis (normal, hipoplásica, agenésica o raramente hiperplásica); la morfología del tallo hipotálamo-hipofisario (normal, fino, disruptivo o agenésico) y la localización de la neurohipófisis (eutópica, ectópica o ausente). También se evalúa la asociación con signos radiológicos de alteraciones de otras estructuras extra-hipofisarias. En el HC-C aislado estas imágenes son normales.

A su vez, la RMN es indispensable para el diagnóstico diferencial con el hipotiroidismo central adquirido.

Estudio molecular

La identificación de las causas genéticas del HC-C requiere discriminar inicialmente si la deficiencia de TSH es aislada o combinada con otras deficiencias. En la IHCM se orienta el gen candidato si el fenotipo es patognomónico y, si no lo es, se propone el uso de panel de genes ya conocidos. En el HC-C aislado, el modo de herencia, las características clínicas y el patrón bioquímico orientan al gen candidato. A pesar de las estrategias instauradas, se desconoce aún la etiología del HC-C en la mayoría de los pacientes.

Diagnóstico diferencial

El HC-C permanente se debe distinguir de otras alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo que simulan serlo. Éstas últimas son situaciones clínicas que involucran a factores moduladores de la secreción de TSH, disminuyendo su secreción en forma transitoria y por lo tanto reversible⁸⁵. Son causa de HC-C transitorio las enfermedades severas (condicionan el cuadro de NTI), los fármacos (glucocorticoides, antiepilépticos, dopamina, bexarotene, somatostatina), los recién nacidos hijos de madres hipertiroideas con hipertiroidismo gestacional no controlado, la hipotiroxinemia del prematuro⁹¹ y las variaciones del ritmo circadiano^{75,77}.

Dado que el HC-C transitorio es una entidad cuyo diagnóstico presuntivo no puede ser confirmado hasta tanto no resuelve el trastorno que le dió origen, es indispensable conocer el contexto clínico en el cual fue evaluado el paciente.

El HC-C también debe ser distinguido de trastornos adquiridos secundarios a diversas noxas que afectan a estructuras hipotálamo hipofisarias⁹².

Tratamiento

Consiste en el reemplazo hormonal sustitutivo con LT4. Se recomienda la evaluación de la función del eje adrenal antes de iniciar el tratamiento y de confirmarse el déficit de ACTH concomitante, se indica comenzar tratamiento sustitutivo con hidrocortisona previamente. Si bien la dosis de hormona tiroidea a utilizar no está especificada, el objetivo es mantener, como en el HC-P, los niveles de T4 libre en la mitad superior de su rango normal. El monitoreo del tratamiento se realiza con determinaciones de T4 libre mientras que la determinación de TSH pierde su rol monitorizador del tratamiento en pacientes con HC-C. En los defectos de β -TSH la subunidad α -TSH podría tomar este papel.

Evolución y seguimiento

Como en cualquier niño hipotiroideo, la supervisión del tratamiento debe ser hecha por un endocrinólogo pediatra.

La severidad del cuadro y su asociación a otras deficiencias hipofisarias marcan la frecuencia y naturaleza de los controles. Es necesario evaluar periódicamente la función del resto de las trofinas hipofisarias siendo indispensable el examen clínico, la evaluación del crecimiento y del desarrollo puberal y las determinaciones hormonales pertinentes.

Si bien el HC-C, especialmente el asociado a IHCM, es una enfermedad con mayor riesgo de mortalidad, se ha demostrado que la causa de muerte en estos niños tiene más relación con malformaciones y/o infecciones asociadas que con el defecto hipofisario en forma directa⁹³.

Dado que todas las causas genéticas de HC-C mencionadas son potencialmente heredables⁷⁵, se debe incluir este concepto en el abordaje clínico. Por un lado, al diagnosticar HC-C en un niño, corresponde estudiar a los padres del caso índice y proveer un apropiado asesoramiento a la familia. Por otro lado, padres con diagnóstico de HC-C pueden transmitir la enfermedad a su descendencia, de forma tal que se deberá evaluar la función tiroidea en el recién nacido y garantizar adecuado nivel de HT en la embarazada.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PERIFÉRICO (HC-Pe)

En condiciones de normalidad, con un eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo indemne y una síntesis hormonal y producción intacta, la HT es transportada para ejercer sus efectos en los órganos blanco. En ellos ingresa a la célula utilizando transportadores específicos, es metabolizada por las deiodinasas hacia formas activas o inactivas y ejerce sus acciones en receptores nucleares complejos. Todos estos pasos ocurren en forma genéticamente determinada y tejida específica.

Existen cuadros poco frecuentes en los que se altera alguno de estos pasos de la acción de la HT. Se denominan en su conjunto síndromes de insensibilidad a la HT, reservándose el término de “resistencia a las hormas tiroideas” para las alteraciones de los receptores nucleares.

Todos ellos se caracterizan por un perfil bioquímico discordante y una clínica heterogénea con indicios de hipo e hipertiroidismo coexistentes⁹⁴.

Alteración en el transporte celular de T4 (Síndrome de Allan-Herndon-Dudley)

La disminución de la entrada de T4 a las células cerebrales es producida por defectos en el gen del transportador de monocarboxilato 8 (MCT8) ubicado en el cromosoma Xq13.2. Como patología ligada al cromosoma X, el fenotipo severo se presenta desde el nacimiento en varones, con expresión variable de acuerdo al defecto génico y las mujeres heterocigotas pueden presentar un fenotipo más leve⁹⁵.

El perfil bioquímico se caracteriza por niveles séricos de T4 baja, T3 total y libre marcadamente elevadas con una TSH normal o levemente elevada.

Las manifestaciones clínicas son fundamentalmente neurológicas como retraso madurativo severo, distonía en crisis, hipotonía del tronco, cuadriplejía espástica, nistagmus, ataxia y sordera.

También fueron descritas otras anomalías asociadas como microcefalia, anemia, hiperamoniemia, transaminasas elevadas, etc.

En este cuadro de perfil bioquímico discordante algunos tejidos están expuestos a niveles altos de HT y esto se manifiesta como edad ósea avanzada, SHBG alta y aumento de catabolitos del metabolismo óseo y muscular. Sin embargo, debido al defecto del transportador, los altos niveles de T3 no previenen el daño cerebral por ausencia de HT intraneuronal. La muerte, debida a causas respiratorias es el desenlace más común. El tratamiento con HT o sus análogos no ha demostrado ser efectivo. Se encuentran en estudio alternativas terapéuticas con chaperonas farmacológicas que podrían rescatar la acción del transportador.

Alteración en el metabolismo intracelular de las hormonas tiroideas

El complejo proteico SECISBP 2 es responsable de la incorporación de selenio a las selenoproteínas, entre ellas las deiodinasas.

La mutación del gen que lo codifica, ubicado en el cromosoma 9q22.2, altera la función de la deiodinasa tipo 2 y así el metabolismo de las HT con una inadecuada conversión de T4 a T3. La transmisión del defecto es autosómica recesiva y su perfil bioquímico incluye niveles séricos de TSH normales o levemente aumentados con T4 discordantemente alta y T3 baja. Las manifestaciones clínicas durante la infancia están relacionadas con el retraso de crecimiento. El tratamiento con HT o selenio no modifica la evolución⁹⁶.

Resistencia a las hormonas tiroideas

Es el término reservado para la enfermedad producida por alteración de los receptores nucleares a T3. Estos receptores junto con coactivadores y correceptores constituyen un complejo transcripcional que actúa sobre los genes responsables de la acción de la HT.

Hipotiroidismo Congénito

El defecto más frecuente comunicado es la mutación del gen que codifica para la forma β del receptor nuclear a T3 ubicado en el cromosoma 3p24.3. La mayoría de las veces esta alteración se encuentra en la región de unión al ligando (T3) del receptor y menos frecuentemente afecta la región bisagra o de unión al ADN. En una pequeña proporción de casos se han descrito alteraciones moleculares en los genes responsables de la estructura o función de los coactivadores o correpresores lo que impediría también la acción adecuada del receptor.

La enfermedad afecta a 1:40.000 recién nacidos sin diferencias de género, pero con frecuencia variable en diferentes grupos étnicos. Ochenta por ciento de los casos son familiares y el 20% restante corresponde a mutaciones de novo.

Salvo rarísimos casos de transmisión AR, por lo general más severos, la enfermedad se transmite en forma AD. El mecanismo patogénico es dominante negativo con receptores normales coexistiendo con los mutados.

La mayor parte de los pacientes son eutiroideos y la entidad constituye un hallazgo por un perfil tiroideo alterado en un examen casual. Sin embargo, otros pueden presentar un mosaico de manifestaciones de hiper e hipotiroidismo, que tiene su correlato en la distribución de los receptores a T3 indemnes (alfa) y los mutados (beta) en los diferentes tejidos. Es así que en diferentes proporciones y de acuerdo a las series publicadas, algunos presentan retraso de crecimiento, déficit de atención con hiperactividad y/o retraso mental variable. La taquicardia es el hallazgo más frecuente en el examen físico, explicado por la predominancia de los receptores alfa en el corazón. El bocio constituye la causa de consulta más frecuente en aquellos pacientes en los que se ha malinterpretado el cuadro como un hipertiroidismo instituyéndose un tratamiento antitiroideo^{97,98}.

El perfil bioquímico muestra en todos los pacientes una elevación de T4, T3 y sus formas libres con una TSH inadecuadamente alta para los niveles de hormonas periféricas. La respuesta de TSH a la administración de TRH está preservada en forma discordante y también existe una inadecuada supresión de TSH al administrar T3.

Raramente la resistencia generalizada a las HT es detectada al nacer y es identificada en la pesquisa neonatal⁹⁹.

El tratamiento de esta condición está dirigido a moderar los síntomas. Para ello se utilizan beta-bloqueantes y ansiolíticos. La utilización de análogos de hormona tiroidea como TRIAC (ácido 3,3',5-triiodotiroacético) ha demostrado utilidad en algunos pacientes actuando a través de la modulación de la acción de los receptores¹⁰⁰.

En la última década se han descrito algunos pacientes con mutaciones de la forma α del receptor que es codificada en el cromosoma 17q21.1 y cuyo patrón de herencia y patogenia es similar a la alteración β . Los pacientes presentan un fenotipo particular caracterizado por desproporción corporal a expensas de menor longitud de los miembros, constipación y retraso madurativo leve. Su identificación en la infancia a través de estudios exómicos permitió reconocer en ellos niveles séricos de T3 normal o alta con T3 reversa baja, T4 normal o baja y una TSH limítrofe o levemente elevada¹⁰¹.

Algunos de estos pacientes podrían beneficiarse con la administración de T4¹⁰².

Hipotiroidismo congénito por “consumo”

Los tumores GIST o hemangiomas que poseen actividad de deiodinasa tipo 3, inactivante de la HT por pasaje directo a formas biológicamente inactivas, pueden manifestarse en el periodo neonatal como un hipotiroidismo “por consumo”.

Con TSH normal al nacer, los niños desarrollan en los primeros días un hipotiroidismo severo debido al rápido metabolismo de la HT. El tratamiento con dosis muy altas de LT4 dará tiempo a la resolución definitiva del cuadro por cirugía del tumor o evolución del hemangioma^{103,104}.

CONCLUSIONES

El hipotiroidismo congénito, aún de etiología incierta en la mayoría de los casos, representa un desafío para el pediatra endocrinólogo y la salud pública, pues es la causa de retraso mental prevenible endócrina más frecuente.

Al adoptar su identificación temprana, las sociedades se comprometen a recibir una población de niños afectados que deben ser acompañados durante todas las etapas de su vida para garantizar los beneficios ofrecidos al diagnóstico.

El avance de tecnología novedosa e informativa permitirá en un futuro la correcta caracterización de esta patología en todas sus presentaciones permitiendo el diseño de nuevos tratamientos.

Hasta tanto es necesario perseverar en la consolidación de las acciones de salud ya establecidas y llevarlas a cabo con la máxima efectividad.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras quieren reconocer el papel pionero de los Dres. Laura Gruñeiro-Papendieck, Sonia Iorcansky y César Bergadá en la instalación de los programas de pesquisa neonatal de HC en nuestro país. Su trabajo y entusiasmo incansables, además de sentar la base para la adecuada detección y tratamiento de esta patología, son un modelo a imitar por las generaciones venideras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Brown RS, Demmer, LA.**
The etiology of thyroid dysgenesis -still an enigma after all these years.
J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(9):4069-4071.
2. **Guthrie R, Susi A.**
A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants.
Pediatrics. 1963; 32:338-343.
3. **Williams FLR, Simpson J, Delahunty C, Ogston A, Bongers-Schokking J, Murphy N, et al.**
Developmental Trends in Cord and Postpartum Serum Thyroid Hormones in Preterm Infants.
2015;89(December):5314-5320.
4. **Hume R, Simpson J, Delahunty C, Van Toor H, Wu SY, Williams FL, et al.**
Scottish Preterm Thyroid Group. Human Fetal and Cord Serum Thyroid Hormones: Developmental Trends and Interrelationships.
2015;89(December):4097-4103.
5. **Brown R.**
Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence (III Edition).
Dis Thyroid. 2012:1-56.
6. **Rastogi M V, LaFranchi SH.**
Congenital hypothyroidism.
Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:17.
7. **Gervy C, Calvo RM, Jauniaux E, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, et al.**
Fetal Tissues Are Exposed to Biologically Relevant Free Thyroxine Concentrations during Early Phases of Development.
JCEM. 2015;87(4):1768-1777.
8. **Patel P, Landers K, Li H, Morimer RH, Richard K.**
Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus.
Trends Endocrinol Metab. 2011;22:164-170.
9. **Iorcanski S, Chiesa A.**
Fisiopatología Molecular Y Clínica Endocrinológica.
R. S. Calandra, M. B. Barontini (Editores) M. A. Pisarev, G.J. Juvenal, R. Rey (Editores Asociados) Neuhaus Industria Gráfica, Buenos Aires, Argentina, 2015 ISBN 978-987-45792-0-1. Sección X, 607-624. 2014.

Hipotiroidismo Congénito

10. Szinnai G, Kosugi S, Lucidarme N, Czernichow P, Polak M.
Extending the Clinical Heterogeneity of Iodide Transport Defect (ITD): A Novel Mutation R124H of the Sodium / Iodide Symporter Gene and Review of Genotype- Phenotype Correlations in ITD.
J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(4):1199-1204.
11. Olcese MC, Belforte FS, Citterio CE, Targovnik HM, Rivolta CM.
PARTE 1: Estructuras del NIS, TPO, Tiroglobulina, Enzimas generadoras de H₂O₂.
Tratado Argentino Tiroides. 2010:1-27.
12. Moreno JC, Klootwijk W, Van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Leger A et al.
Mutations in the Iodotyrosine Deiodinase Gene and Hypothyroidism.
N Engl J Med. 2008;358(17):1811-1818.
13. Abduljabbar MA, Afifi AM.
Congenital hypothyroidism.
J Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25 (1-2):13-29.
14. Bernal J.
Action of thyroid hormone in brain (Review).
J Endocrinol Investigation 25:268-288, 2002.
15. Anuj Jain, Sujah Pathak.
Rare developmental abnormalities of thyroid gland, especially multiple ectopía: A review and our experience.
Indian J Nucl Med. 2010;(25(4)):143-146.
16. Wildi-Runge S, Stoppa-Vaucher S, Lambert R, Turpin S, Van Vliet G, Deladoey J.
A high prevalence of dual thyroid ectopy in congenital hypothyroidism: evidence for insufficient signaling gradients during embryonic thyroid migration or for the polyclonal nature of the thyroid gland?
J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:978-981.
17. Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrique D, Leger FA, et al.
Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction.
Horm Res. 2008;70(1):1-13.
18. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder J.
Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis.
N Engl J Med. 1989;321:13-16.
19. Grasberger H, Refetoff S.
Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis.
Curr Opin Pediatr. 2011;23(4):421-428.

20. **Nettore IC, Fenzi G MP.**
Genetic Defects in Thyroid Hormone Supply. Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, *Ed SourceEndotext [Internet] South Dartmouth MDText.com, Inc; 2000- 2014 Dec 16. 2014.*
21. **Nascimento AC, Guedes DR, Santos CS, Knobel M, Rubio IGS, Medeiros-Neto G.**
Thyroperoxidase gene mutations in congenital goitrous hypothyroidism with total and partial iodide organification defect.
Thyroid. 2003;13(12):1145-1151.
22. **Weber G, Rabbiosi S, Zamproni I.**
Genetic defects of hydrogen peroxide generation in the thyroid gland.
J Endocrinol Invest. 2013;36(4):261-6.
23. **Siffo S, Adrover E, Citterio CE, Miras M, Balbi V, Chiesa A, et al.**
Molecular analysis of thyroglobulin mutations found in patients with goiter and hypothyroidism.
Molecular and Cellular Endocrinology. 2018;473:1-16
24. **Iglesias A, García-Nimo L, Cocho de Juan JA, Moreno J.**
Towards the pre-clinical diagnosis of hypothyroidism caused by iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) defects.
Best Pr Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(2):151-159.
25. **Persani L et al.**
Genetics and management of congenital hypothyroidism.
Best Pr Res Clin Endocrinol Metab 2018; 32 (4): 387-396
26. **MA Levine, T S Jap, W Hung.**
Infantile hypothyroidism in two sibs: An unusual presentation of pseudohypoparathyroidism type Ia.
J Pediatr. 1985;107(6):919-922.
27. **Castanet M, Mallya U, Agostini M, Schoenmakers E, Mitchell C, Demuth S, et al.**
Maternal isodisomy for chromosome 9 causing homozygosity for a novel FOXE1 mutation in syndromic congenital hypothyroidism.
J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(8):4031-6.
28. **Carré A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Trueba S, Tron E, Broutin-L'Hermite I et al.**
Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain–lung–thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case.
Human Molecular Genetics. 2009;18,(12) 2266–2276.
29. **I´ Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B.**
Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care.
Horm Res. 1987;28:42-49.

Hipotiroidismo Congénito

30. **Cheron RG, Kaplan MM, Larsen PR, Selenkow HA, Crigler JJ.**
Neonatal thyroid function after PTU treatment for maternal Graves disease.
N Engl J Med. 1981;304: 525-528
31. **Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L , Abrams CA, Cowger ML et al.**
Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies.
J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:1147-1151.
32. **Zamproni I, Grasberger H, Cortinovis F, Vigone MC, Chiumello G, Mora S et al.**
Biallelic Inactivation of the Dual Oxidase Maturation Factor 2 (DUOX2) Gene as a Novel Cause of Congenital Hypothyroidism.
J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(2):605-610.
33. **Gruñeiro-Papendieck L, Iorcansky S, Rivarola M, Bergadá C.**
Detección temprana de hipotiroidismo congénito en una población de recién nacidos de riesgo.
Arch Arg Pediatr 1985; 87: 77-83
34. **Papendieck P.**
Caracterización etiológica del hipotiroidismo congénito primario detectado por pesquisa neonatal (Tesis Doctoral) Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. Cesar Bergadá-División de Endocrinología Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez-Fundación de Endocrinología Infantil. 2017.
Universidad de Buenos Aires.
35. **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.
36. **Ohira M, Simoni G, Cechinel E.**
Programa de Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito de Santa Catarina, Brasil: avaliação etiológica no primeiro atendimento.
Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(9):627-632.
37. **Chiesa A, Gruñeiro-Papendieck L, Keselman A, Heinrich JJ, Bergadá C.**
Growth follow-up in 100 children with congenital hypothyroidism before and during treatment.
J Pediatr Endocrinol. 1994;40(4): 305-316
38. **Bucher H, Prader A, Illig R.**
Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement.
Helv Paediatr Acta. 1985; 40(4):305-316.

39. **Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A et al.**
Study Group for Congenital Hypothyroidism. 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):557-562.
40. **Borrajo, G. J. C.**
Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century.
Journal of inherited metabolic disease. 2007; 30(4), 466-481.
41. **American Academy on Pediatrics Section Endocrinology and Committee on Genetics and American Thyroid Association Committee on Public Health:**
Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines.
Pediatrics. 1993;91:1203-1209.
42. **Chiesa A, Prieto L, Méndez V y col.**
Importancia de la pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito en recién nacidos pretérmino: fallas y descuidos.
*Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires.*2006;48(217):80-84.
43. **Larson C, Hermos R, Delaney A et al.**
Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism.
J Pediatr. 2003;143(5):587-591.
44. **Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Prieto L et al.**
Early newborn screening for congenital hypothyroidism TSH levels in the first 48 hs of age.
*Screening.*1995; 4:149-54.
45. **Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH et al.**
Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: Implications for screening and for molecular pathophysiology.
J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(9):4072-4077.
46. **Mengreli C, Kanata-Gantenbein C, Girgimoudis P et al.**
Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false negative results.
J Clin Endocrinol Metab 95(9):4823-4290, 2010.
47. **Deladöey J, Ruel J, Giguere Y et al.**
Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20 year retrospective population based study in Quebec.
J Clin Endocrinol Metab. 96(8):2422-2429, 2011.

Hipotiroidismo Congénito

48. **Krude H, Blankenstein O.**
Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs.
Arch Dis Child. 2011;96(2):121-2.
49. **Fisher DA.**
Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism: Prevalence of missed cases.
Pediatr Clin North Am. 1987; 34(4):881-890.
50. **Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Ballerini MG, Gruñeiro-Papendieck.**
Contribución de la determinación de tiroglobulina sérica (TG) al diagnóstico del hipotiroidismo congénito detectado por pesquisa neonatal.
Rev del Hosp Niños Buenos Aires. 2005;47(215):295-299.
51. **Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA et al.**
Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).
J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):489-499.
52. **Brown RS, Keating P, Mitchell E.**
Maternal thyroid-blocking immunoglobulins in congenital hypothyroidism.
J Clin Endocrinol Metab. 1990; 70:1341-1346.
53. **Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Gruñeiro-Papendieck L.**
Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease.
J Pediatr Endocrinol Metab. 2009;22(6):547-553.
54. **Rochiccioli P, Dutau G, Despert F, Roge B, Sablayrolles B.**
The surface of epiphyses of the knee: index of the duration of neonatal hypothyroidism.
Arch Fr Pediatr. 1984;41(5)329-32.
55. **Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH.**
The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism.
Pediatrics. 2004;114(6):683-688.
56. **Takeuchi K, Suzuki H, Horiuchi Y, Mashimo K.**
Significance of iodide-perchlorate discharge test for detection of iodine organification defect of the thyroid.
J Clin Endocrinol Metab. 1970;31(2):144-146.
57. **Feng Sun et al.**
The genetic characteristics of congenital hypothyroidism in China by comprehensive screening of 21 candidates genes.
Eur J Endocrinol . 2018; 178 (6): 623-633

58. **Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al; E SPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPE-ISPAAE; European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism.**
Horm Res Paediatr. 2014;81(2):80-103.
59. **Bongers-Schokking JJ1, de Muinck Keizer-Schrama SM.**
Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism
J Pediatr. 2005;147(6):768-74
60. **Iorcansky S.**
Tiroideopatías infanto-juveniles.
Separata Montpellier, 1997.
61. **Cassio A, Monti S, Rizzello A, et al.**
Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism.
J Pediatr. 2013; 162:1264–1269.
62. **Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS:**
Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism.
J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 610–617.
63. **Cassio et al.**
Treatment for congenital hypothyroidism: Thyroxine alone or thyroxine plus triiodotironine.
Pediatric. 2003;111(5pt1):1055-1060
64. **Transient congenital hypothyroidism.**
*Indian J Endocrinol Metab.*2011;15(Suppl 2):S117-S120.
65. **De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al.**
Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline.
J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 2543–2565.
66. **New England Congenital Hypothyroidism Collaborative Group.**
Effects of neonatal screening: Prevention of mental retardation by treatment before clinical manifestations.
Lancet. 1981; 2:1095-1098.
67. **Rovet, J. F.**
Congenital Hypothyroidism: an analysis of persisting deficits and associated factors.
Child neuropsychology. 2002;8(3):150-62

Hipotiroidismo Congénito

68. **Pardo Campos ML, Musso M, Keselman A, et al.**
Cognitive profiles of patients with early detected and treated congenital hypothyroidism.
Arch Argent Pediatr. 2017;115(1):12-7.
69. **Christens A, Sevenants L, Toelen J et al.**
Van Wyk and Grumbach syndrome: An unusual form of precocious puberty.
Gynecol Endocrinol. 2014; 30(4):272-276.
70. **Castro-Magaña M, Angulo M, Cañas A, Sharp A, Fuentes B.**
Hypothalamic-pituitary gonadal axis in boys with primary hypothyroidism and macroorchidism.
J Pediatr. 1988;112(3):397-402.
71. **Karakaş NM, Tulgar Kınık S, Özdemir B, Muratoğlu Şahin N, Tekindal MA, Haberal A.**
Congenital Hypothyroidism and Bone Remodeling Cycle.
J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;1;9(2):106-110.
72. **Pardo ML, Musso M, Gruñeiro Papendieck L, Keselman A, Bergada I Chiesa A.**
Estilos parentales y estrategias de afrontamiento en pacientes con hipotiroidismo congénito detectado y tratado en forma temprana.
Arch Argent Pediatr. 2018; 116 (2)
73. **van del Sluijs et al.**
Health-related quality of life and self-worth in 10 year old children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening.
Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health. 2012, 6:32
74. **Sato H, Nakamura N, Harada S, Kakee N, Sasaki N.**
Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism.
Pediatr Int. 2009 Feb;51(1):126-31.
75. **Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT:**
Recent advances in central congenital hypothyroidism.
J Endocrinol 2015; 227:R51–R71.
76. **Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A.**
Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder.
Nat Rev Endocrinol. 2017;13:588-598.
77. **García M, Fernández A, Moreno JC.**
Central hypothyroidism in children.
Endocr Dev. 2014;26:79-107.

78. Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT.
Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse.
Endocr Rev. 2009;30:790-829.
79. Collu R, Tang J, Castagne J, Lagacé G, Masson N, Hout C, et al.
A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene.
J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:1561-1565.
80. Domené HM, Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Iorcansky S, Herzovich VC, Papazian R, et al.
The C105fs114X is the prevalent thyrotropin beta-subunit gene mutation in Argentinean patients with congenital central hypothyroidism.
Horm Res 2004; 61: 41-46.
81. Joustra SD, Heinen CA, Schoenmakers N, Bonomi M, Ballieux BE, Turgeon MO;
IGSF1 Clinical Care Group: IGSF1 deficiency: lessons from an extensive case series and recommendations for clinical management.
J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1627-1636.
82. Heinen ChA, Losekoot M, Sun Y, Watson PJ, Fairall L, Joustra SD, et al.
Mutations in TBL1X are associates with central hypothyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 2016; 1-11.
83. Heinen CA, de Vries EM, Alders M, et al.
Mutations in IRS4 are associated with central hypothyroidism.
J Med Genet Epub ahead of print 2018.
84. Verkerk PH, van Trotsenburg AS, Hoorweg-Nijman JJ, Oostdijk W, van Tijn DA, Kempers MJ, et al.
Neonatal screening for congenital hypothyroidism: more than 30 years of experience in the Netherlands (in Dutch).
Ned Tijdschr Geneesk 2014; 158: A6564.
85. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, Ana Keselman, Rosa Enacan, Laura Gruñeiro-Papendieck et al.
Pilot Neonatal Screening Program for Central Congenital Hypothyroidism: Evidence of Significant Detection.
Horm Res Paediatr. 2017;88: 274-280.
86. Braslavsky D, Keselman A, Chiesa A, Bergadá I.
Diagnóstico de endocrinopatía congenital en neonatos con ictericia prolongada e hipoglucemia.
An Pediatr (Barc) 2012; 76: 120-126.

Hipotiroidismo Congénito

87. **Blum WF, Deal C, Zimmermann AG, Shavrikova EP, Child CJ, Quigley CA, Drop SL, Cutler GB Jr, Rosenfeld RG**
Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency.
Eur J Endocrinol. 2013;170:13-21
88. **Braslavsky D, Keselman A, Chiesa A, Bergadá I.**
Congenital central hypothyroidism associated to multiple pituitary hormone deficiency has an impaired thyroid function similar to congenital primary hypothyroidism due to ectopic or eutopic thyroid. Poster P2 d1 1136.
Joint Meeting 2013.
89. **Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg AS, Verkerk PH:**
The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated.
J Clin Endocrinol Metab 2015; 100:E297–E300.
90. **Crofton PM, Tepper LA, Kelnar CJ.**
An evaluation of the thyrotrophin-releasing hormone stimulation test in paediatric clinical practice. \ *Horm Res.* 2008;69:53-59.
91. **Delahunty C, Falconer S, Hume R, Jackson L, Midgley P, Mirfield M; Scottish Preterm Thyroid Group.** Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: millennium cohort study.
J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4898-4908.
92. **Persani L, Bonomi M.**
The multiple genetic causes of central hypothyroidism.
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2017;31:255-263.
93. **Zwaveling-Soonawala N, Naafs JC, Verkerk PH, van Trotsenburg ASP.**
Mortality in Children With Early-Detected Congenital Central Hypothyroidism.
J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:3078-3082.
94. **Alexandra M, Dumitrescu A., Refetoff S.**
The syndromes of reduce sensitivity of thyroid hormones.
Biochimica et Biophysica Acta. 2013; 1830: 3987–4003
95. **Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB y col.**
A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene.
Am J Hum Genet. 2004; 74:168-175.

96. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS y col.
Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism.
Nat Genet. 2005; 37(11):1247-1252.
97. Pappa T, Refetoff S.
Human Genetics of Thyroid Hormone Receptor Beta: Resistance to Thyroid Hormone Beta (RTH β).
Methods Mol Biol. 2018;1801:225-240.
98. Chiesa A, Olcese MC, Papendieck P, Martinez A, Vieites A, Bengolea S, Targovnik HM, Rivolta CM, Gruñeiro-Papendieck L.
Variable clinical presentation and outcome in pediatric patients with resistance to thyroid hormone (RTH).
Endocrine. 2012 Feb;41(1):130-7. doi: 10.1007/s12020-011-9518-6.
99. Weiss RE, Balzano S, Scherberg NH et al.
Neonatal detection of generalized resistance to thyroid hormone.
JAMA. 1990;264 (17):2245-2250.
100. Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE.
Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes.
Mol Cell Endocrinol. 2017 Dec 15;458:82-90.
101. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini E et al.
A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene.
N Engl J Med. 2012;366:243-249.
102. Moran C, Chatterjee K.
Resistance to thyroid hormone due to defective receptor alpha.
Best practice and research clinical endocrinology & Metabolism 29 (2015) 647-657.
103. Huang SA, Tu HM, Harney JW et al.
Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas.
N Engl J Med. 2000;343:185-189.
104. Simsek E, Demiral M, Gundoğdu E.
Severe consumptive hypothyroidism caused by multiple infantile hepatic haemangiomas.
J Pediatr Endocrinol Metab. 2018 Jun 28. pii: ljjpem.ahead-of-print/jpem-2018-0055/jpem2018-0055.xml.

ABREVIATURAS

TPO: tiroperoxidasa tiroidea

TSH: Tirotrófina

TG: tiroglobulina:

T4: tiroxina

T3: triiodotironina

TRH: factor liberador de TSH

HT: hormonas tiroideas

TBG: globulina fijadora de tiroxina

D1: desyodasa tiroidea tipo 1

D2: desyodasa tiroidea tipo 2

D3 :desyodasa tiroidea tipo 3

T4L: T4 libre

NIS: sodio-iodo simporter

MIT: monoiodotirosina

DIT: diiodotirosina

H2O2: agua oxigenada

DUOX1: dualoxigenasa 1

DUOX2: dualoxigenasa 2

DEHAL1: deshalogenasa tiroidea 1

HC: hipotiroidismo congenito

HC-P: HC primario

HC-C: HC central

HC-Pe: HC periférico

DT: disgenesia tiroidea

RTSH: receptor de TSH

AR: autosómica recesiva

AD: autosómica dominante

TRAb: Anticuerpos contra el receptor de TSH

ATPO: anticuerpos antitiroperoxidasa

ATG: anticuerpos antitiroglobulina

LT4: levotiroxina

IHCM: insuficiencia hipofisaria congénita múltiple

PRL: prolactina

GH: hormona de crecimiento

LH: hormona luteinizante

FSH: hormona foliculoestimulante

ACTH: adenocorticotrofina

SHBG: globulina fijadora de hormonas esteroideas

