REV ARGENT ENDOCRINOL METAB. 2018; **55(1)**: 13-19

SAEM Asociación Civil — SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO

Trabajo original

Etiología y evolución de recién nacidos con hipotiroidismo congénito y glándula eutópica

G. Testa[a], M. Signorino[a], G. Sobrero[a], A. Boyanovsky[a], I. Collet[a], L. Muñoz[a], C.M. Rivolta[b,c], H.M. Targovnik[b,c], M. Miras[a,]*

[a] *Servicio de Endocrinología, Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina*
[b] *Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Microbiología, Inmunología y Biotecnología/Cátedra de Genética. Buenos Aires, Argentina*
[c] *CONICET-Universidad de Buenos Aires. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM). Buenos Aires, Argentina*

Información del artículo

Historia del artículo:
Recibido el 5 de junio de 2017
Aceptado el 3 de septiembre de 2017

Palabras clave:
Hipotiroidismo congénito
Etiología
Eutopía tiroidea
Dishormonogénesis
Pesquisa neonatal

RESUMEN

Recientemente, programas extendidos de pesquisa neonatal reportan un incremento en la detección de neonatos con Hipotiroidismo Congénito (HC) y formas más leves de la enfermedad, especialmente asociadas a glándula tiroides eutópica. Es controvertido atribuir este comportamiento exclusivamente a cambios en los niveles de corte de TSH.

Objetivos: Analizar las características clínicas, bioquímicas, estudios complementarios, hallazgos moleculares y la prevalencia de glándula eutópica en neonatos con HC pertenecientes al Programa Provincial de Pesquisa Neonatal de Córdoba, Argentina, entre 1996 y 2015. Analizar la evolución de los pacientes que reunieron criterios para una reevaluación.

Pacientes y métodos: Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 237 pacientes detectados por pesquisa neonatal en la provincia de Córdoba, Argentina, entre 1996-2015 con una incidencia promedio de 1/2146 pesquisados. Presentaron glándula eutópica 81 pacientes (34%) F35/M46; se excluyeron 10 con síndromes genéticos asociados. Se analizaron los niveles de: TSH, T4T, T4L, T3, TPOAb / TGAb y Tiroglobulina (ECLIA -ROCHE) (VR: >15 días: 6-83 ng/ml; <15 días: 29-173 ng/ml), ecografía y centellografía de cuello con Tc-99m. El valor de corte de TSH sérica adoptado para la confirmación diagnóstica fue de ≥10 mUI/ml. Se realizaron estudios de biología molecular en casos seleccionados. Se reevaluaron niños mayores de 3 años, sin bocio, con valores normales de Tiroglobulina y sin requerimiento de incrementos en la dosis de LT4.

Resultados: La prevalencia de HC y Tiroides Eutópica se mantuvo constante. El 50% de los pacientes (36/71) mostraron hiperplasia glandular tiroidea. El 84% (n: 60 de 71) presentó niveles de TSH sérica ≥20 uUI/ml (20-1186) y el 75% (n: 53 de 71) ≥40 uUI/ml (40-1186). TGAb and TPOAb fueron positivos en un niño. La determinación de TG fue normal en el 29% (21/71) de los casos, elevada en el 56% (39/71) y baja en el 14% (10/71). Los estudios de biología molecular resultaron diagnósticos en 26 pacientes de 18 familias, demostrándose mutaciones en los genes de: TPO: 9 pacientes, TG: 12 pacientes, NIS: 2 pacientes, DUOX2: 2 pacientes y TRβ: 1 paciente. Se encontraron 11 nuevas mutaciones: tres en TPO, cinco en TG, dos en NIS y una en DUOX2. Se informaron anomalías congénitas en el 11% (8/71) de los pacientes. Se reevaluó el 11% (8/71) de los niños, resultando: HC transitorio n: 5, permanente n: 2 y una niña con Síndrome de Resistencia a las Hormonas Tiroideas. La prevalencia de lactantes con HC y glándula eutópica se mantuvo constante a lo largo de 19 años del Programa.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mirtamiras@hotmail.com (M. Miras).

Conclusiones: Nuestros estudios demuestran que la prevalencia de Hipotiroidismo Congénito con glándula eutópica se mantuvo estable en los períodos analizados. Este grupo de pacientes se caracterizó predominantemente por presentar HC de carácter permanente acompañado por fenotipos de moderada a severa intensidad. En el futuro deberá profundizarse el conocimiento respecto a la influencia de factores medioambientales, como posibles agentes de riesgo asociados a la génesis de Hipotiroidismo Congénito.

Etiology and evolution of newborns with congenital hypothyroidism and eutopic thyroid gland

Keywords:
Congenital hypothyroidism
Etiology
Eutopic thyroid
Dyshormonogenesis
Neonatal screening

A B S T R A C T

Recently, extended neonatal screening programs report an increased detection of neonates with Congenital Hypothyroidism (CH) and milder forms of the disease, especially associated with eutopic thyroid gland. It is controversial to be exclusively attributable to changes in TSH cutoff.

Objectives: To describe clinical, biochemical characteristics and complementary studies to diagnosis, molecular findings and the prevalence of eutopic gland in newborn with CH detected through our neonatal screening program in Córdoba, Argentina, between 1996 and 2015. To analyze the evolution of the patients who met criteria for re-evaluation.

Patients and methods: We retrospectively analysed medical records of 237 patients with CH detected by neonatal screening in Córdoba, Argentina, from 1996 to 2015 with an average incidence of 1/2146 researched. 81 patients (34%) F35/M46 had eutopic thyroid gland; 10 patients with associated genetic syndromes were excluded. TT4, FT4, T3, TSH, TPOAb, TGAb and Thyroglobulin (VR: >15 days: 6-83 ng/ml; <15 days: 29-173 ng/ml) (ECLIA ROCHE), thyroid ultrasonography and ^{99}Tc scan were assessed. The serum TSH cutoff value adopted for diagnostic confirmation was ≥10 mIU/ml. Molecular biology studies were performed in selected cases. Those who had no goiter, with normal thyroglobulin, and had not required increases in L-T4 dose underwent re-evaluation after the age of 3 years.

Results: The prevalence of HC and thyroid Eutopic remained constant. 50% of the patients (36/71) showed glandular hyperplasia. In 84% (60/71) presented serum TSH levels ≥20 uUI/ml (20-1186) and in 75% (n: 53 of 71) levels ≥40 uUI/ml (40-1186). TGAb and TPOAb were positive only in one baby. TG levels were: normal in 29% (21/71) of the cases, elevated in 56% (39/71) and low in 14% (10/71). Gene mutations were found in 26 patients from 18 families: TPO: 9 patients, TG: 12 patients, NIS: 2 patients, DUOX2: 2 patients y TRβ: 1 patient. Eleven new mutations were found: three in TPO, five in TG, two in NIS and one in DUOX2. Congenital anomalies were reported in 11% (8/71) patients. The 11% (8/71) of children were re-evaluated resulting in: 5 Transient CH, 2 Permanent CH and 1 with Resistance to Thyroid Hormones. The prevalence of infants with CH and eutopic gland remained constant along 19 years of the Program.

Conclusions: Our studies show that the prevalence of congenital hypothyroidism with eutopic gland remained stable in the periods analyzed. This group of patients was predominantly characterized by permanent CH accompanied by moderate to severe phenotypes. In the future, knowledge about the influence of environmental factors, as possible risk agents associated with the genesis of Congenital Hypothyroidism, should be deepened.

Introducción

La pesquisa neonatal de Hipotiroidismo Congénito (HC) se inició en la década del 70 a partir del desarrollo de métodos para la determinación de Tiroxina (T4) y Tirotrofina (TSH) en sangre obtenida en muestras de papel de filtro[1,2]. Esta metodología había sido introducida una década antes para la detección de Fenilcetonuria[3].

En el marco de programas regionalizados, estos procedimientos constituyeron, a partir de la concreción de un diagnóstico y tratamiento tempranos, un importante aporte en la prevención de la discapacidad intelectual y del desarrollo causada por el HC[4].

En Argentina, el Programa de Pesquisa Neonatal de HC y Fenilcetonuria se implementó en el año 1978 y en la provincia de Córdoba en 1992 [5,6,7]. Inicialmente, la incidencia de HC se estimó en 1/3000-4000 recién nacidos (RN) y en la actualidad es aceptada, en la mayoría de los países, una incidencia de 1/2000-2500 RN[4].

En los últimos años con el desarrollo de métodos de laboratorio más sensibles, se registró un incremento en la detección de neonatos con HC con formas más leves de la enfermedad, especialmente asociado a glándula tiroides eutópica. Entre los factores contribuyentes a este probable aumento de la incidencia, se formularon diferentes hipótesis, cambios metodológicos, descenso en las líneas de corte de TSH utilizadas, toma de muestras a edades más tempranas, inclusión de poblaciones con alto riesgo de HC, prematuridad y factores ambientales aún no bien establecidos[8].

Las guías de consenso de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica destacan que el objetivo de los programas de pesquisa neonatal debe orientarse a la detección de todas las formas de HC: leves, moderadas y severas[9]. No se reportaron sin embargo, series con un número importante de pacientes portadores de formas leves, por ende la información resulta insuficiente para concluir en lo

relacionado con el desarrollo intelectual de los mismos.

La clasificación fisiopatogénica basada en el análisis genotipo/fenotipo, permitió diferenciar el HC permanente en dos categorías principales: la resultante de desórdenes en la diferenciación, migración o desarrollo glandular, usualmente producto de una disgenesia tiroidea con una ocurrencia estimada en un 80% a 85% de los casos y la atribuible a defectos en la biosíntesis de hormonas tiroideas, genéricamente conocidos como dishormonogénesis, responsables del 15% al 20% de los niños afectados[10].

Se identificaron mutaciones germinales en aproximadamente el 2% de los casos en los genes involucrados en el desarrollo tiroideo (NKX2.1, FOXE1, PAX-8, NKX2.5, TSHR). Otros mecanismos no mendelianos explicarían la mayoría de los casos de disgenesias tirodeas, tales como modificaciones epigenéticas, mutaciones somáticas tempranas en la embriogénesis y modelos combinados germinales y somáticos[11].

Las dishormonogénesis tiroideas resultan de un defecto en alguno de los pasos involucrados en la biosíntesis de hormonas tiroideas, desde el transporte de Yodo que ocurre a través de la membrana apical, hasta los mecanismos intracelulares de conversión de mono o di-yodotirosinas. Estos defectos son heredados en forma autosómica recesiva y ocurren con alta frecuencia en familias consanguíneas.

En diferentes estudios poblacionales, las mutaciones inactivantes del gen de Tiroperoxidasa (TPO) fueron las más frecuentemente reportadas[11]. Se describieron, además, mutaciones en otros genes tales como: SCL5A5 que codifica para el transportador Na^+/I^- (NIS); SLC26A4 que codifica para Pendrina, un intercambiador de aniones multifuncional; Oxidasa Dual 2 (DUOX2), Dehalogenasa 1 (DEHAL1) y Tiroglobulina (TG)[12].

El HC transitorio (HCT) fue descripto en áreas donde la ingesta de Yodo resulta insuficiente en grado variable. En regiones suficientes de Yodo, el HC transitorio puede ser consecuencia de una sobrecarga aguda de Yoduro por el uso de antisépticos, el tratamiento materno con drogas antitiroideas y el bloqueo en la acción de TSH por la transferencia de anticuerpos maternos al feto[11]. Recientemente han sido descriptas formas primarias de HC de carácter transitorio, producido por mutaciones heterocigotas u homocigotas en el gen DUOX2 que codifica las enzimas involucradas en la generación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) necesarias para la oxidación de Yoduro.

A pesar de la existencia de guías para el abordaje de HC, el manejo de las formas leves de disfunciones tiroideas difiere en los distintos centros de detección neonatal, especialmente en lo relacionado con el tratamiento inicial y las estrategias de reevaluación que permiten distinguir entre formas permanentes y transitorias.

Si bien determinadas formas de HC permanente, como las ectopías tiroideas y las que presentan glándula tiroides eutópica, muestran una mayor tendencia de detección en el tiempo, la prevalencia reportada es variable en los diferentes programas de pesquisa y su etiopatogenia no está totalmente dilucidada.

Resulta importante determinar la prevalencia de las diferentes formas de HC, describir sus características clínicas, bioquímicas, del diagnóstico por imágenes y contribuir mediante el aporte de los estudios de genética molecular al diagnóstico etiológico.

Objetivos

- Analizar las características clínicas, bioquímicas, estudios complementarios, hallazgos moleculares y la prevalencia de glándula eutópica en neonatos con HC pertenecientes al Programa Provincial de Pesquisa Neonatal de Córdoba, Argentina, entre 1996 y 2015.
- Analizar la evolución de los pacientes que reunieron criterios para una reevaluación.

Pacientes y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 237 niños con HC pesquisados en el Programa Provincial de Pesquisa Neonatal de Córdoba, Argentina, entre 1996 y 2015, la cual fue considerada como un área suficiente de Yodo[13]. La incidencia promedio de neonatos con HC detectados fue de 1/2146 RN vivos.

En el período comprendido entre 1996 y 2006 (P1), la metodología utilizada para la medición de TSH en papel de filtro fue DELFIA, con línea de corte de TSH en 15 uUI/ml. Los coeficientes de variación interensayo para concentraciones de 15 y 23,7 uUI/ml de sangre entera fueron 9,2% y 8,1%, respectivamente. La sensibilidad analítica fue de 2 uUI/ml de sangre.

Desde el año 2007 hasta la actualidad (P2), la metodología empleada es TECNOSUMA y la línea de corte utilizada es de 10 uUI/ml. Los coeficientes de variación interensayo para concentraciones de 10,8 y 23,3 uUI/ml de sangre entera, fueron 13,4% y 11,1%, respectivamente. La sensibilidad analítica fue de 3 uUI/ml de sangre.

El análisis de comparación metodológica DELFIA-TECNOSUMA se realizó en base a 760 muestras, y su resultado mostró una correlación lineal significativa ($r = 0,67$; $p = 0,0001$).

La comparación de ambos métodos para la medición de TSH, utilizando prueba T para observaciones apareadas, no demostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,2579$).

A los fines de determinar la prevalencia de HC en el total de neonatos detectados por el Programa y la correspondiente a glándula tiroides eutópica (HCGE), se realizó una prueba de homogeneidad de proporciones para comparar ambos períodos (P1:1996-2006; P2: 2007-2015).

De los 237 RN con HC se analizaron 81 (34%) que presentaban HCGE: 35 niñas y 46 varones.

Se excluyeron 10 pacientes que presentaban síndromes genéticos asociados: 8 pacientes con Síndrome de Down, 1 con Síndrome de Frasier y 1 con Síndrome de Grouchy, por lo que la muestra quedó constituida por 71 pacientes.

El diagnóstico de HC se confirmó mediante la determinación de niveles séricos de TSH, T4T, T4L, T3, TPOAb, TGAb, TRAb y Tiroglobulina (ECLIA-ROCHE). El valor de corte de TSH sérica en la confirmación diagnóstica fue $\geq$10 uUI/ml[14]. El desempeño de los métodos utilizados por el laboratorio se evaluó mediante controles de calidad internos y externos. (CEMIC Programa internacional Buenos Aires de aseguramiento externo de calidad en análisis clínicos).

Los valores de referencia de TG para el período neonatal se establecieron por nuestro grupo de trabajo considerándose valores normales en niños menores de 15 días: entre 6 y 83 ng/ml y en aquellos de 15 a 30 días entre 29 y 173 ng/ml[15].

Complementariamente, para establecer la etiología del HC, se analizaron las ecografías tiroideas y centellografías realizadas con Tc-99m efectuadas al momento del diagnóstico.

En todos los pacientes se realizó valoración cardiovascular y ecocardiograma Doppler para detectar la posible presencia de cardiopatías congénitas asociadas.

Basados en los valores de Tiroglobulina y los hallazgos en las imágenes obtenidas, se indicaron estudios de Biología Molecular orientados a detectar posibles mutaciones en genes candidatos[12,16,17,18,19,20] (tablas 1 y 2).

Se reevaluaron aquellos niños mayores de 3 años que no presentaban bocio, tenían valores normales de Tiroglobulina al momento del diagnóstico y no requirieron incrementos en la dosis de LT4 o que recibían dosis <2 ug/kg/día[21].

Para ello se suspendió la administración de LT4 por 6 semanas siendo reevaluados con posterioridad, realizándose

***Tabla 1* - Selección de genes candidatos por estudios de imágenes y niveles de TG**

Ecografía y Centellografia Tc-99m	TG	Genes propuestos
Glándula normal o hiperplásica Captación elevada	Alta	**TPO DUOX2**
Glándula normal o hiperplásica	Baja	**TG**
Glándula hipocaptante o no captante	Normal o alta	**SCL5A5 (NIS)**

dosajes de TSH, T4 total, T4 libre y estudios por imágenes.

Luego de la reevaluación se consideró HC transitorio cuando los valores de TSH eran menores a 5 uUI/ml durante un período de seguimiento de al menos un año, hipertirotrofinemia persistente cuando la TSH permanecía entre 5 y 10 uUI/ml e HC permanente cuando los niveles de TSH resultaban mayores de 10 uUI/ml en forma persistente.

La realización de análisis moleculares contó con la aprobación del Comité de Bioética del Niño y el Adulto dependiente del Ministerio de la Salud de la provincia de Córdoba. Los pacientes incluidos en el estudio prestaron su conformidad mediante consentimiento informado.

Resultados

En el período contemplado se pesquisaron 388.450 RN, detectándose 237 niños con HC primario.

En el período 1996–2006 (P1), utilizada la línea de corte para TSH en papel de filtro de 15 uUI/ml (DELFIA), la incidencia de HC fue 1/2199 RN. En el correspondiente al 2007-2015 (P2), aplicando metodología TECNOSUMA con una línea de corte de 10 uUI/ml, la incidencia fue de 1/2136 RN.

En la totalidad de la serie, el 34% (n: 81) de los pacientes presentaba glándula eutópica. Excluidos los 10 pacientes que presentaban síndromes genéticos asociados, la muestra quedó constituida por 71 pacientes (30%).

Analizada la frecuencia de glándulas eutópicas en los períodos analizados no se observaron diferencias significativas, resultando del 32% y 30% respectivamente.

En la fig. 1 se muestra la prevalencia anual para las dos variables: HC detectados y la correspondiente a HCGE. Se señalan las líneas de corte máximas y mínimas para ambas distribuciones.

Las prevalencias promedio de ambas variables para los dos períodos de tiempo analizados fueron las siguientes: P1: HC = 97/156183 =0,00065; P1: HCGE = 39/156183 =0,00025; P2: HC = 140/232267 =0,00060; P2: HCGE = 42/232267 =0,00017.

La prevalencia de HC detectados no mostró diferencias estadísticamente significativas (p = 0,4590) en los períodos analizados. Un comportamiento similar se observó en aquellos que presentaban glándula eutópica (p = 0,740149).

El 98,5% (n: 70 de 71) eran recién nacidos a término (RNT), de ellos el 90% (n: 63) adecuados para la edad gestacional (AEG), el 5,7% (n: 4) pequeños para la edad gestacional (PEG) y el 4,3% (n: 3) grandes para edad gestacional (GEG); sólo 1,5% (n: 1) pretérmino, AEG.

Al tiempo de la confirmación diagnóstica, el 84% del total de la muestra (n: 60 de 71) presentaron valores de TSH sérica ≥20 uUI/ml (20-1186) y el 75% (n: 53 de 71) ≥40 uUI/ml (40-1186). En estos últimos, la media de T4 libre fue de 0,4 ng/dl (0,01–1,6). En un número de neonatos significativamente menor (n: 11), los niveles de TSH variaron en un rango de 10-19,9 uUI/ml.

Sólo una RN producto de madre hipertiroidea presentó anticuerpos TPOAb, TGAb y TRAbs positivos.

El 50% de los pacientes (n: 36 de 71) presentó hiperplasia

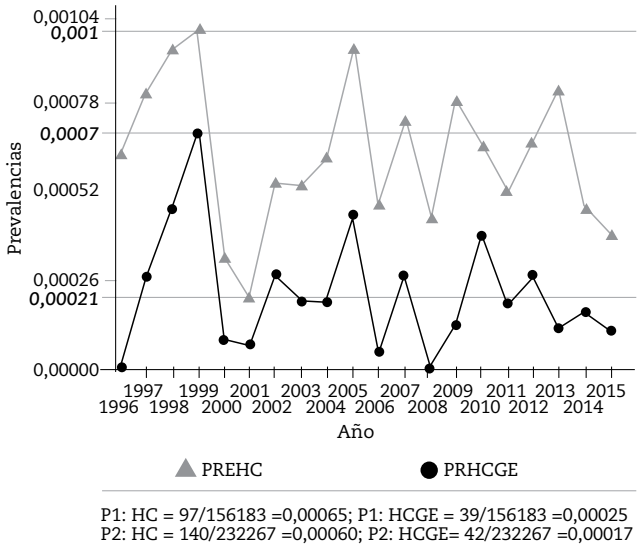

***Figura 1* - Prevalencia anual para HC detectados y HCGE.**

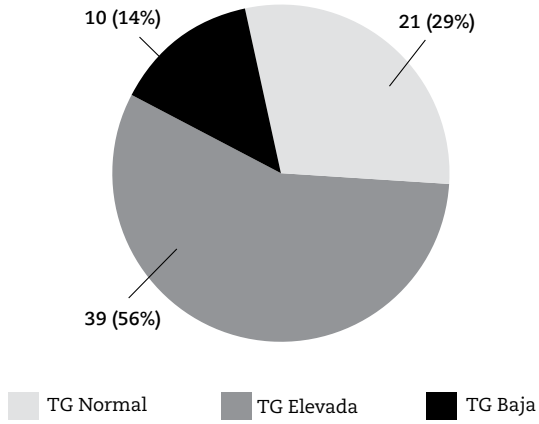

***Figura 2* - Distribución de HC según niveles de TG.**

glandular demostrada por ecografía y centellografía.

El 56% (n: 39 de 71) presentó valores elevados de TG para la edad, el 29% (n: 21 de 71) valores normales, y el 14% (n: 10 de 71) inferiores a los rangos de referencia utilizados (fig. 2).

En 31 niños se realizaron estudios de Biología Molecular, hallándose mutaciones en 26 de ellos proveniente de 18 familias (44% del total de la muestra), de los cuales 14 (54%) fueron varones.

Se identificaron 19 diferentes mutaciones en los genes de TPO (n: 4); TG (n: 9); DUOX2 (n: 3), SCL5A5 (n: 2) y THRβ (n: 1). Los valores de TSH sérica de confirmación variaron en un rango de 23 a 890 uUI/ml.

Los estudios de biología molecular demostraron mutaciones en los genes de TPO en 9 pacientes, TG en 12 pacientes, NIS en 2 pacientes, DUOX2 en 2 pacientes y TRβ en 1 paciente (tabla 2). Se encontraron 11 nuevas mutaciones previamente no reportadas hasta la fecha correspondiente a su publicación: tres en TPO, cinco en TG, dos en NIS y una en DUOX2. Solo 1 familia de las 18 analizadas fue consanguínea presentando mutaciones en el gen de TPO. La presencia de bocio se demostró en el 89% de los casos con mutaciones en el gen de TPO y en 92% de los casos con mutaciones en el gen de TG.

Dos pacientes presentaron mutaciones en el gen DUOX2.

***Tabla 2* - Mutaciones identificadas en los genes TPO, TG, DUOX2, SCL5A5 (NIS) previamente publicadas**

Familia	Paciente	Gen	Exón	Mutación Posición Nucleotídica	Mutación Posición Aminoacídica	Referencias
I	1 y 2	TPO	8 11	c.1186-1187insGGCC c.1784G>A[a]	p.R396Rfs*77 p.R595K	12
II	3 y 4	TPO	8 11	c.1186-1187insGGCC c.1784G>A[a]	p.R396Rfs*77 p.R595K	12
III	5 y 6	TPO	11 11	c.1784G>A[a] c.1784G>A[a]	p.R595K p.R595K	12
IV	7, 8 y 9	TG	7	c.886C>T c.886C>T	p.R277* p.R277*	16
V	10, 11 y 12	TG	7	c.886C>T c.886C>T	p.R277* p.R277*	16
VI	13 y 14	TG	10 38	c.2736delG[a] c.6701C>A	p.R893Rfs*54 p.A2215D	16
VII	15	TG	4 17	c.378C>A[a] c.3842G>A[a]	p.Y107* p.C1262Y	16
VIII	16	TG	28 40	c.5466delA[a] c.7006C>T	p.K1803Kfs*30 p.R2317*	16
IX	17	DUOX2	Intrón 18 25	c.2335-1G>C c.3264-3267delCAGC[a]	Stop Prematuro p.A1088Afs*17	19, 20
X	18	SCL5A5	1 (5'UTR)	-54C>T[a] -54C>T[a]		17
XI	19	SCL5A5	14	c.1682G>A[a] c.1682G>A[a]	p.G561E p.G561E	18

[a] Nuevas mutaciones previamente no reportadas hasta la fecha correspondiente a su publicación.

Uno de ellos presentaba una mutación previamente no reportada hasta la fecha correspondiente a su publicación identificada en el exón 25: c.3264-3267delCAGC (tabla 2), no observándose la presencia de bocio.

Se identificaron dos pacientes con nuevas mutaciones previamente no reportadas hasta la fecha correspondiente a su publicación, en el gen que codifica para el cotransportador NIS, ambas en homocigosis: -54C>T localizada en la región 5` no traducida de la secuencia de NIS, cuyos estudios funcionales *in vitro* demostraron que la mutación estaba asociada a una disminución sustancial en la captación de Yoduro, al ser transfectada a células Cos-7. El otro niño presentó una mutación en homocigosis: c.1682G>A [p.6561E] (tabla 2). El tamaño tiroideo fue normal, demostrándose centellográficamente en ambos casos una glándula hipocaptante.

Una paciente con diagnóstico inicial de HC, con TSH de 23 uUI/ml en la confirmación diagnóstica, y un comportamiento bioquímico consistente en valores no suprimibles de TSH con T4 total y libre elevadas, condujo a la suspensión de levotiroxina. Con posterioridad, al demostrarse un perfil bioquímico similar al descripto inicialmente en la niña y en su madre, se efectuó un estudio de Biología Molecular que confirmó el diagnóstico en ambas de un Síndrome de Resistencia a las Hormonas Tiroideas. La mutación en heterocigosis ya había sido descripta en el exón 10 del gen THRβ (c.1378C>A [p.E460K]) (tabla 2).

***Tabla 3* - Anomalías congénitas asociadas**

Anomalías congénitas	Frecuencia
CIA (Comunicación interauricular)	3
Estenosis pulmonar	1
DAP (Ductus arterioso persistente)	1
FQ/Ano imperforado	1
Mucolipidosis	1
Síndrome de West	1
Total	**8 (11%)**

Analizada la posible presencia de otras anomalías congénitas en estos pacientes con HC y glándula eutópica, se demostró esta condición en el 11% (n: 8 de 71) de los casos, resultando el hallazgo más frecuente la asociación con una cardiopatía congénita (tabla 3).

Al tiempo del procesamiento de los datos del presente estudio, 8 pacientes (11%) cumplían con los criterios considerados para su reevaluación resultando formas transitorias un 7% (n: 5) de los casos. En 2 niños se confirmó HC de carácter permanente y en una niña se demostró una Resistencia a las Hormonas Tiroideas.

Discusión y conclusiones

El Programa Provincial de Pesquisa Neonatal de Enfermedades Endócrino-Metabólicas de nuestra Provincia, analizados los datos obtenidos en un período de 19 años, permitió demostrar una incidencia promedio de HC de 1/2146 RN, sin diferencias significativas en relación a las líneas de corte consideradas para la metodología empleada. Esta incidencia es comparable a la reportada por otros Programas Provinciales de nuestro país e internacionales con una amplia cobertura poblacional[22].

En relación a la frecuencia de neonatos con HC y glándula eutópica observada en nuestra serie de pacientes (34% de la totalidad de la muestra), la misma es similar a la observada en estudios regionales de Argentina y a las recientemente reportadas por diferentes países como Francia, Canadá y Nueva Zelanda[23,24]. Sin embargo, a diferencia de aquellos estudios poblacionales que muestran una mayor prevalencia de neonatos con HC y glándula eutópica en las dos últimas décadas, nuestros datos son consistentes con una proporción similar de neonatos con esta condición, independientemente de las modificaciones en las líneas de corte adoptadas y de

la metodología empleada[23,24,25]. Es importante señalar que un factor probable de influencia en los resultados obtenidos de nuestro Programa, lo constituye el hecho que desde sus inicios el Programa contempla la realización de estudios complementarios, concomitantemente con la confirmación diagnóstica bioquímica. Esto se ve facilitado por la localización en el mismo ámbito del laboratorio de detección y las áreas correspondientes al diagnóstico integral del neonato. Estos procedimientos evitan la pérdida de datos que contribuyen al diagnóstico etiológico y su incidencia, sin desmedro de los tiempos óptimos para la indicación terapéutica correspondiente. Analizados otros factores descriptos en la literatura que pueden influenciar el incremento de glándulas eutópicas en neonatos con HC a lo largo del tiempo, tales como la prematurez y factores étnicos migratorios, nuestros datos demuestran que el número de recién nacidos pretérmino no fue significativo y el origen étnico poblacional se mantuvo sin variaciones en los períodos considerados[25].

Si bien algunos autores reportan que las formas leves de HC son las más frecuentes en niños con glándula *in situ*, en nuestra serie de pacientes los neonatos con esta condición presentaron al diagnóstico niveles de TSH y T4 libre compatibles con estados de deficiencia entre moderada y severa[24]. Estos resultados son concordantes con un estudio multicéntrico que posee una base de datos extendida por un período de 30 años[26].

Un porcentaje relativamente bajo de pacientes reunió los criterios adoptados para ser reevaluado, demostrándose un HC transitorio en el 62,5% de ellos, lo cual representa el 7% de la muestra total de pacientes con HC y glándula *in situ*, frecuencia sensiblemente menor a la reportada por otros autores[27]. Sin embargo, estos hallazgos no resultan conclusivos, en virtud de que un número aún no establecido de niños no ha completado por razones de edad cronológica entre otros factores, los criterios contemplados para su reevaluación.

Se ha reportado que entre un 10% y 15% de neonatos con HC presenta una malformación congénita asociada; sin embargo, su prevalencia en niños con esta condición y glándula tiroides *in situ*, no fue suficientemente comunicada[28]. Nuestros hallazgos permitirían señalar la importancia de realizar estudios complementarios sistemáticos para contribuir a su temprana detección.

Entre los avances más importantes en el diagnóstico del HC, el más relevante lo constituye la prevención efectiva de la discapacidad intelectual obtenida a partir de la implementación de los programas de pesquisa neonatal. Otro hito fundamental fue el aportado por la utilización de estudios de biología molecular que contribuyeron al conocimiento del espectro de defectos genéticos responsables del HC en humanos.

En nuestros pacientes con HC y glándula eutópica, los estudios de Biología Molecular realizados en el 44% de los mismos permitieron demostrar que un 25% del total de la muestra presentó defectos genéticos en la síntesis, secreción o acción de las hormonas tiroideas. Esto condujo al hallazgo de nuevas mutaciones en los genes analizados responsables de HC y permitió proporcionar el consejo genético adecuado a las familias afectadas.

Podemos concluir que los cambios introducidos en la metodología empleada, los niveles de corte utilizados, entre otras variables analizadas, no modificaron la prevalencia de glándulas eutópicas observada.

Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la síntesis, secreción y acción de las Hormonas Tiroideas, unidos a la disponibilidad de nuevas técnicas tales como estudios proteómicos, enfoques de biología estructural, sistemas transcripcionales *in vitro*, y modelos experimentales modificados genéticamente entre otros, contribuirán a la mejor comprensión de la fisiopatología de las enfermedades causadas por desórdenes en las Hormonas Tiroideas circulantes o intracelulares.

En el futuro, deberá profundizarse el conocimiento respecto a la influencia de factores medioambientales, como posibles agentes de riesgo asociados a la génesis de Hipotiroidismo Congénito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Agradecimientos

A los Profesionales Cintia E. Citterio, Fiorella Belforte, Maria Cecilia Olcese, Juan Pablo Nicola, Liliana Silvano, Cintia Tarifa, Laura Castro, Daniela Dichko, Silvia Martin en reconocimiento a su contribución intelectual y a la Fundación Endocrinológica Infantil Córdoba por su respaldo para la realización del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dussault JH, Laberge C. Thyroxine (T4) determination by a radioinmunological method in dried blood eluate: new diagnostic method of neonatal hypothyroidism?. L´Union Médicale du Canada 1973; 102:2062-64.
2. Delange F, Camus M, Winkler M, Dodion J, Ermans AM. Serum thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. Archives of Disease in Childhood 1977; 52:89-96.
3. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. Pediatrics 1963; 32:338-43.
4. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and al what level? Archives of Disease in Childhood 2011; 96:374-79.
5. Papendieck L, Iorcansky S, Rivarola M, Bergadá C. Detección temprana de hipotiroidismo congénito en una población de recién nacidos de riesgo. Archivos Argentinos de Pediatría 1985; 77:77-83.
6. Papendieck L, Chiesa A, Prieto L. Pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. Archivos Argentinos de Pediatría 1994; 92:277-82.
7. Miras M, Muñoz L, Miravet M, Ahumada L. Programa de Pesquisa Neonatal de la Provincia de Córdoba. Gobierno de Córdoba, Ministerio de Salud y Maternidad e Infancia, 2007.
8. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, Corbetta C, Chiumello G, Weber G. Congenital

Hypothyroidism with Eutopic Thyroid Gland: Analysis of Clinical and Biochemical Features at Diagnosis and After Re-Evaluation. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013; 98:1395-1402.
9. Léger J, Oliveri A, Donaldson M. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis and Management of Congenital Hypothyroidsm. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2014; 99:1-21.
10. Targovnik H, Citterio C, Rivolta C. Thyroglobulin gene Mutations in Congenital Hypothyroidism. Hormone Research in Paediatrics 2011; 75:311-21.
11. Van Vliet G, Delodoëy J. Hypothyroidism in infants and children: Neonatal Screening.The Thyroid. Braverman L, Cooper D. Lippincott Williams&Wilkins. Phyladelphia, USA, pag. 789, 2013.
12. Belforte F, Miras M, Olcese M, Sobrero G, Testa G, Muñoz L, Gruñeriro-Papendieck L, Chiesa A, Gonzalez-Sarmiento R, Targovnik H, Rivolta C. Congenital goitrous hypothyroidism: mutation analysis in the thyroid peroxidase gene. Clinical Endocrinology 2012; 76:568-76.
13. Ortiz Arzelan A, Miras M, Testa G, Ziperovich C, Onassis M, Silvano L, Rosales M, Sartorio F, Niepomniszcze H. Monitoreo del DDI en la Provincia de Córdoba. Informe del ACDDI-FASEN. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo 2004; 41:113-18.
14. Lescurat MP, Sobrero G, Tarifa C, Aguirre MC, Collet I, Sobrero G, Silvano L, Martín S, Ochetti M, Miras M, Muñoz L. Establishment of reference ranges for thyrotropin, thyroxine, free thyroxine, triiodothyronineand T-Uptake in neonates and infant .9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology Milan, Italy 2013.
15. Sobrero G, Muñoz L, Bergoglio L, Bazzara L, Rodriguez C, Campi V, Silvano L, Martin S, Iorcansky S, Spencer C, Miras M. Thyroglobulin reference values in a pediatric infant population. Thyroid 2007; 17:1049-54.
16. Citterio C, Machiavelli G, Miras M, Gruñeriro-Papendieck L, Lachlan K, Sobrero G, Chiesa A, Walker J, Muñoz L, Testa G, Belforte F, Gonzalez-Sarmiento R,Rivolta C, Targovnik H. New insights into thyroglobulin gene: Molecular analysis of seven novel mutations associated with goiter and hipothiroidism. Mollecular and Cellular Endocrinology 2013; 365:277-91.
17. Nicola JP, Nazar M, Serrano-Nascimiento C, Goulart-Silva F, Sobrero G, Testa G, Nunes MT, Muñoz L, Miras M, Masini-Repiso AM. Iodine Transport Defect: Functional Characterization of a Novel Mutaction in the Na+/I- Symporter 5´- Untranslated Region in a Patient with Congenital Hypothyrodism. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2011; 96:1100-07.
18. Nicola JP, Martin M, Signorino M, Testa G, Sobrero G, Muñoz L, Masini-Repiso A, Miras M. Identificación de una mutación en la región carboxilo terminal del transportador de sodio/ioduro en un paciente con hipotiroidismo congénito. XI Congreso Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) Termas de Río Hondo, Santiago del Estero, Argentina, Octubre de 2016.
19. Rivolta C, Belforte F, Testa G, Sobrero G, Targovnik H, Miras M. Molecular and functional Characterization of the Novel Mutation C.2335-1G>C in the Human DUOX2 Gene Responsible of Iodine Organification Defects. Hormone Research in Paediatrics 2015; 84:1-77.
20. Belforte F, Citterio C, Testa G, Olcese MC, Sobrero G, Miras M, Targovnik H, Rivolta C. Compound heterozygous DUOX2 gene mutations (c.23351G>C/c.3264_3267delCAGC) associated with congenital hypothyroidism. Characterization of complex cryptic splice sites by minigene analysis. Molecular and Cellular Endocrinology 2016; 419:172-84.
21. Borrajo G, Fideleff G, Herzovich V, Testa G. Hipotiroidismo congénito: pesquisa, confirmación y seguimiento. Tercer consenso argentino sobre patologías endocrinológicas. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo 2009; 46:50-4.
22. Therrell B, David Padilla C, MAHPS, Loeber G, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo G and Adams J. Current status of newborn screening worldwide: 2015. Seminars in Perinatology 2015; 39:171-87.
23. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno M, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and Etiology of Congenital Hypothyroidism Detected trough an Argentine Neonatal Screening Program (1997-2010). Hormone Research in Paediatrics 2013; 80:185-92.
24. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC, Delmas D, Cheillan D, Roussey M. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. Annals of Epidemiology 2016; 26:100-05.
25. Albert B, Cutfield W, Webster D, Carll J, Derraik J, Jefferies C, Gunn A, Hofman P. Etiology of Increasing Incidence of Congenital Hypothyroidism in New Zeland from 1993-2010. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2012; 97:3155-60.
26. Olivieri A, Corbetta C, Weber G, Vigone MC, Fazzini C, Medda E, and The Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013; 98:1403-08.
27. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, Lombardo F. Early Discrimination between Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Children with Eutopic Gland. Hormone Research in Paediatrics 2015; 84:159-64.
28. Baş VN, Ozgelen S, Cetinkaya S, Aycan Z. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2014, 485-89.