

# **Hipotiroidismo congénito: situación actual del programa de cribado neonatal.**

*“Congenital hypothyroidism: current situation of  
neonatal screening programme”.*



Facultad de Medicina  
**Universidad** Zaragoza

---

*Autora:*  
*LAZARO FRACASSA, Noelia.*

*Directora:*  
*BUENO LOZANO, María Gloria.*

---

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Curso 2017-2018

# **INDICE**

<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>1. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. GLÁNDULA TIROIDES .....</b>	<b>5</b>
1.1.1. <i>Síntesis de hormonas tiroideas.</i> .....	5
1.1.2. <i>Transporte de hormonas tiroideas.</i> .....	6
1.1.3. <i>Desyodación periférica de T4.</i> .....	7
1.1.4. <i>Acción de las hormonas tiroideas</i> .....	7
1.1.5. <i>Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.</i> .....	8
1.1.6. <i>Embriología de la glándula tiroides</i> .....	9
<b>1.2. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO .....</b>	<b>11</b>
1.2.1. <i>Definición y clasificación</i> .....	11
1.2.2. <i>Epidemiología</i> .....	12
1.2.3. <i>Etiopatogenia.</i> .....	13
1.2.4. <i>Genética molecular</i> .....	18
1.2.5. <i>Manifestaciones clínicas</i> .....	19
1.2.6. <i>Diagnóstico</i> .....	21
1.2.7. <i>Tratamiento</i> .....	27
1.2.8. <i>Seguimiento</i> .....	28
<b>2. CASO CLÍNICO .....</b>	<b>30</b>
<b>3. DISCUSION .....</b>	<b>33</b>
<b>4. CONCLUSIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>5. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>36</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AAP:** American Academy of Pediatrics

**ACTH:** hormona adenocotrotropa

**CI:** coeficiente intelectual

**DIT:** diyodotiroisina

**DIO:** deiodinasa

**DUOX2:** Oxidasa Tiroidea 2 (Dual Oxidasa 2)

**ESPE:** European Society for Paediatric Endocrinology

**FOX1:** Factor de Transcripción Tiroideo 2 (TTF-2)

**FSH:** hormona foliculoestimulante

**GH:** Hormona de Crecimiento

**HC:** hipotiroidismo congénito

**LH:** hormona luteinizante

**L-T4:** levotiroxina o L-tiroxina o T<sub>4</sub> sintética

**MIT:** monoyodotirosina

**NIS:** sodium iodine symporter, simportador de sodio/yodo

**NKX2.1:** Factor de Transcripción Tiroideo 1 (TTF1)

**P:** percentil

**PAX8:** Paired Box Gene

**PIOD:** defectos parciales de la organificación de yodo

**PRL:** prolactina

**PTU:** propiltiouracilo

**rT3:** T3 inversa o reversa

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SP:** Síndrome de Pendred

**Tc<sup>99</sup>:** Radioisótopo Pertecnetato de Sodio

**TBI** o **TRab**: Anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH

**TIOD**: defectos totales de la organificación de yodo

**TBG**: globulina fijadora de tiroxina

**TG**: tiroglobulina

**TPO**: peroxidasa tiroidea

**TRH**: hormona liberadora de tirotropina

**TRs**: receptores específicos de hormonas tiroideas

**TSH**: hormona estimulante de la tiroides o tirotropina

**TTF1**: Factor de Transcripción Tiroideo 1 (NKX2.1)

**TTF2**: Factor de Transcripción Tiroideo 2 (FOXE1)

**VO**: vía oral

## **RESUMEN**

El hipotiroidismo congénito es la enfermedad endocrina más frecuente durante la edad pediátrica. Resulta de una disminución de la actividad de las hormonas tiroideas a nivel tisular detectada desde el nacimiento. Puede ser de carácter permanente o transitorio, y clasificarse según su etiología primaria, secundaria o central, y periférica. De ellos, la causa más común de hipotiroidismo congénito primario permanente es un fallo en el desarrollo de la glándula tiroides, lo que se conoce como disgenesia tiroidea. Las hormonas tiroideas regulan el metabolismo celular e intervienen críticamente en el desarrollo del cerebro, tanto en el periodo fetal como en el postnatal, por lo que el hipotiroidismo congénito representa una de las causas más frecuentes de retraso mental prevenible. Es una enfermedad con poca expresividad clínica durante el periodo neonatal, pero fácil de detectar mediante técnicas analíticas. Todo esto, junto con la necesidad de iniciar un tratamiento hormonal sustitutivo lo antes posible, motivó el desarrollo de los programas de cribado neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito. También es de gran importancia tomar la muestra de sangre para realizar el diagnóstico de confirmación antes de que se haya iniciado el tratamiento, así como realizar otras pruebas diagnósticas como la gammagrafía y la ecografía, que definen la etiología subyacente. Todo este programa permite que los neonatos diagnosticados mediante cribado neonatal, en los que se inicia el tratamiento de forma precoz, tengan un desarrollo intelectual normal.

Palabras clave: hipotiroidismo congénito, ectopia tiroidea, cribado neonatal, levotiroxina.

## **ABSTRACT**

Congenital hypothyroidism (CH) is the most frequent endocrinological disease during infancy. It is due to a deficient activity of thyroid hormones in the tissues, present at birth. Congenital hypothyroidism can be permanent and transient, and depending on its etiology it can be further classified in primary, secondary or central, and peripheral hypothyroidism. The most common cause of permanent primary CH is a failure of the thyroid gland to develop properly, which is called thyroid dysgenesis. Thyroid hormones regulate cellular metabolism and they are involved in brain development, both during foetal and neonatal stages. Therefore, congenital hypothyroidism is one of the most common preventable causes of mental retardation. The clinical features are often subtle during neonatal period, but it is an illness easy to detect through laboratory tests. All of this contributes, along with the need to start the hormonal replacement therapy as soon as possible, to the development of screening programmes to detect patients with congenital hypothyroidism. It is important to obtain confirmatory thyroid function tests before treatment is started, together with further diagnostic studies, such as scintigraphy and ultrasonography, which are performed to determine the underlying cause of hypothyroidism. Screening programmes ensure optimal neurocognitive outcomes to those detected infants who had started treatment promptly.

Keywords: congenital hypothyroidism, ectopic thyroid gland, neonatal screening, levothyroxine.

# **1. MARCO TEÓRICO**

## **1.1. GLÁNDULA TIROIDES**

El tiroides es la glándula neuroendocrina responsable de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas tiroxina y en menor medida, triyodotironina, conocidas como T4 o T3 respectivamente. Se trata de una glándula compuesta por folículos cerrados, que constituyen desde el punto de vista tanto funcional como estructural, las unidades primarias de la glándula tiroides. Las paredes de los folículos están revestidas por células epiteliales cúbicas llamadas tirocitos o células foliculares, encargadas de la síntesis de hormonas tiroideas. Estas serán posteriormente secretadas al lumen folicular, un espacio repleto de una sustancia secretora denominada coloide, cuyo principal componente es la tiroglobulina (TG), una glicoproteína yodada que será el precursor proteínico de las hormonas tiroideas(1).

### **1.1.1. Síntesis de hormonas tiroideas.**

El yodo ingerido con la dieta, es reducido a yoduro iónico en el tracto gastrointestinal, absorbiéndose y transportándose en este estado en el torrente circulatorio. En esta primera fase de la formación de hormonas tiroideas, se transportan los yoduros desde la sangre hasta las células foliculares. Esto se consigue gracias al simportador de yodo-sodio (NIS)(2), que cotransporta un ion yoduro y dos de sodio a través de la membrana basal del tirocito(3).

El retículo endoplasmático y el aparato de Golgi de estas células sintetizan y secretan al lumen una glicoproteína denominada tiroglobulina (TG). Cada molécula de tiroglobulina contiene unas 70 moléculas del aminoácido tirosina, sustrato principal para la síntesis de hormonas tiroideas.

Posteriormente, el yoduro es transportado desde el citoplasma del tirocito hacia el lumen folicular, a través de la membrana apical de la célula mediante la pendrina(4).

Uno de los pasos más esenciales en el proceso de síntesis de hormonas tiroideas es la oxidación del ion yoduro. Este proceso lo lleva a cabo la peroxidasa tiroidea (TPO), una enzima situada en la interfase membrana apical – coloide de la célula folicular. Esta enzima necesita para llevar a cabo su funcionamiento peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ), que es generado por otra enzima llamada dual oxidasa 2 (DUOX2).

Una vez que el yodo se ha oxidado, este se une a los residuos de tirosina de la molécula de TG gracias a la acción de la TPO, en un proceso conocido como organificación. Esta unión da lugar a la formación de monoyodotirosina (MIT), la cual puede yodarse una segunda vez, originando diyodotirosina (DIT). MIT y DIT están acoplados a la tiroglobulina, y de nuevo, gracias a la acción de la peroxidasa tiroidea, se cataliza la unión de dos moléculas de TG-DIT formando el complejo TG-T4, o la unión de una molécula de TG-MIT y una de TG-DIT

dando lugar al complejo TG-T3. Alrededor de tres cuartas partes de la tirosina yodada no se convierte en hormonas tiroideas, si no que permanecen como MIT y DIT(1).

Tanto la oxidación como la organificación del yoduro, así como el acoplamiento de las yodotirosinas están reguladas por la hormona estimulante del tiroides (TSH) y son procesos que tienen lugar en la región de contacto entre la membrana apical del tirocito y el coloide folicular, donde se localiza la enzima peroxidasa tiroidea.

Una vez sintetizadas las hormonas tiroideas, estas son almacenadas en el coloide hasta que sea necesaria su secreción. Cuando el tirocito es estimulado por la TSH, pequeñas cantidades de coloide son pinocitadas por la membrana apical de la célula folicular, con el fin de que los lisosomas del citoplasma celular liberen a los aminoácidos yodados: T4, T3, MIT, DIT y TG. En este momento, las moléculas de MIT y DIT se separan del yodo mediante la enzima desyodasa, con el fin de reciclar este ion. En cuanto a la tiroglobulina, esta se devuelve al lumen folicular. Y finalmente se produce la liberación al torrente sanguíneo de las hormonas tiroideas sintetizadas. La única fuente de T4 es la glándula tiroides, pero en cambio, alrededor del 80% de la T3 que aparece en sangre procede de la desyodación de T4 a T3 en los tejidos periféricos, especialmente hígado y riñón. Es decir, sólo el 20% de la producción de T3 procede de la glándula tiroides(5).

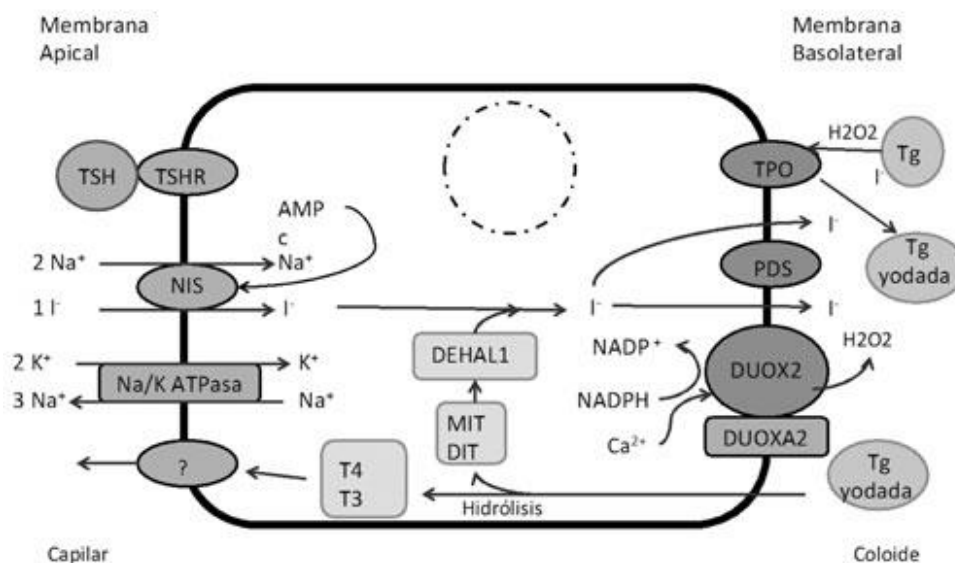


Figura 1. Síntesis de hormonas tiroideas en el tirocito(6).

### 1.1.2. Transporte de hormonas tiroideas.

En sangre, más del 99% de la T4 y T3 se combinan de inmediato con proteínas transportadoras plasmáticas, principalmente con la globulina fijadora de tiroxina (TBG) y en menor medida con la prealbúmina y albúmina fijadora de tiroxina. La función de estas proteínas de unión, debido a su gran afinidad por las hormonas tiroideas, consiste en aumentar la reserva de niveles de hormona circulante y regular el suministro de hormonas a los tejidos.

Solo el 0,03% de la T4 y 0,3% de la T3 circulan de forma libre en sangre. La T4 libre (FT4) y la T3 libre (FT3) son por tanto las formas metabólicas activas que actúan a nivel periférico, ya sea incrementando el metabolismo celular de distintos tejidos del organismo, o participando en el mecanismo de retroalimentación negativa a nivel del hipotálamo y la hipófisis.(7)

### **1.1.3.Desyodación periférica de T4**

La T4 es una prohormona que debe convertirse en T3 para poder fijarse a los receptores nucleares de las células y llevar a cabo su acción. Así, el 80% de la T4 se convierte en T3 mediante conversión extratiroidea por desyodación de la T4 a nivel de tejidos periféricos. Este proceso lo llevan a cabo enzimas denominadas deiodinasas, que pueden ser de tres tipos según su preferencia de sustrato o el tejido en que predominan(1):

- Deiodinasa de tipo 1 (DIO1): presente en tejidos periféricos como hígado y riñón, se encarga de la conversión de la gran mayoría de T4 a T3 a nivel de circulación.
- Deiodinasa tipo 2 (DIO2): presente en tiroides, cerebro, tejido adiposo, corazón, hipófisis o musculo esquelético. Se localiza en el retículo endoplasmático de las células, por lo que se encarga de convertir T4 en T3 para que puedan ser usadas las hormonas tiroideas a nivel intracelular. Por ello, la concentración de esta enzima es inversamente proporcional a la cantidad de T4.
- Deiodinasa tipo 3 (DIO3): se encarga de la inactivación de las hormonas tiroideas mediante la transformación de las mismas a sus metabolitos inactivos, es decir, inactiva la T4 mediante la formación de T3 reversa (rT3) o inactiva a la T3 al formar T2. De este modo, actúa como un mecanismo de acción frente al hipertiroidismo.

Por tanto, la señalización que inducen las hormonas tiroideas puede ser modificada por efecto de las deiodinasas, ya sea potenciando su acción mediante la conversión de T4 a T3 mediante la acción de la DIO2, o inactivando su acción mediante la acción de la DIO3(8).

### **1.1.4.Acción de las hormonas tiroideas**

Las hormonas tiroideas tienen receptores en casi todos los tejidos del organismo. Son las formas metabólicamente activas FT4 y FT3 las que atraviesan la membrana celular y se unen a receptores específicos (TRs). El efecto principal es una activación de la transcripción nuclear, es decir, la T3 acelera la transcripción del ADN, con la consiguiente formación de ARN mensajero y ribosómico, lo que conlleva un aumento de la síntesis de enzimas proteicas, proteínas estructurales y transportadoras, con el fin de incrementar el funcionamiento del organismo.

Existen dos tipos de receptores, TR $\alpha$  y TR $\beta$ , y aunque tanto FT3 como FT4 se puedan unir a ellos, FT3 tiene una afinidad diez veces mayor que FT4. La unión entre la hormona y el receptor, dará lugar a dos tipos de acciones: sobre el metabolismo, y sobre el crecimiento y



maduración. Por tanto, las hormonas tiroideas regulan el desarrollo y maduración de la gran mayoría de sistemas del organismo, destacando su influencia sobre el sistema nervioso central (SNC), en el que intervienen en los procesos gliogénesis, mielinización y desarrollo de las sinapsis interneuronales (9).

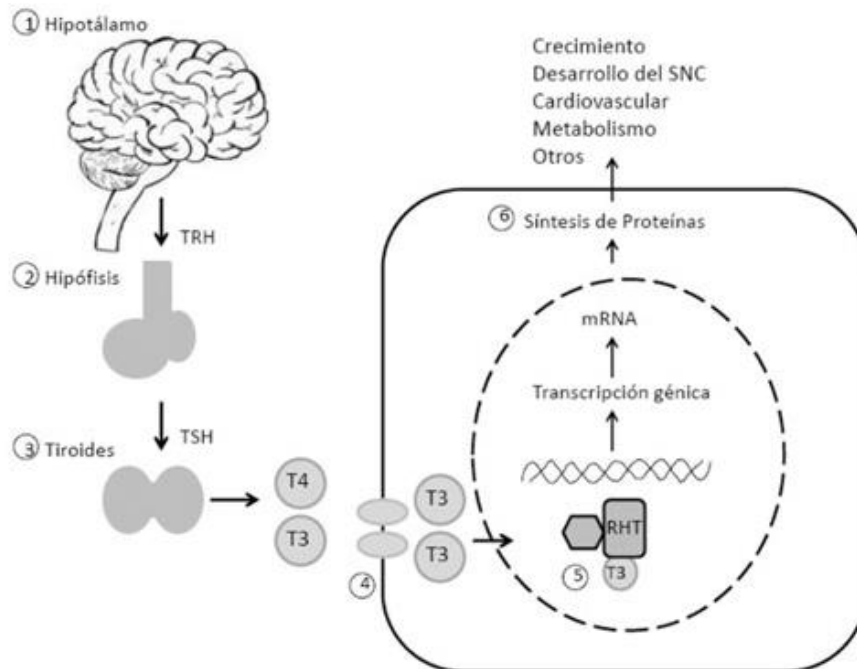


Figura 2. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides y acción periférica de las hormonas tiroideas(6).

### **1.1.5. Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.**

A su vez, la síntesis de hormonas tiroideas está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, mediante la acción de dos hormonas: una hipotalámica denominada hormona liberadora de tirotrópica o TRH, y una adenohipofisaria llamada tirotrópica, hormona estimulante del tiroides o TSH. Cualquiera que sea el mecanismo de retroalimentación, este tiene el fin de mantener concentraciones constantes de hormonas tiroideas periféricas. Entre las señales reguladoras que actúan sobre las células tirotrópicas de la hipófisis, unas tienen carácter inhibitorio como es el caso de un ascenso de los niveles de T3 y T4 por parte de la glándula tiroides o la liberación de somatostatina o dopamina por parte del hipotálamo; y otras son de carácter estimulador, como la TRH(1).

Además de estos mecanismos de retroalimentación, la glándula tiroides posee un mecanismo de autorregulación. Este controla la cantidad de yodo captado por las células foliculares, así como la cantidad de hormonas tiroideas sintetizadas y secretadas a la circulación sanguínea. Por ejemplo, en situaciones que producen un aumento repentino de la disponibilidad de yodo circulante, la respuesta de las células foliculares a la TSH disminuye, lo disminuye a su vez la síntesis de tiroglobulina, la yodación de la misma, y por tanto la síntesis de hormonas tiroideas. Esto es lo que se conoce como fenómeno de Wolff- Chaikoff y tiene

como fin evitar un hipertiroidismo inicial y brusco por exceso de yodo. Si la glándula tiroides no es patológica, escapa de este bloqueo y restablece el proceso de síntesis hormonal, evitando una situación de hipotiroidismo por bloqueo prologado.

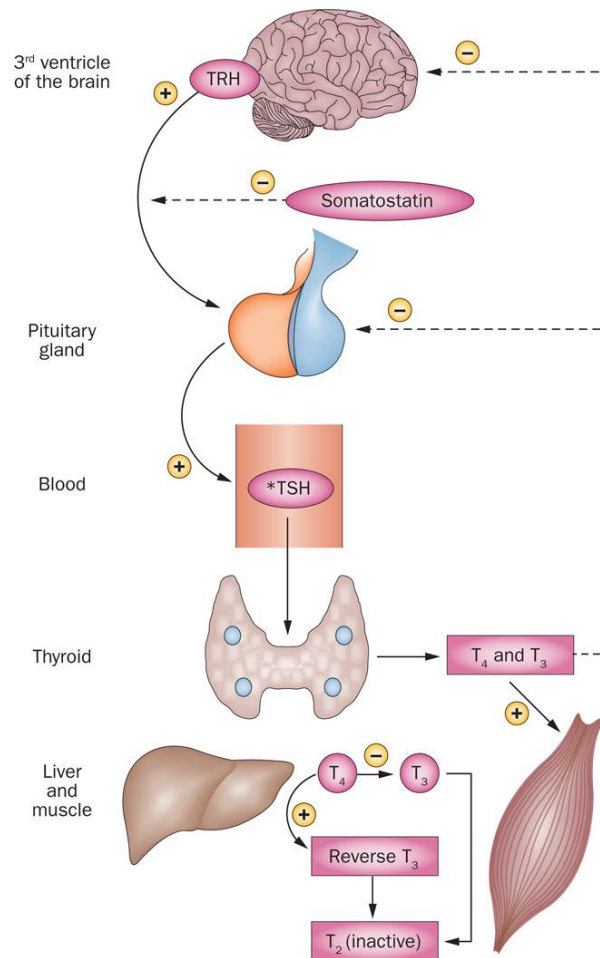


Figura 3. Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides(10).

### 1.1.6. Embriología de la glándula tiroides

El desarrollo de la glándula tiroides comienza en torno a la tercera semana de la etapa embrionaria, identificándose como un esbozo endodérmico caudal al primer arco branquial, surgiendo de la pared anterior de la faringe primitiva alrededor del día 16-17. Posteriormente, este divertículo tiroideo desde el suelo de la faringe va invadiendo de forma progresiva el mesénquima que le rodea en dirección caudal, manteniendo la continuidad con el epitelio faríngeo a través del conducto tirogloso. Esta migración del tiroides se completa alrededor de la séptima semana, cuando llega a su localización anatómica definitiva, la porción media anterior del cuello(6). Con respecto al conducto tirogloso, este suele obliterarse en etapas posteriores para desaparecer de forma definitiva. En la octava semana, se empieza a objetivar la morfología bilobulada característica del tiroides, con un istmo que une los dos lóbulos laterales, y se llenan las cavidades de coloide a lo largo de la duodécima semana gestacional.

Por tanto, se puede deducir que cualquier alteración en este periodo de morfogénesis de la glándula, dará lugar a alteraciones anatómicas conocidas como disgenesias(11).

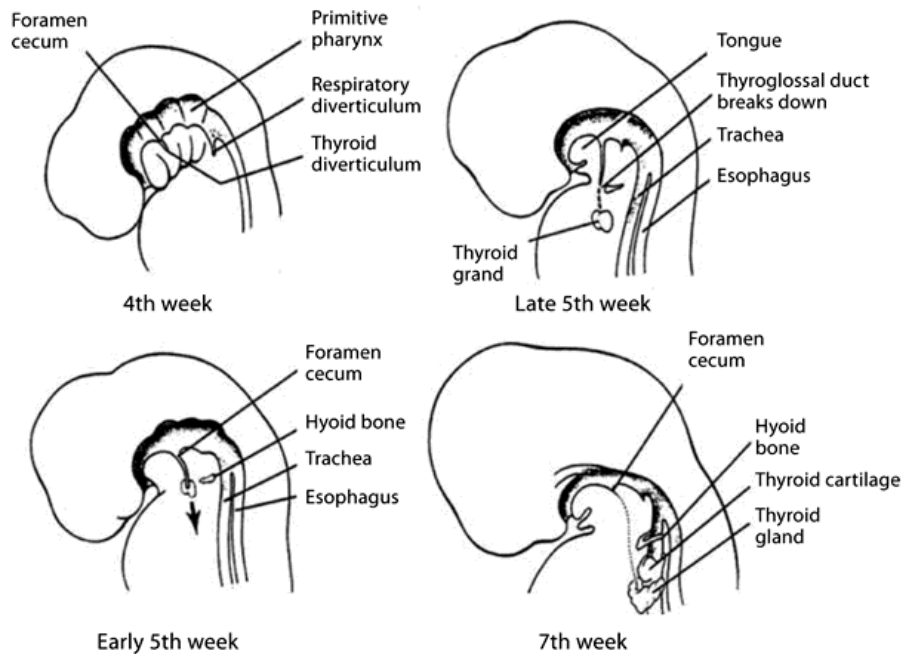


Figura 4. Embriología de la glándula tiroides.

Por último, para que se produzca la diferenciación de las células foliculares de la glándula tiroides y la organización estructural tiroidea en folículos, es necesaria la expresión de genes que codifican para el receptor de la hormona estimuladora de TSH, el simportador de sodio/yodo (NIS), la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea. Entre los factores de transcripción que son necesarios para conseguir esta diferenciación de las células foliculares y la consiguiente hormogénesis se encuentran el factor TTF-1 (NKX2-1), TTF-2 (FOXE1) y PAX8(12).

Mientras que la síntesis de tiroglobulina ocurre alrededor de la cuarta semana de vida intrauterina, la capacidad para captar yodo y sintetizar hormonas tiroideas se inicia al final del primer trimestre, momento en que se produce un aumento de TBG y T4. Este desarrollo del tiroides es independiente de TSH, ya que la secreción fetal de esta se empieza a objetivar sobre la semana 12 aumentando progresivamente hasta el final del segundo trimestre, cuando se alcanza la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

## **1.2. HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO**

### **1.2.1. Definición y clasificación**

El hipotiroidismo congénito (HC) es definido como una insuficiencia de la glándula tiroidea presente al nacimiento, es decir, una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular. Puede estar causado por alteraciones en el desarrollo de la glándula, en la síntesis de hormonas tiroideas o la resistencia a su acción en los tejidos diana.

El hipotiroidismo congénito puede ser permanente o transitorio, según la necesidad de suplementación de hormona tiroidea. Se define como permanente al déficit persistente de hormonas tiroideas que requerirá tratamiento hormonal sustitutivo de por vida; mientras que el transitorio es resultado de un déficit no permanente de hormonas tiroideas, en el cual la normalización de la función tiroidea suele darse durante los primeros meses de vida pudiendo prescindir entonces del aporte exógeno hormonal.

El hipotiroidismo congénito permanente a su vez puede ser clasificado según su etiología primaria, central o periférica. Se define como hipotiroidismo primario a aquel cuya causa radica en la glándula tiroidea; central si el trastorno está en hipófisis o hipotálamo; y periférico cuando se debe a una resistencia a las hormonas tiroideas en los tejidos diana (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación etiopatogénica del hipotiroidismo congénito.**

<b><u>HC Permanente:</u></b>	<b><u>HC Transitorio:</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>PRIMARIO</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Disgenesia.</li><li>• Dishormonogénesis.</li><li>• Resistencia a la unión o señalización de TSH.</li></ul></li><li>▪ <b>SECUNDARIO (Central)</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Déficit de TRH.</li><li>• Deficiencia aislada de TSH.</li><li>• Panhipopituitarismo.</li></ul></li><li>▪ <b>PERIFÉRICO</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas.</li><li>• Defecto del transporte celular de hormonas tiroideas.</li><li>• Defecto del metabolismo de hormonas tiroideas.</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Recién nacido pretérmino.</li><li>▪ Recién nacido de madre con enfermedad de Graves Basedow.</li><li>▪ Inmunológico: anticuerpos antitiroideos procedentes de la madre.</li><li>▪ Deficiencia o exceso de yodo.</li><li>▪ Medicamentos antitiroideos maternos.</li><li>▪ Genético: gen DUOX2/THOX2.</li></ul>

### 1.2.2. Epidemiología

Antes de que se iniciaran los programas de cribado neonatal para HC, la incidencia de esta enfermedad basando su diagnóstico en las manifestaciones clínicas era de 1:7000(13).

Desde que se implantó el cribado neonatal, la prevalencia de HC primario está en aumento, siendo aproximadamente de entre 1:1700 – 1:3500. La Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE), según su última actualización en diciembre de 2016, detecta una incidencia de HC en España de 1:2240 (Tabla 2)(14). Dado que en nuestro país el cribado neonatal de HC se lleva a cabo mediante la determinación de TSH, no se tienen en cuenta los casos de HC central en los datos de incidencia de HC. Además cabe mencionar que el HC central es mucho menos frecuente, con una incidencia de 1: 20.000 (15).

AÑO	Recién nacidos analizados	Casos de HC detectados	Casos HC permanentes	Casos HC transitorios
<b>Inicio-1992</b>	4.325.431	1.486		
<b>Incidencia</b>		1 : 2.910		
<b>1993-2016</b>	10.232.603	5.013	4.296	717
<b>Incidencia</b>		1 : 2.041	1 : 2.381	1 : 14.271
<b>Inicio-2016</b>	14.558.035	6.499		
<b>Incidencia</b>		1 : 2240		

Tabla 2. Incidencia HC en España. AECNE(14).

Existen diversos factores que modifican la frecuencia de HC, como el sexo, el área geográfica, la deficiencia de yodo en la población, así como la metodología y los puntos de corte utilizados en el cribaje neonatal. Un estudio realizado en diferentes localidades de Estados Unidos demostró variaciones en la tasa de incidencia de HC según la raza de los recién nacidos, siendo esta mayor en asiáticos e hispanos americanos en comparación con la población blanca o afroamericana. (Figura 5)(16)(17). Además, la falta de un método y punto de corte estandarizados de forma universal que diagnostiquen HC en los test de cribado neonatal, supone diferentes incidencias según la localización (18). Con respecto al sexo de los recién nacidos, cabe destacar que las disgenesias tiroideas son más frecuentes en las niñas con respecto a los varones en una proporción que varía de 2:1 a 3:1(19). Por último, diferentes aspectos relacionados con el embarazo también influyen sobre las tasas de incidencia, destacando entre ellos el bajo peso al nacer, recién nacidos prematuros, madres añosas, embarazos múltiples y antecedentes de hipotiroidismo o bocio(20)(21).

Race or Ethnicity	CH Rate/10 000	CH Rate, 1 per
Non-Hispanic white	3.6	3533
Hispanic	6.1	1600
Asian Indian	8.2 (Waller et al <sup>5</sup> [2000])	1200
	5.7 (2001–2007) <sup>a</sup>	1757
Asian (Chinese and Vietnamese)	4.2	2380
Non-Hispanic black	0.9	11 000

Figura 5. Incidencia de HC según la raza o etnia en California, 2001-2007(16).

### **1.2.3. Etiopatogenia**

Con respecto a la etiología de origen tiroideo, en ella se incluyen: defectos en el desarrollo embrionario de la glándula tiroides, defectos enzimáticos en algún paso necesario para la síntesis de hormonas tiroideas o resistencias de unión o señalización de TSH. El hipotiroidismo congénito de origen central se debe a la falta aislada de TRH; al déficit de TSH de forma aislada, o combinado con otras hormonas adenohipofisarias, lo que se conoce como panhipopituitarismo. Por último, existe una tercera etiología denominada periférica, que incluye a todas aquellas alteraciones que se dan en los procesos de metabolismo, transporte o acción periférica de las hormonas tiroideas en los tejidos diana.

El hipotiroidismo congénito transitorio se debe a factores maternos o fetales. Con respecto a los maternos, se pueden considerar los medicamentos antitiroideos, el paso de anticuerpos antitiroideos transplacentario o la exposición a un ambiente con exceso o déficit de yodo. Entre los factores referentes al neonato, destacan mutaciones en el gen DUOX2, la prematuridad o la exposición a un ambiente con exceso o déficit de yodo.

#### **1.2.3.a. Hipotiroidismo congénito primario.**

##### **DISGENESIAS TIROIDEAS**

La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito primario es la disgenesia tiroidea o fallo en la morfogénesis de la glándula tiroides, que corresponde con el 80-90% de los casos y afecta con mayor frecuencia al sexo femenino (3:1) (19).

Se diferencian:

- Agenesia o atireosis: ausencia completa de glándula tiroides.
- Hipoplasia: glándula tiroides en posición anatómica normal, pero de menor tamaño.
- Ectopia: glándula tiroides, normalmente de características hipoplásicas, fuera de su localización anatómica, siendo la más frecuente la sublingual.

La ectopia tiroidea supone dos tercios de los casos de disgenesia, seguida por la aplasia e hipoplasia en orden de frecuencia. Este trastorno suele ser esporádico, si bien existen evidencias sobre la existencia de factores genéticos implicados. Esto se debe a que algunos casos de disgenesia son causados por mutaciones que inactivan genes que codifican factores de transcripción tiroideos implicados en el desarrollo de la glándula tiroides(4). Entre dichos factores se conocen: TTF1/NKX2.1, TTF2/FOXE1 y PAX8. Estos factores son proteínas que se unen a la región promotora de los genes que codifican para el receptor de TSH, la tiroglobulina, el simportador sodio/yodo (NIS) y la peroxidasa tiroidea, regulando la transcripción de todos ellos y afectando al proceso de embriogénesis de la glándula tiroides. Sin embargo, únicamente el 2% de los casos de disgenesia se deben dichas mutaciones (12).

## DISHORMONOGÉNESIS

La siguiente causa más común de hipotiroidismo congénito es la dishormonogénesis, representando aproximadamente el 15 % de los casos globales. Se trata de un trastorno con patrón de herencia autosómica recesiva y se debe a mutaciones en las proteínas responsables de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Esta defectuosa producción de hormonas tiroideas conlleva un aumento de la producción de TSH hipofisaria, dando lugar a hiperplasia tiroidea y bocio. Este último no suele aparecer en el período neonatal, pero la clínica de hipotiroidismo puede estar presente desde el nacimiento, o si se trata de formas parciales pueden manifestarse en la infancia o más tarde.

**Tabla 3. Tipos de dishormonogénesis y genes implicados.**

- Insensibilidad a la acción de la TSH: TSH-R.
- Defectos de captación y transporte de yodo: SLC5A5.
- Defectos de la organificación del yodo:
  - Defectos de tiroperoxidasa: TPO.
  - Defecto en el sistema generador de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): DUOX2/DUOX2A.
- Defecto del transporte apical de yodo (pendrina), Síndrome de Pendred: SLC26A4
- Defecto de la síntesis de tiroglobulina (TG): TG.
- Déficit de yodotirosina desyodinasas: IYD/DEHAL1.

Una de las causas de dishormonogénesis se debe a una alteración en la sensibilidad de las células tiroideas ante una molécula biológicamente activa de TSH. Mutaciones inactivadoras en el gen del receptor de TSH (TSH-R) son las responsables de esta **resistencia a la TSH**, resultando en HC. Los individuos afectados poseen valores elevados de TSH y siempre con ausencia de bocio. Existen diferentes fenotipos clínicos que van desde niveles de TSH elevados de forma aislada en ausencia de bocio (resistencia a TSH compensada) hasta hipotiroidismo congénito severo con hipoplasia de tiroides (resistencia TSH no compensada). Otra variante se debe a mutaciones en la subunidad alfa de la proteína G, en la que se produce un defecto en la señalización de la TSH en su receptor(22).

Otra posible etiología es el **defecto de captación y transporte de yodo**. Se debe a mutaciones en el gen SLC5A5 que codifica el simportador yodo-sodio (NIS) impidiendo el

cotransporte de ion yoduro a lo largo de dos iones de sodio a través de la membrana basal del tirocito(2).

Con respecto a los **defectos en la organificación del yodo**, cantidades mínimas o nulas del yodo intracelular se oxidan y unen a la tiroglobulina, dando lugar a concentraciones intracelulares de yodo elevadas. En su mayoría se deben a defectos de la peroxidasa tiroidea (TPO), con una incidencia de 1 caso por cada 40.000 recién nacidos. Pueden clasificarse como defectos totales de la organificación de yodo (TIOD) o parciales (PIOD), dependiendo de si la alteración de la actividad enzimática es más o menos severa respectivamente. Además, la TPO cataliza el acoplamiento de las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT) para formar triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), por lo que la mutación de la TPO afecta a la formación de hormonas tiroideas. Otra de las causas de defectos en la organificación del yodo se debe a mutaciones en la enzima dual oxidasa 2 (DUOX2). Esta forma parte del sistema generador de peróxido de hidrogeno, un sustrato imprescindible para la actividad de la TPO (23).

El **síndrome de Pendred (SP)** es un trastorno genético con un patrón de herencia autosómico recesivo que cursa con hipoacusia neurosensorial bilateral y bocio con o sin hipotiroidismo debido a defectos parciales en la organificación del yodo. En la mayoría de los casos, se identifican mutaciones en el gen SLC26A4, que codifica la pendrina, una proteína transportadora de aniones expresada en el polo apical de la célula tiroidea, oído interno y riñón. En la glándula tiroides, la disfunción de la pendrina produce defectos del transporte apical del yodo, disminuyendo el transporte de yoduro hacia el lumen folicular, por lo que se acumulará en el citoplasma de la célula tiroidea (24).

Los **defectos en la síntesis de tiroglobulina** suponen la segunda causa de dishormogénesis, con una incidencia de 1 caso por cada 40.000 – 100.000 recién nacidos. Se debe a mutaciones en el gen que codifica la tiroglobulina (TG), una glicoproteína esencial en el proceso de hormogénesis tiroidea, ya que su estructura permite producir y almacenar hormonas tiroideas. Las mutaciones dan lugar a cambios estructurales en la proteína y alteran el proceso de unión de la misma al yodo, afectándose de este modo la síntesis de hormonas tiroideas (25).

Por último, mutaciones en el gen IYD/DEHAL1, que codifica la enzima yodotirosina deiodinasa, producen **defectos de la desyodación de yodotirosinas**. Durante la digestión de la molécula de tiroglobulina yodada se da lugar a la liberación de T3 y T4, pero aproximadamente tres cuartas partes de la tirosina yodada en la tiroglobulina nunca se convierte en hormona tiroidea, sino que permanece como yodotirosinas (monoyodotirosina, MIT y diyodotirosina, DIT). La yodotirosina deiodinasa permite separar el yodo de la tirosina procedente de MIT y DIT, y de esta forma reciclarlo para que sea reutilizado en los procesos sucesivos de síntesis de hormonas tiroideas. Por tanto una pérdida de actividad de IYD da lugar a pérdida excesiva de yodo, en forma de MIT y DIT, en orina (26).



### 1.2.3.b. Hipotiroidismo hipotalámico-hipofisario.

Representa menos del 5% de los casos de hipotiroidismo congénito, con una incidencia de 1 caso por cada 50.000 recién nacidos. Puede estar causada por una deficiencia aislada de TSH, normalmente debido a mutaciones en la cadena beta de la TSH o en el gen que codifica el receptor de TRH. Cabe destacar que la mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito central se asocian con deficiencias de otras hormonas hipofisarias, y normalmente están causadas por mutaciones en los genes que intervienen en el desarrollo de la glándula pituitaria como el gen LHX3, LHX4 o POU1F1.

Como se ha mencionado, el hallazgo de una deficiencia de TSH, en la gran mayoría de los casos se acompaña de un déficit de otras hormonas hipofisarias como la hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL), hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona adenocoticotropa (ACTH). Dentro de las deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias, se pueden diferenciar varios fenotipos en función del gen que sufre la mutación. Las mutaciones en el gen LHX3 y LHX4 tienen un patrón de herencia autosómica recesiva, y producen una deficiencia de TSH, GH, PRL, FSH, LH y ACTH en la mutación del gen LHX3, manteniéndose normales los valores de ACTH en la mutación del gen LHX4. Si la alteración se da en el gen POU1F1 se produce también una deficiencia de TSH, GH, PRL, FSH, LH y en un tercio de los pacientes se verá también afectada la ACTH.

Por tanto, el hipotiroidismo congénito central rara vez esta causado por una mutación que afecte específicamente a una única hormona. También se incluyen las mutaciones en la cadena beta de la TSH, un trastorno autosómica recesivo, que cursan con niveles de TSH disminuidos que no aumentan tras estimulación con TRH; así como la insensibilidad a la TRH por mutaciones en el gen que codifica para el receptor de TRH (21).

### 1.2.3.c. Hipotiroidismo congénito periférico.

El hipotiroidismo congénito periférico puede deberse a una **resistencia generalizada a la acción de las hormonas tiroideas** sobre los tejidos periféricos. Esto en la mayoría de los casos radica en mutaciones en el gen que codifica el receptor  $\beta$  de las hormonas tiroideas (TR $\beta$ )(27). Son resistentes tanto la hipófisis como el resto de tejidos, por lo que debe sospecharse ante pacientes con niveles elevados de T3 y T4, y TSH no suprimida. La elevación de los concentraciones circulantes de hormonas tiroideas compensan la resistencia hormonal, por lo que los pacientes se encuentran clínicamente eutiroideos(3).

Otra de las causas radica en mutaciones en el gen SLC16A2 que codifica para el **transportador específico de hormonas tiroideas denominado MCT8**. Tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X, y previamente se conocía como síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Los varones portadores de la mutación muestran un cuadro clínico típico que cursa con trastornos psicomotores graves, así como niveles de T3 elevados, T4 disminuida y TSH normal o elevada. Las madres portadoras de esta mutación solo presentan los resultados bioquímicos positivos, pero no la clínica(28).

Por último, el hipotiroidismo congénito periférico puede deberse a un **defecto en el metabolismo de las hormonas tiroideas**. Mutaciones en el gen SECISBP2 dan lugar a un defecto en la incorporación de selenio a las deiodinasas, disminuyendo la acción de las mismas. Por tanto, este cuadro cursa con T4 elevada, y T3 y TSH normal(29).

#### **1.2.3.d. Hipotiroidismo congénito transitorio.**

El hipotiroidismo congénito transitorio representa el 10% de los casos de hipotiroidismo en el recién nacido y es aquel en el que la función tiroidea se acaba normalizando en un tiempo variable. Entre sus causas se encuentran la iatrogenia, exceso o déficit de yodo y alteraciones genéticas o inmunitarias.

Durante el embarazo puede producirse el **fenómeno de “Wolf-Chaikoff”**, que radica en que un exceso de aporte de yodo inhibe la yodación de la tiroglobulina y por tanto se disminuye la síntesis de hormonas tiroideas, aumentando los niveles séricos de TSH. Este exceso de yodo puede tener distintas fuentes, siendo la fuente principal la desinfección de la región perianal en los partos o de la piel abdominal en las cesáreas. También puede darse por la utilización de contrastes radiológico yodados o por tratamiento materno con yoduro potásico durante la gestación en enfermedad de Graves o asma bronquial. Por esto, es de vital importancia conocer aquellos fármacos antitiroideos, como el propiltiouracilo (PTU), metimazol y carbimazol, que atraviesan con facilidad la placenta y pueden bloquear la función tiroidea fetal.

Con respecto a la situación contraria, cabe destacar que el **déficit de yodo** es la causa más frecuente de HC transitorio, afectando primordialmente a prematuros. Esto se debe a que los prematuros excretan más yodo del que incorporan con la alimentación, y además las fórmulas que se utilizan tienen menor cantidad de yodo que la leche materna. Esta situación puede solventarse recomendando lactancia materna o fórmulas especiales para prematuros que contengan una mayor concentración de yodo (20 microgramos/dL) permitiéndoles de este modo llegar a los 40 microgramos diarios recomendados, sin la necesidad de ingerir volúmenes demasiado grandes de leche(3).

Otra de las causas que pueden producir hipotiroidismo transitorio consiste en el **paso transplacentario de anticuerpos maternos** a partir de la semana 16 de gestación. Estos pueden ser antitiroideos clásicos (antitiroglobulina o antimicrosomales), o anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII o TRab). Como esto no ocurre en las primeras semanas del embarazo, el desarrollo de la glándula tiroidea no se ve alterado y los neonatos poseen un tiroidea in situ. Puede ocurrir que la gammagrafía no detecte tejido tiroideo, debido a títulos de anticuerpos muy elevados que bloquean la captación y fijación del radiofármaco, pudiéndose confundir con falsas agenesias tiroideas(15).

Por último, al igual que en el hipotiroidismo permanente, han sido descritas **mutaciones en el gen DUOX2** en casos de hipotiroidismos congénitos transitorios(30).

### **1.2.4. Genética molecular**

Las dishormonogénesis como se ha nombrado en apartados previos, se deben a mutaciones en genes que codifican proteínas que intervienen en los procesos de síntesis y secreción de hormonas tiroideas. En cuanto a la etiopatogenia de las disgenesias, se desconocen en la mayoría de las ocasiones, considerándose una alteración esporádica. Sin embargo, cabe mencionar la descripción de un 2% de casos con agregación familiar, así como su asociación con malformaciones extratiroideas en dichos pacientes. Todo esto sugiere la existencia de factores genéticos implicados en la ontogénesis tiroidea y de otros órganos, que en caso de sufrir mutaciones dan lugar a disgenesias tiroideas (3).

Dichos factores de transcripción específicos están relacionados fundamentalmente con alteraciones disgenéticas, pero también con defectos dishormonogénicos leves. Son proteínas encargadas de dirigir el proceso de morfogénesis de la glándula tiroidea en su etapa embrionaria y, aunque no participan directamente en los procesos de síntesis de las hormonas tiroideas, estimulan la transcripción de genes que codifican para el receptor de TSH, la tiroglobulina, el simportador sodio/yodo (NIS) y la peroxidasa tiroidea (12).

Diagnóstico	Factor de transcripción	Localización cromosómica	Características asociadas
Agenesia	TTF-2 /TITF-2 FKHL15 o FOXE1	9q22	Fisura palatina y pelo puntiagudo. +/- epiglotis bífida, atresia de coanas
Hipoplasia	PAX 8	2q12-14	También descrito en ectopias
Hipoplasia	TSH-R	14q31	También descrito en hipertirotropinemia
Ectopias	NKX2-5	5q35	Cardiopatías congénitas y familiares portadores
Eutópicos	TTF-1/TITF-1 NKX2-1	14q13-21	Alteraciones pulmonares. Coreoatetosis
Dishormonogénesis	NIS SLC5A5	19p12-13	No capta yodo. Transporte basal del yodo desde plasma a tirocito.
Dishormonogénesis	TPO	2p25	Organificación y acoplamiento de yodotirosinas
Dishormonogénesis	THOX 1 y 2 DUOX 1 y 2	15q21	Generación de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , peróxido, en el folículo tiroideo
Dishormonogénesis Síndrome de Pendred	PDS SL26A4	7q31	Codifica la pendrina. Transporte de yodo del citoplasma a la luz folicular
Dishormonogénesis	TG	8q24	Matriz para síntesis y almacenamiento de hormonas tiroideas

Tabla 4. Genética molecular en hipotiroidismo primario congénito(31).

### 1.2.5. Manifestaciones clínicas

Una de las razones que motivó el desarrollo de los programas de cribado neonatal radica en que el HC tiene poca expresividad clínica durante el periodo neonatal, lo que dificulta el diagnóstico precoz de la enfermedad. Esto es debido al paso de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta, con el fin de llevar a cabo un efecto protector especialmente durante el desarrollo neurológico fetal. (32)(33).

#### **SINTOMAS**

La mayoría de los pacientes con HC no presentan síntomas al nacimiento, y además algunos de estos también están presentes en niños sanos. Por esta razón, en 1989 se realizó un estudio por Letarte *et al.* que permitió crear un índice clínico para el diagnóstico de HC. Se realizó un estudio de casos y controles, en el que el grupo de casos estaba compuesto por 77 niños hipotiroideos diagnosticados mediante screening neonatal. En él se comparó la incidencia de cada síntoma o signo en ambos grupos, y se dio un valor numérico de impacto clínico procedente del cálculo del valor logarítmico de la relación de incidencia (hipotiroideo/control). Las puntuaciones aparecen en la tabla 5. La puntuación máxima es 13 puntos, considerándose sugestiva de HC a partir de 4 puntos.

Clínica	Puntuación
Problemas de alimentación	<b>1 punto cada uno</b>
Estreñimiento	
Inactividad	
Hipotonía	
Hernia umbilical	
Macroglosia	
Piel moteada	
Piel seca	<b>1.5 puntos cada uno</b>
Fontanela posterior > 5 mm	
Facies típica	<b>3 puntos</b>

Tabla 5. Puntuación de impacto clínico (34).

A pesar de que tan solo un 5 % de los neonatos con HC muestra estos síntomas en el nacimiento, existen distintos hallazgos clínicos que pueden orientar el diagnóstico. El 20% de los casos, la gestación es prologada (> 42 semanas). Los recién nacidos suelen padecer ictericia neonatal prolongada, somnolencia, dificultades en la alimentación, llanto ronco y estreñimiento. Durante el desarrollo fetal, el crecimiento no se ve afectado ya que es independiente de la glándula tiroides. En cambio durante el crecimiento en el periodo postnatal, las hormonas tiroideas juegan un papel esencial, ya que se ha demostrado cierto sinergismo en la síntesis de hormonas tiroideas y hormona de crecimiento (GH), por lo que al nacer, el peso y longitud habitualmente son normales y posteriormente se van comprometiendo(35).

En el lactante y edad escolar, si el niño no ha sido tratado, aparece un cuadro clínico de fácil diagnóstico que consiste en retraso del crecimiento y del desarrollo físico y neurológico.

Con respecto al retraso del crecimiento, este se manifiesta con talla baja y retraso de la maduración ósea. La talla baja es de características constantes, por lo que a medida que pase el tiempo se irá acentuando. Presentan extremidades cortas en comparación con las proporciones corporales normales, siendo el crecimiento disarmónico uno de los datos clínicos que permite el diagnóstico diferencial con el déficit de hormona de crecimiento. También existe un retraso en la aparición de la dentición. En lo referente a la afectación neurológica, se manifiesta con retraso del desarrollo psicomotor y la consecuente aparición tardía de la locución; así como un retraso intelectual que puede variar desde la oligofrenia profunda a dificultades en el aprendizaje detectadas durante la edad escolar. Además puede aparecer paraparesia espástica, temblor, hiperreflexia tendinosa o crisis convulsivas.

### SIGNOS

En la exploración del recién nacido se puede encontrar hipotermia, bradicardia, fontanela posterior abierta (diámetro > 5 mm), hipotonía, piel seca, hernia umbilical, macroglosia y facies tosca (parpados y labios tumefactos).

En el lactante y en la edad escolar, los pacientes pueden presentarse apáticos e hipoactivos. Se puede observar la típica facies de HC (Figura 6), además de un llanto ronco y respiración ruidosa. Poseen cabello seco y escaso; piel seca, gruesa y fría con aspecto de *cutis marmorata*; así como manos anchas con dedos anchos. Pueden sufrir acñamiento de las vértebras lumbares superiores y dorsales inferiores, produciéndose cifosis. Además debido a hipotonía de la pared abdominal, pueden presentar abdomen prominente y hernia umbilical.



Figura 6. Facies típica del hipotiroidismo congénito. Facies tosca y rasgos de fealdad, frente fruncida y línea de cabellos baja, macroglosia. Labios y parpados aparecen tumefactos debido a un acumulo de ácido hialurónico, que altera la composición de la piel, fija el agua y produce el mixedema característico.

Algunos pacientes con HC presentan bocio. Se da normalmente en las dishormogénesis, en algunos hipotiroidismos transitorios y en el síndrome de resistencia generalizada a hormonas tiroideas. Su presencia puede manifestarse al momento del nacimiento o más tarde en la infancia si la causa es la dishormonogénesis. Además, es de gran importancia explorar la glándula tiroidea, ya que en caso de disgenesia generalmente no es palpable, y en caso de dishormonogénesis se encuentra bocio (17).

Con respecto a malformaciones congénitas extratiroides, cabe destacar una mayor prevalencia de las mismas en pacientes con hipotiroidismo congénito que en la población general (8.4-10% vs. 3% en la población general) (Figura 7)(36).

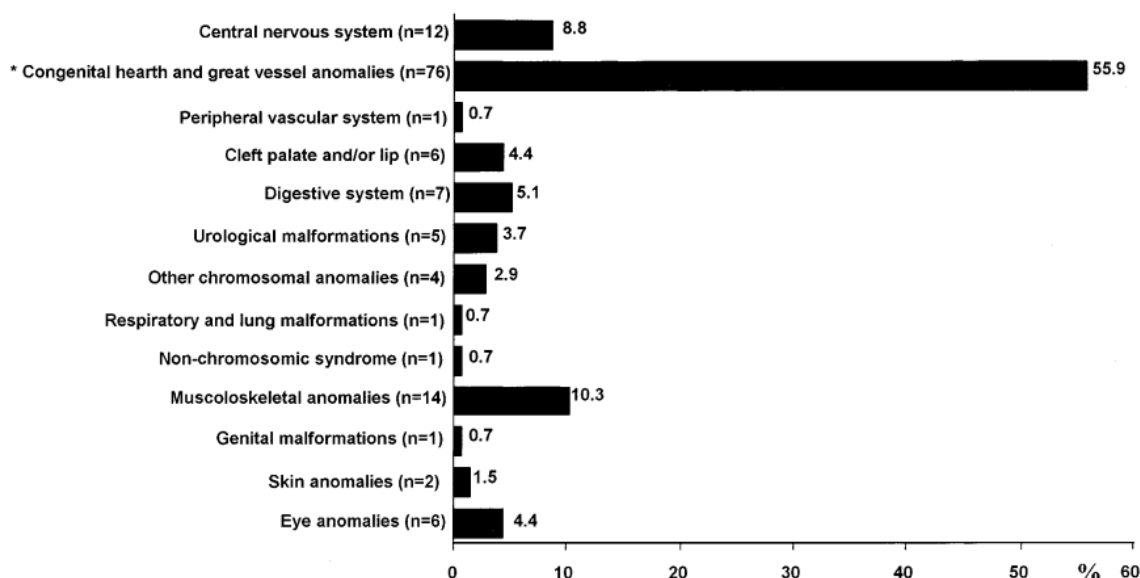


Figura 7. Distribución de las principales malformaciones congénitas en niños con hipotiroidismo congénito(34).

## **1.2.6. Diagnóstico**

### **1.2.6.a Cribado neonatal.**

El cribado neonatal para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito se ve respaldado porque es una enfermedad que diagnosticada de forma precoz e instaurando un tratamiento hormonal sustitutivo durante las dos primeras semanas de vida, se ha demostrado que los pacientes muestran un desarrollo intelectual normal y un crecimiento satisfactorio(37).

Los objetivos de los programas de cribado neonatal para hipotiroidismo congénito se fundamentan en alcanzar una cobertura total, instaurar el tratamiento de manera precoz y obtener la menor tasa de falsos negativos. En la actualidad, los programas de cribado neonatal detectan la mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito, lo que permite su tratamiento de forma precoz, evitando las graves secuelas neurológicas en los primeros años de vida. Sin embargo, a nivel mundial se estima que solo el 25 % de los neonatos nacen en países con programas de cribado neonatal (21).

Para llevar a cabo el cribado endocrinometabólico, se obtiene una muestra de sangre capilar mediante una punción en el talón del recién nacido. Se realiza la medición de tirotrópina (TSH) sobre la muestra de sangre seca impregnando un papel absorbente con un volumen estandarizado. La técnica utilizada es la inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA). Esta recomendado realizar esta determinación a las 48-72 horas de vida. Si se realizan mediciones tardías, existe un riesgo de retrasar el inicio del tratamiento, mientras que

si se realiza antes de las 48 horas aumenta la frecuencia de falsos positivos. También pueden darse casos de falsos negativos debido a la elevación tardía de la TSH. Esto puede ocurrir en prematuros, ya que la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario hace que las concentraciones bajas de T4 no se acompañan de una elevación de las concentraciones de TSH (38), o en los que el tratamiento con dopamina puede atenuar la secreción de TSH. También puede darse en gemelos monocigóticos, ya que la función tiroidea puede estar compensada entre los dos, dando lugar a un falso negativo si uno de los dos gemelos padece hipotiroidismo congénito(39). También debe realizarse un segundo cribado en aquellos neonatos a los que se les recogió la sangre del talón en las primeras 24 horas de vida(40), y en neonatos enfermos que fueron ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Para disminuir la frecuencia de estos falsos negativos, es recomendable tomar una segunda muestra de sangre a los 15 días de vida. (17).

La estrategia de los primeros programas de cribado neonatal para detectar hipotiroidismo congénito medía la T4 libre, y en caso de que el valor de esta fuese inferior al punto de corte que describía el rango de normalidad, se realizaba la medición de TSH(21). Sin embargo, las mejoras en la precisión de técnicas de medición de TSH en volúmenes pequeños de sangre, promovió la utilización de la siguiente estrategia: medición primaria de TSH con posible posterior confirmación mediante medición de T4 libre. Tiene las ventajas de ser la determinación analítica más sensible y la que antes se altera, ser de bajo coste, y detectar hipotiroidismo congénito. En cambio, no permite llevar a cabo el diagnóstico de los casos de hipotiroidismo congénito central, ni aquellos en los que ese de una elevación tardía de TSH.

En el hipotiroidismo congénito primario, los niveles de TSH están siempre elevados; mientras que en el de origen central estos valores encontrarse normales o disminuidos. Por esta razón, ante un hipotiroidismo congénito central es necesaria la realización de otras pruebas hormonales del eje hipotálamo-hipofisario, así como una resonancia magnética craneal para descartar malformaciones como la sección del tallo hipofisario, o la hipoplasia hipofisaria, patología de origen tumoral.

Se pueden dar las siguientes situaciones (Figura 8) (40):

- TSH elevada (>40 mU/L): es sugerente de hipotiroidismo congénito primario. Se derivará al neonato al servicio de Endocrinología Pediátrica, en el que se realizará una extracción de sangre venosa de manera urgente, para llevar a cabo el diagnóstico de confirmación y otras pruebas complementarias para conocer su etiología. El tratamiento con levotiroxina se inicia antes de conocer los resultados de estos. Puede plantearse la posibilidad de que se trate de un diagnóstico erróneo, lo que supondría el tratamiento de un neonato sano. Pero esto tiene escasas consecuencias, ya que no supone un riesgo tratar al recién nacido con una dosis sustitutiva de L-tiroxina.
- TSH moderadamente elevada (TSH entre 10 mU/L y 40 mU/L): es sugerente de hipotiroidismo transitorio. Se volverá a medir en papel de filtro la TSH; si los valores continúan siendo >10 mU/L, se llevara a cabo la misma actuación que en los casos positivos. Si en cambio, este segundo resultado es <10 mU/L, se considerará que no es un caso de hipotiroidismo congénito.
- TSH no elevada (<10 mU/L): indica ausencia de hipotiroidismo congénito.

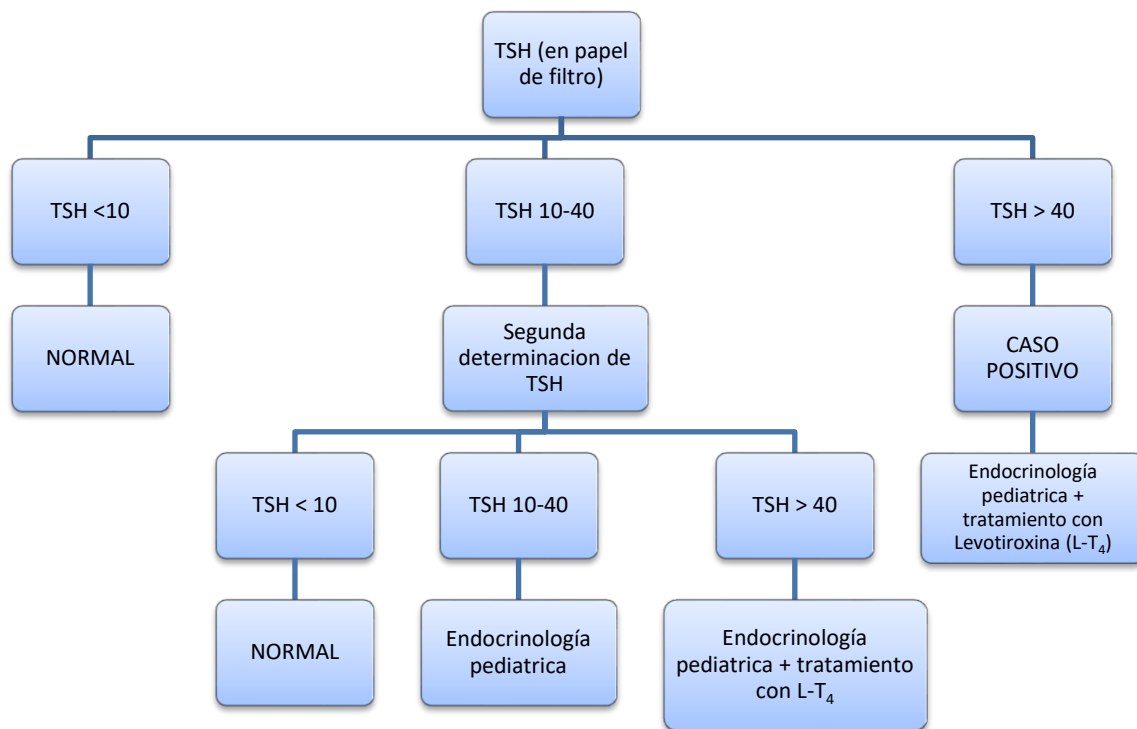


Figura 8. Cribado neonatal.

### 1.2.6.b. Diagnóstico de confirmación.

Cuando el cribado neonatal es sugerente de hipotiroidismo congénito se lleva a cabo el diagnóstico de confirmación. Para realizarlo es necesario medir TSH y  $T_4$  libre en suero de sangre venosa después de que se haya comunicado el resultado del test de cribado. Se miden los valores de  $T_4$  libre preferentemente que el de  $T_4$  total, porque en la fracción libre de tiroxina no influyen los niveles de globulina transportadora de hormonas tiroideas, permitiendo distinguir niveles bajos de  $T_4$  en casos de hipotiroidismo congénito de aquellos que se dan en el déficit congénito de TBG(41).

Se pueden dar las siguientes situaciones (Figura 9)(40):

- TSH y  $T_4$  libre normales: hipertirotripinemia transitoria. Se suspenderá el tratamiento con levotiroxina en caso de que este hubiese sido instaurado.
- TSH elevada (>20 mU/L):
  - $T_4$  libre normal: hipotiroidismo congénito subclínico, que se debe tratar según los valores hormonales y la etiología.
  - $T_4$  libre elevada: resistencia generalizada a hormonas tiroideas.
  - $T_4$  libre baja: hipotiroidismo congénito. Se continuará o iniciará tratamiento con levotiroxina.



- TSH entre 6 y 20 mU/L durante las 3 primeras semanas con valores de T<sub>4</sub> libre normales para la edad: se pueden sugerir dos opciones a seguir:
  - Llevar a cabo un estudio por imagen para llegar al diagnóstico definitivo.
  - Considerar con la familia la posibilidad de iniciar tratamiento con levotiroxina y reevaluar posteriormente o no iniciar tratamiento y reevaluar en dos semanas.

Los niveles de T<sub>4</sub> estarán descendidos en el hipotiroidismo congénito de cualquier etiología, a excepción del síndrome de resistencia generalizada a hormonas tiroideas, en el que están elevados. Y además, debe tenerse en cuenta que determinados casos de ectopia tiroidea cursa con niveles normales de T<sub>4</sub>.

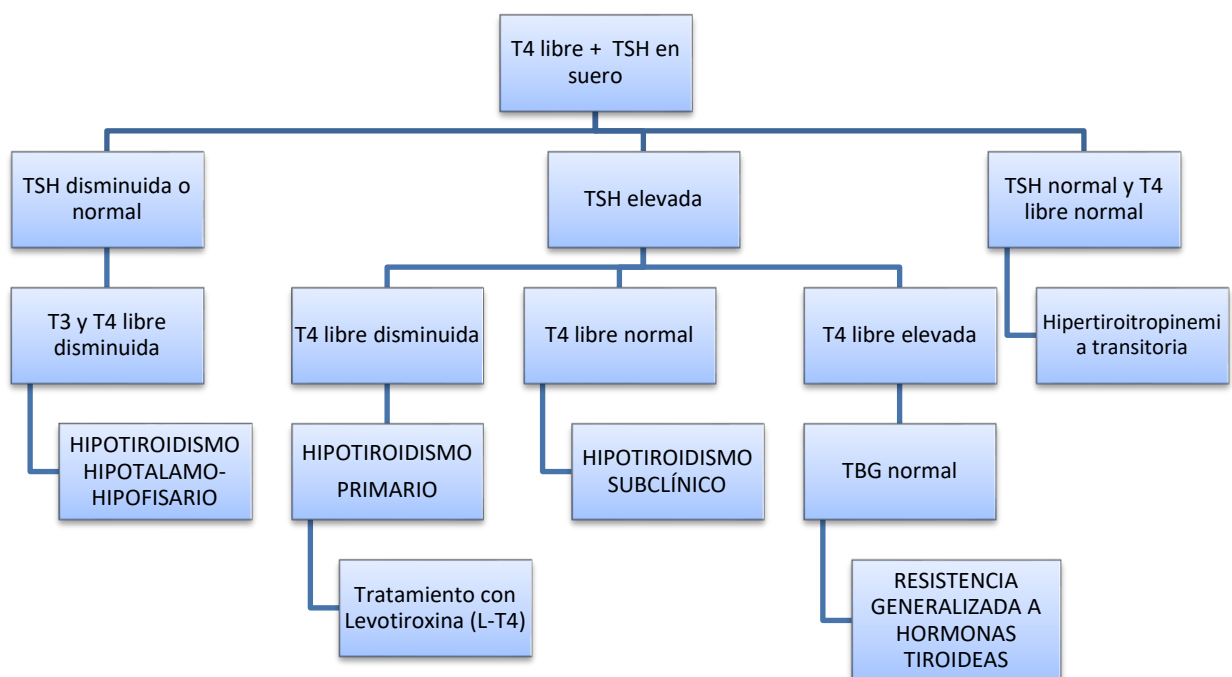


Figura 9. Diagnóstico de confirmación de HC.

### 1.2.6.c. Otras pruebas diagnósticas.

#### TECNICAS DE IMAGEN.

Forman parte de los estudios complementarios que se llevan a cabo en recién nacidos con un test de cribado positivo para hipotiroidismo congénito. Su finalidad principal es la definir a qué grupo etiológico pertenece cada caso, distinguiendo principalmente entre disgenesias tiroideas y dishormonogénesis.

- Gammagrafía tiroidea con I<sub>123</sub> o Tc<sup>99</sup>: permite conocer la existencia o no de glándula tiroidea, su tamaño, forma y estructura, así como la localización de la misma en aquellos casos de ectopia tiroidea. Debido a una mayor rapidez de depuración y a una menor exposición a radiación, se prefiere la utilización de Tc<sup>99</sup> frente a la de I<sub>123</sub>. En

situaciones de normalidad se capta el 15-30% del radiofármaco a las 24 horas, a las 6 h el 50 % de la captación a las 24 h y a las 2 h el 25 % de la captación a las 24 h (42). En algunas ocasiones no existe captación ninguna del radiofármaco, es decir, no detecta tejido tiroideo, pero en realidad este sí que existe. Para no realizar el diagnóstico erróneo de agenesia tiroidea, es necesario confirmar niveles detectables de tiroglobulina o confirmar la existencia de la glándula tiroidea mediante ecografía(21). Si desde que se inicia el tratamiento sustitutivo hasta la realización de la gammagrafía han transcurrido más de 7 días, esta prueba pierde su utilidad, ya que los niveles de TSH serán bajos y por tanto disminuirá la captación de  $I_{123}$ (40).

- Ecografía tiroidea: permite conocer el tamaño y la morfología de la glándula tiroidea. Es aconsejable realizar el estudio ecográfico de forma sagital en la línea media del cuello y coronal posterior del suelo de la boca para poder detectar localizaciones ectópicas sublinguales. Está indicada para confirmar casos de agenesia tiroidea ante la no identificación de tejido tiroideo en la gammagrafía. Tiene limitaciones el recién nacido, fundamentalmente para detectar ectopias tiroideas(43).

#### TEST DE DESCARGA CON PERCLORATO

Su uso está siendo desplazado por las técnicas de detección de genética molecular. Pero antes se realizaba ante la sospecha de dishormogénesis. Se administra perclorato a las dos horas de haber realizado una gammagrafía tiroidea. El perclorato es un inhibidor competitivo del atrapamiento de yodo, por lo que provoca la liberación de yodo intraglandular no unido a proteínas y cuantifica la salida del mismo a la circulación sanguínea. Cuando no existen defectos en el proceso de organificación del yodo, los pacientes captan de forma rápida el radioisotopo utilizado en la gammagrafía y tras la administración de perclorato, se lava menos del 10% del mismo. En cambio, en los defectos totales de organificación del yodo se produce una descarga de aproximadamente el 90% y en los defectos parciales, superior al 20%, indicando en ambos casos que el yodo captado no estaba unido a proteínas(41).

#### NIVELES DE TIROGLOBULINA (TG)

Refleja la presencia de tejido tiroideo, por ello su determinación está indicada para confirmar casos de agenesia tiroidea ante la no identificación de tejido tiroideo en la gammagrafía. En casos de agenesia tiroidea, los niveles de tiroglobulina serán indetectables, en ectopias pueden ser normales o elevados y en caso de hipoplasia, los niveles suelen estar normales o disminuidos. En los hipotiroidismos transitorios, siempre está elevada. En la dishormogénesis, existen variaciones en los resultados según la alteración: disminuido si se debe a un defecto de la síntesis de tiroglobulina; disminuido o normal por resistencia a la unión o señalización de TSH; y aumentado en el resto de las causas(3).

#### ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS (antitiroglobulina y antiperoxidasa)

La detección de anticuerpos antitiroideos, sugiere etiología autoinmune. Sin embargo el paso de anticuerpos maternos bloqueadores del receptor de TSH (TRab) es un fenómeno raro que produce casos de hipotiroidismo congénito transitorio en 1:100.000 neonatos. Por ello solo se recomienda la determinación de anticuerpos antitiroideos en casos en los que la

madre tiene una enfermedad autoinmune diagnosticada previamente al embarazo o si existen antecedentes de hijo previo con hipotiroidismo congénito transitorio(21).

#### YODURIA

Permite establecer si el hipotiroidismo congénito transitorio se ha producido por déficit o por exceso de yodo. Por ellos, se realiza antes casos de hipotiroidismo congénito nacidos en poblaciones con déficit de yodo o si existen antecedentes de exposición a cantidades excesivas de yodo ya sea en la madre o en el neonato. En cuanto a los puntos de corte, un aporte insuficiente de yodo es sugerido ante niveles de yoduria menor de 100 µg/l, y la situación contraria, aportes excesivos de yodo se reflejan mediante niveles de yoduria mayores de 300 µg/l(10).

#### **1.2.5.d. Diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis.**

Una vez que se haya confirmado el diagnóstico bioquímico de HC primario, se llevan a cabo otras pruebas complementarias para determinar la etiología subyacente. Es de gran importancia no demorar el inicio del tratamiento sustitutivo mucho debido a la realización de estos estudios.

La primera prueba que debe realizarse es una **gammagrafía con I<sub>123</sub>**. Sus resultados permiten diferenciar entre aplasia, hipoplasia o ectopia de tiroides. La ausencia de captación y fijación del radiofármaco refiere aplasia de tiroides, pero también puede darse en algunos casos de dishormogénesis. Entre ellos destacan defectos de captación y transporte de yodo por mutaciones en el gen SLC5A5 que codifican la proteína NIS o insensibilidad a la acción de la TSH por mutaciones en el receptor de TSH. También puede estar disminuida la captación del radiofármaco debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos bloqueantes del receptor de TSH. Por ello es necesaria la realización de otras pruebas, como la ecografía tiroidea, en neonatos con una captación disminuida de I<sub>123</sub>. Si se da la situación opuesta de aumento de captación, la causa subyacente del hipotiroidismo primario será por defectos en la organificación del yodo, en la síntesis de tiroglobulina o un déficit de la desyodación de yodotirosinas.

Cuando la captación de yodo es normal o alta, debe realizarse un **test de descarga con perclorato**. Este es positivo en los casos de dishormogénesis por defectos en la organificación del yodo o en la síntesis de tiroglobulina; y negativo en el defecto de yodotironina desyodinasas.

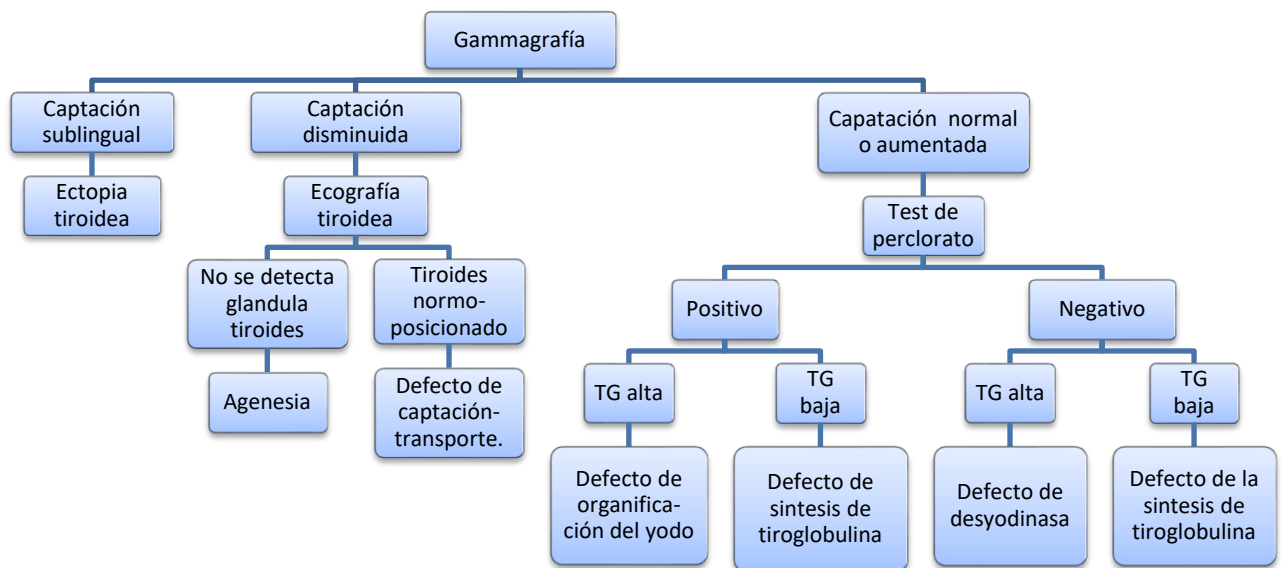


Figura 10. Diagnóstico diferencial de la dishormogénesis.

### **1.2.7. Tratamiento**

Para garantizar un adecuado desarrollo neurocognitivo, el tratamiento de hipotiroidismo congénito debe iniciarse tan pronto como sea posible, no más tarde de las dos primeras semanas de vida o inmediatamente tras resultados positivos en niños diagnosticados en un cribado secundario. En 1972 se llevó a cabo un estudio que se demostró la relación inversa entre la edad de inicio del tratamiento en niños con hipotiroidismo congénito y su coeficiente intelectual (CI). Aquellos que habían sido diagnosticados y por tanto habían recibido tratamiento hormonal sustitutivo antes de los 3 meses de vida, su coeficiente intelectual promedio era de 89; los que lo habían recibido entre los 3 y 6 meses, el CI promedio era de 71; y por último, aquellos que habían sido tratados a partir de los 6 meses, su CI promedio era de 34. En la actualidad, gracias a los programas de cribado neonatal, el diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad, la gran mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito alcanzan un desarrollo neurocognitivo normal(45).

El tratamiento se lleva a cabo con L-tiroxina sódica (L-T<sub>4</sub>). Es necesaria una rápida normalización de los niveles de T<sub>4</sub> (T4 total >10 µg/dl y T4 libre >1,5 ng/dl) en 1-2 semanas, y una disminución de los valores de TSH a 10 µU/ml en el primer mes. Para ello, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE), así como la Academia Americana de Pediatría

(AAP) recomiendan dosis iniciales de L-T4 de 10-15 mcg/Kg/día(40)(46)(47). Las dosis de mantenimiento varían posteriormente según la edad del paciente (Tabla 6) y la evolución del paciente. Se recomienda la administración por vía oral en pastillas, por lo que debe triturarse para ser mezclada ya sea con agua o con leche materna. Puede tomarse a cualquier hora, tanto antes como después de comer, pero respetando todos los días el momento elegido para su toma(40).

A pesar de que la T3 es la hormona tiroidea biológicamente activa, no hay evidencia de que el tratamiento combinado de T3 y T4 sea más eficiente que el tratamiento único con T4. Esto se debe a la gran actividad de las deiodinasas que transforman la T4 en T3 en los tejidos extratiroideos (48).

Edad	Dosis de levotiroxina ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ )
0-1 meses	10-15
1-2 meses	7-10
3-5 meses	4-7
6-12 meses	4-6
1-2 años	4-6
3-7 años	3-4
7-10 años	3-4
10-12 años	2-3
>12 años	1-2

Tabla 6. Dosis indicadas según la edad y el peso(49).

### **1.2.8. Seguimiento**

Se requiere llevar un seguimiento analítico de dicho tratamiento, midiendo periódicamente los niveles de T<sub>4</sub> libre y TSH, estableciendo así la dosis apropiada de levotiroxina. El objetivo del tratamiento es asegurar un crecimiento y desarrollo neurocognitivo normal, consiguiendo niveles de T<sub>4</sub> libre en el límite alto de la normalidad durante el primer año de vida, etapa en la que el desarrollo cerebral es más rápido, así con niveles de TSH en un rango óptimo. La normalización de los niveles de hormona tiroideas en las primeras dos semanas tras el inicio del tratamiento y concentraciones de T4 libre en los límites superiores de normalidad son datos de buen pronóstico hacia el mejor desarrollo intelectual (40).

El primer control se realiza a los 15 días de haber iniciado el tratamiento sustitutivo, suponiendo un mejor pronóstico si en esta revisión los valores de TSH y T4 libre ya se han normalizado. Los controles se realizarán cada 1-2 meses los primeros seis meses de vida, cada 2-4 meses entre los seis meses y los tres años, y 6-12 meses hasta que hayan completado su etapa de crecimiento. Cuando se lleva a cabo algún cambio de dosificación terapéutica, es conveniente realizar un control a las 4-6 semanas de dicho cambio(46).

Los niños que padecen de hipotiroidismo congénito tienen un riesgo elevado de padecer otras anomalías congénitas. Entre ellas destacan las anomalías cardiovasculares siendo los más comunes la estenosis pulmonar y la comunicación interauricular o interventricular. Por esta razón se aconseja un estudio cardiológico que permita descartar dichas patologías. También se aconseja un control oftalmológico y de potenciales evocados auditivos de forma anual durante los 2 primeros años de vida, así como un seguimiento anual neuropsicológico hasta la edad adulta.

En aquellos casos en los que no se conoce el carácter permanente o transitorio de la enfermedad, debe llevarse a cabo una reevaluación a partir de los 3 años de edad. Consiste en retirar el tratamiento durante 4-6 semanas, periodo tras el cual se realiza una determinación de TSH y T4 libre. Si los resultados muestran niveles de TSH por encima del rango de normalidad, se añade el carácter permanente el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, necesitando tratamiento hormonal sustitutivo de por vida. En cambio si los resultados muestran niveles de TSH en rango eutiroideo, se establece el diagnóstico de hipotiroidismo congénito transitorio y no se deberá reiniciar el tratamiento con levotiroxina(40).

Por tanto, para un correcto desarrollo neurocognitivo destaca la gran importancia de un inicio precoz del tratamiento, no más tarde de las dos semanas de vida; una dosis inicial adecuada (10-15  $\mu\text{gr}/\text{Kg}/\text{día}$ ) y un minucioso control clínico y analítico para conseguir el equilibrio terapéutico correcto.

## 2. CASO CLÍNICO

Se trata de una recién nacida mujer en seguimiento desde su nacimiento por valores de TSH en cribado neonatal de 194  $\mu\text{U}/\text{mL}$ . Ante este resultado, el 8º día de vida se realiza una extracción de sangre venosa para llevar a cabo el diagnóstico de confirmación, en el que se determinan los siguientes valores:

- TSH de 365  $\mu\text{U}/\text{mL}$
- $T_4$  libre de 0,49 ng/dL
- TG de 4,12 ng/mL

En el rango de edad de la paciente, (Tabla 7) dichos valores analíticos confirman el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, iniciándose tratamiento sustitutivo con levotiroxina a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  vía oral (VO) al octavo día de vida.

Edad	TSH ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )	T4L (ng/dl)
7-90	0.52-9.92	0.60-2.24

Tabla 7. Rangos de referencia para hormonas tiroideas según la edad de la paciente(17).

Con el fin de realizar el diagnóstico etiológico y previamente al inicio del tratamiento, se realiza una gammagrafía tiroidea con  $\text{Tc}^{99}$  para conocer la existencia o no de glándula tiroidea, así como su tamaño y localización. Esta, muestra ausencia de actividad tiroidea a nivel cervical y captación del trazador en el suelo de la boca a nivel de la línea media, compatible con tiroides ectópico sublingual (Figura 11).

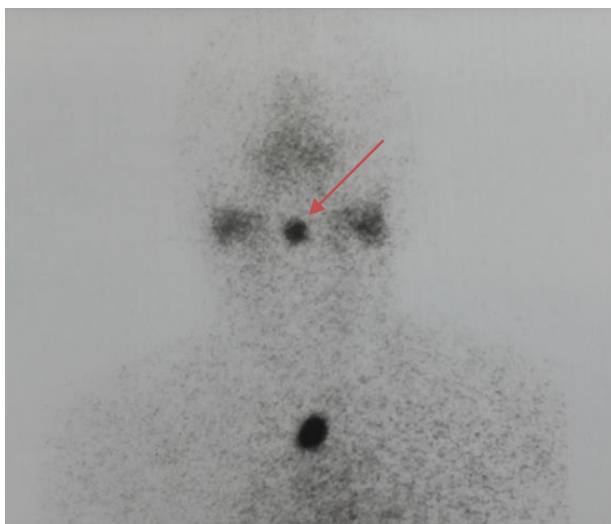


Figura 11. Gammagrafía tiroidea: captación sublingual.

El embarazo fue controlado, la madre no fue sometida a pruebas de imagen con utilización de contrastes yodados, ni tratada con suplementos de yodo u otras medicaciones. Parto mediante cesárea por presentación transversa a las 38 semanas, con un peso de 2790 g (P10-25) y una longitud de 49 cm (P50). En cuanto a la exploración solo destaca al nacimiento la presencia de subictericia conjuntival.

Con respecto a sus antecedentes familiares cabe mencionar que el padre tiene hipotiroidismo y está en tratamiento con levotiroxina, así como una menarquia materna a los 13 años. Sus progenitores son un varón de 27 años y 1,80 metros de altura y una mujer de 26 años y 1,618 metros, sin existencia de consanguinidad entre los mismos. La talla diana de la niña es 164 cm (P50) , obtenida mediante el siguiente cálculo matemático(50):

$$\text{Talla diana de la niña} = \frac{\text{Talla del padre} + \text{talla madre} - 13}{2} = \frac{180 + 161,8 - 13}{2} = \frac{328,8}{2} = 164,4$$

Durante el seguimiento de la paciente también está indicado llevar a cabo un control del crecimiento, desarrollo psicomotor y desarrollo puberal. En la tabla 8 se muestran los datos de la exploración física de la paciente desde el nacimiento hasta la última consulta:

Edad (años)	Peso (Kg)	Talla (cm)
Al nacimiento	2,790	49
1	9,240	77,5
2	11	85,5
3	13,200	96,7
4	15,400	104,2
4,9	16,100	108,7
6,3	19,700	118
7,3	23,400	123,9
8,3	24,400	129,6
9,4	30,500	136,8
9,9	32,500	141,1
11	34,700	150
11,5	39	154,7
12,3	43,600	158,1
14,8	53	162

Tabla 8. Seguimiento del crecimiento: peso y talla.

Los hitos del desarrollo son observados dentro de los rangos de edad adecuados, ya que la paciente se mantiene en sedestación a los 6 meses, inicia la deambulación a los 11 meses y comienza a decir monosílabos a los 13 meses. Con respecto al estudio la edad ósea, esta es acorde a su edad cronológica en el estudio realizado a los 4,9 y a los 9,4 años, y muestra 1 año de adelanto en el estudio realizado a los 11,5 años. Por último, el desarrollo puberal también es normal para su edad, con una telarquia y pubarquia a los 9,90 años, un estadio de Tanner II-III a los 11 años y una menarquia a los 11,5 años que sigue con ciclos menstruales regulares.

Una vez se inicia el tratamiento sustitutivo con levotiroxina, se debe llevar a cabo la monitorización analítica con TSH y T<sub>4</sub> libre con el fin de que se ajusten las dosis terapéuticas. En la tabla 9 se muestran la evolución de dichos valores hasta la última revisión:



Edad (años)	Dosis ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ )	TSH (mU/L)	T <sub>4</sub> libre (ng/dl)
Al nacimiento	10	365	0,49
1	7-10	14,12	1,18
2-3	5	20,14	1,39
4-12	3-3,5	1,81	1,6
14	2,5		

Tabla 9. Seguimiento: dosis de levotiroxina y resultados analíticos de TSH y T<sub>4</sub> libre.

A los 6,3 años se decide realizar una re-evaluación del eje hipofisario-tiroideo, para lo que se retira el tratamiento durante 3 semanas. Tras dicho intervalo, se realiza una analítica que determina valores de TSH >100 y T<sub>4</sub> libre normal, por lo que se añade al diagnóstico de HC primario el carácter permanente, y la necesidad de tratamiento con levotiroxina de por vida.

La última revisión realizada es de junio del 2017. Con edad de 14,8 años en esta consulta se objetivan los siguientes datos:

- Tratamiento con Eutirox<sup>®</sup> 125 (2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) con buena adherencia.
- No semiología tiroidea. Exploración física: fenotipo armónico sin estigmas malformativos en hábito externo. Auscultación cardiaca con tonos rítmicos sin soplos. Auscultación pulmonar con adecuada entrada de aire bilateral sin ruidos aéreos sobreañadidos. Abdomen blando, depresible, no se palpan masas ni megalias, con peristaltismo conservado. Tanner V. No se palpa bocio.
- Curso 4<sup>º</sup> ESO con buen rendimiento académico.
- TSH 0,46 mU/L y T<sub>4</sub> libre 1,82 ng/dL.
- Ecografía tiroidea con tiroides casi inexistente en su localización habitual. Se ofrecen datos de antecedentes de ectopia lingual, de difícil evaluación ecográfica.

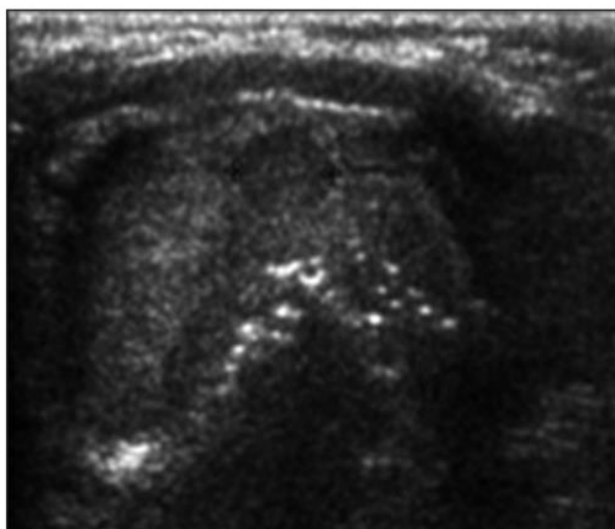


Figura 12. Imagen transversal de US tiroidea en la base de la lengua donde muestra un nódulo discretamente hipoecogénico respecto del tejido lingual adyacente.

Por todo esto y con el diagnóstico de Hipotiroidismo congénito primario con ectopia sublingual, se decide continuar tratamiento con Eutirox<sup>®</sup> 125 (2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) un comprimido al

día, así como alta del servicio de Endocrinología Pediátrica y derivación a consultas de Endocrinología de adultos para continuar seguimiento.

### **3. DISCUSION**

Tras haber realizado una revisión bibliográfica actualizada sobre HC y haber descrito la evolución del caso clínico, se procede a la discusión comparativa de ambas.

El diagnóstico de HC primario con ectopia sublingual y el sexo femenino de la RN del caso clínico, corroboran los estudios revisados, que señalan que la etiología más frecuente de HC es el fallo en la morfogénesis de la glándula tiroidea o disgenesia tiroidea. Este fallo afecta con mayor frecuencia al sexo femenino, se corresponde con el 80-90% de los casos de HC y en dos tercios de los casos se deben a una localización ectópica de la glándula tiroidea.

En cuanto a la clínica de la paciente, también es congruente con la bibliografía revisada, ya que la mayoría de los casos de HC detectados mediante técnicas de cribado neonatal no presentan síntomas al nacimiento.

En la gráfica de crecimiento se muestra la evolución del peso y la talla de la paciente, observándose un aumento progresivo y proporcionado de ambas (Figura 13). Los valores del peso están por debajo del percentil 50 y la talla se encuentra en torno al percentil 50 a lo largo de todo el crecimiento. Esto refleja el papel esencial que juegan las hormonas tiroideas durante el crecimiento postnatal, justificando que el peso y longitud de la paciente sean normales al nacer, y posteriormente se vean comprometidos.

La actuación que se lleva a cabo al detectar niveles de TSH de 194,09 mU/L en el cribado neonatal, cumple las recomendaciones de la ESPE y la AAP. Estas indican que ante valores de TSH >40 mU/L, la familia debe ser informada de manera inmediata, y el RN debe ser derivado a una consulta de Endocrinología Pediátrica donde se llevará a cabo el diagnóstico de confirmación. En el caso clínico, este se lleva a cabo el 8º día de vida, siguiendo las guías clínicas que recomiendan realizar un análisis de TSH y T4 libre en sangre venosa. También se cumple un inicio del tratamiento sustitutivo con L-T4 con una dosis inicial de 10 µg/kg/día tan pronto como la sangre venosa haya sido obtenida, sin necesidad de esperar a los resultados de esta prueba. Una TSH de 365 mU/L y una T4 libre de 0,49 confirman que la paciente del caso clínico padece HC primario. Del mismo modo se siguen las indicaciones y se realiza una gammagrafía sin suponer una demora en el inicio del tratamiento, con el fin de llevar a cabo el diagnóstico etiológico. En esta se muestra ausencia de actividad tiroidea a nivel cervical y captación del trazador en el suelo de la boca a nivel de la línea media, compatible con tiroides ectópico sublingual, confirmándose el tipo más frecuente de disgenesia en los casos de HC primario.

En cuanto al seguimiento, se cumplen las recomendaciones de realizar una monitorización analítica de los valores de TSH y T4 libre de forma periódica, con el fin de establecer la dosis apropiada de L-T4.

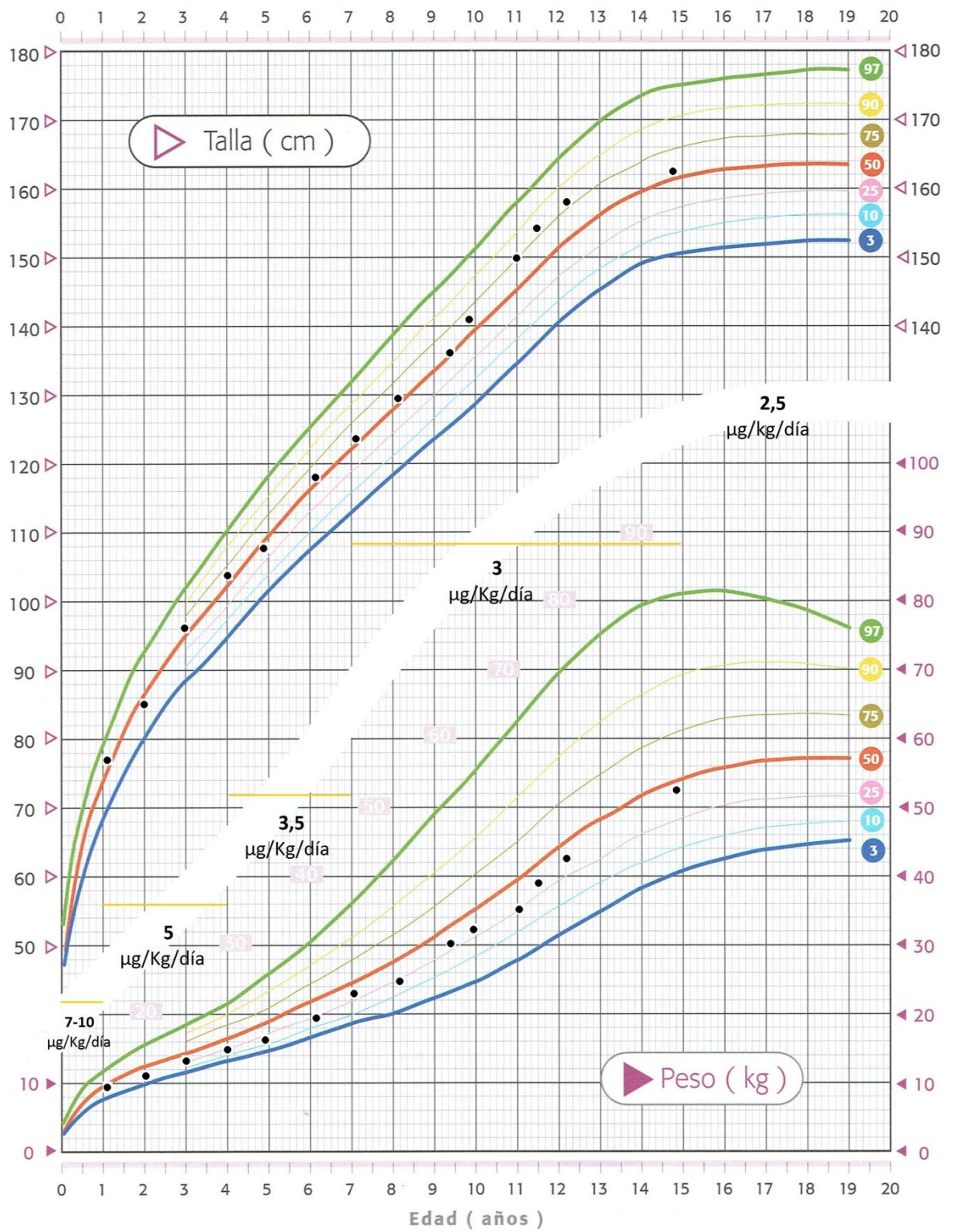


Figura 13. Gráfica de crecimiento y dosis de levotiroxina.

## **4. CONCLUSIONES**

- El hipotiroidismo congénito es la endocrinopatía más frecuente en la infancia, con una incidencia en España de 1:2.240 recién nacidos vivos, según la última actualización de diciembre de 2016 de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE).
- El tipo más frecuente de hipotiroidismo congénito es el primario, debido en un 80-90% de las veces a alteraciones en el proceso de morfogénesis de la glándula tiroides. Afectan con mayor frecuencia al sexo femenino y son generalmente de carácter esporádico, aunque existe un 2% de agregación familiar, lo que sugiere la existencia de factores genéticos implicados.
- Se trata de una enfermedad con poca expresividad clínica durante el periodo neonatal. Esto junto a la posibilidad de detectar alteraciones analíticas en el recién nacido, así como la necesidad de su tratamiento precoz, motivó el desarrollo de los programas de cribado neonatal para la detección de hipotiroidismo congénito.
- Existen diferencias entre los programas de cribado neonatal de un mismo país, así como entre diferentes países, por lo que es importante homogeneizar en un inicio estos programas a nivel nacional, para poder unificarse a nivel mundial.
- Es conveniente establecer puntos de corte estandarizados en las pruebas analíticas realizadas como cribado neonatal, fundamentados en alcanzar una cobertura total y obtener la menor tasa de falsos negativos.
- En los casos con un resultado positivo en el cribado neonatal, es necesario realizar un diagnóstico de confirmación, así como etiológico, mediante análisis bioquímicos y pruebas de imagen, sin suponer un retraso en el inicio del tratamiento.
- El tratamiento hormonal sustitutivo consiste en levotiroxina sódica, un comprimido al día por vía oral, iniciándose no más tarde de las dos primeras semanas de vida.
- Existe una relación inversa entre la edad de inicio del tratamiento y el coeficiente intelectual (CI) alcanzado. Por ello es necesario llevar a cabo un seguimiento analítico, midiendo periódicamente los niveles de T<sub>4</sub> libre y TSH, con el fin de establecer así la dosis apropiada de levotiroxina, asegurando un crecimiento y desarrollo neurocognitivo normal.

## **5. BIBLIOGRAFIA**

1. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID, Larsen P Reed. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients With Thyroid Disorders Structural Embryology. Williams Textb Endocrinol. 2017;333–68.
2. Dohán O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The Sodium/Iodide Symporter (NIS): Characterization, Regulation, and Medical Significance. *Endocr Rev.* 2003;24(1):48–77.
3. Argente Oliver J MCM. Hipotiroidismo congénito. In: Tratado de Pediatría. 10th ed. Madrid: Ergon; 2011. p. 1037–44.
4. Park SM, Chatterjee K. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005;42:379–89.
5. Saxena P, Charpin-El Hamri G, Folcher M, Zulewski H, Fussenegger M. Synthetic gene network restoring endogenous pituitary-thyroid feedback control in experimental Graves' disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(5):1244–9.
6. Grob L F, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Rev Chil Pediatr.* 2012;83(5):482–91.
7. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(6):745–62.
8. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev.* 2008;29(7):898–938.
9. Carrasco JRB. Las hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro. *Monogr la Real Acad Nac Farm.* 2010;;29:139-69.
10. Veldhuis JD. Changes in pituitary function with ageing and implications for patient care. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(4):205–15.
11. Ares Segura S, Quero Jiménez J, G. Morreale de Escobar. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2009;11 Supl 16:s173-s204.
12. Castanet M, Marinovic D, Polak M, Léger J. Epidemiology of thyroid dysgenesis: the familial component. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(4):231–7.
13. Lafranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):2959-2967
14. Asociación Española de Cribado Neonatal. XII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Las Palmas de Gran Canaria, 18 de octubre de 2017 [Internet]. Available from: <http://aecne.es/datos.html>
15. Mayayo Dehesa E. Hipotiroidismo y bocio. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2011;1:150- 65.
16. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F, et al. Trends in

- Incidence Rates of Congenital Hypothyroidism Related to Select Demographic Factors: Data From the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics*. 2010;125:S37–S47
17. Castilla Peón MF. Hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015;72(2):140–8.
  18. Hertzberg V, Mei J, Therrell BL. Effect of Laboratory Practices on the Incidence Rate of Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*. 2010;125(Supplement 2):S48–53.
  19. Eugène D, Djemli A, Van Vliet G. Sexual Dimorphism of Thyroid Function in Newborns with Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2696–700.
  20. Olney RS, Grosse SD, Vogt RF. Prevalence of Congenital Hypothyroidism. Current trends and future directions: workshop summary. *Pediatrics*. 2010;125:31–6.
  21. Rastogi M V, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:17.
  22. Narumi S, Hasegawa T. TSH resistance revisited. *Endocr J*. 2015;62(5):393–8.
  23. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):421–8.
  24. Bidart J-M, Mian C, Lazar V, Russo D, Filetti S, Caillou B, et al. Expression of Pendrin and the Pendred Syndrome (PDS) Gene in Human Thyroid Tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2028–33.
  25. Targovnik HM, Esperante SA, Rivolta CM. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to thyroglobulin mutations. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322(1–2):44–55.
  26. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D’Alessandro M, Lèger A, et al. Mutations in the Iodotyrosine Deiodinase Gene and Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2008;358(17):1811–8.
  27. Cyniak-Magierska A. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone – the current state of art. *Thyroid Res*. 2015;8(Suppl 1):A5.
  28. Boccone L, Mariotti S, Dessì V, Pruna D, Meloni A, Loudianos G. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) caused by a novel SLC16A2 gene mutation showing severe neurologic features and unexpectedly low TRH-stimulated serum TSH. *Eur J Med Genet*. 2010;53(6):392–5.
  29. Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S. Approach to the patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3094–102.
  30. Huler I, Hermanns P, Nestoris C, Heger S, Refetoff S, Pohlenz J, et al. A single copy of the recently identified dual oxidase maturation factor (DUOXA) 1 gene produces only mild transient hypothyroidism in a patient with a novel biallelic DUOXA2 mutation and monoallelic DUOXA1 deletion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):E841-5.
  31. Rodriguez MD, Rodriguez A, Dublín E. Detección precoz de alteraciones endocrinas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; 4 (Suppl):87-99 .
  32. Obregon MJ, Calvo RM, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Ontogenesis of Thyroid Function and Interactions with Maternal Function. In: *Thyroid Gland*

Development and Function. Basel: KARGER; 2007. p. 86–98.

33. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal-Fetal Transfer of Thyroxine in Congenital Hypothyroidism Due to a Total Organification Defect or Thyroid Agenesis. *N Engl J Med.* 1989;321(1):13–6.
34. Letarte J, Garagorri JM. Congenital hypothyroidism: Laboratory and clinical investigation of early detected infants. En: Collu R, Ducherme JR, Guyda HS, editores. *Pediatric Endocrinol.* 2.ª ed. Nueva York: Raven Press; 1989. p. 449–471
35. Pantoja Ludueña M, Mazzi Gonzales de Prada E, Paulsen Sandi K. Hipotiroidismo congénito. A propósito de un caso. *Rev. Soc. Bol. Ped.* 2002; 41 (1): 11-14 .
36. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. 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):557–62.
37. Calderón GM, Jiménez F LA. Screening neonatal. *Protoc Asociación Española Pediatría.* Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44.pdf>
38. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital Hypothyroidism with a Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation in Very Premature Infants: Incidence and Growth and Developmental Outcomes. *J Pediatr.* 2011;158(4):538–42.
39. Garriga Gascón M J., López Siguero JP, Ibáñez Moya A, Perán Mesa S. Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares. *An Pediatría.* 2006;65(2):129–33.
40. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):363–384.
41. Mayayo E, Santisteban P, Labarta JI FA. Hipotiroidismo congénito. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 2002. p. 531–56.
42. Mayayo E, Ferrández Longás A, Labarta JI. SYMPOSIUM: TIROIDES Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Esp Pediatr.* 2002;56(4):42–52.
43. Moëne K, Ortega X, Pérez M, Mericq V. Hipotiroidismo congénito. Aspectos clínicos y ultrasonográficos. *Rev Chil Pediatr .* 2014;85(1):98–105.
44. Mayayo E, Ferrández Longás A, Labarta JI. Interpretación de las pruebas tiroideas. *An Esp Pediatr.* 2002;56(4):42–52.
45. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr.* 1972;81(5):912–5.
46. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290–303.
47. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, LaFranchi SH. Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Hypothyroidism: Comparison of Initial T4 Dose and Time to Reach Target

T4 and TSH. *J Pediatr.* 2005;147(6):775–80.

48. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):1055–60.
49. Ojeda-Rincón SA, Gualdrón-Rincón EF, García-Rueda NA Sarmiento- Villamizar DF, Parada-Botello NS, Gelves-Díaz SA, et al. Hipotiroidismo congénito, la primera causa de retraso mental prevenible: un desafío para la medicina preventiva. *MÉD.UIS.* 2016;29(1):5.
50. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas Rodríguez P. EL NIÑO DE TALLA BAJA. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:236–54.