REVISTA ESPAÑOLA

Endocrinología Pediátrica

www.endocrinologiapediatrica.org

Sumario

Noviembre 2014, VOLUMEN 5 / SUPLEMENTO 2

I Curso de Actualización sobre hipotiroidismo y disfunción tiroidea en la infancia y adolescencia

REVISIONES CORTAS

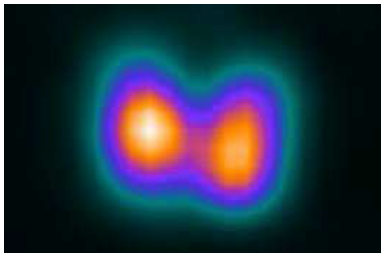
Hormonas tiroideas y desarrollo cerebral 5
Daño y respuesta inmune en las tiroiditis. Patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune 9
Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo 13
Umbral diagnóstico variable de TSH 23
El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo cerebral del hijo 29
Hipertiroidismo en el embarazo. Recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves 35
Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito 41
Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia 49

COMUNICACIONES ORALES

Seleccionadas para presentación al Curso de Actualización 59

CASOS CLÍNICOS

Enviados por los inscritos al Curso de Actualización 65



Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

®Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

www.seep.es/revista

REVISTA ESPAÑOLA
Endocrinología Pediátrica
Publicación de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

Miembro de la Asociación Española de Pediatría (A.E.P.)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidente
Luis Antonio Castaño González

Secretaría general
María Victoria Borrás Pérez

Tesorera
Mª José Martínez-Aedo Ollero

Vocales
Fernando Aleixandre Blanquer
Purificación Ros Pérez
Diego de Sotto Esteban

I Curso de Actualización sobre hipotiroidismo y disfunción tiroidea en la infancia y adolescencia

COMITÉ ORGANIZADOR

Grupo de trabajo de Tiroides
(Comité Científico)

Fundación de la SEEP (FSEEP)

Junta Directiva de la Sociedad Española
de Endocrinología Pediátrica (SEEP)

COMITÉ CIENTÍFICO

Susana Ares Segura (Coordinadora)
María Alija Merillas
María Caimari Jaume
Paula Casano Sancho
María Clemente León
María Chueca Guindulain
José Carlos Moreno Navarro
Manuel Pombo Arias
José Manuel Rial Rodríguez
Mª Dolores Rodríguez Arnao
Elena Dulín Iñiguez (Coordinación externa)

COMITÉ EDITORIAL

Directora
Laura Audí Parera

Coordinadora del suplemento
Susana Ares Segura

Directores asociados
Lidia Castro-Feijóo
Alfonso Lechuga Sancho
Leandro Soriano Guillén

Revista Española
Endocrinología Pediátrica.

Texto íntegro de
acceso libre en:

www.seep.es/revista

Sociedad
Española de
Endocrinología
Pediátrica

PULSO ediciones

Rambla del Celler, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 935 896 264
Fax: +34 935 895 077

Calle Cronos, 24 - bloque 1, bajos E14
28037 Madrid
Telf.: +34 913 205 827
Fax: +34 917 418 122

Guanajuato 100, 2º Piso,
Col. Roma Norte
México D.F. 06700
Telf.: +(52)-55-5545-2990/946

Calle 90 nº 16-18, 5ª planta.
Bogotá D.C. Colombia
Telf.: +571 7428800

- ISSN: 2013-7788
- Publicación autorizada como soporte válido: 0336E/8590/2010

Secretaría editorial
seep@seep.es

Normas de publicación:
www.seep.es

© 2014 SEEP

Reservados todos los derechos mundiales. El contenido de esta obra no puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso por escrito del editor.

© 2014 Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Publicado por Pulso ediciones, S.L. Todos los derechos reservados.

sumario

Revista Española de
Endocrinología Pediátrica

Volumen 5
Suplemento 2

Revisiones Cortas

Hormonas tiroideas y desarrollo cerebral 5
Juan Bernal Carrasco
Daño y respuesta inmune en las tiroiditis. Patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune . 9
José Manuel Rial Rodriguez
Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro.
Necesidades de yodo 13
Susana Ares Segura
Umbral diagnóstico variable de TSH 23
Cristobal Colón Mejeras
El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo
cerebral del hijo 29
Carmen Temboury Molina
Hipertiroidismo en el embarazo. Recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves 35
María Clemente
Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito 41
Amparo Rodríguez Sanchez
Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia 49
María Chueca Guindulain

Comunicaciones orales

Seleccionadas para presentación al Curso de Actualización 59

Casos clínicos

Enviados por los inscritos al Curso de Actualización 65

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014; Volumen 5. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.257

Hormonas tiroideas y desarrollo cerebral

Brain development and thyroid hormones

Juan Bernal Carrasco

Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad Autónoma de Madrid, y CIBER de enfermedades raras

Resumen

Palabras clave: *Hipotiroidismo, MCT8, Cretinismo.*

Introducción

Las hormonas tiroideas ejercen acciones muy profundas durante el desarrollo de los vertebrados, afectando a casi la totalidad de los tejidos, y en especial al cerebro. En el ser humano, la deficiencia de hormona tiroidea durante el desarrollo se ha asociado de forma clásica al cretinismo endémico, y al hipotiroidismo congénito. Recientemente se han descrito nuevos síndromes con alteraciones en el desarrollo neural producidos por defectos en la acción de estas hormonas, el síndrome por deficiencia del transportador MCT8, y las resistencias a hormonas tiroideas debidas a mutaciones en el receptor de T3 THRA.

Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

El mecanismo principal de acción de las hormonas tiroideas es a nivel genómico, mediante la regulación de la expresión de genes [1]. Esta acción la lleva a cabo la T3, uniéndose a sus receptores nucleares. Los receptores nucleares de T3 están codificados por dos genes, *THRA* y *THRB*, que dan lugar a varias proteínas de las cuales las que tienen capacidad de unir T3 son TRα1, TRβ1 y TRβ2. Estas proteínas son factores de transcripción, con capacidad de inducir o reprimir genes de forma autónoma. La T3, al unirse a ellas modifica su actividad, cambiando en muchos casos el sentido del efecto transcripcional. Así el apo-receptor, o receptor en ausencia de hormona, puede reprimir un determinado gen, mientras que el holo-receptor, es decir el receptor con la hormona unida, induce la transcripción del mismo gen [2]. Estas acciones están mediadas por la interacción con otras proteínas nucleares, co-represoras, o co-activadoras, que tienen la capacidad de modificar la estructura de la cromatina para inhibir o estimular la transcripción, respectivamente.

Recientemente se han descrito mecanismos de acción adicionales, conocidos como extragenómicos, es decir que la acción se inicia en un orgánulo celular distinto del núcleo. La T4 es capaz de actuar mediante la interacción con un receptor de membrana, la integrina αvβ3, activando la cascada de MAP kinasas. La T3 tendría también efectos extragenómicos mediante la interacción con TRα o TRβ extranuclear y regulación de PI3K. Incluso se ha sugerido que la T4 es capaz de unirse a la superficie del receptor nuclear para modular la actividad genómica de la T3. En todo caso, las respuestas extragenómicas son respuestas celulares rápidas, mientras que las genómicas son más lentas, y más duraderas, y por tanto más relevantes para los procesos de desarrollo.

Transportadores de membrana para hormonas tiroideas

El paso de las hormonas tiroideas a través de la membrana celular no es, como se ha pensado hasta

Correspondencia:
Prof. Juan Bernal Carrasco
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Arturo Duperier 4, 28029 Madrid
Tel: +34915854447 - Fax: +34915854401
E-mail: jbernal@iib.uam.es

no hace mucho, mediante difusión facilitada por su carácter lipofílico. Se han descrito varias familias de proteínas de membrana con capacidad de transportar T4 y T3, y los mecanismos de transporte tienen un enorme interés fisiopatológico, como veremos mas adelante [3]. La principales proteínas transportadoras son el transportador de monocarboxilatos 8 (MCT8, o SLC16A2), el de iones orgánicos (OATP1C1, o SLCO1C1), los trasportadores de aminoácidos heterodiméricos (LAT1 y LAT2), y el cotransportador de Na+/taurocolato (NTCP). El único transportador específico para T4 y T3 es MCT8, y sus mutaciones dan lugar al síndrome de Allan-Herndon-Dudley [4].

Acciones de las hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro

La naturaleza de las acciones de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo cerebral se conoce de forma indirecta, mediante el análisis de las consecuencias que tiene el déficit de las mismas durante etapas críticas del desarrollo, principalmente en modelos animales, y especialmente en roedores. El déficit de hormonas tiroideas afecta a los principales procesos del desarrollo del cerebro, especialmente migración neuronal, sinaptogénesis y mielinización [5]. Conocemos en gran medida qué genes regulados por las hormonas tiroideas influyen en estos procesos, y cuáles son las células diana. En la corteza cerebral, las hormonas tiroideas regulan la expresión de la proteína Reelina, producida por las células de Cajal-Retzius de capa 1. Esta proteína es esencial para la distribución de las neuronas corticales en capas, mediante el proceso conocido como “inside-out”. En el cerebelo la migración de las células granulares de la capa germinal externa a la capa granular interna también necesita de las hormonas tiroideas en sus últimas etapas. Las hormonas tiroideas tienen un efecto muy marcado sobre sinaptogénesis, en parte mediante el desarrollo del árbol dendrítico, por ejemplo, de las células de Purkinje del cerebelo, y de las células piramidales de corteza, y también mediante el control de la expresión de proteínas de sinapsis, como la sinaptofisina. La mielinización es uno de los procesos clásicos regulados por las hormonas tiroideas, mediante acciones directas sobre la diferenciación de los oligodendrocitos y como consecuencia, la expresión de los genes de mielina. Estudios recientes de nuestro laboratorio utilizando la técnica de secuenciación de RNA (RNASeq) revelan que la T3 facilita la progresión de la corteza cerebral fetal a la adulta, mediante represión de genes relacionados con el ciclo celular, y estimulación de la expresión de genes relacionados con procesos de la membrana celular (canales iónicos, receptores de neurotransmisores, etc).

Alteraciones del desarrollo del cerebro humano como consecuencia del déficit de hormonas tiroideas.

Cretinismo

La deficiencia de hormonas tiroideas motivada por déficit severo en la ingesta de yodo en la dieta causa bocio y cretinismo endémico, que han sido prevalentes en zonas extensas del planeta, llegando a afectar a extensas capas de población, e impidiendo gravemente el desarrollo económico y social de las regiones afectadas. En nuestro país ha sido paradigmático el caso de Las Hurdes, que actualmente sólo tiene interés histórico. Afortunadamente, los programas de yodación se han extendido por la mayoría de los países y se ha conseguido reducir en gran medida este problema. Desde el punto de vista fisiopatológico se distinguen dos formas, el cretinismo mixedematoso y el neurológico. La principal diferencia es la presencia, o no, de alteraciones neurológicas. El cretinismo mixedematoso cursa con hipotiroidismo, defectos del crecimiento y retraso mental, pero no presenta alteraciones neurológicas. El cretinismo neurológico, en cambio, presenta alteraciones neurológicas profundas, consistente en un síndrome estriato-palidal y deficiencia intelectual, pero con tiroides normofuncional y sin síntomas de hipotiroidismo. La diferencia entre ambos síndromes se debe al momento de la deficiencia durante el desarrollo. En el mixedematoso, el daño es predominantemente postnatal, al igual que en el hipotiroidismo congénito, mientras que en el cretinismo neurológico el daño cerebral se produce a partir del comienzo del segundo trimestre de embarazo. El receptor nuclear de T3 aparece en el cerebro fetal humano a partir de la semana 10, aumentando su concentración rápidamente hasta la semana 18. Este período es crítico para la proliferación y migración de los neuroblastos. La gran diferencia entre ambos tipos de cretinismo es el papel de la glándula tiroides materna como fuente de hormona tiroidea fetal, durante este período crítico del desarrollo.

Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito no tratado da lugar a alteraciones del crecimiento, retraso mental, hipotonía, estreñimiento acusado, etc. En este sentido es más parecido al cretinismo mixedematoso que al neurológico. El daño cerebral es postnatal, por la protección ofrecida por la hormona tiroidea materna. Es por esto que el tratamiento temprano tras el nacimiento alcanza buenos resultados.

Defectos en el transporte: Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD)

La importancia fisiopatológica de los transportadores de membrana para hormonas tiroideas quedó establecida con la demostración de que pacientes con el SAHD, descrito en 1944 como alteración neurológica ligada al cromosoma X, presentaban mutaciones en el transportador de T3 y T4 MCT8 [6]. Su forma de presentación es en niños de pocos meses, con retraso global del desarrollo, falta de sostén cefálico, hipotonía con evolución progresiva a tetraplejia espástica, falta de adquisición del lenguaje, profundo déficit intelectual, y con frecuencia convulsiones y discinesias paroxísticas [7]. Los pacientes presentan alteraciones de las hormonas tiroideas en suero, con T4 baja, T3 elevada y TSH normal o ligeramente elevada. La rT3 también está disminuida. La situación es de hipotiroidismo cerebral e hipertiroidismo periférico. Una guía clínica elaborada por nosotros puede encontrarse y descargarse de Orphanet (https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/SindromeAllanHerndonDudley.pdf). En cuanto al diagnóstico, se debe medir T4 y T3 en todo niño con hipotonía y, en caso de encontrarse disminución de T4 y aumento de T3, proceder a la secuenciación de del gen. En la actualidad, 5 pacientes han sido diagnosticados en nuestro país [8, 9].

Desde el punto de vista fisiopatológico la hipótesis inicial era que MCT8 estaría presente en las membranas de las células neurales y su deficiencia produciría una restricción en el transporte al interior de las células. Nuestro laboratorio ha demostrado que la principal restricción al paso de la T3 al cerebro se produce a nivel de la barrera hematoencefálica [10]. El único estudio anatomopatológico hasta la fecha en cerebro de pacientes ha sido realizado por nuestro laboratorio y acaba de ser publicado [11]. Se encuentran alteraciones en el desarrollo de la corteza cerebral y el cerebelo, de la diferenciación neuronal, con disminución de expresión de neurofilamentos y del calibre axonal, alteraciones de la sinaptogénesis, con gran disminución de sinaptofisina, ausencia de algunas poblaciones celulares, como las células gabaérgicas parvalbúmina positivas de la corteza, e hipomielinización.

En cuanto al tratamiento, se han experimentado diversos protocolos, aunque ninguno de ellos ha dado resultados a largo plazo sobre la función cerebral. El tratamiento es paliativo, encaminado a reducir el estado de hipermetabolismo periférico motivado por el incremento de la T3 en sangre y tejidos. Para ello se ha usado el análogo de T3 Ditpa [12], que inhibe la producción de T3 y no produce hipermetabolismo. Recientemente se está evaluando el uso del Triac.

Alteraciones de los receptores

Las mutaciones en los genes de los receptores de T3 *THRA* y *THRB* también pueden afectar al desarrollo cerebral. Las mutaciones de *THRB* ocasionan el síndrome clásico de Resistencia a hormonas tiroideas (RTHbeta), que puede cursar con disminución del cociente intelectual y alteraciones del comportamiento, con una mayor incidencia de síndrome de falta de atención e hiperactividad [13]. Las mutaciones de *THRA* (RTHalfa) han sido descritas muy recientemente, con muy pocos pacientes descritos, y un fenotipo muy variable. Entre otras alteraciones puede dar lugar a síntomas que recuerdan al hipotiroidismo congénito, con alteraciones de desarrollo óseo, retraso mental y del crecimiento, y estreñimiento acusado. Es característica de este síndrome la tendencia a un incremento de la T3 circulante y a la disminución de T4, con cocientes T3/T4 elevados.

Las alteraciones en receptores y en los transportadores se engloban actualmente dentro de los síndromes de resistencia a hormonas tiroideas, en una clasificación realizada recientemente [14].

Conclusiones

El déficit de aporte de hormona tiroidea al sistema nervioso central durante el desarrollo fetal y postnatal da lugar a alteraciones en la maduración encefálica con un amplio espectro de fenotipos clínicos que, en sus formas más graves resultan en alteraciones neurológicas profundas e irreversibles. El cretinismo y el hipotiroidismo congénito tienen un adecuado tratamiento preventivo. El defecto de transporte por mutaciones en MCT8 debería estar presente en el diagnóstico diferencial de las hipotonías del lactante. Una simple medición de T4 y T3 orienta el diagnóstico, que se confirma mediante secuenciación del gen. Aunque aún no existe un tratamiento efectivo, es importante el consejo genético en las familias afectadas mediante la detección de mujeres en edad fértil portadoras de la mutación.

Referencias Bibliográficas

1. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(3):249-259.

2. Bernal J, Morte B. Thyroid hormone receptor activity in the absence of ligand: physiological and developmental implications. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(7):3893-3899.

3. Visser WE, Friesema EC, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. Trends Endocrinol Metab. 2008;19(2):50-56.

4. Boccone L, Dessi V, Meloni A, Loudianos G. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) in two consecutive generations caused by a missense MCT8 gene mutation. Phenotypic variability with the presence of normal serum T3 levels. Eur J Med Genet. 2013;56(4):207-210.

5. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. Thyroid. 2003;13(11):1005-1012.

6. Fu J, Refetoff S, Dumitrescu AM. Inherited defects of thyroid hormone-cell-membrane transport: review of recent findings. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(5):434-440.

7. Brockmann K, Dumitrescu AM, Best TT, Hanefeld F, Refetoff S. X-linked paroxysmal dyskinesia and severe global retardation caused by defective MCT8 gene. J Neurol. 2005;252(6): 663-666.

8. Lopez-Marin L, Martin-Belinchon M, Gutierrez-Solana LG, Morte-Molina B, Duat-Rodriguez A, Bernal J. [MCT8-specific thyroid hormone cell transporter deficiency: a case report and review of the literature]. Rev Neurol. 2013;56(12):615-622.

9. Rodrigues F, Grenha J, Ortez C, Nascimento A, Morte B, M MB, Armstrong J, Colomer J. Hypotonic male infant and MCT8 deficiency - a diagnosis to think about. BMC Pediatr. 2014;14(1): 252.

10. Morte B, Bernal J. Thyroid hormone action: astrocyte-neuron communication. Front Endocrinol (Lausanne). 2014;5(82.

11. Lopez-Espindola D, Morales-Bastos C, Grijota-Martinez C, Liao XH, Lev D, Sugo E, Verge CF, Refetoff S, Bernal J, Guadano-Ferraz A. Mutations of the thyroid hormone transporter MCT8 cause prenatal brain damage and persistent hypomyelination. J Clin Endocrinol Metab. 2014; jc20142162.

12. Verge CF, Konrad D, Cohen M, Di Cosmo C, Dumitrescu AM, Marcinkowski T, Hameed S, Hamilton J, Weiss RE, Refetoff S. Diiodothyropropionic acid (DITPA) in the treatment of MCT8 deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12): 4515-4523.

13. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21(2):277-305.

14. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, De Groot LJ, Dumitrescu AM, Jameson JL, Kopp PA, Murata Y, Persani L, Samarut J, Weiss RE, Williams GR, Yen PM. Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):768-770.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014; Volumen 5. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.254

Daño y respuesta inmune en las tiroiditis.
Patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune

Damage and inmune response in thyroiditis.
Pathogenesis of autoimmune thyroid disease

José Manuel Rial Rodríguez

Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología. Hospital Universitario NªSª Candelaria. Tenerife

Resumen

La tiroiditis de Hashimoto es la endocrinopatía autoinmune más frecuente. En su patogenia intervienen factores genéticos y ambientales, habiéndose identificado algunos genes relacionados con antígenos tiroideos y otros vinculados a la inmunidad. Una agresión inespecífica inicial pone en marcha la proliferación de linfocitos y la liberación de mediadores, que interactuando con las células foliculares terminan provocando la apoptosis de ésta.

Abstract

Hashimoto's thyroiditis is the most frecuent autoinmune endocrine disease. Genetic and environmental factors are involved in the pathogenesis, and some gene loci related to thyroid antigens and others linked to immunity have been described. A non- specific injury to the thyroid triggers lymphocyte proliferation and mediators release, which interact with follicular cells leading to thyrocyte apoptosis.

Introducción

La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto son las dos entidades principales en la patología autoinmune del tiroides, siendo ésta la endocrinopatía autoinmune más frecuente. Si bien la tiroiditis de Hashimoto se manifiesta típicamente con una pérdida progresiva de la función glandular, y la enfermedad de Graves con hipertiroidismo, no es excepcional que ambas patologías se den de forma sucesiva, coincidiendo en el mismo paciente en diferentes momentos evolutivos. Esto sugiere una etiopatogenia compartida, aunque con un resultado clínico divergente.

Se admite que en la enfermedad autoinmune del tiroides (EAT) juega un papel determinante la predisposición genética, aunque por sí sola no sea causa suficiente, ya que gemelos homocigotos pueden no compartir la enfermedad. Algunos factores ambientales se relacionan claramente con la aparición de EAT, tales como el yodo, el tabaco, el stress o las infecciones. Cada vez se conocen mejor las fases y los mecanismos que conducen a la lesión inmunitaria del tiroides. Y aunque muchos aspectos permanezcan aún oscuros, se abren nuevas posibilidades a la prevención de esta patología.

Aspectos genéticos

La incidencia familiar de la enfermedad de Graves (EG) es conocida desde las primeras descripciones de la misma. El riesgo de afectación en hermanos de un paciente es de 8%, casi 10 veces mayor que el de la población general. En padres e hijos de pacientes la incidencia llega al 11%, con predominio en el sexo femenino [1]. Los estudios en gemelos arrojan un 35% de concordancia en monocigotos para la EG, y hasta un 55% en la tiroiditis autoinmune. Los anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa tiroidea muestran también herencia dominante, encontrándose hasta en 30-50% de familiares de primer grado, con menor penetrancia en varones que en mujeres.

Por otra parte, la asociación de EAT con otros cuadros autoinmunes en familiares, como la diabetes

Correspondencia:
José Manuel Rial Rodríguez,
Servicio de Pediatría. Unidad de Endocrinología,
Hospital Universitario NªSª Candelaria
Tenerife

tipo 1 (DM1), la artritis reumatoidea o la enfermedad de Addison no vinculada al síndrome APECED (S. poliglandular autoinmune tipo 1) está en torno al 50%.

Estos hallazgos sugieren una predisposición genética como condición para el desarrollo de la EAT y de otros cuadros autoinmunes, tanto órgano-específicos como sistémicos.

En algunos síndromes poco frecuentes que incluyen la EAT entre sus manifestaciones se ha identificado el gen responsable. Es el caso del síndrome APECED, originado por mutaciones del gen AIRE (Autoimmune regulator) o del IPEX (disegulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X), causado por mutaciones de FOXP3. En algunas cromosomopatías como los síndromes de Down o de Turner, o la deleción del Cr 22q11 aparece EAT en un 15-20% de casos.

Pero la mayoría de los casos de EAT no se dan en cuadros sindrómicos, y se les supone una base genética más compleja, con interacción de diversos loci implicados en su patogenia.

Los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), en el cromosoma 6p21, tanto los de clase I (A, B y C), como los de clase II (DQ, DR, DP), juegan un papel fundamental en el reconocimiento de antígenos por los linfocitos T, y se han asociado desde hace tiempo con la EAT. Los haplotipos B8 (clase I) y DR3 (clase II) se asocian fuertemente con la EG en raza blanca, mientras que la tiroiditis autoinmune tiene una correlación más débil con DR3, DR4 y DR5. En estudios recientes, el HLA C*07 se asocia a EG más intensamente que los haplotipos de clase II DRB1, DQA1 y DQB1.

Un cambio de aminoácido (Arginina 74) en la cadena β1 del HLA DR muestra una fuerte asociación con la EG y aumenta la susceptibilidad a tiroiditis.

Los autoantígenos tiroideos han sido investigados como posibles desencadenantes de la respuesta inmune. Tanto el gen del receptor de TSH como el de la tiroglobulina (TG) son polimórficos, al contrario que el de la peroxidasa tiroidea. Así, polimorfismos del receptor de TSH se han podido asociar a EG, y algunos polimorfismos de la TG con tiroiditis y con EG. La coincidencia de variantes de TG y de HLA DR β1 Arginina 74 incrementa el riesgo (Odds Ratio) de EG hasta 15. [2]

Varios genes que intervienen en la presentación de antígenos y en la activación de las células efectoras de la respuesta inmune están igualmente implicados en la susceptibilidad a EG. Es el caso de CD40, co-estimulador de células presentadoras de antígenos, FCRL3, que disminuye la respuesta supresora de los linfocitos T reguladores, CTLA-4 y PTPN22, inhibidores de la activación de células T, o IL2RA y FOXP3, marcadores de los T reguladores implicados en la tolerancia inmunológica.

Pese a que se han identificado un mayor número de genes, el riesgo acumulado de EAT asociado a ellos no supera el 9,3%, lo que implica que aún se desconoce la mayor parte de los factores genéticos responsables de la misma [3].

Factores ambientales

La incidencia de EAT es mayor en aquellas zonas donde existe un aporte de yodo suficiente. Allí donde se ha instaurado la yodación obligatoria de la sal, han aumentado los casos de hipotiroidismo y de autoinmunidad tiroidea en la población. Los mecanismos más probables son los cambios post-translacionales de la tiroglobulina, poniendo al descubierto un epítope oculto de la molécula [4], y el posible efecto inflamatorio directo del yodo, favoreciendo la respuesta Th1 frente a la Th17 [5], y la expresión de moléculas de adhesión (ICAM) estimulada por un exceso de H2O2 [6].

El stress es un factor precipitante de la EG, pero no parece influir en la aparición de tiroiditis. El tabaco multiplica por 3 el riesgo de EG, y por 4 el de la oftalmopatía de Graves. Sin embargo, el tabaco parece tener un efecto protector frente a la tiroiditis, disminuyendo a la mitad el riesgo de hipotiroidismo subclínico o franco. También el consumo moderado de alcohol parece proteger del desarrollo de hipotiroidismo autoinmune. La deficiencia de selenio también se ha postulado como posible desencadenante de EAT. Sin embargo, los ensayos de suplementación no han resultado concluyentes [3]. Ciertos polimorfismos del receptor de la vitamina D modifican el riesgo de EAT. Hay evidencias contradictorias acerca de la importancia de la deficiencia de la Vitamina D en la patogenia de la EAT [7].

La infección por Yersinia Enterocolitica se ha implicado en la EG, y los anticuerpos anti receptor de TSH reaccionan con las membranas externas de la Yersinia. La hepatitis C puede infectar el tiroides y desencadenar la liberación de citoquinas inflamatorias, y está demostrada su asociación con las tiroiditis autoinmunes. La prevalencia de anticuerpos contra Toxoplasma gondii es significativamente mayor en EAT [8].

La ausencia de infección (hipótesis de la higiene), según algunos autores, podría favorecer la aparición de enfermedades autoinmunes. En dos poblaciones vecinas de Finlandia y Rusia, se comprobó una frecuencia menor de anticuerpos anti-tiroideos en la población de menor nivel socioeconómico. [9]

Las terapias con interferón alfa, anticuerpos monoclonales anti CD52 o anti-retrovirales, y el Leuprolide, pueden desencadenar EAT. Asimismo la radiación externa es un factor de riesgo para la autoinmunidad tiroidea [10].

Predominio femenino de la EAT

Ha sido debatido el papel de los estrógenos en la aparición de diversas enfermedades autoinmunes, incluida la EAT, dada su mayor incidencia en el sexo femenino. Los estrógenos modulan la expresión de citoquinas, la diferenciación y activación de linfocitos T y B, y la supervivencia de células autorreactivas. Sin embargo, queda por aclarar la mayor prevalencia de EAT después del periodo fértil de la mujer, donde los niveles de estrógenos han disminuido. En el embarazo aumenta la tolerancia inmunológica, y puede observarse remisión transitoria de muchos cuadros autoinmunes. La paridad es un factor de riesgo, lo que se ha tratado de explicar con el argumento el microquimerismo, es decir, el anidamiento de células fetales en el tiroides materno, que pueden desencadenar una reacción injerto contra huésped [11].

Desde la etapa embrionaria, uno de los cromosomas X en la mujer se inactiva, creando dos líneas celulares, cada una con el X procedente de uno de los progenitores. Si la distribución es sesgada, ésto es, más del 80% de las células llevan el X del mismo progenitor, aumenta el riesgo de EAT.

Tolerancia inmunológica y autoinmunidad

La pérdida de tolerancia inmunológica hacia el tiroides puede producirse partiendo de una agresión inflamatoria inespecífica, que libere epítopes ocultos de antígenos tiroideos, o bien siguiendo a una respuesta defensiva de linfocitos T o B contra un virus, que muestre reactividad cruzada con dichos antígenos (mimetismo molecular).

Cuando fallan los mecanismos de selección centrales (timo) o periféricos que eliminan a los linfocitos autorreactivos, y la actividad inhibitoria de las células T reguladoras no es suficiente, se produce la lesión autoinmune del órgano diana, en este caso el tiroides.

Los linfocitos T CD4 inician la cadena de eventos, liberando interferón γ, Interleuquina 2 y TNFβ, que inducen la expresión de antígenos CMH de clase II en los tirocitos, y la proliferación de células T autorreactivas. El tiroides es infiltrado por células T (CD4 y CD8), células B y plasmáticas, así como por macrófagos y células dendríticas. Las células plasmáticas producirán anticuerpos contra los antígenos glandulares (tiro-globulina, tiroperoxidasa y receptor de TSH), mientras que los linfocitos T citotóxicos provocarán la apoptosis del tirocito. La expresión de antígenos CMH II en los tirocitos permite la unión de éstos a células T autorreactivas sin mediación de células presentadoras convencionales (macrófagos, células B y células dendríticas) [12].

Entre los anticuerpos contra antígenos tiroideos, son los anti-peroxidasa los que forman inmunocomplejos que se depositan en la membrana basal de los folículos. La célula folicular tiroidea responde a esta agresión liberando citoquinas de efecto pro-inflamatorio que activan a los linfocitos. Los anticuerpos participan también de la agresión citotóxica celular mediada por anticuerpos, e influyen en la actividad glandular (anticuerpos estimulantes y bloqueantes del receptor de la TSH).

Los linfocitos T citotóxicos se dirigen a los tirocitos que expresan moléculas HLA II, y provocan su destrucción mediante la exocitosis de gránulos que contienen perforina y proteasa (granzime). Esta última activa la cadena de caspasas que provocan la apoptosis mediante proteólisis de diversas dianas, la mitocondria, el ADN y la membrana celular. Los linfocitos T también pueden unirse a los receptores de muerte celular (death receptors) del tirocito, activando por otra vía la cadena de caspasas. Estos receptores pertenecen a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), y transmiten la señal de apoptosis. [13,14]

Otro receptor de membrana, CD95 (Fas/APO-1), cuando se une a su ligando, CD178 (Fas ligand), puede igualmente desencadenar la apoptosis. En este caso no es necesario el reconocimiento de las células diana mediante el HLA II, y los linfocitos T podrían actuar sobre todas aquellas células que expresen Fas, el cual aumenta en presencia de interleuquina1β y óxido nítrico.

La presencia simultánea de CD95 y CD178 en tirocitos puede provocar la auto-agresión directa de las células foliculares entre sí, no mediada por los linfocitos T, esto es, el “suicidio” o “fratricidio” de los tirocitos [15].

La inmunidad innata no es un espectador pasivo del proceso autoinmune, por el contrario, contribuye a la EAT a través de citoquinas que generan inflamación local e interfieren con la función glandular. Tanto IFNα como IFNβ inhiben la incorporación de yodo a las hormonas tiroideas y bloquean la expresión del co-transportador Na-I, de tiroglobulina y tiroperoxidasa. Además, las quimiocinas reclutan células inmunes hacia el tiroides, tanto T linfocitos como células NK, inductoras de la apoptosis del tirocito [16].

Prevención

Hasta ahora, el tratamiento de la tiroiditis se ha limitado a la opoterapia sustitutiva, a medida que la glándula pierde su función. El conocimiento de los mecanismos patogénicos en la autoinmunidad tiroidea permite vislumbrar la posibilidad de prevenir o frenar la destrucción de la glándula. Por otra parte, la constante investigación en el campo de la genética va a identificar mejor a los sujetos susceptibles a los que aplicar medidas preventivas. Los buenos resultados de nuevos agentes terapéuticos, dirigidos a dianas específicas del proceso autoinmune en otras patologías similares, abren nuevos horizontes a la prevención.

Referencias Bibliográficas

1. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SHS. The Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 (12):5385-5397

2. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immunol Res. 2012; 54: 204-213

3. Effraimidis G, Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur.J.Endocrinol 2014; 170(6): R241-R252

4. Latrofa F, Fiore E, Rago T, Antonangeli L, Montanelli L, Ricci D, Provenzale MA, Scutari M, Frigeri M, Tonacchera M, Vitti P. Iodine contributes to thyroid autoimmunitiy in humans by unmasking a cryptic epitope on thyroglobulin. J Clin Endocrinol Metab 2013;98: E1768-E1774

5. Li D, Cai W, Gu R, Zhang Y, Zhang H, Tang K, XU P, Katirai F, Shi W, Wang L, Huang T, Huang B. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto Thyroiditis in patients. Clin Immunol 2013;149:411-420

6. Burek CL, Rose NR. Autoimmune thyroiditis and ROS. Autoimmun Rev 2008;7:530-537

7. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Vitamin D is a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? Autoimmun Rev 2014 (in press)

8. Tozzoli R, Barzilai O, Ram M, Villalta D, Bizzaro N, Sherer Y, Shoenfeld Y Infections and autoimmune thyroid diseases: parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. Autoimmun Rev 2008; 8:112-115

9. Kondrashova A, Viskari H, Haapala AM, Seiskari T, Kulmala P, Ilonen J, Knip M, Hyoty H. Serological evidence of thyroid autoimmunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 729-734

10. Xiao X, Chang C. Diagnosis and classification of drug induced autoimmunity. J Autoimmun 2014;48-49: 66-72

11. Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. Autoimmun Rev 2012; 11: A386-A392

12. Weetman AP. Thyroid disease. En Rose NR, Mackay IR.The Autoimmune Diseases (4th ed.).2006. Elsevier Inc.

13. Stassi G, De Maria R. Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. Nature Rev Immunol 2002; 2:195-204

14. Arscott PL, Baker JR. Apoptosis and thyroiditis. Clin Immunol Immunopathol 1998; 87 (3): 207-217

15. De Maria R, Testi R. Fas-FasL interactions: a common pathogenetic mechanism in organ-specific autoimmunity. Immunology Today 1998; 19 (3):121-125

16. Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, Yoshihara A, Ishii N, Suzuki K. Innate Immune Activation and Thyroid autoimmunity. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (12): 3661-3671

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014; Volumen 5. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.255

Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo

Thyroid function in the fetus, newborn and preterm infant. Iodine recommendations during the neonatal period.

Susana Ares Segura

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Resumen

La aparición de alteraciones de la función tiroidea en los niños prematuros es muy frecuente y es mayor cuanto menor es la edad gestacional y la patología neonatal. La mayoría presentan una etapa con concentraciones bajas de T4 y T4 libre, lo que se conoce como Hipotiroxinemia de la prematuridad.

Han aumentado los niños de alto riesgo (extremely low birth weight ELBW) y su supervivencia. Parece que hay datos suficientes para asegurar que el seguimiento

de las hormonas tiroideas al menos durante el periodo neonatal en los niños prematuros es muy útil para evitar posibles problemas a largo plazo , siendo esto por ahora la única nueva intervención que se ha sugerido para prevenir las anomalías de desarrollo que siguen presentando los niños muy inmaduros.

El yodo es un oligoelemento esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. La deficiencia de este oligoelemento es especialmente preocupante en el recién nacido, el cual debe sintetizar suficientes hormonas tiroideas para hacer frente a sus necesidades hormonales, ya que los preparados para alimentación de neonatos a término y prematuros no siempre contienen el yodo necesario. En el mundo, la causa mayor de alteraciones de la función tiroidea es la deficiencia de yodo, la cual está reconocida como una causa muy importante de alteraciones en el neurodesarrollo

Palabras clave: *Prematuridad, Hipotiroxinemia, Deficiencia de yodo .*

Correspondencia:
Dra Susana Ares Segura
Servicio de Neonatología
Hospital Universitario LA PAZ
Paseo de la Castellana 261. Madrid 28046. España
Telf: +34917277416-917277089
E-mail: susana.ares@salud.madrid.org

Abstract

The importance of thyroid hormones to perinatal neural development is well established but their relation to the developmental sequelae of preterm birth is being recently studied. Thyroid function in premature infants is immature at birth. Preterm infants often have alterations in the thyroid function, a condition related to different factors as low gestational age, low idoine intake, neonatla drugs and different diseases during the neonatal period.

The number of extremely low birth weight babies (ELBW) is high. Interventions have increased the population at risk. The precocious diagnosis and treatment of the alterations of thyroid function during the neonatal period, could have beneficial effects in the prevention of developmental abnormalities. We suggest that the detailed evaluation of the thyroid function during the neonatal period is a good clinical practice.

Importance of the adequate suplementación of iodine in the perinatal period in the extremelly low birth weight newborn babies and its efficacy in the prevention of disorders in the psicomotor development. Iodine is a trace element which is essential for the synthesis of thyroid hormones. The thyroid hormones are necessary for ade¬quate growth and development throughout fetal and extrauterine life. The iodine intake of new¬borns is entirely dependent on the iodine content of breast milk and the formula

Tabla 1. Recomendaciones mínimas de yodo OMS – UNICEF – ICCIDD – 2005.

Grupo	Edad	RDA
Prematuros	0-5 meses	>30 µg/kg/día
Recién nacidos a término	15 µg/kg/ día	5,2 / 4,9
Niños	6-12 meses 1-3 años 4-6 años 7-10 años	90 µg/ día 90 µg/ día 90 µg/ día 120 µg/d día
Adultos		150 µg/ día
Embarazadas y Madres lactantes		250-350 µg/ día

preparations used to feed them. An inadequate iodine supply might be especially dangerous in the case of premature babies. The iodine intake required is at least 30 µg/kg/day in preterms. The iodine content of many evaluated preparations for feeding premature infants appears to be inadequate. Premature infants are in a situation of iodine deficiency, precisely at a stage of psychomotor and neural development which is extremely sensitive to alterations of thyroid function

Key Words: *Very low birth weight infants, Hypothyroxinemia, Iodine deficiency.*

Introducción

Las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y 3,5,3'-triiodotironina (T3), son necesarias para un crecimiento y maduración del sistema nervioso central, así como en la maduración ósea, pulmonar y cardiaca a lo largo de la vida fetal y neonatal [1, 2, 3, 4]. Ambas hormonas contienen yodo, cuatro átomos por molécula en el caso de la T4, tres en el caso de la T3. El yodo es un oligoelemento esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. La deficiencia de yodo produce una variedad de desórdenes ampliamente estudiados. En el mundo, la causa mayor de alteraciones de las hormonas tiroideas es la deficiencia de yodo, la cual está reconocida como la causa más importante de retraso mental y de parálisis cerebral prevenible [5, 6]. Las necesidades de yodo son variables a lo largo de la vida (tabla 1), representan la cantidad de yodo liberado por las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos y no recuperado por la glándula tiroides. Cuando la ingesta de la madre durante el embarazo y la lactancia es correcta, la leche humana contiene cantidades adecuadas de yodo para el recién ancido y lactante [7, 8, 9, 10]. El contenido en yodo de las fórmulas infantiles no debe ser inferior al de la leche humana, ni superar los 45 µg/ 100 kcal (20 µg/dl). Un 20% de la población mundial vive en regiones de riesgo de padecer déficit de yodo. Cuando el aporte de yodo está por debajo de un nivel crítico (< 50 µg/día), disminuye el contenido de yodo en el tiroides, se produce una aceleración de todas las etapas del metabolismo intratiroideo del yodo, un bajo nivel de yodación de la Tg y una reducción de la síntesis de yodotironinas. La gravedad del daño en el sistema nervioso central no solo esta relacionada con la deficiencia nutricional de yodo, sino también con la fase del desarrollo durante la cual se produce. La más grave se produce cuando esta deficiencia de yodo aparece durante los dos primeros trimestres de la gestación. El yodo ingerido por la madre debe se suficiente para la síntesis de las hormonas tiroideas para sus necesidades propias y las del feto en desarrollo, además de aportar suficiente yodo para acumular yodo en el tiroides fetal para la síntesis de hormonas por el feto y posteriormente para suplir las necesidades del neonato. Un aporte inadecuado de yodo a la madre es especialmente peligroso en el caso de los niños que nacen prematuramente, los cuales se ven privados del aporte materno de hormonas y de yodo, antes de que su tiroides haya podido almacenar suficiente yodo como lo hubiera hecho de haber nacido a término.

Alrededor de 20% de la población mundial se encuentra en situación de riesgo, y la mayoría se encuentran en países en vías de desarrollo, aunque existen áreas con deficiencia leve o moderada en países industrializados. La magnitud de este problema y la facilidad con la que se puede corregir, llevó a la Organización Mundial de la Salud en su 43 reunión anual a proponer la urgente eliminación de la deficiencia de yodo en el mundo para el año 2000. La Naciones Unidas reunidas en la Cumbre de la Infancia en 1990, firmaron una declaración

que comenzaba con un llamamiento universal para dar a cada niño un futuro mejor "el desarrollo de la salud infantil y su nutrición es nuestra primera tarea" [6] y se puede afirmar como derecho humano básico de la infancia que "Todo niño tiene el derecho a una cantidad adecuada de yodo en su dieta" y "Toda madre debe tener una nutrición adecuada de yodo para evitar que el niño tenga un desarrollo mental afectado por una carencia de este micronutriente esencial". La adecuada ingesta de yodo materna también asegura que la madre aporte cantidades adecuadas de yodo a través de la leche durante la lactancia, y por lo tanto "la lactancia materna es la mayor fuente de yodo para el niño y se debe promocionar la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de vida" [11, 12, 13, 14]. Pero, el neonato puede encontrarse en una situación de deficiencia de yodo si la lactancia materna no es posible como ocurre en la mayoría de los niños que nacen prematuramente.

Maduración de la función tiroidea en el feto

La glándula tiroides es la primera glándula endocrina en aparecer [15] y deriva del tubo digestivo. Hacia las 7 semanas la glándula alcanza su posición definitiva en la parte anterior del cuello. Pesa entonces 1-2 mg. Es a partir de las 12 semanas cuando empieza a aumentar de peso aceleradamente. Los neonatos prematuros españoles el volumen de la glándula, medido por ultrasonido, varió desde 0,3 mL, en prematuros de 1,3 kg, hasta 0,9 mL en neonatos de 3,8 kg [16]. La capacidad de concentrar yoduro in vivo no aparece hasta las 12-14 semanas, coincidiendo con la aparición de la estructura folicular y los espacios centrales que contienen coloide. El contenido en yodo de la glándula, aumenta en función de su peso y de la edad gestacional. Esta constante acumulación de yodo continúa después del nacimiento, siendo positivo el balance de yodo durante todo el período neonatal y la infancia, ya que tiene que acumularse hasta llegar al contenido de yodo del tiroides del adulto, unos 10 mg de yodo, 200 veces la cantidad presente en el neonato [17, 18]. La secreción de hormonas yodadas por el tiroides fetal comienza a la mitad de la gestación cuando comienza a madurar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides [21, 22]. La hipófisis empieza a desarrollarse las 18-22 semanas y hay un brusco aumento tanto del contenido de TSH de la hipófisis como de sus concentraciones circulantes. Este aumento de la TSH se acompaña de un brusco aumento de la T4 circulante, cuyas concentraciones son muy bajas hasta las 24 semanas, mientras que la concentración de T3, muy baja prácticamente durante toda la vida fetal, sólo empieza a aumentar durante el tercer trimestre, pero sin alcanzar las concentraciones de la circulación materna.

Transferencia de hormonas tiroideas maternas al feto. Su papel en el desarrollo del sistema nervioso central

En las primeras semanas de vida la madre suministra al feto hormonas tiroideas en cantidad útil para la etapa más crítica del desarrollo cerebral (10-12 semanas). A partir de la semana 22-24 , el feto empieza a sintetizar hormonas tiroideas, pero las hormonas maternas son imprescindibles hasta el final del embarazo[9].

Cuando la disfunción tiroidea ocurre durante la vida fetal y/o perinatal, las alteraciones estructurales y funcionales del SNC son irreversibles [15]. Las situaciones mejor conocidas, pero no las únicas, en las que se encuentran una relación causal entre deficiente función tiroidea y daño del SNC, son la deficiencia de yodo y la hipotiroxinemia materna.

Deficiencia de yodo en el embarazo

En las situaciones de carencia crónica de yodo en el ser humano, las madres tienen concentraciones muy bajas de T4, aunque sean normales las de T3. En esta situación, los embriones y fetos son deficientes en T4 a lo largo de toda la gestación [23].

Las deficiencias neurológicas son más graves que las que resultan de un hipotiroidismo congénito esporádico y se inician en una edad temprana, durante el primer trimestre de la gestación. En el embarazo, la carencia de yodo deprime la función tiroidea materna (T4 baja, T3 normal) y fetal. El tiroides fetal no puede compensar la falta de T4 y T3 al no disponer de yodo, afectándose de forma grave e irreversible el desarrollo cerebral, aunque se inicie el tratamiento inmediatamente. Solo la profilaxis yodada administrada antes del comienzo de la gestación y durante todo el embarazo es efectiva. Deben hacerse controles de la ingesta de yodo en el mujer embarazada y durante la lactancia, recomendándose una cantidad mínima de 250-350 microgr I/día [14] para que la tiroxinemia materna sea normal y facilitar la síntesis hormonal por el tiroides fetal, así como su acumulación en la glándula antes del nacimiento y durante el período posnatal.

En las zonas de bocio endémico la carencia de yodo más grave da lugar al cretinismo endémico.

Función tiroidea en el recién nacido

En los primeros minutos de la vida post-natal se producen una serie de modificaciones fisiológicas en la función tiroidea del recién nacido, como parte

Tabla 2. Factores que favorecen la aparición de alteraciones de la función tiroidea en los recien nacidos prematuros

1.	Interrupción brusca del aporte de yodo y de T4 desde la madre.
2.	Desarrollo incompleto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides
3.	Menor retención tiroidea del yodo ingerido.
4.	Menor volumen del depósito del coloide tiroideo (“reserva funcional”)
5.	Baja síntesis de globulina transportadora (TBG)
6.	Patología neonatal grave y multiorgánica, (Distress respiratorio, Hipoxia perinatal…)
7.	La administración de múltiples terapéuticas que pueden influir en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (dopamina, otreótrido, corticoides...)
8.	Deficiencia o el exceso de yodo

de la adaptación al estrés que implica el nacimiento. La TSH aumenta alcanzando valores máximos a los 30 minutos del nacimiento (80-100 microU/ml), para descender en los días siguientes llegando a valores inferiores a los 20 microU/ml a las 48 horas de vida. El cribado neonatal de hipotiroidismo congénito, donde se determina la TSH, se realiza a las 48 horas de vida, porque de esta manera es posible distinguir entre el ascenso fisiológico y el anormal de TSH. La T3 y T4 aumentan acompañando a la TSH, y se mantienen en cifras altas durante el primer mes de vida y aún durante los 2-4 meses siguientes.

Maduración de la función tiroidea en el niño prematuro

Después del parto se interrumpe la transferencia de nutrientes, yodo y hormonas de la madre al feto. En los niños prematuros se observa un pico postnatal de TSH, pero este pico es menos marcado que en los neonatos a término, y lo es tanto menos cuanto mayor es su prematuridad [24]. Como consecuencia, los neonatos prematuros tienen, en comparación con los recién nacidos a término, concentraciones séricas bajas de T4, T4 libre y T3, tanto más cuanto más prematuro haya sido su nacimiento [25, 26, 27]. Estas concentraciones se igualan paulatinamente cuando los niños alcanzan una maduración (edad postmestrual) similar a la de los niños que nacieron a término. La frecuencia del hipotiroidismo congénito es de aproximadamente 1 por cada 3000 nacidos vivos. Pero la prematuridad es mucho más frecuente y también se acompaña de muchos problemas de función tiroidea durante un período importante del desarrollo del SNC.

Alteraciones transitorias de la función tiroidea de los niños prematuros

El niño prematuro puede desarrollar diferentes tipos de trastornos transitorios de la función tiroidea durante el período neonatal.

En el caso de los neonatos prematuros, el estrés de la transición a la vida extrauterina se superpone a un sistema hipotálamo hipófisis- tiroides aún muy inmaduro. En comparación con el neonato a término, la producción de hormona estimuladora del tiroides (TRH) por el hipotálamo se encuentra relativamente reducida, y la respuesta de la glándula tiroidea a la TSH no está todavía madura; la capacidad de las células foliculares del tiroides para yodar la tiroglobulina (yodo organificado) es ineficaz, y la capacidad para convertir la tiroxina (T4) en triyodotironina (T3) activa está disminuida, tanto en la glándula como en los tejidos extratiroideos. La síntesis hepática de la globulina transportadora de tiroxina (TBG) también se encuentra relativamente baja. Por tanto, después del nacimiento los niños prematuros tienen concentraciones circulantes de T4 y T4 libre bajas, así como de T3 y T3 libre. Con el nacimiento prematuro, el feto se ve privado antes de tiempo tanto del yodo como de las hormonas tiroideas que le llegaban de la madre, y tiene que hacer frente a sus necesidades a costa de un aumento de la secreción de hormonas por su propio tiroides. Cuanto más inmadura sea su glándula tiroides, menores serán las probabilidades de que su síntesis de T4 sea adecuada para sus necesidades. Actualmente existen bastantes estudios que demuestran que las alteraciones tiroideas del prematuro podría tener efectos negativos en el desarrollo del SNC. En los últimos 20 años se han dado a conocer los resultados de estudios basados en la administración de

Ltiroxina a recién nacidos prematuros, valorando si dicho tratamiento podía disminuir la mortalidad o evitar las consecuencias negativas de la hipotiroxinemia neonatal a largo plazo. Parece que existía un claro efecto beneficioso en los niños prematuros

nacidos con menos de 27 semanas de gestación. Se deben fomentar las medidas terapéuticas y de monitorización de la función tiroidea en todos los niños prematuros,

ya que se ha demostrado que las alteraciones de la función tiroidea en estos niños durante los primeros meses de vida se asocian causalmente con un retraso del desarrollo en la infancia [28, 29, 30].

Existen múltiples factores que pueden influir en la función tiroidea de los recién nacidos [7, 12]. (Tabla 2).

Hipotiroxinemia de la prematuridad

La mayoría de los niños prematuros presentan una etapa que se caracteriza por concentraciones circulantes bajas de T4 y T4 libre, en comparación con las de los niños a término. Los niños prematuros presentan concentraciones hormonales bajas de T4 y T4 libre [31, 32], y el grado de hipotiroxinemia es mayor cuanto menor es la edad gestacional [33]. Tal y como ocurre en el hipotiroidismo secundario y terciario, estas concentraciones bajas de hormonas tiroideas no se acompañan de una elevación compensatoria de las concentraciones de TSH. Los factores asociados a la hipotiroxinemia de la prematuridad son varios: el cese de trasferencia de tiroxina y yodo desde la madre a través de la placenta [4, 34] la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, inmadurez de la síntesis de las enzimas desyodasas y metabolismo en los tejidos de las hormonas tiroideas. la deficiencia de yodo, y la patología neonatal [20, 31]. Durante años se ha considerado que la hipotiroxinemia era una circunstancia “fisiológica y transitoria”. El grado de hipotiroxinemia se relaciona directamente con la edad gestacional y en la mayoría de los niños se normaliza espontáneamente a las 6-8 semanas de vida [18]. En varios estudios [8, 9, 10] se ha descrito la asociación entre la prematuridad, la gravedad de la patología neonatal, las concentraciones bajas de tiroxina sérica y el retraso en el neurodesarrollo. El desarrollo posnatal del cerebro precisa que las concentraciones de tiroxina sean normales [32-36].

Hipotiroidismo primario transitorio

En el recién nacido la carencia de yodo puede producir hipotiroidismo congénito transitorio, con elevaciones transitorias de la TSH, detectadas en los programas de detección precoz del hipotiroidismo congénito, que obligan a una segunda llamada en los programas de *screening*. La aparición de este trastorno funcional en el período neonatal se relaciona con la inmadurez del desarrollo, sobre todo de la glándula tiroides, y por ello se presenta con más frecuencia en niños prematuros. Los neonatos con hipotiroidismo transitorio presentan concentraciones muy bajas de T4 total y libre, y hay un aumento compensatorio de las concentraciones de TSH. La prevalencia del hipotiroidismo transitorio es mayor (0,4 %) en los niños muy inmaduros (<1500 g) [18].

La prevalencia del hipotiroidismo transitorio varía geográficamente en relación con la ingesta de yodo, por lo que la deficiencia de yodo se considera que es un factor coadyuvante en este trastorno tiroideo. Este síndrome es infrecuente en las zonas donde la ingesta de yodo de la población es adecuada, pero es frecuente en áreas donde el aporte de yodo es límite (1/600), siendo extremadamente frecuente en aquéllas que presentan deficiencias de yodo moderada o grave (10/100) [18]. Y aparece en el 10-14% de los recién nacidos en áreas con deficiencia de yodo grave (África)[18]. Cuando se corrige la deficiencia de yodo, disminuye la frecuencia con la que aparecen estos casos de hipotiroidismo transitorio [14,36].

Hipertirotropinemia transitoria

La hipertirotropinemia transitoria se caracteriza por la aparición de concentraciones de TSH que siguen elevadas aun cuando tendrían que haber descendido, al normalizarse la T4 total y libre. La duración de este trastorno varía desde unos días hasta varios meses. La etiología es desconocida en la mayoría de los casos (hipertirotropinemia transitoria idiopática). También puede aparecer como consecuencia de un exceso de yodo o de su deficiencia [18]. En general, los niños no precisan tratamiento, pero deben ser seguidos en su evolución para poder excluir un hipotiroidismo primario. En algunos casos de TSH en valores elevados y persistentes, pueden requerir tratamiento hasta su normalización.

Síndrome de T3 baja

En cuanto a la función tiroidea fetal, hemos visto que los niveles fetales de T3 son bajos durante toda la gestación, y aunque aumentan durante el tercer trimestre, solamente alcanzan el 50% de las concentraciones del adulto, debido al incremento de conversión de la T4 en T3 inversa (rT3). El estado de concentraciones bajas de T3, frecuentemente observado en inmaduros, sería el reflejo de la situación fetal. Como en otras edades, los niveles de T3 pueden descender aún más en presencia de enfermedades concomitantes. En algunos inmaduros

Tabla 3. Efectos de algunos medicamentos sobre la función tioridea.

MEDICACIÓN	METABOLISMO	FUNCION TIROIDEA
Dopamina > 1 mcg / kg / min	Disminución secreción de TSH	Disminución TSH Disminución secreción hormonas tiroideas
Fenobarbital	Aumento del metabolismo de T4	Disminución de T4 y FT4 Aumento de secreción de TSH en pacientes tratados con T4
Glucocorticoides (dosis altas)	Disminución de: secreción TSH, conversión de T4 a T3 y TBG	Disminución de T4 , T3 y TSH
Furosemida	Disminuye unión de T4 a TBG	Disminución de T4 , aumento de FT4
Heparina	Activa la lipoprotein lipasa aumenta la concentración en plasma de ácidos grasos libres	Desplaza la T4 de la TBG y aumenta la T4 libre
Octeótrido		Disminución secreción hormonas tiroideas
Sulfato ferroso	Inhibición de absorción intestinal de L-T4 oral	Disminución de: T4 , FT4 y aumento de TSH Requerimientos aumentados de FT4 en hipotiroidismo

con hipoxemia, acidosis, hipocalcemia e infección, malnutrición posnatal, se han encontrado niveles de T3 bajos por inhibición de la conversión periférica de T4 a T3, lo que conduciría a agravar y prolongar (1-2 meses en ocasiones) los bajos valores de T3 observados en la adaptación extrauterina de los inmaduros [37, 38, 39]. No hay que olvidar que a los neonatos enfermos en ocasiones se les administran medicaciones con efecto sobre la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, que, junto a las alteraciones biológicas propias de la enfermedad, contribuyen a alterar los resultados de las pruebas de laboratorio de la función tiroidea (Tabla 3). Es conveniente un control de la función tiroidea cuando haya desaparecido la patología y mejorado la situación clínica. Observaciones recientes sugieren posibles asociaciones entre niveles de T3 inferiores a de 0,3 nmol/L y un menor nivel de inteligencia a los 8 años de edad.

Alteraciones tiroideas por deficiencia o exceso en el aporte de yodo

Déficit de yodo

El metabolismo de los niños prematuros presenta unas características especiales comparados con los niños a término. Para alcanzar la situación de balance de yodo positivo , los niños prematuros necesitarían un mínimo de 30 µg I / kg /día, los niños a término (15 µg I / kg /día), y correspondería a una RDA de 90 µg/día. Los niños prematuros se consideran por lo tanto como un grupo de riesgo de presentar deficiencia de yodo y de sufrir las consecuencias, independientemente del estado de aporte de yodo en el resto de la población.

La deficiencia de yodo es uno de los principales factores que se asocian a la hipotiroxinemia, alteraciones de los parámetros de función tiroidea, e hipotiroidismo neonatal transitorio [7, 6, 11]. Por lo tanto, es importante evitar la deficiencia de yodo en los recién nacidos, sobre todo en los niños prematuros. Se debe asegurar que el aporte de yodo sea suficiente, incluso se podrían añadir suplementos de yodo si la cantidad aportada por la fórmula es insuficiente.

La nutrición parenteral se utiliza de forma habitual en la práctica clínica en todos los recién nacidos inmaduros inmediatamente en las primeras horas de vida. En la actualidad las preparaciones utilizadas para la alimentación parenteral en recién nacidos presentan un contenido de yodo de 1 microgramo por ml. No existen en la actualidad preparados

Tabla 4. Recién nacidos en circunstancias especiales que se encuentren en riesgo de presentar deficiencia de yodo y/o alteraciones de la función tiroidea y que precisan monitorización de la función tiroidea durante el periodo neonatal

1.	Recién nacidos con peso al nacimiento inferior a 1500 gr
2.	Recién nacidos con patología neonatal grave y los que precisan dosis altas de dopamina, dobutamina o medicamentos que puedan alterar la función tiroidea
3.	Recien nacidos con nutrición parenteral exclusiva
4.	Recién nacidos en los que se han utilizado desinfectantes yodados y cirugía mayor o que han recibido contrastes yodados en el periodo neonatal (radiología con contrastes o cateterismo cardiaco)
5.	Niños con síndrome de Down u otras malformaciones mayores
6.	Gemelos univitelinos
7.	Recién nacidos hijos de madres con patología tiroidea autoinmune

para alimentación parenteral cuyo contenido de yodo sea superior.

Exceso de yodo

Un aporte excesivo de yodo puede bloquear la función tiroidea en un recién nacido al producir el efecto Wolf Chaikoff, la inhibición de la yodación de Tiroglobulina, la disminución de la síntesis de hormonas tiroideas y el consiguiente aumento de la secreción de TSH. No debe olvidarse que un bloqueo del tiroides del feto y del neonato, sobre todo cuando éste es prematuro, puede dar lugar a defectos irreversibles de maduración cerebral. Las cantidades de yodo que pueden ser nocivas son de 100 a 1000 veces superiores a las que se ingieren. Se relacionan invariablemente con el uso de medicaciones, de antisépticos yodados (por ejemplo, povidona yodada) y de medios de contraste radiológicos. Es importante tener en cuenta fuentes de yodo en exceso como los contrastes yodados (cateterismo, Gastrografin…). El recién nacido a término y especialmente el pretérmino, absorben con gran avidez el yodo transcutáneamente, incluso con piel íntegra, por lo que los compuestos yodados (como el antiséptico povidona yodada) no deben ser utilizados en perinatología [20].

No hay actualmente excusa alguna para seguir usando antisépticos que, aunque normalmente inócuos, son muy peligrosos durante el período que rodea al parto y el período postnatal, pudiendo ser sustituído con eficacia por otros preparados, como clorexidina al 0.05 %.

Conclusiones

- Una deficiencia de yodo durante el desarrollo fetal y postnatal puede dar lugar a déficits de neurodesarrollo, tanto más graves cuanto mayor sea la deficiencia, y cuántos antes se ha padecido.
- Se debe asegurar una ingesta adecuada de yodo en todos los recién nacidos y especialmente en los niños prematuros.
- Los niños prematuros se encuentran en una situación de deficiencia de yodo . Es muy importante asegurar que el aporte de yodo a los recién nacidos sea suficiente (30 µg /Kg/día).
- La leche materna, las fórmulas artificiales y los líquidos de nutrición parenteral son las principales fuentes de yodo en los recién nacidos.
- Es imprescindible que la madre lactante tome suplementos de yodo para asegurar el aporte de yodo al recién nacido y lactante, ya que la leche materna es la única fuente de yodo. Es importante utilizar formulas infantiles con adecuado contenido de yodo para alimentar a los recién nacidos y lactantes que no tomen leche materna [45-48-69]. Si la madre tiene una nutrición adecuada en yodo, la leche materna es la mejor fuente de yodo para el recién nacido.
- La nutrición parenteral no suministra el recién nacido prematuro el suficiente yodo para satisfacer las recomendaciones y deben añadirse suplementos si la ingesta de yodo se encuentra que es insuficiente.

- La mayoría de los bebés prematuros corren un alto riesgo de sufrir las consecuencias tanto de la deficiencia de yodo y el exceso.

- El número de bebés con peso extremadamente bajo al nacer (EBPN) está aumentando.

- La investigación futura se vería facilitada si los bebés muy prematuros son monitorizados en su función tiroidea (T4, T4 libre, T3, TSH, TBG, Tg) inmediatamente después del nacimiento y en varias ocasiones durante su estancia en unidades de cuidados intensivos, y el mismo cuidado que son seguidos para otros órganos (Tabla 4)

Referencias Bibliográficas

1. Williams FLR, Mires GJ, Barnett CA, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants; the role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors. J Clin Endocrinol Metab 2005: First published May 10, 2005 as doi:10.1210/jc.2005-0214.

2. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurological development at two years of age. New Eng.J.Med. 1996;334:821-7.

3. den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R , Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. Pediatric Res. 1996;39:142-5.

4. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1768-1777.

5. Delange F, Bourdoux p, Chanoine JP, Ermans AM. Physiology of Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation, and Early Postnatal Life. In: Berger H, ed Vitamins and Minerals in Pregnancy and Lactation Nestle Nutrition Workshop Series Vol16. New York:Vevey/Raven Press; 1988:205-214.

6. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. Geneva: WHO publication. WHO/NHD/01.1. 2001; pp 107.

7. Ibrahim M, Morreale de Escobar G, Visser TJ, Durán S, van Toor H, Strachan J, Williams FLR, Hume R. Iodine deficiency associated with parenteral nutrition in extreme preterm infants. Arch Dis Child 2003;88:F56–F57.

8. De Vries LS, Heckmatt JZ, Burrin JM, Dubowitz V. Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. Arch Dis Child 1986; 61: 862-866.

9. den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. Pediatr Res 1996; 39: 142-145.

10. Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. Arch Dis Child 1988; 63: 1201-1206.

11. S Ares Segura, J Quero Jimenez, S Durán, MJ Presas, R Herruzo, G Morreale de Escobar. Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. Arch Dis Child 1994; 71:184-191.

12. Ares S, Morreale de Escobar G, Quero J. Lactancia artificial y deficiencia de yodo en el niño prematuro. An Esp Pediatr Suppl 1999;125:47-51.

13. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. Postgrad Med J 2001; 77: 217-220.

14. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. Int J Endocrinol Metab 2004; 2: 1-12.

15. Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A, Escobar del Rey F. Thyroid hormones and the developing brain. En: Dussault JH, Walker P (eds.). Congenital Hypothyroidism. New York: Marcel Dekker Inc 1983; 85-126.

16. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale dEG. Thyroid gland volume as measured by ultrasonography in preterm infants. Acta Pediátrica 1995; 84: 58-62.

17. Delange F, Bourdoux P, Chanoine JP, Ermans AM. Physiology of iodine nutrition during pregnancy, lactation, and early postnatal life. Vitamins and Minerals in Pregnancy and Lactation. New York. NY: Raven Press 1988; 205-213.

18. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P et al. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm

infants. J Pediatr 1984; 105: 462- 469.

19. Fisher DA, Dussault JH, Sack J, Chopra IJ. Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man, sheep and rat. Recent Progr Horm Res 1977;33:59-116.

20. Williams FLR, Simpson J, Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, van Toor H, Wu S-Y, Visser TJ, Hume R with collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5314-5320.

21. Delange F, Bourdoux P, Ermans AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants. En: Delange F, Fisher DA, Malvoux P (eds.). Pediatric Thyroidology. Karger S, Basel AG 1985; 369-393.

22. Fisher DA, Hobel CJ, Garza RBS, Pierce CA. Thyroid function in the preterm fetus. Pediatrics 1970; 46: 208-216.

23. Fisher DA, Odell WD, Hobel CJ, Garza R. Thyroid function in the fetus. Pediatrics 1969; 44: 526-535.

24. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. New Engl J Med 1981; 304: 702- 712.

25. Cuestas RA. Thyroid function in premature infants with RDS. J Pediatr 1978; 342: 343-1978.

26. De Nayer P, Cornette C, Vanderschueren M et al. Serum thyroglobulin levels in preterm neonates. Clin Endocrinol (Oxf) 1984; 21: 149-153.

27. Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Friedman Z et al. Thyroid function in the preterm infant: a longitudinal assessment. J Pediatr 1978; 92: 968-973.

28. Carrascosa A1, Ruiz-Cuevas P, Clemente M, Salcedo S, Almar J. Thyroid function in 76 sick preterm infants 30-36 weeks: results from a longitudinal study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008 Mar;21(3):237-43.

29. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. N Engl J Med 1991;324:532-536.

30. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu S-Y, Williams FLR, Visser TJ with collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and inter-relationships. J Clin Endocrinol Metab 2004;89: 4097–4103.

31. Pavelka S, Kopecky P, Bendlova B, Stobla P, Vitkova I, Vobruba V, Plavka R, Houstek J, Kopecky J. Tissue metabolism and plasma levels of thyroid hormones in critically ill very premature infants. Pediatr Res 1997;42:812-818.

32. Kester MHA, de Mena RM, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ, Hume R, Morreale de Escobar GM. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3117-3128.

33. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinaemia: Effects of iodine intake and premature birth. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1704-1712.

34. De Vries LS, Heckmatt JZ, Burrin JM, Dubowitz V. Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. Arch Dis Child 1986; 61: 862-866.

35. Reuss ML, Panetti N, Pinto-Martín JA et al. The relation of transiet hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. N Engl J Med 1996; 334: 821-826.

36. G Morreale de Escobar, S Ares Segura, The Hypothyroxinemia of Prematurity. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 713-715.

37. van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJ Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease.Pediatr Res. 1997 Nov;42(5):604-9.

38. van Wassenaer AG, Briët JM, van Baar A, Smit BJ, Tamminga P, de Vijlder JJ, Kok JH. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm infants. Pediatrics. 2002 Sep;110(3):534-9.

39. Van Wassenaer AG, Kok JH, Briët JM, Pijning AM, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm newborns: possible implications.Thyroid. 1999 Jan;9(1):85-91.

40. Ares S, Garcia P, Quero J, Morreale de Escobar G. Iodine intake and urinary excretion in premature infants born after less than 30 weeks of gestation. J Clin Ped Endocrinol 2004; 17(3): 509.

41. Ares S, Garcia P, Quero J, Morreale de Escobar G. Parameters of thyroid function in premature infants born at 25-30 weeks of gestation. J Clin Ped Endocrinol 2004; 17(3): 510.

42. Ares S, Garcia P, Quero J, Morreale de Escobar G. Parameters of thyroid function in premature infants born at 25-30 weeks of gestation and their relation to pathology and medication during the neonatal period. J Clin Ped Endocrinol 2004; 17(3): 511.

43. S Ares, J Quero , G Morreale de Escobar. Neonatal Iodine Deficiency: Clinical Aspects. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 18, 1257-1264 (2005)

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014; Volumen 5. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.259

Umbral diagnóstico variable de TSH

Variable diagnostic threshold for TSH

Cristóbal Colón Mejeras

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Resumen

No existe unanimidad para el establecimiento del punto de corte de TSH en el cribado neonatal. Dicho punto de corte, aunque habitualmente depende de la tecnología, puede oscilar entre los 6 y los 12 mIU/L de sangre para el mismo método analítico y automatizado (AutoDelfia™). Nosotros presentamos una metodología para tener en cuenta la variabilidad intradía e interdía de los valores de TSH que nos ha permitido en casi 10 años de seguimiento diagnosticar 4 casos de hipotiroidismo congénito que probablemente no sería posible detectar con un punto de corte fijo en 10 mIU/L tal como establece el fabricante.

Palabras clave: *Cribado, Neonatal, Hipotiroidismo, Congénito, Corte.*

Abstract

There is no consensus for TSH threshold in newborn screening. This cutoff usually depends on technology and for the same analytical and automated method (AutoDELFIA™) should vary between 6 and 12 mIU/L blood. We present a methodology that takes into account the within-day and between-day TSH variations. This method has allowed in almost 10 years of follow-up, to diagnose 4 cases of congenital hypothyroidism. This cases probably would not be possible to detect with a fixed threshold in 10 mIU/L as the manufacturer suggested.

Correspondencia:
Dr. Cristóbal Colón Mejeras
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Xerencia de Atención Integrada
Travesía A Choupana s/n
15706 Santiago de Compostela. España
Tel: 981 950 100 - Fax: 981 950 101

Key Words: *Newborn, Screening, Congenital, Hypothyroidism, Threshold*

Introducción

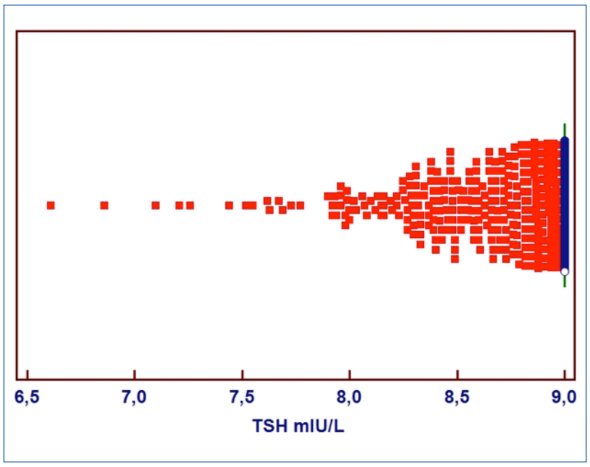
Los valores de tirotropina (TSH), empleada habitualmente para el diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito se ve influenciada por una serie de factores bien conocidos como son: el sistema de obtención y transporte de la muestra de sangre, la gemelaridad, la edad del neonato, su peso, sexo y edad gestacional, así como una serie de factores ambientales (mes de nacimiento) y iatrogénicos como la exposición a altas dosis de yodo o bromo (desinfectantes) o medicación (antitiroideos, dopamina)[1][2].

En nuestro Centro llevamos trabajando en el diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito (HC) mediante la determinación de TSH desde el año 1980. Inicialmente se empleó un método inmunorradiométrico (RIA) y desde 1985 mediante fluoroinmunoensayo (DELFIA™). Desde el año 1998 hasta la actualidad se emplea el método automatizado AutoDELFIA™ (Perkin-Elmer).

Hemos detectado precozmente 274 casos confirmados de HC, lo que representa un caso por cada 2.472 nacidos vivos.

La estrategia inicial y ampliamente consensuada era reanalizar todos los casos cuya determinación de TSH a la edad de 5-8 días se situase por encima de 10 mIU/L de sangre total. Desde el año 2003 y tras la adopción en el año 2000 de la tecnología de masas en tándem para la detección precoz de aminoacidopatías, organicoacidemias y defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos, se adelanta la toma de muestra a las 48 horas de vida. Esto provocó un reto importante porque a esa edad, se produce un pico fisiológico de TSH en todos los recién nacidos a término multiplicando por 4 el riesgo de

Figura 1. Corte aplicado en las diferentes tandas.



falsos positivos [1]. Además el hecho de que en los niños con muy bajo peso, definido como peso al nacimiento menor o igual a 1.500 g, pueden tener un retraso en la elevación de los niveles de TSH en comparación con los niños con mayor peso [1,3,4,5] incrementó el riesgo de falsos negativos [6,7].

Esto obligó a la realización de estrategias analíticas que mayoritariamente han consistido en disminuir el punto de corte [8,9]. Sin embargo, nosotros nos centramos más en el empleo de un punto de corte variable que es calculado diariamente [10].

Material y métodos

Se han estudiado todas las tandas de trabajo de cribado de TSH comprendidas entre el 22 de noviembre de 2004 hasta el 4 de septiembre de 2014. De cada una de ellas se han estado registrando los siguientes datos: número de lote, operador, datos de control de cada curva de calibrado (dosis efectivas, pendiente y coeficientes de variación máximo y del punto de la curva más próximo al punto de corte estándar de 10 mIU/L). Así como los valores obtenidos y objetivo de los controles de calidad internos (Perkin-Elmer) y externos (CDC).

El punto de corte estándar empleado es el establecido por el fabricante esto es 10 mIU/L. Sobre este valor objetivo, se aplican los ajustes necesarios para contemplar dos tipos de dispersión. Por un lado, la dispersión que se produce en los datos de calibración de cada tanda en la vecindad de este valor y, por otro, de los valores obtenidos sobre muestras con concentraciones próximas a ese mismo valor. Estas muestras se corresponde a dos tipos de controles, unas son certificadas suministradas por el fabricante (Perkin-Elmer) y otras se corresponden a muestras de control de calidad específicas para cribado neonatal (Centers for Disease Control and Prevention).

El sistema de ajuste consiste, por lo tanto, en el cálculo de tres factores: uno correspondiente a la calibración (a) y otros dos correspondientes a los valores obtenidos con controles certificados (b1 y b2).

De esta forma se define CV_{10} como el coeficiente de variación de dos medidas en duplicado del estándar de calibración más próximo a 10 mIU/L y se asigna al factor (a) el valor de cero si $CV_{10}<10$, en otro caso $0,1xCV_{10}$. En el caso de las muestras certificadas, cada una es medida una vez y, en cada caso a cada parámetro (b1 y b2) se le asigna el valor de cero si su valor se encuentra dentro del 90% de la concentración certificada. En caso contrario se asigna el valor $10x(c_i-m_i)/ci$ en donde ci se corresponde con el valor obtenido en la tanda y mi el valor objetivo. Se utilizará como factor de corrección el mayor de estos tres (f).

Finalmente el corte de la tanda se define cada día como (10-f) mIU/L.

Resultados

En total se analizaron 2.404 tandas de TSH. En el 62% de ellas no fue necesario cambiar el punto de corte estándar. En las 911 tandas en las que hubo que modificar el punto de corte, el 55% fue por desvío de los valores objetivo de los controles, en el 33% por la curva de calibrado y en el 12% por ambos.

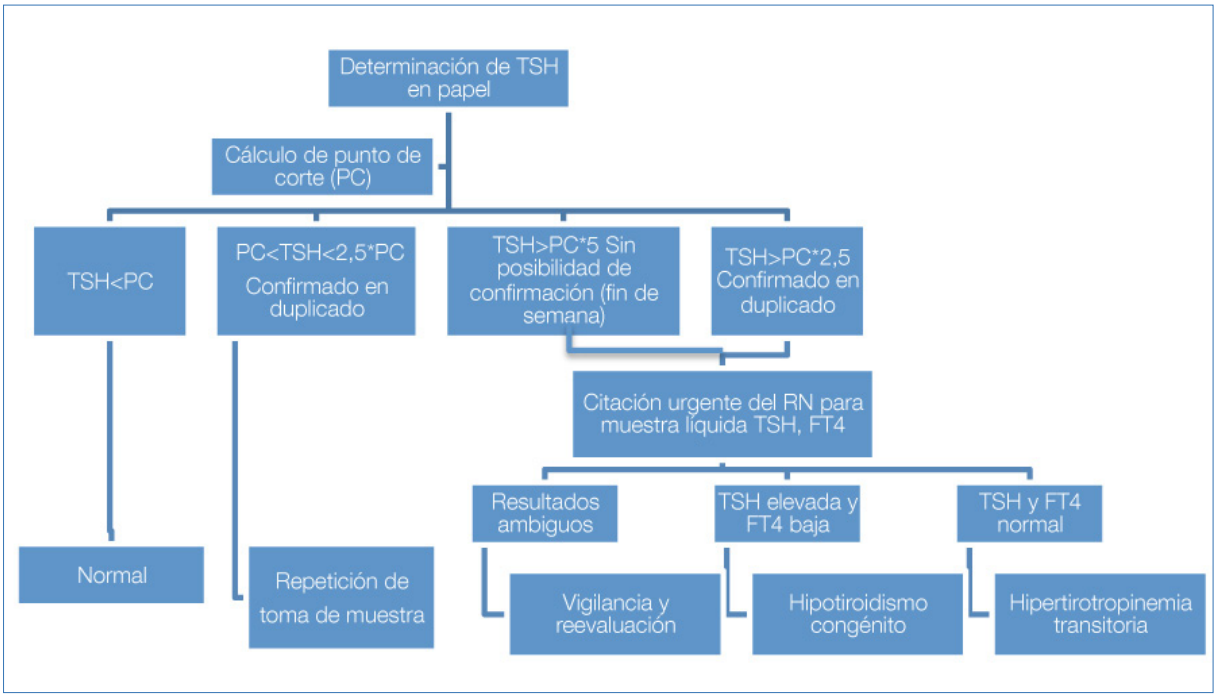
En el 82,7% de las tandas, el punto de corte estuvo establecido por encima de 8,5 mIU/L, en el 10,9% se estableció entre 8 y 8,5, en el 4% entre 7,99 y 7,5, en el 1,7% entre 7,45 y 7, en el 0,5% entre 6,99 y 6,5. Finalmente, en el 0,2% por debajo de 6,5mIU/L (Figura 1).

Se han empleado 101 lotes diferentes del kit de TSH Neonatal suministrado por el fabricante, comprendidos entre los números 338064 y 814712. En todos ellos, salvo en 11, se ha tenido que bajar el punto de corte en algún momento. El test de Kruskal-Wallis revela que en 6 de los lotes (434350, 496360, 553621, 603364, 611425, 617699) existen diferencias significativas con al menos uno de los otros lotes en la homogeneidad de los resultados.

Discusión

El punto de corte empleado en el cribado del HC difiere en los diferentes centros de cribado. Por ejemplo, los centros de Reino Unido emplean rangos que oscilan entre los 5 y lo 12 mIU/L de sangre [11], mientras que en España, el establecido habitualmente es de 10 mIU/L de sangre. Al mismo tiempo, el hecho de bajar el punto de corte de for-

Figura 2. Algoritmo de decisión para el cribado de hipotiroidismo congénito.



ma uniforme, con el fin de evitar los falsos negativos, contribuye de forma significativa a un sobrediagnóstico [12].

El ensayo de TSH neonatal, a pesar de ser automatizado, no evita la existencia de factores que afectan a la calidad de la curva y de los resultados de los controles certificados. Como son la variación y manipulación de los reactivos, las oscilaciones de temperatura, el empleo de diferentes troqueladoras de muestras o el cambio de operador encargado de la realización del análisis.

El cálculo dinámico del punto de corte, gracias al registro sistemático y diario de una serie de datos que reflejen la calidad del calibrado y el desvío de los controles certificados, permiten minimizar estas variaciones no contempladas en la rutina habitual. En nuestro centro, estas variaciones han sido más frecuentes de lo esperado, puesto que en el 17,3% de las tandas fue necesario disminuir el punto de corte. En el 0,6% de las tandas ha tenido que establecerse en niveles próximos a 6 mIU/L (Figura 1). Es, justamente este valor es el que establece Korada y col [11] para todo el cribado. De esta forma minimizamos el riesgo de sobrediagnóstico.

En estos casi 10 años de trabajo, detectamos tal como establece nuestro algoritmo de trabajo (Figura 2) 26 casos de hipertirotropinemias transitorias y 88 casos de Hipotiroidismo congénito. En 7 casos el valor de TSH fue menor a 10 mIU/L de sangre en la primera muestra y en todos ellos se superó el punto de corte establecido el día del análisis para solicitar segunda muestra (Tabla 1). En tres de ellos, el análisis de la segunda muestra en papel superó el valor de alerta de 20 mIU/L de sangre. Los siete fueron puestos a tratamiento y reevaluados a los tres años de edad en donde se confirmó hipotiroidismo congénito en todos salvo en uno de los niños que fue transitorio, probablemente debido al bajo peso al nacimiento (falso positivo).

Por lo tanto con nuestro método hemos detectado 1 falso positivo y 6 hipotiroidismos congénitos de los que 4 podrían no ser detectados en caso de tener establecido el punto de corte en 10 mIU/L de sangre (falsos negativos).

Es de destacar un caso, el del año 2006 que presentó una TSH en cribado de 8,3 (punto de corte de esa tanda 8,2), a pesar de la instauración del tratamiento y del seguimiento establecido en el protocolo de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, presentó diversas alteraciones respiratorias (bronquiolitis de repetición e hiperactividad bronquial) y motoras a la edad de 10 meses. No pudiendo caminar sin ayuda hasta la edad de 22 meses, con frecuentes caídas y una pobre coordinación, así como distonía y una hipotonía general suave. Su coeficiente de inteligencia era normal a los 12 meses. Cuando se suspendió el tratamiento a los 3 años de edad, la TSH subió hasta los 50,9 mIU/L de suero y la FT4 cayó hasta 0,95 ng/dL. La combinación de hipotiroidismo con problemas respiratorios y motores leves sugirió la posibilidad de una haploinsuficiencia TITF1/NKX2-1 que fue confirmada genéticamente con la mutación c.374-1G>A en el factor de transcripción tiroideo 1 (TITF 1), situado en el cromosoma 14 [13].

Tabla 1. Casos de Hipotiroidismo congénito confirmados tras reevaluación a los 3 años (excepto el niño de bajo peso que resultó ser transitorio) y que presentaron un valor de TSH inferior o próximo al punto de corte establecido en el día del análisis y reanálisis.

Año	Peso al nacimiento en g	TSH en papel mIU/L		Muestra en suero para confirmación			Edad en el momento de		
		1ª muestra cribado	2ª muestra cribado	TSH mIU/L	FT4 ng/dL	FT3 pg/mL	1ª muestra en papel	Recepción en laboratorio	Confirmación en suero
2004	3.460	9,0	12	19,0	0,70		3	8	14
2005	3.990	9,3	20	39,6	1,60	4,20	4	8	18
2005	2.850	10,3	83,2	273,1	0,58	4,00	3	6	20
2006	3.590	8,3	62,1	125,5	0,75	3,55	3	11	20
2009	1.490	8,3	9,7	14,6	1,68		4	7	15
2009	3.000	9,9	10,5	20,9	1,16	4,5	4	6	20
2013	2.510	9,2	10,6	20,0	1,20		3	10	19

Conclusiones

Es importante establecer un punto de corte en el cribado neonatal que permita diagnosticar casos de HC de difícil detección por su pobre elevación de los niveles de TSH en el momento de la toma de muestra. Sin embargo este punto de corte no es recomendable que sea lineal, ya que las variaciones analíticas no son homogéneas. Además, si se establece un punto de corte demasiado bajo, se corre el riesgo de un sobrediagnóstico.

El cálculo de un punto de corte diario, permite establecer una mejor calidad en los resultados del cribado neonatal, al poder contemplar las posibles incidencias del ensayo en su realización diaria, así como la detección de posibles lotes que reflejan resultados con una homogeneidad diferente a la esperada.

El establecimiento de un punto de corte diario, en casi 10 años de cribado con este método, detectó un único caso falso positivo (tras reevaluación) y ha permitido detectar 4 casos de hipotiroidismo congénito que podrían haber sido falsos negativos. En uno de ellos se ha podido establecer una etiología genética de su condición.

Referencias Bibliográficas

1. Colón C. (1994) Epidemiological study of thyroid stimulating hormone (TSH) levels in the Galician neonatal population (Estudio epidemiológico de los niveles de hormona estimuladora del tiroides (TSH) en la población neonatal gallega). Santiago de Compostela (Spain): Universidade de Santiago de Compostela. ISBN 13:978-84-8121-340-9. ISBN 10:84-8121-340-3.

2. Perry R. (2002) et al. J Clin Endocrinol Metab. Sep;87(9):4072-7.

3. Mitchell ML, Walraven C, Rojas DA, McIntosh KF, Hermos RJ (1994) Screening very-low-birthweight infants for congenital hypothyroidism. Lancet 343:60–61

4. Woo HC et al (2011). Congenital Hypothyroidism with a Delayed Thyroid-Stimulating Hormone Elevation in Very Premature Infants: Incidence and Growth and Developmental Outcomes. J Pediatr 158:538-42.

5. Colón C, et al. (1989) Possible causes of borderline TSH: a summary of our experience. In: Delange F, Ficher DA, Glinder D, eds. Research in congenital hypothyroidism. New York: Plenum Press, 316.

6. Corbetta C, et al. (2009). A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). Clin Endocrinol (Oxf). Nov;71(5):739-45.

7. Mengreli C, et al. (2010). Screening for congenital hypothyroidism: the significance of thres-

hold limit in false-negative results. J Clin Endocrinol Metab. Sep; 95(9):4283-90.

8. Korada SM, et al. (2010). Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. Arch Dis Child 95:169–73.

9. Shamshiri AR. (2012). Evaluation of current guthrie TSH cut-off point in Iran congenital hypothyroidism screening program: a cost-effectiveness analysis. Arch Iran Med. Mar;15(3):136-41.

10. Colón C, et al (2011). The TSH threshold in neonatal screening for congenital hypothyroidism: a variable solution. Arch Dis Child. Jun;96(6):565-6. Epub 2010 Jun 28.

11. Korada SM, Pearce M, Ward-Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H, Cheethan T. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. Arch Dis Child 2010;95:169- 173.

12. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut- offs. Arch Dis Child 2011;96:121- 122.

13. Barreiro J, et al. (2011) Congenital Hypothyroidism with Neurological and Respiratory Alterations: A Case Detected Using a Variable Diagnostic Threshold for TSH. J Clin Res Pediatr Endocrinol 3(4):208-211.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; Volumen 5. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.262

El hipotiroidismo en la gestante: guía clínica para prevenir alteraciones en el desarrollo cerebral del hijo

Maternal hypothyroidism: clinical practices guideline for preventing alterations in brain development of child

Mª Carmen Temboury Molina

Endocrinóloga pediátrica. Hospital del Sureste. Madrid

Resumen

La disfunción tiroidea no solo es una de las endocrinopatías más frecuentes del embarazo, sino que además se asocia a importantes complicaciones maternas, fetales y neonatales. Actualmente hay evidencia de que la hipofunción tiroidea materna incluso subclínica, puede asociarse a daño en el desarrollo cerebral fetal. Recientemente se han publicado varias guías para la práctica clínica en las que se define el rango de referencia de las hormonas tiroideas a lo largo de la gestación, se recomienda hacer un cribado universal al inicio de esta para la detección y tratamiento precoz con levotiroxina del hipotiroidismo subclínico o clínico, así como hacer controles periódicos para ajustar la dosis. También aconsejan dar suplementos de yodo a las embarazadas y madres que lactan para evitar la deficiencia de yodo. El hipotiroidismo subclínico en el recién nacido puede ser transitorio o persistir y necesitar seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: Hipotiroidismo materno, hipotiroidismo subclínico, cerebro fetal

Abstract

Thyroid dysfunction is not only one of the most frequent endocrinopathy during pregnancy, but it is also associated with major maternal, fetal and neonatal complications. Recent evidence suggests that thyroid maternal hypofunction, even when considered subclinical, may be associated with an impairment of fetal brain development. In recently published Clinical Practice Guidelines, reference ranges of the thyroid hormones along pregnancy are defined; universal screening is recommended in early pregnancy in order to detect subclinical or overt hypothyroidism to promptly treat with levothyroxine, doing periodical controls to adjust the treatment. Iodine supplementation is recommended to pregnant and lactating women to avoid deficiency. Subclinical hypothyroidism in the newborn might be transient or persistent and might require long term control.

Key Words: Maternal hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, fetal brain

Correspondencia:
Mª Carmen Temboury Molina
Endocrinóloga pediátrica
Hospital del Sureste
Madrid

Introducción

La disfunción tiroidea no solo es una de las endocrinopatías más frecuentes del embarazo, sino que además se asocia a importantes complicaciones maternas, fetales y neonatales [1-5]. Su estudio ha despertado un interés creciente en las dos últimas décadas, en las que los avances en el conocimiento de los trastornos tiroideos de la gestación, han llevado a la publicación de varias guías para la práctica clínica. A la Guía de la American Thyroid Association (ATA) de 2011 [6] y a la de la American Endocrine Society de 2012 [7], dirigidas al manejo de la disfunción tiroidea en el embarazo, le ha seguido la "Conferencia de Consenso entre la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia" del 2012 [8]. En los dos últimos años se han publicado otras guías relevantes como "2013 ETA Guideline: manegement of subclinical Hypothyroidism" de Perce et al [9] y otra aún más reciente "2014 European Thyroid Association Guideline for the Manage-

ment of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children" [10], que ofrecen novedades relevantes en el manejo clínico de estos problemas.

Desde hace tiempo se sabe que la disfunción tiroidea, clínica o subclínica, durante el embarazo, repercute negativamente en la salud materno-infantil y que es un problema que afecta a un número significativo de mujeres en edad fértil. Se estima que el 0,5-1,5 % de las mujeres ya recibían tratamiento por hipotiroidismo antes de la gestación; que el 2-6 % de las gestantes tienen hipotiroidismo subclínico (definido como hormona estimulante del tiroides (TSH) > valor de referencia para edad gestacional con T4 libre (T4L) o T4 total (T4t) normal; que en el 0,2-0,5 % se encuentra hipotiroidismo franco (TSH alta con T4L baja o bien solo TSH > de 10); que un porcentaje variable tiene hipotiroxinemia aislada (T4L < p 2,5, con TSH normal) y el hipertiroidismo se encuentra en el 0,1-0,4% de los casos. Además, en el 1ª trimestre entre el 6-15 % de las gestantes tienen Ac. antitiroideos, bien antiperoxidasa (Ac antiTPO) o bien antitiroglobulina (Ac antiTg) [1]. Por tanto, entre el 10-20 % de las gestantes presentan algún tipo de disfunción tiroidea [10-12].

La causa más frecuente de hipotiroidismo es la autoinmunidad (50-80% en países desarrollados) o el déficit de yodo (en países en desarrollo). [1-5, 11, 12]

Las gestantes con hipotiroidismo, clínico o subclínico, tienen mayor riesgo de infertilidad, abortos, anemia, hipertensión, diabetes, abruptio y sus hijos de prematuridad, bajo peso, muerte fetal, distrés respiratorio, ingreso en cuidados intensivos, daño neurológico, convulsiones, retraso madurativo, disminución del coeficiente de inteligencia (CI). [4, 5] La autoinmunidad tiroidea en la gestante, aún con normofunción, aumenta el riesgo de aborto o prematuridad, [3] mientras que la hipotiroxinemia aislada (casi siempre por déficit de yodo) tiene efectos adversos en el neurodesarrollo del niño [4, 5, 13, 14].

El diagnóstico de estos trastornos, que suelen ser asintomáticos o con síntomas inespecíficos, es principalmente bioquímico [7, 8, 10]. Una simple determinación en la analítica del inicio de la gestación, nos permite identificar y tratar a la madre, evitando la mayoría de las consecuencias indeseables de la disfunción tiroidea en madre e hijo [8, 10, 12, 14]. Se trata por tanto de un problema que entra de lleno en el campo de la salud infantil.

Fisiología tiroidea en embarazo

El tiroides experimenta cambios fisiológicos desde el comienzo de la gestación, consistentes en aumento del tamaño, vascularización e hiperplasia glandular. La gonadotropina coriónica humana (HCG), que tiene marcada homología estructural con la TSH, es la responsable de la estimulación tiroidea inicial. La máxima concentración de HCG se alcanza en el primer trimestre y hace disminuir proporcionalmente la TSH, que tiene un nadir entre la 7-12 semana de gestación, aumentando ligeramente después [2].

Los niveles circulantes de tiroglobulina (Tg), que están mediados por los estrógenos, aumentan 2-3 veces al inicio del embarazo, alcanzando un plató en el 2º trimestre (por incremento de la síntesis hepática y de su vida media). Esto refleja el aumento de la actividad glandular. Las concentraciones de T4t y T3 total siguen a la Tg, aumentan rápidamente al comienzo de la gestación, alcanzando un plató al principio del segundo trimestre, con valores un 30-100 % superiores a los pregestacionales [2, 5].

Durante la gestación hay un aumento del 50% en los requerimientos de iodo debido al aumento del aclaramiento renal y a la trasferencia trasplacentaria al feto. Las mujeres con deficiencia crónica de iodo (sin reservas), no son capaces de compensar la mayor demanda, que si no se corrige, conduce a hipotiroidismo y bocio. Un porcentaje elevado de europeas se estima que tienen yododeficiencia [11, 13, 15]. Aunque la situación parece que está mejorando, en un estudio reciente en el norte de España se encontró que la mayoría de las embarazadas no alcanzaban los niveles recomendados de iodo en la gestación [15].

Fisiología del tiroides fetal

La glándula tiroidea fetal comienza a captar yodo y a sintetizar hormonas a partir de la 11-12 semana, aumentando la producción progresivamente a lo largo de la gestación hasta la semana 36ª, en la que se alcanzan niveles de adulto. El yodo juega un papel crucial en todo el desarrollo de la función tiroidea fetal [2, 5].

Durante el primer trimestre todas las hormonas tiroideas disponibles para el feto son de origen materno y continúan colaborando sustancialmente a lo largo de todo el embarazo, ya que incluso en sangre de cordón constituyen el 30% del total. Las hormonas maternas por tanto juegan un papel crucial en el desarrollo del cerebro fetal, especialmente en la primera mitad de la gestación. En este periodo, incluso una hipofunción tiroidea leve, se asocia a mayor riesgo de daño neurológico, retraso madurativo y disminución CI en su hijo [4, 5]. Esto se ha demostrado recientemente en un estudio poblacional en el que la hipotiroxinemia materna leve se asociaba a menor CI y trastornos de aprendizaje en la primera infancia [4]. Además, como las necesidades de hormonas tiroideas aumentan a lo largo del embarazo, mujeres

que al principio tenían solo autoinmunidad con normofunción o hipotiroidismo subclínico, pueden evolucionar más adelante a hipotiroidismo franco [12].

Valores de referencia de hormonas tiroideas y TSH en embarazo.

Los valores de las hormonas tiroideas en el embarazo difieren de la población general y cambian a lo largo de la gestación. Para la TSH, en países occidentales yodo suficientes se definieron en 2011 valores de referencia para cada trimestre [6]. A pesar de su aceptación general, hay autores que encuentran diferencias según el área geográfica o la metodología utilizada. Hoy día se discute si realmente se puede aplicar esta referencia en todo el mundo [10, 14, 16, 17].

Para la TSH se ha definido en el 1º trimestre un rango de referencia entre 0,1-2,5 mU/L, en el 2º trimestre entre 0,2-3 mU/L y en el 3º trimestre entre 0,3-3-3,5 mU/L. [10].

En ausencia de valores de referencia del propio laboratorio, recomiendan adoptar como límite superior de la TSH 2,5 mU/L en el 1º trimestre, 3 mUI/L en el 2º trimestre y 3,5 mU/L en el 3º trimestre (inferiores a los de la población general).

Para la T4t y T3t, como aumentan un 30-50 % en el embarazo, sus valores de referencia se calculan en el 2º y 3º trimestre multiplicando por 1,5 los de la población general.

Para la T4L y T3L con técnicas de inmunoensayo el rango inferior de T4L (p 2,5) en el 1º trimestre es 0,80 ng/dL (o 10,3 pmol/L), aunque no está totalmente definido. Si se determinan con espectrofotometría de masas son similares a la población general [8, 10, 18].

La TSH debe medirse al principio del embarazo (antes de la 9º semana [8,10] y si está elevada hay que medir también T4L y Ac AntiTPO. De esta manera se puede definir si se trata de un hipotiroidismo subclínico o franco e identificar la hipotiroxinemia aislada o el hipotiroidismo central. Si la TSH está alta y los Ac AntiTPO son negativos, se debe medir Ac anti Tg y hacer una ecografía tiroidea fetal [10].

Tratamiento del hipotiroidismo clínico y subclínico, hipotiroxinemia, Autoinmunidad

- La hipotiroxinemia materna, incluso leve (T4 < p10), repercute desfavorablemente en el neurodesarrollo del niño, por lo que debe tratarse con levotiroxina en el 1º trimestre y suplementos de yodo, ya que suele estar causada por su déficit. [10]
- El hipotiroidismo materno clínico y subclínico tiene efectos adversos demostrados en el feto y debe tratarse sin demora con levotiroxina oral y garantizar suplementos de yodo adecuados.
- El objetivo del tratamiento es normalizar la TSH sérica dentro del rango específico de cada trimestre de edad gestacional [6-10].
- En las gestantes recién diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico se recomienda una dosis inicial de 1.2 mcg/kg/día de levotiroxina [10].
- Si la mujer ya estaba diagnosticada de hipotiroidismo antes del embarazo, se recomienda un ajuste pre-concepcional de la dosis que mantenga la TSH < de 2,5 mU/L. Cuando se produzca la gestación la dosis de tiroxina debe incrementarse un 30 % -50 % antes de la 4-6º semana [6-10].
- Si el hipotiroidismo se diagnostica en el embarazo, tratar sin demora con tiroxina para normalizar rápidamente la función tiroidea (TSH < 2,5 o según trimestre) y después hacer controles cada 4-6 semanas [6-10].
- Tras el parto bajar la levotiroxina a la dosis preconcepcional. Si la TSH inicial era < 5 con Ac AntiTPO negativos, se puede suspender tratamiento y repetir control a las 6 semanas [10].
- Las mujeres diagnosticadas de hipotiroidismo subclínico en la gestación deben hacerse un control a 6-12 meses tras el parto [10].
- Las mujeres eutiroideas con autoinmunidad positiva tienen riesgo de desarrollar hipotiroidismo a lo largo de la gestación. Por ello necesitan un control estricto mensual para mantener la TSH < 2,5 [8, 12]. Algunos autores recomiendan tratar con tiroxina, aún con normofunción, porque disminuye el riesgo de aborto, parto prematuro y previene el daño neurocognitivo en el niño [3, 16].

Aportes de yodo

Las mujeres en edad fértil deben tener una ingesta media de iodo de 150 mcg/día, utilizando la sal yodada. Es importante lograr un buen aporte de este elemento antes del embarazo para que los depósitos sean adecuados. Tras el inicio de la gestación se debe aumentar enseguida la ingesta a 250 mcg/día, sin exceder de 500 mcg/día, y mantenerla durante embarazo y lactancia. Para lograrlo es necesario tomar 1 vez al día un polivitamínico prenatal

con 150 mcg de yodo Durante la lactancia es necesario mantener los mismos aportes de yodo para evitar el déficit en el recién nacido y durante el primer año [7, 8, 10].

Justificación de cribado universal a las gestantes

En este punto no hay acuerdo entre los miembros de la ATA y de la Endocrine Society, ya que los primeros recomiendan cribado hormonal solo a mujeres de riesgo, pues consideran que no hay suficiente evidencia sobre la necesidad de cribado universal [6-7]. Sin embargo hay un consenso mundial creciente, de la mayoría de autores, de los miembros de la Endocrine Society y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [7, 8, 10, 11] recomendando hacer un cribado universal de TSH a la embarazada antes de la 9º semana o en la 1º visita, ya que si solo se hiciera a las mujeres de riesgo, se perderían el 50 % de las afectas.

La justificación del cribado universal a la embarazada se basa en la importancia de las hormonas tiroideas en la salud materno-infantil y en el desarrollo neurocognitivo del niño; que el diagnóstico es sencillo y barato; que el punto de corte de la TSH de < 2,5 es sensible y un buen marcador de disfunción; que sin cribado pasaría desapercibida la disfunción y que ofrece la posibilidad de normalizar precozmente la función tiroidea materna ya que existe un tratamiento fácil [10, 19, 20]. Además es rentable desde el punto de vista coste beneficio, puesto que se incluiría en la analítica inicial del embarazo [8]. Algunos autores encuentran prevalencias del 20-25%, de TSH elevada entre las embarazadas, lo que aumentaría la importancia del cribado y haría sospechar cierto grado de yododeficiencia en la región [16, 17].

Recientemente se han publicado una encuesta sobre el manejo por los profesionales del hipotiroidismo en el embarazo, que muestra una excesiva variación en la práctica clínica [21].

Aunque hay unanimidad en medir la TSH, muchos autores recomiendan incluir en el cribado universal los Ac AntiTPO (como marcador de autoinmunidad), ya que se ha visto que el tratamiento con tiroxina de las mujeres con autoinmunidad tiroidea, reduce el riesgo de aborto y parto prematuro [16].

Hipertirotropinemia persistente neonatal, hipotiroidismo subclínico idiopático.

En el recién nacido se producen cambios dinámicos en la función tiroidea tras el parto. Los valores de TSH y T4L son superiores en el primer mes y van bajando gradualmente en el primer año hasta alcanzar los valores adultos hacia los 12 meses [22].

La TSH en el 1º mes de vida, el rango entre el p10 y p90 es: 1,00-9,34 mU/L, de 1 a 12 mes: 1,53-6,18 mU/L y en mayores de 12 meses: 1,30-4,80 mU/L. [22].

Una TSH mayor de 5 mUI/L a partir del 1º mes se considera sospechosa (con métodos de análisis de 3º generación). La definición de hipotiroidismo subclínico varía entre los diferentes autores, pero en general a partir del 1º mes cifras de TSH entre 5-10 mUI/L con T4L o T4t normal [10]. Dado el importante papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral y en el crecimiento en los 3 primeros años de vida, la decisión de tratar o no debe valorar también la posibilidad de que pueda empeorar [10].

En los últimos años se están detectando con mayor frecuencia elevaciones leves de la TSH en el cribado neonatal debido en parte a cambios en el umbral de detección. Aunque en muchos casos son anomalías transitorias, aproximadamente en un 30-40 % persisten y en el 10% empeoran. Se observan con más frecuencia en prematuros, pequeños para edad gestacional, fertilización in vitro, S. Down y más raramente por defectos genéticos del receptor de TSH o anomalías morfológicas de la glándula [10].

Tienen mayor riesgo de presentar una disfunción tiroidea transitoria en el periodo neonatal: los prematuros de menos de 36 semanas; pequeños para edad gestacional; gemelos; cardiópatas; neonatos que ingresaron en UCI; que recibieron dopamina y amiodarona; que recibieron sobrecarga de iodo por desinfectantes o contrastes yodados, S. de Down, hijos de madre con hipotiroidismo autoinmune [1, 10, 22-24]. En ellos se recomienda hacer una 2º determinación de P. metabólicas a los 15 días de vida, a pesar de que no hay evidencias claras sobre la repercusión del hipotiroidismo subclínico neonatal en el neurodesarrollo o en el crecimiento del niño [10, 24-25].

En los lactantes mayores de un mes en los que no se haya normalizado la TSH, se debe confirmar en sangre (TSH y T4L) y poner tratamiento con levotiroxina hasta los 3 años. A partir de esta edad probar a retirarlo para ver si es transitorio o permanente. Si la TSH sigue elevada hacer pruebas de imagen o completar estudio [10].

La lactancia natural no está contraindicada en ningún tipo de disfunción tiroidea, ni tratamiento materno salvo el yodo radioactivo [1].

Se concluye que dada la alta frecuencia de disfunción tiroidea entre las embarazadas y la repercusión de estas alteraciones en la salud materno-in-

fantil y en el neurodesarrollo fetal, está plenamente justificado hacer un cribado universal al principio del embarazo, antes de la novena semana de gestación, para identificar las alteraciones y poner el tratamiento adecuado.

Referencias Bibliográficas

1. Dallas J S. Autoinmune Thyroid Disease and Pregnancy: Relevance for the child. Autoimmunity 2003; 36(6-7):339-350.

2. El Baba KA, Azra ST. Thyroid Dysfunction in Pregnancy. Int J Gen Med 2012; 5: 227-230

3. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta- analysis of evidence. BMJ 2011: 342:d2616

4. Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Shenk JJ, Ghassabian A, Schmitd HG, Visser TJ et al. Maternal Thyroid Function during early pregnancy and cognitive functioning in early chihood: the generation R Study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 (9): 4227-4234

5. Morreale de Escobar G, Obregon MJ and Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. Eur J Endocrinol 2004; 151: U25-U37.

6. Stagnaro-Green A, Abalobich M, Alexander E et al. The American Thyroid Association. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Thyroid 2011; 21(10): 1081-1117.

7. De Groot L, Abalobich M, Alexander E et al. Management of thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(8): 2543-2565.

8. Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Lailla JM et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. Med Clin (Barc) 2012; 139 (11):509.e1–509.e1.http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.06.004

9. Pearce S, Brabant G, Duntas L et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J 2013 (2): 215-228

10. Lazarus J, Brown RS, Daumerie Ch et al. 2014 European Thyroid Association Guideline for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. Eur Thyroid J 2014; 3:76-94

11. Eastman CJ. Screening for thyroid disease and iodine deficiency. Pathology 2012; 44(2):153-9

12. Poppe K and Glinoer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Human Reproduction Update 2003; 9 (2):149-161

13. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Doubts and Concerns about Isolated Maternal Hypothyroxinemia. J Thyroid Res 2011. Article ID 463029.

14. Yassaee F, Farahani M Abadi AR. Prevalenceof subclinical hypothyroidism in pregnant women in Tehran-Iran. Int J Fertil Steril 2014: 8 (2):163-166.

15. Aguayo A, Grau G, Vela A et al. Urinary iodine and thyroid function in a population of healthy pregnant women in the north of Spain. Trace Elem Med Biol 2013 (27):302-306.

16. Zornitzki T, Froimovici M, Amster R and Lurie S. Point prevalence of abnormal thyroid stimulating hormone during the first trimester of pregnancy in Israel.. IMAJ 2014; 16:564-567.

17. Chenyan L, Zhongyan S, Jinyuan M, Weiwei W, Xiaochen X, Weiwei Z et al. Assesment of thyroid function during firt-trimester pregnancy:what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in chine pregnant women?. http://dx.doi.org/ 10.1210/jc.2013-1674

18. Soldin OP. When Thyroidologist agree to disagree: coments on the 2012 Endocrine Society Pregnancy and Thyroid disease Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012, 97 (8):2632-2635.

19. Negro R . Thyroid dysfunction and pregnancy: where are we five years later? J Clin Endocrinol Metab 2012, 97(8):2629-2631.

20. Mitchel ML, Klein RZ. The sequelae of untrated maternal hypothyroidism. Eur J Endocrinol 2004, 151:u45-u48.

21. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L et al. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an ASisan survey. Endocrine J 2014, 61(7):697-704.

22. Kapelari K, Kirchlechner C, Hogler W et al. Pediatric reference intervals for thyroid hormone

levels from birth to adulthood: a retrospective study. BMC Endocrine Disorders 2008, 8:15. http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-8-15

23. Brown RS. Autoinmune Thyroid disease in pregnant women and their offspring. Endocrine Practice 1996; 2(1):53-61

24. Temboury MC, Rivero MJ, De Juan J, Ares S. Enfermedad tiroidea autoinmunitaria maternal: repercusión en el recién nacido. Med Clin (Bar) 2013. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.10.024

25. Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni Ch, Passoni A, Maina L, Corrias A et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. Italian J Ped 2010; 36:24

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; Volumen 5. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.256

Hipertiroidismo en el embarazo. Recién nacido hijo de madre con Enfermedad de Graves

Hyperthyroidism in pregnancy. Newborn of mother with Graves disease

María Clemente León

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Vall d´Hebron, Barcelona
Profesora Asociada de Pediatría, Universidad Autónoma de Barcelona

Resumen

La enfermedad de Graves es una enfermedad tiroidea autoinmune menos frecuente que la tiroiditis de Hashimoto pero con importantes consecuencias potenciales para el feto y el recién nacido. El paso transplacentario de anti-TSHR puede provocar hipertiroidismo fetal y neonatal, muy excepcionalmente el recién puede desarrollar un hipotiroidismo central transitorio. El riesgo de hipertiroidismo en el recién nacido depende de el título de anticuerpos maternos anti-TSHR en el tercer trimestre de gestación. Las recomendaciones actuales para el tratamiento del hipertiroidismo durante la gestación aconsejan utilizar el propiltiouracilo durante el primer trimestre y cambiar a metimazol posteriormente. La enfermedad de Graves neonatal es una entidad rara pero con importantes repercusiones clínicas sin el tratamiento adecuado. Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo neonatal pueden estar presentes al nacimiento pero en general se presentan alrededor de los 7-10 días de vida, aunque se han descrito casos de presentación más tardía (4-6 semanas). Realizaremos determinación de TSH, T4 libre (T4L) y anticuerpos anti-TSHR en los hijos de madres con antecedentes de enfermedad de Graves pasada o presente y anticuerpos anti-TSHR positivos en el tercer trimestre o si se desconoce los valores de anticuerpos anti-TSHR durante la gestación. La primera determinación analítica deber realizarse entre el 3º y 5º día de vida (7º como muy tarde). El tratamiento farmacológico se iniciará si existen con niveles de T4L elevados en 1 o 2 determinaciones o si existe clínica (debe considerarse valores de normalidad acordes con laboratorio de referencia y edad postnatal), el antitiroideo de elección es el metimazol

Palabras clave: *Hipertiroidismo neonatal, Enfermedad de Graves, Tiroides y gestación.*

Abstract

Graves´ Disease is less frequent than Hashimoto thyroiditis but with a potentially great adverse impact on fetus and newborn. Transplacental transfer of anti-TSH receptor antibodies may cause fetal and neonatal hyperthyroidism; however, exceptionally central hypothyroidism may exceptionally occur in the newborn. The risk for hyperthyroidism development depends on the anti-TSH receptor antibody titre during the third trimester of gestation. Current guidelines recommend treating maternal hyperthyroidism with propylthiouracil during the first trimester, switching to methimazole thereafter. Neonatal Graves´ disease is rare, but potentially very harmful to the neonate without treatment. Clinical manifestations of neonatal hyperthyroidism may be present at birth but usually develop at 7-10 days of life; later presentations are also described. TSH, free T4 (FT4) and anti-TSHR antibodies should be measured in newborns of mothers with positive anti-TSHR antibodies during the third trimester or if the anti-TSHR antibody titre is unknown. First analysis in the neonate should be made between 3-5 days of life (7th day at the latest). Pharmacological treatment should be started if FT4 values are high in one or two analyses of if clinical manifestations of hyper-

Correspondencia:
María Clemente León
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Vall d´Hebron
Ps. Vall d´Hebron 119-129, 08035 Barcelona
Telf 934893064 - Fax 934893065
E-mail: mclement@vhebron.net

thyroidism occur (FT4 values must be interpreted according to reference laboratory data and postnatal days of life); methimazole is the drug of choice

Key Words: *Neonatal hyperthyroidism, Graveves´ disease, Thyroid and pregnancy.*

Introducción

El hipertiroidismo durante la gestación se presenta en un 0.1-0.4 % de gestantes, siendo con mucho la causa más frecuente la enfermedad de Graves [1,3].

La enfermedad de Graves es una enfermedad tiroidea autoinmune menos frecuente que la tiroiditis de Hashimoto pero con importantes consecuencias potenciales para el feto y el recién nacido [2]. El hipertiroidismo en esta entidad está provocado por la presencia de anticuerpos estimulantes del receptor de la TSH en la célula folicular tiroidea, denominados anticuerpos anti-receptor de la TSH (anti-TSHR) o TSI (inmunoglubulinas estimulantes del tiroides). El paso transplacentario de TSI puede provocar hipertiroidismo fetal y neonatal.

El paso transplacentario de anticuerpos aumenta progresivamente a lo largo de la gestación, especialmente en el tercer trimestre, por lo que el hipertiroidismo fetal se presentará con más frecuencia hacia el final de la gestación. A las 17-22 semanas de gestación los niveles de IgG en plasma fetal con 5-10 % de los maternos y a las 30 semanas son similares a los maternos.

Hay que tener en cuenta que las TSI pueden estar presentes en la madre aún años después de que haya recibido radioyodo o se haya realizado una tiroidectomía; por lo que persistirá el riesgo para el feto/recién nacido. En estos casos la madre estará actualmente en tratamiento sustitutivo por hipotiroidismo, o más raramente eutiroidea sin tratamiento, pero tendrá el antecedente del hipertiroidismo previo.

Efectos en el feto y recién nacido de la enfermedad de Graves materna

El paso transplacentario de TSI puede provocar *hipertiroidismo fetal y neonatal* debido a la activación del receptor de la TSH del tiroides del feto y del recién nacido.

El hipertiroidismo materno durante la gestación además de los efectos en la gestante puede provocar efectos adversos en el feto. El hipertiroidismo materno no tratado o tratado de manera insuficiente se ha asociado a un mayor riesgo de muerte fetal, prematuridad y retraso de crecimiento intrauterino [3, 4, 5].

El hipertiroidismo fetal se desarrolla en la 2ª mitad de la gestación ya que el tiroides fetal es capaz de responder a la TSH y a anticuerpos estimuladores del receptor de la TSH a partir de las 20 semanas y además se produce un aumento progresivo del paso transplacentario de anticuerpos maternos. Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo son bocio, retraso de crecimiento y taquicardia. La presencia de bocio en el feto puede ser consecuencia de un hipertiroidismo fetal si la gestante no está tratada con antitiroideos. En el caso de que la gestante esté en tratamiento, el bocio puede deberse a hipertiroidismo o a hipotirodismo fetal por paso transplacentario del antitiroideo. La taquicardia es un signo tardío del hipertiroidismo fetal [3].

Se estima que un 1-1.5% de los hijos de madres con enfermedad de Graves presentan hipertiroidismo clínico transitorio y un 3% adicional hipertiroidismo bioquímico sin síntomas. Este porcentaje pude ascender al 22% en madres que requieren tratamiento antitiroideo hasta el final de la gestación [6,7].

El riesgo de hipertiroidismo en el recién nacido depende de [8,9]:

- El título de anticuerpos maternos anti-TSHR en el tercer trimestre de gestación
- La actividad de la enfermedad durante la gestación
- El antecedente de radioyodo también se ha relacionado con un mayor riesgo de hipertiroidismo fetal y neonatal.

Excepcionalmente el recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves puede desarrollar un *hipotiroidismo central transitorio* [10, 11]. Los casos descritos presentan madres con hipertiroidismo mal controlado durante la segunda mitad de la gestación. Se postula que el mecanismo patogénico es la alteración de la maduración del eje hipotálamo-hipofisario fetal por exposición a niveles elevados de hormonas tiroideas.

Seguimiento de la gestante con antecedente de enfermedad de Graves

Dado que el riesgo para el recién nacido depende de la presencia de anti-TSHR maternos, debería determinarse el título de anti-TSHR a las mujeres embarazadas con:

- Historia previa de cirugía o radioyodo por enfermedad de Graves
- Enfermedad activa en tratamiento con antitiroideos

- Antecedentes de hipertiroidismo fetal/neonatal en gestaciones previas.

En principio, no sería necesario en embarazadas eutiroideas con antecedentes de Graves pero actualmente sin medicación y que sólo recibieron en el pasado tratamiento farmacológico antitiroideo (a no ser que tengan tiroiditis crónica concurrente).

En aquellas gestantes hipertiroideas mal controladas o con títulos elevados de TSI se tendría que monitorizar al feto en busca de signos de hipertiroidismo, valorando la frecuencia cardiaca fetal, el crecimiento fetal, el volumen de líquido amniótico y la presencia de bocio.

Tratamiento de la enfermedad de Graves durante la gestación y lactancia

Las recomendaciones actuales para el tratamiento del hipertiroidismo durante la gestación aconsejan utilizar el propiltiouracilo (PTU) durante el primer trimestre y cambiar a metimazol posteriormente [12,13,14].

La administración de metimazol durante la organogénesis se ha asociado con aplasia cutis (solo en animales de experimentación), atresia de coanas, atresia esofágica y onfalocele, se desconoce si estos defectos son debidos al metimazol o al hipertiroidismo materno. Por ello se recomendaba anteriormente utilizar el propiltiouracilo (PTU) durante toda la gestación, ya que tiene menor paso transplacentario y menor riesgo de teratogenia [15]. La aparición de casos de insuficiencia hepática fulminante materna y fetal asociada a PTU ha llevado a la recomendación actual de tratar con PTU solo durante el primer trimestre. La Endocrine Society recomienda que el metimazol puede prescribirse si la paciente no tolera o tiene efectos adversos con el metimazol [12].

El paso transplacentario de los fármacos antitiroideos puede inhibir la función tiroidea del feto/recién nacido y provocar, por tanto, hipotiroidismo. Por ello es fundamental mantener la T4L sérica materna en el límite superior de la normalidad o mínimamente hipertiroidea. Al nacimiento los antitiroideos son eliminados del organismo en pocos días mientras que los anticuerpos anti-TSHR persisten durante más tiempo.

La madre puede estar en tratamiento antitiroideo durante la gestación aunque tenga anticuerpos negativos (porque el tratamiento se mantiene 18 meses-2 años una vez iniciado); en este caso el recién nacido debe ser evaluado por riesgo de hipotiroidismo.

Lactancia materna

El propiltiouracilo y el metimazol se detectan en leche materna pero parece que no en cantidades suficientes como para provocar hipotiroidismo neonatal si la dosis de metimazol es inferior a 15 mg/día y la de propiltiouracilo inferior a 150 mg/día (recientemente estas dosis se han elevado a 30 mg de metimazol y 300 mg en el caso de propiltiouracilo) [16]. El PTU (mayor unión a proteínas plasmáticas) está presente en mucha menor concentración que el metimazol, sin embargo el metimazol es el fármaco de elección por el riesgo de hepatotoxicidad materna y neonatal del propiltiouracilo. Si se administra metimazol a dosis altas se requiere monitorización de la función tiroidea del lactante. El carbimazol no está contraindicado en la lactancia materna [16].

Hipertiroidismo neonatal: clínica, diagnóstico y tratamiento

La enfermedad de Graves neonatal es igual de frecuente en niños que en niñas. Es una entidad grave y potencialmente letal sin tratamiento. Se estima una prevalencia de 1:25000 neonatos [3,6].

Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo neonatal

- Bocio (si es muy grande puede llegar a provocar compresión traqueal y esofágica)
- Taquicardia
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardiaca
- Prematuridad
- Retraso de crecimiento intrauterino
- Vómitos, diarrea
- Escasa ganancia ponderal, pérdida de peso
- Hipertermia
- Rubor
- Ictericia
- Hepatomegalia y esplenomegalia
- Irritabilidad, hiperexcitabilidad, temblor
- Mirada fija, retracción palpebral, proptosis
- Trombocitopenia

La impresión a la exploración es la de un recién nacido en estado hipercatabólico.

Las manifestaciones clínicas pueden estar presentes al nacimiento, aparecer a las pocas horas o tras varios días, aunque en general se presentan alrededor de los 7-10 días de vida. Se han descrito casos de presentación a las 4-6 semanas. El retraso en la aparición de manifestaciones clínicas puede explicarse por el tratamiento materno antitiroideo que frena el tiroides fetal o por la coexistencia de anticuerpos bloqueadores del TSHR.

La enfermedad de Graves neonatal es transitoria. La duración de la clínica está relacionada con la persistencia de los anticuerpos maternos anti-TSHR y generalmente remite en 3-12 semanas.

El hipertiroidismo puede estar presente en el feto y se manifestará por taquicardia fetal, bocio y retraso de crecimiento intrauterino.

El hipertiroidismo neonatal puede deberse en raras ocasiones a mutaciones activadoras en el gen de receptor de TSH. En estos casos generalmente existen antecedentes familiares de hipertiroidismo congénito permanente.

La insuficiencia cardiaca generalmente determina el pronóstico a corto plazo mientras que a complicaciones a largo plazo del hipertiroidismo neonatal son la craneosinostosis y el retraso psicomotor.

Diagnóstico del hipertiroidismo neonatal

El seguimiento de los hijos de madres con enfermedad de Graves permitirá el diagnóstico analítico del hipertiroidismo precozmente, incluso antes de que se instaure el cortejo sintomático. Realizaremos determinación de TSH, T4 libre (T4L) y anticuerpos anti-TSHR en los hijos de madres con anticuerpos anti-TSHR positivos en el tercer trimestre o si se desconoce los valores de anticuerpos anti-TSHR durante la gestación. La primera determinación se realizará entre el 3º y 5º día de vida (7º como muy tarde).

La obtención de muestras de cordón para determinación de anticuerpos anti-TSHR es de gran utilidad porque si son negativos descarta riesgo de hipertiroidismo y su positividad implica un riesgo del 29% de hipertiroidismo neonatal [17]. La determinación de T4l y TSH en cordón infirma del estado de función tiroidea del feto pero no del riesgo a presentar hipertiroidismo neonatal.

A la hora de realizar el diagnóstico bioquímico de hipertiroidismo es necesario considerar valores de normalidad adecuados a la edad postnatal.

Tratamiento del hipertiroidismo neonatal

El tratamiento inmediato de todo recién nacido con manifestaciones clínicas evidentes de hipertiroidismo es fundamental para el buen pronóstico.

Es difícil establecer puntos de corte de T4L para iniciar tratamiento en aquellos recién nacidos en la primera semana de vida sin manifestaciones clínicas evidentes. Algunos autores proponen valores de T4L superiores a 35 pmol/L en 1 o 2 determinaciones [17,18]. En cualquier caso la decisión de iniciar tratamiento debe de ser individualizado en el contexto clínico del paciente y teniendo en cuanta los valores de normalidad del laboratorio de referencia.

Los fármacos utilizados son:

- Propranolol: tratamiento de manifestaciones adrenérgicas durante las primeras 1-2 semanas de tratamiento.
- Antitiroideos: de elección metimazol (0.5-1 mg/Kg/día, 3 dosis), propiltiouracilo (5-10 mg/Kg/día, 3 dosis). Inhiben la síntesis de hormonas tiroideas pero no impiden la liberación de la T3 y T4 acumuladas en el coloide, por lo que son efectivos tras 1-2 semanas de tratamiento.
- Solución de lugol: bloquea la liberación de hormonas del coloide e inhibe la organificación del yodo.
- Glucocorticoides: en casos graves porque inhiben la secreción de hormonas tiroideas en la enfermedad de Graves e inhiben la desyodasa tipo 1 (responsable de la conversión periférica de T4 a T3).

En casos graves se ha postulado el tratamiento con gammaglobulina e.v para bloquear la acción de los anticuerpos anti-TSHR y lograr controlar rápidamente los niveles de hormonas tiroideas.

Además es importante el tratamiento de soporte: nutrición, líquidos, sedación y digitalización si necesario.

Durante el tratamiento deben monitorizarse la función tiroidea clínica y analíticamente y los anticuerpos anti-TSHR.

La lactancia materna no está contraindicada porque el paso de anticuerpos a la leche materna es muy pequeño.

Seguimiento del recién nacido hijo de madre con Hipertiroidismo/enfermedad de Graves

La madre referirá historia previa de hipertiroidismo adquirido, actualmente puede estar eutiroidea, en tratamiento con propiltiouracilo o en tratamiento sustitutivo por hipotiroidismo.

Se aconseja:

- Valoración de clínica de hipo/hipertiroidismo. Se realizará la analítica hormonal cuando exista sospecha clínica de alteración de la función tiroidea.

- Si el recién nacido está asintomático, se realizará el primer control analítico entre 3º-5º día de vida.

Si el primer control es normal y el recién nacido está asintomático, realizarnos valoración periódica clínico-analítica. No están claramente establecidos los protocolos de periodicidad de los controles clínico-analíticos. Algunos autores postula un control semanal hasta que se negativicen los TSI [17] y otros sugieren que si a los 14 días de vida la T4L es normal y el recién nacido está asintomático, no son necesarios más controles analíticos pero si controles clínicos ya que se han descrito casos de hipertiroidismo de presentación hasta 4-6 semanas postparto [6].

Dada la gravedad potencial del hipertiroidismo neonatal, se recomienda monitorización y control clínico hospitalario a los recién nacidos con elevado riesgo de tirotoxicosis:

- Tirotoxicosis fetal
- Madres en tratamiento antitiroideo en el momento del parto
- Madres con títulos elevados de anticuerpos anti-TSHR.

Referencias Bibliográficas

1. Dallas JS. Autoimmune thyroid disease and Pregnancy: Relevance for the Child. Autoimmunity 2003; 36: 339-50.
2. Effraimidis G. Wiersinga WM. Autoimmune thyroid disease. Old and new players. European Journal of Endocrinology 2014; 241-252.
3. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the Fetus as a Patient. Hormone Research 2006; 65: 235-242.
4. El Baba KA, Azra ST. Thyroid dysfunction in pregnancy. International Journal of General Medicine 2012;5: 227-230
5. Rivkees SA, Mandel SJ. Thyroid Disease in Pregnancy. Horm Res Paediatr 2011;76(suppl 1):91–96.
6. Levy-Shraga Y, Tamir-Hostovsky L, Boyko V, Lerner-Geva L, Pinhas-Hamiel O. Follow-Up of Newborns of Mothers with Graves' Disease. Thyroid 2014, 24: 1032-1039.
7. Kamishlian A, Matthews N, Gupta A, Filipov P, Maclaren N, Anhalt H, Ten S. Different Outcomes of Neonatal Thyroid Function after Graves´ Disease in Pregnancy: Patients Reports and Literature Review. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18: 1357-63.
8. Péter F, Muzsnai A. Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. Pediatr Clin North Am. 2011; 58:1099-115.
9. Kempers et al. Loss of integrity of Thyroid morphology and function in children born to mothers with inadequatey treated Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2007, 92: 2984-2991.
10. Kempers MJ, van Tijin DA, van Trotsenburg AS, et al. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5851–5855.
11. Evans C, Gregory JW, Barton J, Bidder C, Gibbs J, Pryce R, Al-Muzaffar I, Ludgate M, Warner J, John R, Moat SJ. Transient congenital hypothyroidism due to thyroid-stimulating hormone receptor blocking antibodies: a case series. Ann Clin Biochem. 2011 Jul;48:386-90.
12. DeGroot L, AbalovichM,Alexander E,AminoN, Barbour L, Cobin R, Eastman C, Lazarus J, Luton D, Mandel S, Mestman J, Rovet J, Sullivan S 2012. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 97:2543–2565.
13. Stagnaro-Green et al. The American Thyroid Association. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Thyroid 2011; 21(10): 1081-1117.
14. Alamdari S, Azizi F, Delshad H, Sarvghadi F, Amouzegar A, Mehran L. Management of hyperthyroidism in pregnancy: comparison of recommendations of american thyroid association and endocrine society J Thyroid Res.2013;878467.
15. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. Thyroid 2014; 24:1533-40.
16. Azizi F and Amouzegar A. Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. European Journal of Endocrinology 2011; 164: 871-876.

17. BesanÇon A, Beltrand J, Le Gac I, Luton D, Polak M. Management of neonates born to women with Graves´disease: a cohort study. European Journal of Endocrinol 2014; 170: 855-862.

18. Leger J, Carel JC. Hyperthyroidism in Childhood: Causes,When and How to Treat. J Clin Res Pediatr En docrinol 2013;5(Suppl 1):50-56

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014; Volumen 5. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.258

Seguimiento del niño con hipotiroidismo congénito

Child with congenital hypothyroidism follow-up

Amparo Rodríguez Sánchez [1], Belén Ruidobro Fernández [2], Elena Dulín Íñiguez [3], María Dolores Rodríguez Arnao [4]

[1]*Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*
[2]*Servicio de Pediatría. Hospital V. Alvárez-Buylla. Mieres, Asturias*
[3]*Responsable del Laboratorio de Cribado Neonatal de la Comunidad de Madrid. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*
[4]*Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón*

Resumen

El hipotiroidismo congénito y neonatal comprende un grupo heterogéneo de alteraciones tiroideas que producen hipofunción tiroidea, detectable ya en la primera etapa de la vida del recién nacido.

Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales, por lo que el hipotiroidismo de comienzo en los primeros meses de vida originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central.

La detección precoz del hipotiroidismo congénito es uno de los mayores avances en prevención y salud infantil del siglo XX. Ha evitado la causa mas frecuente de retraso mental en nuestra sociedad. Es altamente rentable a nivel económico y social.

Los Programas de Detección Precoz han demostrado ser prioritarios en Sanidad y en el siglo XXI deben dotarse de mejor infraestructura y ser difundidos sus logros y necesidades.

Palabras clave: *Hipotiroidismo congénito, Detección precoz.*

Abstract

Congenital and neonatal hypothyroidism comprises a heterogeneous group of disorders that causes thyroid function deficiency, detectable as early as at the first stage of newborn life.

Thyroid hormones are critical for achieving development and normal brain maturation, so the onset of hypothyroidism in the first months of life provokes irreversible damage to the central nervous system.

Early detection of congenital hypothyroidism is one of the greatest advances in child health and prevention of the twentieth century. It has avoided one of the most common causes of mental retardation in our society. It is highly profitable, financially and socially.

Early Detection Programs and neonatal screening have proven to be a priority in health and in the XXI century it must be equipped with better infrastructures and their achievements and needs, disseminated.

Key Words: *Congenital hypothyroidism, neonatal screening.*

Correspondencia:
Amparo Rodríguez Sánchez
Unidad de Metabolismo/Endocrinología Pediátrica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Avenida de America 64, 8B, 28028, Madrid
Tel: 696 04 26 84
E-mail: amparorodriguezsanchez@yahoo.es

Hipotiroidismo primario congénito y neonatal (HC)

El hipotiroidismo se caracteriza por la situación clínica y analítica resultante de la disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas a nivel tisular, en la mayoría de los casos coincide con un descenso de los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas.

El hipotiroidismo primario comprende un grupo de alteraciones que producen hipofunción de la glándu-

la tiroides. Son detectables analíticamente en la primera etapa de la vida del recién nacido, con síntomas clínicos inespecíficos. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para lograr el desarrollo y la maduración cerebral normales, por lo que el hipotiroidismo de comienzo en los primeros meses de vida originará lesiones irreversibles en el sistema nervioso central si no se trata con diagnóstico precoz [1, 2].

Es la causa más frecuente y evitable de retraso mental.

Hipotiroidismo y desarrollo cerebral

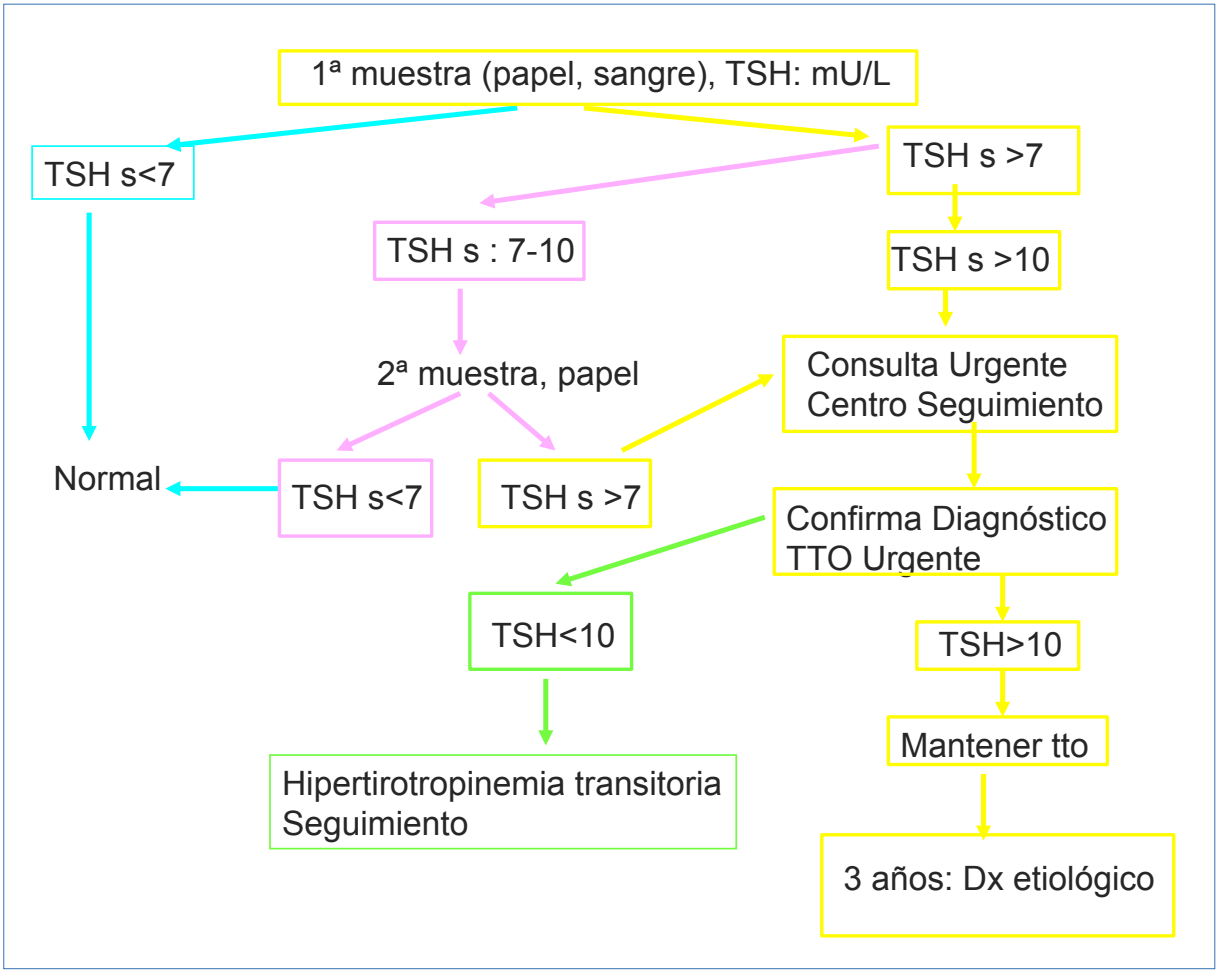
Las hormonas tiroideas son necesarias para la morfogénesis celular. En el ser humano el proceso de maduración cerebral se realiza en su mayor parte durante la gestación [3], dependiendo de la función tiroidea materna, pero no es completo al nacimiento en el humano. El número de neuronas continúa aumentando, hasta los seis meses de vida. La glía, la neuroglía, las conexiones interneuronales y la mielinización comenzadas intraútero se realizan hasta los tres años de edad cronológica. Los efectos de las hormonas tiroideas sobre el sistema nervioso central explican que en la hipofunción tiroidea la arborización y el tamaño neuronal están disminuidos, con el retraso mental consiguiente [4, 5]. Los mecanismos se conocen actualmente a nivel molecular.

Los daños pueden ser irreversibles si el tratamiento no es efectuado en un período de tiempo determinado (efecto ventana). El óxido nítrico (NO) y la sintasa productora de NO figuran entre los mecanismos locales implicados [6].

Objetivos de la detección precoz de HC

El objetivo principal es evitar el daño cerebral en estos pacientes. Se considera una urgencia médica, tanto para su diagnóstico como para el tratamiento. Hay una relación inversa entre el comienzo del tratamiento en el recién nacido hipotiroideo y ellogro intelectual o cognitivo. Los Programas de Detección Precoz han evolucionado disminuyendo significativamente el tiempo de diagnóstico de los pacientes, que comienzan el tratamiento entre los 6 y 15 días de edad cronológica.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en la Comunidad Autónoma de Madrid. TSHs: TSH en sangre completa capilar.



Procedimiento analítico en Detección Precoz de HC

Los beneficios indiscutibles para el recién nacido HC del programa de cribado neonatal hacen que se considere en la práctica clínica como imprescindible:

Clasificación: AI

- Grado de recomendación: A
- Nivel de evidencia: I

La detección precoz de HC en España, como en la mayor parte de Europa, se lleva a cabo por medición de tirotropina (TSH) sobre la muestra de sangre seca, extraída a las 48 h de vida del recién nacido, impregnando papel absorbente estandarizado (S&S#903) [2]. Existen actualmente en España 18 Centros de Diagnóstico en las diferentes Comunidades Autónomas.

Técnica utilizada: inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA®). Basados en los consensos internacionales y considerando la metodología actual disponible, el punto de corte, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en TSH > 10 µUI/ml (mU/L) sangre. Se realiza, de forma complementaria, la medición de tiroxina total (T4T) en la misma muestra, utilizando también DELFIA®, cuando la TSH presenta un valor superior al punto de corte establecido (Figura 1. Algoritmo diagnóstico HC).

En España, País Vasco y Cantabria realizan la medición de TSH y T4T en todos losrecién nacidos en su área de cobertura.

Unidades de Seguimiento en los Programas de Detección precoz HC

El Centro de Diagnóstico debe de disponer de manera urgente y preferente de Unidades de Seguimiento con endocrinólogos pediatras para confirmar el diagnóstico, iniciar el tratamiento y optimizar las dosis terapéuticas, logrando los mejores resultados de evolución. La Unidad de Seguimiento tiene estructura multidisciplinar y precisa experiencia en el manejo de estos pacientes [7, 8] y actúa según protocolos nacionales e internacionales [9].

La sistemática consiste en realizar una historia clínica completa, personal y familiar, incluyendo la posible utilización de medicaciones y/o contrastes yodados (contraindicados en obstetricia y neonatos). La exploración física, con estudio de parámetros de desarrollo neurológico, continúa con determinaciones analíticas en sangre venosa: T4L, TSH (elevada en todos los hipotiroidismos primarios), tiroglobulina (Tg). La muestra de orina para determinar yoduria puede ser necesaria. La Unidad de Seguimiento debe disponer sin demora de la realización de la gammagrafía tiroidea (Tc-99, I-123) que es imprescindible para el diagnóstico, para la explicación a la familia de la causa de la alteración de la función tiroidea y para indicar la dosis terapéutica inicial de L-tiroxina. Es aconsejable aunque no urgente completar el estudio con una ecografía tiroidea en los casos de no visualización del tejido tiroideo en la gammagrafía, para diferenciar el bloqueo de la glándula (enfermedad tiroidea autoinmune materna, transitoria, como causa principal) de una agenesia tiroidea permanente. La Resonancia Nuclear Magnética para localización morfológi-

Tabla 1. Fines de la unidad de seguimiento HC.

1.	Confirmar el diagnóstico de HC mediante la historia clínica, exploración y datos analíticos (bioquímicos y de imagen) necesarios, con disponibilidad inmediata de resultados
2.	Informar y tranquilizar a la familia, explicar ventajas de detección precoz
3.	Iniciar el tratamiento urgente (L-tiroxina) y optimizarlo en controles periódicos para normalizar la función tiroidea
4.	Lograr desarrollo neurológico y psicomotor y cociente intelectual en límites normales y evitar comorbilidades
5.	Diagnosticar la causa (HC permanente/transitorio)
6.	Diagnosticar otras alteraciones congénitas que pudieran asociarse
7.	Mantener una información bidireccional con el Centro de Diagnóstico para poder evaluar los resultados y eficacia del Programa
8.	Establecer una relación directa y desde el primer momento con el Pediatra habitual del niño, para poder realizar un tratamiento integral y conjunto del mismo.

Tabla 2. Características de la unidad de seguimiento HC.

1.	Especialistas en Endocrinología Pediátrica con experiencia en esta patología y disponibilidad plena
2.	Servicio de Bioquímica, para determinaciones analíticas de confirmación diagnóstica rápida y controles
3.	Servicio de Medicina Nuclear (gammagrafía tiroidea inicial urgente)
4.	Servicio de Radiología (ecografía tiroidea, maduración ósea)
5.	Servicio de Psicología para evaluaciones
6.	Hospitalización, Neonatología
7.	Relación con información bidireccional con el Pediatra habitual del paciente.
8.	Comunicación directa personal con en Centro de Diagnóstico para evaluar resultados y eficacia del Programa
9.	Relación periódica con la Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención de la Consejería de Sanidad u organismo responsable del Programa
10.	Reuniones de Comité de Expertos para evaluar y mejorar los resultados del programa

ca del tiroides no está indicada por la necesidad de anestesia en el recién nacido.

Las características de estas Unidades de Seguimiento se refieren en las Tablas 1 y 2.

Clínica del HC

Los niños diagnosticados en el Programa de Detección Precoz son clínicamente asintomáticos o con signos y síntomas inespecíficos. Pueden presentar, con mayor frecuencia cuanto mas grave es la hipofunción tiroidea o mayor es el tiempo de evolución: Ictericia prolongada, llanto ronco, fontanela posterior abierta mayor de 0.5 cm de diámetro, hernia umbilical, frialdad con piel marmorata, facies edematosa con macroglosia, ensilladura nasal ancha. La palpación tiroidea (bocio) es informativa.

En el niño no tratado la clínica es florida: fenotipo característico, retraso mental, infantilismo, retraso en el crecimiento y en la maduración ósea [10-13].

Etiología del HC

El HC puede ser permanente o transitorio pero siempre precisa tratamiento urgente (10-13). La familia debe de ser informada del beneficio de haber realizado la prueba de detección precoz.

Causas permanentes: Las disgenesias tiroideas corresponden a la mayoría de los casos (85%), siendo: ectopias tiroideas, generalmente localizadas en posición sublingual (60%), agenesias tiroideas (35%), hipoplasias y hemiagenesias (5%). El 15% restante, con alteración permanente corresponde a dishormonogénesis tiroidea.

Causas transitorias: Enfermedad tiroidea autoinmune materna, exceso de yodo son las más frecuentes.

Los estudios genético-moleculares en HC (14-16) han aportado numerosa información sobre las mutaciones en los genes implicados tanto en la formación tiroidea. (Tabla 3)

Diagnóstico diferencial

Si en un recién nacido se detecta hipotiroidismo congénito mediante cribado neonatal y en el análisis realizado en el Centro de Seguimiento se confirma mediante los niveles séricos de hormonas tiroideas, se debe asumir el diagnóstico y no postponer el inicio del tratamiento para definir exhaustivamente su etiología. Si no se ha podido establecer un

Tabla 3. Genética molecular en hipotiroidismo primario congénito.

Diagnóstico	Factor de	FSH mUI/ml	LH mUI/ml
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_2O_2, 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

diagnóstico etiológico definitivo en el momento inicial, se podrá esclarecer en muchos casos en el replanteamiento de los 3 años, y en otros, sobretodo transitorios, persistirá la duda sobre su etiología.

En España dada la alta emigración desde países donde no existe este cribado, el pediatra debería cerciorarse de la normalidad de la función tiroidea en los recién nacidos y utilizar la sospecha clínica en niños mayores de esas procedencias.

Tratamiento del HC

Las dosis de L-tiroxina varían con la edad del paciente, peso y el diagnóstico etiológico por lo que es de gran ayuda la gammagrafía tiroidea inicial. Es necesaria una rápida normalización de los niveles de T4L circulante y de TSH en el recién nacido lo que precisa dosis iniciales de L-tiroxina de 10-15 mcg/Kg/día (9-13), administrada por vía oral cada 24 horas. Muy ocasionalmente es preciso tratamiento parenteral e ingreso hospitalario.

La primera dosis de L-tiroxina oral es administrada por el personal sanitario de la Unidad de Seguimiento, explicando el método a la familia. Nunca diluir en biberón. No debe utilizarse T3 como único tratamiento, esta hormona activa deriva de la monodesyodación periférica de la T4 circulante a nivel cerebral. Nunca retrasar el comienzo del tratamiento para efectuar pruebas complementarias. No están recomendadas las soluciones líquidas de L-tiroxina, inestables.

Posteriormente el seguimiento se realiza aconsejando una visita explicativa a las 48 horas. Revisiones a los 15 días de iniciada la terapia, teniendo mejor pronóstico evolutivo si ya han normalizado los valores de T4L y TSH plasmáticas. No existe refractariedad hipofisaria si las dosis terapéuticas son adecuadas. Continúan con revisiones mensuales hasta los seis meses de edad, cada dos meses hasta el año de edad, cada tres/cuatro meses hasta los tres años, siempre optimizando los resultados del tratamiento con los valores de T4L y TSH, manteniendo los niveles de T4L plasmática en el rango normal-alto y los de TSH en el rango normal-inferior [17-20].

Debe realizarse confirmación analítica (T4L y TSH) cuatro semanas después de un cambio de dosificación terapéutica.

Tabla 4. Pacientes diagnosticados en el Programa de Detección Precoz de HC en España (datos AECNE, Asociación Española de Cribado Neonatal).

Periodo	RN Analizados	Casos Detectados	HC Permanente	HC Transitorio
Inicio-2012	12.946.223	5.545	3.453	606
Incidencia		1:2.334	1:2.496	1: 14.225

Reevaluación diagnóstica

A partir de los tres años de edad cronológica, con desarrollo neurológico completado, puede realizarse la reevaluación diagnóstica en los casos con tiroides eutópicos, suspendiendo 30 días la medicación para distinguir hipotiroidismos permanentes y transitorios. En caso de elevación de la TSH plasmática > 15 µUI/ml el hipotiroidismo primario es considerado permanente y el tratamiento reiniciado.

Si la función tiroidea permanece normal o en valores de hipotiroidismo subclínico (TSH 5-10 µUI/ml) se aconseja mantener revisiones analíticas periódicas.

En la reevaluación a partir de los tres años de edad en los pacientes con tiroides eutópico se incluirán estudios de genética molecular con realización de descarga de perclorato si precisan para clasificación etiológica [21].

Resultados de los Programas de Detección Precoz HC (Tabla 4)

Los pacientes cursan con crecimiento y desarrollo normales. La mejor valoración es el desarrollo cognitivo normal con tests psicométricos adaptados a la edad y la población. Presentan desarrollo madurativo y cociente intelectual (CI) normales si el tratamiento ha sido urgente, precoz y optimizado [9]. Deben corregirse los valores elevados de TSH [19, 20] y evitar hipertiroidismo [22] durante la optimización terapéutica.

Pueden persistir en ocasiones alteraciones cognitivas leves relacionadas con la fase prenatal del hipotiroidismo. Los resultados han mejorado desde la introducción de dosis mas elevadas de L-tiroxina al inicio del tratamiento.

Situaciones especiales en la detección precoz de HC

Existen situaciones especiales [2, 9] en las que se recomienda realizar un protocolo de muestras seriadas de TSH a lo largo del primer mes de vida, para diagnóstico y tratamiento de posibles alteraciones de la función tiroidea, generalmente por elevación tardía de TSH:

- Recién nacidos con <30 semanas de gestación
- Recién nacidos con peso igual o inferior a 1500 gr
- Utilización de antisépticos yodados en el parto o en el recién nacido (cesáreas, cirugía mayor)
- Realización de técnicas radiológicas con contrastes yodados
- Inserción de catéteres de silástico, cateterismos cardiacos
- Neonatos con síndrome de Down
- Gemelares (posibilidad de transfusión feto-fetal)
- Neonatos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos
- Muestras postransfusionales

Problemas no resueltos en detección precoz HC

Siempre ante la sospecha clínica de hipotiroidismo, incluso con muestras normales previas, el pediatra debe solicitar urgente una determinación de T4L y TSH, ya que pueden existir elevaciones tardías de TSH. Otras causas como el hipotiroidismo consumptivo [13] por hiperactividad de desyodasa III en grandes hemangiomas en el periodo postnatal no son detectadas en los programas de cribado (TSH y T4 iniciales normales).

El hipotiroidismo central, aislado o asociado a hipopituitarismo es mas frecuente (1:16.000 - 1:20.000) de la incidencia previamente reportada (1:100.000) por lo que se aconseja ampliar el cribado con la determinación simultánea de TSH y T4T. Actualmente se preconiza al análisis de T4L en la muestra [23]. Evitaría el diagnóstico tardío de estos pacientes,

muchos de ellos, asintomáticos o con clínica inespecífica.

Las alteraciones de TSH-alfa y TSH-beta pueden manifestarse con elevación tardía de TSH. Las alteraciones del transportador MCT8 se sospechan en pacientes con alteraciones neurológicas durantes el primer año de vida, cursan con función tiroidea normal inicial.

Los programas de cribado de hipotiroidismo neonatal pueden ser utilizados como índice de deficiencia de yodo en un área determinada, por detectar valores de TSH superiores a 5 mU/L en un elevado porcentaje de muestras (>3%). La determinación de tiroglobulina puede ser de utilidad para situaciones de deficiencia de yodo como causa del HC.

Solamente el 25% de la población mundial dispone de Programas de Detección precoz de HC [24].

El Programa de Detección Precoz de HC es uno de los mayores avances en prevención y salud infantil del siglo XX. La detección de estos pacientes evita el sufrimiento personal y familiar de un paciente con daño cerebral permanente y con las morbi-mortalidades asociadas referidas. Económicamente estos Programas son de alta rentabilidad social.

Estos Programas en el siglo XXI deben dotarse de mejor infraestructura, ser mantenidos y ampliados según los conocimientos científicos actuales y ser difundidos sus logros en los foros sanitarios y sociales.

Referencias Bibliográficas

1. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4332-4334.

2. Rodríguez-Arnao MD, Rodríguez A., Dulín E. Cribado del hipotiroidismo neonatal. En: Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides (2ª Ed.). Eds.: C. Diéguez y R. Yturriaga. Mc Graw-Hill-Interamericana. Madrid 2007. Cap. 8:109-116.

3. Ares S, Quero J, Sáenz-Rico B, Morreale de Escobar G. Hypothyroidism and Thyroid Function Alterations During the Neonatal Period. En: A New Look at Hypothyroidism. D. Springer (Ed.), InTech, 2012. http://www.intechopen.com/books/a-new-look-at- hypothyroidism/hypothyroidism-and-thyroid-functionalterations-during-the-neonatal- period.

4. Bernal J. Thyroid hormones receptors in brain development and function. Nat Clin. Pract Endocrinol Metab 2007;3:249-259.

5. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. J Neuroendocrinol 2008; 20:784-794.

6. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, Rodríguez Arnao J, Dulín Iñiguez E, Bellón Cano JM , Muñoz Fernández MA. Undetectable levels of tumor necrosis factor- alpha, nitric oxide and inadequate expresión of inducible nitric oxide synthase in congenital hypothyroidism. Eur Cytokine Network 2003; 14: 65-68.

7. Mayayo E (Coordinador) y Grupo de Trabajo del Tiroides, SEEP. Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito. An Esp Pediatr 1995; 43:53-58.

8. Albisu Aparicio MA, Ares Segura S, Pérez Yuste P, Rodríguez Arnao MD, Mayayo Dehesa E (Coordinador). Hipotiroidismo congénito. Libro de Texto de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Madrid, 2004.

9. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, Van Vliet G, Polak M, Butler G, on behalf of ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus Guidelines on screening, diagnosis and Management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:363-384.

10. Mayayo Dehesa E, Santisteban Sanz P, Labarta Aizpún JI, Ferrández Longás A. Hipotiroidismo Congénito. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica (4ª ed.). Eds.: M. Pombo y cols. Mc-Graw-Hill/Interamericana. Madrid, 2009. Cap.31:367-385.

11. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:2959-2967.

12. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A. Hipotiroidismo congénito y neonatal. En: Endocrinología (2ª Ed.) A. Jara (Ed.). Editorial Médica Panamericana, Madrid. Capítulo 19. Págs. 185-199.

13. Rodríguez Sánchez A, Huidobro Fernández B, Rodríguez Arnao MD. Hipotiroidismo congénito y neonatal. Pediatr Integral 2011; 15:643-653.

14. Moreno JC, de Vijlder JJM, Vulsma T et al. Genetic basis of hypothyroidism: Recent advances, gaps and strategies for future research. TEM 2003; 14:318-326.

15. Moreno JC, Visser TJ. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to iodotyrosine diosinase (DEHAL1) gene mutations. Mol Cell Endocrinol 2010; 322:91-98.

16. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. Curr Opin Pediatr 2011; 23:421-428.

17. Selva KA, Harper A, La Franchi SH et al. Neurodevelopmental otcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial L-T4 dose and time to reach target (T4 and TSH). J Pediatr 2005; 147:775-780.

18. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. Cochrane Database Syst Rev 2009;21:CD006972.

19. Lem AJ, de Rijke YB, van Toor H, de Ridder MAJ, Visser TJ, Hokken-Koelega ACS. Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1759-1768.

20. Bongers-Schokking JJ, Ridder MAJ, Rijke YB, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Experience in treating congenital hypothyroidism: Implications regarding free T4 and TSH steady-state concentrations during optimal Levothyroxine treatment. Thyroid 2013; 23:160-165.

21. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: Analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:3174-9.

22. Alvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, Dulín Iñiguez E, Rodríguez Arnao MD. Episodes of over treatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. Horm Res Paediatr 2010;74:114–120.

23. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirarhara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. Eur J Endocrinol 2012; 166:829-838.

24. Ford G & LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. Best Practice & Research Clin Endocrinol Metab, 2013; 1: 1-13.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; Volumen 5. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.261

Hipotiroidismo subclínico en la infancia y adolescencia

Subclinical hypothyroidism in children and adolescents

María Chueca Guindulain, Sara Berrade Zubiri, Teodoro Dura Travé, Miren Oyarzábal Irigoyen

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra

Resumen

El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define como la elevación de TSH en presencia de concentraciones normales de hormonas tiroideas circulantes (HT). Pasado el mes de vida, una TSH>5 mU/l puede considerarse anormal, utilizando los nuevos métodos de determinación de TSH. Después, tanto la TSH como las hormonas T4 y T3 tienden a disminuir asemejándose a los valores más típicos del adulto. Es importante conocer los rangos de referencia de TSH y de HT, especialmente según la edad, y el valor de corte para definir el HSC, que sigue siendo motivo de debate.

La prevalencia es claramente menor en edad pediátrica y adolescencia (< 2 %) que en adultos (4-20 %) siendo escasos los estudios epidemiológicos en población pediátrica y adolescente.

Aunque por definición el HSC es asintomático se acepta la posible presencia de síntomas leves e inespecíficos como astenia, alteraciones del peso, estreñimiento, sequedad de piel o palpitaciones, que pueden ser motivo de consulta en otras especialidades pediátricas.

Los niños que presentan un HSC normalizan sus valores en más del 70 %, o se mantienen estables en los siguientes 5 años, pero raramente empeoran. Por ello cabe preguntarse si estamos ante un diagnóstico bioquímico o realmente es un problema clínico, por su riesgo a desarrollar hipotiroidismo.

El diagnóstico de HSC se basa exclusivamente en datos analíticos; es preciso su confirmación tras un período de tiempo para descartar valores anormales de TSH debidos a interferencias de laboratorio, o situaciones transitorias. La mayoría son idiopáticos, y se evidencian por controles analíticos rutinarios en ausencia de patología o desencadenantes asociados. En los restantes, la tiroiditis A-I es la causa mas frecuente.

Respecto a la evolución a largo plazo del HSC no está clara su repercusión sobre diferentes sistemas, como el metabolismo lipídico, disfunción neuromuscular, alteraciones de la función cognitiva y riesgo cardiovascular, de ahí la controversia sobre si esta entidad precisa tratamiento o no. Existe falta de estudios que valoren el impacto del hipotiroidismo subclínico sobre el desarrollo neuropsicológico en los niños menores de 3 años; en los mayores de 3 años no existe evidencia de asociación

Son necesarios más estudios que evalúen los efectos del tratamiento del HSC, y definan en qué casos deberíamos tratar con l-tiroxina.

Palabras clave: Hipotiroidismo, Subclínico, Niños, Recomendaciones, Rangos de referencia

Los síntomas clínicos de cansancio, pérdida o ganancia de peso, son muy frecuentes en la población y pueden ser expresión de disfunción tiroidea. Esto lleva en muchas ocasiones a realizar test de función tiroidea tanto en asistencia 1ª como en el sistema 2ª y 3ª de salud. En la mayoría de los casos conducen a un diagnostico claro (hipo, hiper o normo función tiroidea). Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes en los que la interpretación de las pruebas puede ser confusa, por discordancia con el cuadro clínico o por incongruencia (elevación de HT sin supresión de TSH, o elevación de TSH con HT normales). Es el caso de un *hipotiroidismo subclínico* que trataremos en este artículo. Lo primero,

Correspondencia:
María Chueca Guindulain
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Complejo Hospitalario de Navarra
Pamplona, Navarra

debemos revisar el contexto clínico y considerar posibles factores de confusión, como podrían ser alteraciones en la fisiología normal (embarazo, recién nacido, enfermedades intercurrentes, obesidad y toma de medicamentos (amiodarona, heparina, tiroxina, entre otros). Una vez excluido esto, se deberían sospechar artefactos de laboratorio en las técnicas de determinación de inmunoensayo de TSH y HT para evitar más investigaciones innecesarias en el paciente. En los que no se concluya causalidad, habría que investigar alteraciones congénitas o adquiridas del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT) raras, como la resistencia a las hormonas tiroideas o a la presencia de un tirotropinoma.

Respecto a la fisiología del eje HHT y la acción de las HT, la producción de HT está estrechamente regulada por la TRH y TSH. En cualquier persona los niveles de HT permanecen relativamente constantes a lo largo de la vida, y reflejan el ´set-point´ del eje HHT en dicha persona. Cambios en el estado del tiroides se traducen en variaciones concordantes de las HT y de la TSH[1].

Las concentraciones de TSH en una población sana siguen una distribución asimétrica, con una larga cola hacia los valores más altos de TSH[2]. Dada la alta prevalencia de HSC en la población general, es probable que algunos de esos valores sean por inclusión de pacientes con HSC. Los rangos de referencia de HT en la población son amplios, en relación a los estrechos márgenes de HT en cada persona. Pequeñas oscilaciones de HT (incluso en rango normal) producen un incremento importante de la TSH (fuera del rango de normalidad); y cambios en las HT suficientes para producir un hipo o hipertiroidismo pueden no reflejarse en las concentraciones de T4 y T3 por estar dentro del rango de normalidad (como ocurre en el hipo o hipertiroidismo subclínico). En estos casos una TSH elevada nos orientara hacia patología tiroidea. Sin embargo, no basta con determinar los niveles de TSH para descartar patología del eje HHT, ya que se nos escaparían determinadas patologías que cursan con TSH en rango normal y alteración de HT. Por ello se recomienda determinar TSH, HT totales y libres, ya que la variación en las proteínas circulantes que se unen a las HT podría llevarnos a malinterpretar las pruebas. Además puede darse el caso de niños con hipotiroidismo congénito 1ª tratados con l-tiroxina cuyos niveles son normales, pero que manifiestan síntomas de disfunción tiroidea, posiblemente por no resolución del hipotiroidismo en los órganos diana; para éstos y para otros pacientes con hipotiroidismo central en los que los valores de TSH no son un indicador de la acción de la HT, necesitaríamos mejores marcadores de la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos que nos guiaran en el tratamiento.

Como regla general, la determinación de pruebas de FT debería hacerse cuando se sospecha patología del eje HHT. Medir las HT y/o la TSH cuando hay bajo índice de sospecha de patología tiroidea nos puede llevar a malinterpretar las pruebas, e iniciar investigaciones innecesarias (caso de enfermedades no tiroideas).

El método disponible para medir TSH está basado en un formato de inmunometría de 2 lados (sándwich) que captura por un lado la TSH y detecta por el otro lado el anticuerpo contra diferentes epítopes de la TSH, marcándolo con una señal. La presencia de anticuerpos contra animales (HAAs) en el suero de un paciente puede interferir con la medición de TSH, aumentándola o disminuyéndola según como actúe. También existen anticuerpos heterófilos que pueden interferir la técnica.

Muchos laboratorios ofrecen rangos de referencia de HT y TSH genéricos, a pesar de la creciente evidencia de que pueden no ser apropiados para valorar la función tiroidea del paciente. Las causas de variación de los mismos pueden ser metodológicas, depender de la ingesta de yodo de la población estudiada, de las variaciones de su ritmo circadiano y estacional, del IMC, edad, raza, embarazo o presencia de enfermedad tiroidea oculta. Además, hay que tener en cuenta la discordancia entre la actividad inmunológica y biológica de la TSH, así los niveles de TSH elevados en la población anciana puede representar moléculas inactivas de TSH.

Etiología

La mayoría de los HSC son idiopáticos, y se evidencian por controles analíticos rutinarios en ausencia de patología o desencadenantes asociados. Las causas de HSC y otras causas de aumento de TSH se detallan en la tabla 1.

En el caso de enfermedad aguda o crónica no tiroidea podemos encontrar elevación de TSH, que se normaliza con la recuperación del paciente; y es considerado como un cambio 2ª adaptativo. Si es beneficioso o no, continua siendo tema de debate, pero respecto al tratamiento falta evidencia para indicarlo.

En el 60-80 % de HSC, la alteración se asocia con anticuerpos antitiroideos (TPO), marcadores de tiroiditis de Hashimoto, siendo ésta la causa más común de enfermedad tiroidea en el niño y adolescente, con una prevalencia estimada en niños menores de 18 años de 1,13/1000[3]. Se manifiesta con más frecuencia en el sexo femenino y a partir de los 6 años de edad, en general sin clínica acompañante[4]. Frecuentemente se asocia con otras enfermedades como diabetes tipo 1, enfermedad celíaca[5],

Tabla 1. Causas de hipotiroidismo subclínico y de otras causas de aumento de TSH.

Aumento fisiológico o transitorio de TSH
• Fase de recuperación de enfermedades no tiroideas • Variaciones diurnas con pulso nocturno y valores más altos por la mañana • Tras suspender la hormona tiroidea en pacientes eutiroideos • Hipotiroidismo subclínico transitorio tras tiroiditis subaguda, indolora y postparto
Aumento de TSH que no es HSC
• Insuficiencia suprarrenal primaria no tratada • Hipersecreción hipofisaria de TSH (adenomas) • Resistencia periférica a hormonas tiroideas • Insuficiencia renal • Sobretratamiento de hipertiroidismo • Problemas de laboratorio (variabilidad del método, isoformas anómalas de TSH o presencia de anticuerpos heterófilos) • Obesidad • TSH con reducida actividad biológica • TSH fuera del rango de referencia pero normal para ese individuo
Causas de HSC
• Tiroiditis crónica autoinmune • Aumento persistente de TSH después de tiroiditis subaguda, tiroiditis post-parto, tiroiditis indolora. • Daño tiroideo: tiroidectomía parcial u otras operaciones de cuello, terapia radioactiva, radioterapia externa de cabeza y cuello. • Fármacos que alteran la función tiroidea: yodo y medicaciones que contienen yodo (amiodarona, contrastes radiológicos), carbonato de litio, citoquinas (interferón α), aminoglutetimida, etionamida, sulfamidas y sulfonilurea. • Inadecuada terapia de sustitución de hipotiroidismo [dosis inadecuada, mal cumplimiento del tratamiento, interacciones de fármacos (hierro, carbonato cálcico, colestiramina, dieta de soja, fibra, etc.), incremento del aclaramiento de T4 (fenitoina, carbamacepina, fenobarbital), malabsorción o sustancias tóxicas, agentes industriales y medioambientales. • Infiltración del tiroides (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, tiroiditis de Reídle, cistinosis, SIDA, linfoma primario de tiroides) • Hipotiroidismo central con alteración de la bioactividad de TSH • Mutaciones del gen del receptor de TSH, mutaciones del gen G-α

enfermedad autoinmune poliglandular, artritis idiopática juvenil, β-talasemia mayor, trasplantados de médula ósea y en diversas cromosomopatías como S. Down, S. Turner y S. Klinefelter. Por ello, en el seguimiento de los niños con estas patologías es obligado el estudio de la función tiroidea de forma periódica. Recientemente se ha reportado un marcado incremento de tiroiditis en escolares de Grecia y Cerdeña tras la introducción de profilaxis iodada, sobre todo en niñas mayores de 11 años[6].

Mención especial merece el S. Down[7], que como es sabido tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea en fases tempranas y que obliga a su despistaje rutinario. Se presenta de forma habitual como HSC y según diversos estudios, parece claro el beneficio de su tratamiento con L-tiroxina.

La administración de *numerosas drogas* puede producir disfunción tiroidea. El mecanismo de acción es variado: disminución de la captación de yodo (carbonato de litio, perclorato), bloqueando la organificación del yodo (propiltiouracilo, metimazol, interferón alfa)[8], aumento del contenido intratiroideo de yodo (amiodarona). También, drogas que interfieren con la vía central neurodopaminérgica, como la metoclopramida y fenotiazidas, pueden favorecer el desarrollo de HS, que se ve favorecido si existe además una tiroiditis de Hashimoto.

En el caso de niños en tratamiento con L-tiroxina; aunque la mayoría se mantienen eutiroideos, existen algunos con alteraciones de la TSH, en los que hay que investigar un mal cumplimiento o defecto en la absorción de la tiroxina. En estas circunstan-

cias un test formal de absorción de tiroxina puede ayudar[9].

Se han publicado casos familiares de hipotiroidismo subclínico con autoinmunidad negativa y estudio ecográfico normal, en los que se han identificado mutaciones en el gen del receptor de TSH[10,11].

Hipotiroidismo subclínico en gestantes

El embarazo tiene un impacto importante sobre la fisiología HHT lo que condiciona cambios en las HT y TSH. Los niveles de TBG en el embarazo aumentan por incremento de su síntesis hepática inducida por los estrógenos, junto con una disminución de su degradación. La T3 y T4 aumentan al 150 % de los valores previos al embarazo; la FT4 aumenta en los primeros meses por el aumento de la HCG, y la TSH va disminuyendo; en la 2ª mitad según va disminuyendo la HCG, aumenta la TSH y las concentraciones de FT4 permanecen en valores más bajos incluso que antes del embarazo. Además se produce un incremento en el volumen plasmático circulatorio, una mayor actividad de la DIO3 (en la placenta que incrementa degradación de T3 y T4) y un incremento del aclaramiento de yodo.

Por todo lo anterior para garantizar un correcto aporte de HT al feto, se recomiendan rangos de referencia de TSH para cada trimestre de gestación, aceptándose 2,5 mU/l en el 1er trimestre, 3 mU/l en el 2º trimestre y 3,5 mU/l en el 3 trimestre[1]. Respecto a la ingesta de yodo se recomienda suplementar con formulas que contengan al menos 150 µg/día, durante toda la gestación y comenzando antes de la concepción.

En mujeres gestantes con tiroiditis autoinmune se observa un alto riesgo de progresión de la enfermedad, por lo que es imprescindible la monitorización estricta de la función tiroidea durante todo el embarazo. En un estudio prospectivo[12] realizado en 12000 mujeres en la semana 17 de gestación, un 2,3 % tenían valores de TSH > 6 mU/ml, de las cuales el 70 % tenían ATPO positivos y en el 0,3 % FT4 < 2 SDS, lo que sugiere que la principal causa de HSC en embarazadas sea la tiroiditis. Otros factores como diabetes, deficiencia de yodo, historia familiar de patología tiroidea favorecerían el desarrollo de esta patología[13].

Las últimas investigaciones sobre HSC y embarazo indican un incremento de abortos, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, preeclampsia y parto prematuro en mujeres con HSC en embarazo. Sin embargo la asociación entre HSC y alteración del desarrollo neurocognitivo de los niños no es consistente[14].

En relación con el tratamiento de embarazadas con HSC por tiroiditis, Negro et al.[15] concluyen que existe un claro beneficio obstétrico con descenso del número de partos prematuros y abortos. Así mismo, Man y col.[16] encuentran que los hijos de madre hipotiroidea inadecuadamente tratada tienen un CI más bajo que los niños cuyas madres recibieron tratamiento. Por tanto se recomienda tratar con l-tiroxina el HSC en gestantes, según los rangos de TSH por trimestre, para mantenerlos en los límites establecidos. La hipotiroxinemia aislada detectada en el primer trimestre de gestación, debería también ser corregida con l-tiroxina por su relación con la alteración del desarrollo en el niño[17].

Hipertirotropinemia neonatal transitoria o hipotiroidismo subclínico

El Hipotiroidismo congénito ocurre aproximadamente en 1 de cada 3000 RN, y como es sabido conduce a un severo retraso mental, si no se trata adecuadamente[18].

El objetivo primordial de los programas de cribado neonatal es diagnosticar y tratar de forma precoz a todos los recién nacidos afectos de hipotiroidismo congénito, con el fin de que alcancen adecuadamente su potencial intelectual. En la actualidad la cifra de corte para TSH en papel de filtro es de 10 mU/ml. Si la cifra es mayor de 10 mU/ml, se procede al estudio de confirmación diagnóstica con la determinación en suero de TSH y FT4, estableciendo en la mayoría de los casos el diagnóstico de normalidad (falso positivo) o de hipotiroidismo congénito[19]. Sin embargo, en algunos casos los valores de TSH persisten leve o moderadamente elevados (con niveles de FT4 en rangos normales), por lo que habitualmente son clasificados de hipertirotropinemia transitoria sin seguimiento posterior.

El año 2000 iniciamos en nuestro Hospital un estudio prospectivo longitudinal de todos los recién nacidos con hipertirotropinemia neonatal, con el fin de detectar algún tipo de disfunción tiroidea que precisara tratamiento con L-tiroxina. Se establece el diagnóstico de hipertirotropinemia si TSH > 5 µU/ml en la reevaluación y se decide instaurar tratamiento con L-tiroxina cuando la TSH > 3 SDS y Ft4 < -1 SDS para valores de referencia por edad y sexo. De los 42321 RN sometidos al cribado entre los años 2000-2006, 72 fueron diagnosticados de hipertirotropinemia neonatal (TSH > 5 µU/ml) en la confirmación diagnóstica. Un total de 28 casos han precisado tratamiento con L-tiroxina a lo largo de su seguimiento en consulta y en 23 se ha realizado reevaluación diagnóstica a los 3 años que incluyó test de TRH, que detectó hiperestimulación del eje hipófiso-tiroideo (TSH pico ³ 35 mU/L) y por tanto hipotiroidismo permanente en el 80 % de casos.

Durante el seguimiento ningún caso presentó clínica ni analítica de hipertiroidismo. En este grupo de pacientes se ha llevado a cabo estudio genético molecular de la hormogénesis tiroidea, presentando muchos de ellos alteraciones. El tratamiento con l-tiroxina lo instauramos porque existe evidencia suficiente, que incluso en el hipotiroidismo moderado y transitorio, en esta edad de la vida, puede estar asociado con problemas físicos y sobre todo del desarrollo neuro-psicológico. El objetivo fue de mantener la TSH en valores de 0,5-2 mU/l, su rango bajo de normalidad y no sobretratar a estos niños.

Efectos adversos del HSC en los niños

La mayoría de los niños con HSC no tienen síntomas de hipotiroidismo[20,21].

Efectos en el desarrollo neuropsicológico

Está aceptado que un nivel adecuado de hormonas tiroideas es esencial para el correcto desarrollo cerebral en los 3 primeros años de vida. Sin embargo existe falta de estudios que examinen el efecto del HSC en el desarrollo neurocognitivo en este grupo de edad. En pacientes mayores (1327 adolescentes entre 13-16 años) se ha visto que la función cognitiva utilizando el test de Wechsler, así como el cociente intelectual no varía en jóvenes eutiroideos y en los que tienen HSC[22].

Efectos en el crecimiento

Existen estudios[23] que relacionan la baja talla y el HSC, mientras que otros no encuentran diferencias en la talla de los niños con o sin HSC[17]; además una vez se normaliza el HSC su talla no mejora con respecto a la de los niños con HSC persistente tras un periodo de seguimiento de 2-9,3 años.

Efectos sobre el IMC, parámetros metabólicos, y riesgo cardiovascular

Los estudios que relacionan el HSC y el IMC han mostrado resultados inconsistentes. La TSH tiende a normalizarse con la pérdida de peso por cambios en el estilo de vida en obesos; en obesos con hipotiroidismo tratados con l-tiroxina se observan mínimos cambios en IMC, de lo que se deduce que la elevación de TSH en obesos es mas consecuencia que causa de su obesidad. Concentraciones elevadas de LDL y de colesterol total se han encontrado en niños con HSC comparadas con niños eutiroideos[24]. También en otro estudio que incluyen a 12.000 niños y adolescentes, muestran que la TSH elevada se correlaciona con riesgo de hipertensión en niños (OR=0,72; IC 95 % = 1,15-2,57) pero no en adolescentes[25]. Finalmente en un estudio caso-control, 34 niños y adolescentes obesos con HSC tuvieron alterada ecográficamente la función diastólica y sistólica comparada con la de 60 obesos con TSH normal[26].

Efectos sobre la salud ósea

No se han encontrado diferencias en la densidad mineral ósea ni en marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en un estudio con 25 niños y adolescentes con HSC comparados con un grupo control[27].

Diagnóstico

En la práctica, ante valores de TSH entre 5-10 mU/ml el diagnóstico se basa en la realización de una correcta anamnesis y estudio analítico basal de función tiroidea (TSH, FT4, FT3) con anticuerpos anti TPO.

Se debe tener en cuenta que con la introducción de métodos inmunométricos más sensibles para la determinación de TSH y hormonas tiroideas, mejora el estudio de la función tiroidea pero conlleva variaciones de los valores en función de la edad, método y población estudiada. Por ello, es imprescindible disponer de valores de referencia propios de cada laboratorio y estándares por edad (sobre todo en edades tempranas).

Evolución

En los niños y adolescentes con tiroiditis autoinmunes, el riesgo de progresión a hipotiroidismo franco es poco habitual, con normalización muy frecuente de la función tiroidea. En un estudio de Moore[28], de 18 niños y adolescentes con tiroiditis autoinmune y TSH elevada, tras un período de seguimiento de más de 5 años, 7 casos estaban eutiroideos, 10 pacientes continuaban con hipotiroidismo subclínico y sólo un caso había desarrollado hipotiroidismo franco. En otro estudio de Rallison[29], alrededor del 25% de adolescentes afectos de bocio por tiroiditis presentaron una resolución espontánea de la enfermedad y un 33 % desarrollaron la enfermedad.

Wasniewska[30] et al publican en 2009 el primer estudio prospectivo en 92 niños con *HSC idiopático*. El seguimiento lo realizan a los 6, 12 y 24 meses del diagnóstico y encuentran una disminución progresiva del valor de TSH en el 88 % con FT4 normal en todos los casos, en concreto, el 42 % normalizó los niveles de TSH (< 5 mU/ml), el 46 % mantiene TSH entre 5-10 mU/ml. En el 12 % aumenta la TSH a lo largo del tiempo (entre 10-15 mU/ml), con positividad en el estudio de autoinmunidad en dos casos.

Por tanto, podemos concluir que el HSC en niños y adolescentes es un proceso benigno con bajo ries-

go de progresión a hipotiroidismo, a pesar de las limitaciones por el bajo número de pacientes incluidos en los estudios y la gran heterogeneidad de los mismos. La tasa de progresión a hipotiroidismo franco varía de 0 % a 12,5 %. La presencia de bocio, anticuerpos antitiroideos elevados, mujeres, TSH>de 7,5 mU/l y el progresivo incremento de los anticuerpos, así como de la TSH pueden ser predictivos del desarrollo hacia hipotiroidismo[28].

Tratamiento

Continúa la controversia respecto al tratamiento de HSC[31]. La decisión de tratar o no debería tener en cuenta el riesgo de progresión a hipotiroidismo y las posibles consecuencias de la hipertirotropinemia. Por otro lado los efectos adversos del sobretratamiento tales como disminución de la masa ósea y alteraciones del ritmo cardíaco, descritas en adultos, deberían tenerse en cuenta.

La indicación de tratamiento con L- tiroxina debería considerarse ante valores de TSH superiores a 10 mU/ml, o entre 5-10 cuando existan signos y síntomas clínicos de alteración de la función tiroidea, bocio, o cuando se asocie con otras enfermedades crónicas. Si no existe bocio, los anticuerpos son negativos y el nivel de TSH es entre 5-10 mU/ml, no está justificado el tratamiento, por el riesgo tan bajo de progresión a hipotiroidismo, y porque podrían ser simplemente niños eutiroideos con valores de TSH por encima del P 97,5 % (de los 2,5 % de TSH elevadas en la distribución poblacional)[32]. Se necesitan más estudios controlados que evalúen los efectos del tratamiento con L-tiroxina en niños con HSC.

Hay acuerdo general sobre conseguir normalización de TSH, en niños con hipotiroidismo tratados, cuando sus niveles de TSH se encuentran mínimamente elevados.

Conclusiones

- No se justifica el cribado poblacional a niños, a no ser que tengan *factores de riesgo*, como S. Down, S. Turner, Diabetes tipo 1, enfermedad celiaca o sometidos a RT y/o Cirugía tiroidea, donde es muy recomendable el seguimiento de la función tiroidea.
- En el *HSC idiopático* en edad pediátrica es aconsejable una actitud conservadora con seguimiento periódico de la función tiroidea, dado que el curso natural de los valores de TSH tiende a su normalización con el paso del tiempo (> 70 %).
- En aquellos pacientes con *HS por tiroiditis* el riesgo de su progresión a hipotiroidismo franco es más elevado (24 % tienden a empeorar en los 4 años siguientes) por lo que la monitorización tiroidea debe realizarse de forma programada.
- Las *hipertirotropinemias neonatales* y en los primeros años de vida con elevaciones moderadas de TSH (entre 5-10 mU/ml) deben ser seguidas de forma estricta, por el papel relevante que puede tener en este momento las hormonas tiroideas sobre la maduración cerebral y por la heterogeneidad de su etiología
- En obesos la TSH entre 5-7 mU/l es más probable que sea consecuencia que causa de la obesidad
- El HSC en niños no tiene efecto sobre el crecimiento ni sobre la salud ósea; puede estar asociado con parámetros de riesgo CV (hipertensión arterial)
- No hay estudios sobre la eficacia del tratamiento, por ello hay que ser prudentes
- Las *mujeres embarazadas* diagnosticadas de HSC deben llevar una estrecha monitorización de la función tiroidea y recibir terapia sustitutiva precoz debido al incremento de morbi-mortalidad fetal y perinatal.

Recomendaciones

- En lactantes de más de 1 mes, si su TSH no se ha normalizado se aconseja tratar con L-tiroxina hasta los 3 años de edad, cuando ya la maduración cerebral no depende de las HTVariaciones diurnas con pulso nocturno y valores más altos por la mañana
- Si persiste TSH elevada, se recomienda hacer estudios de imagen tiroideos para determinar si hay alteraciones estructurales y por tanto sea posible que el HSC sea permanente. Los estudios genéticos serian opcionales
- En mayores de 3 años en los que los anticuerpos son negativos inicialmente hay que monitorizar la TSH y los anticuerpos una vez al año, dado el bajo riesgo de progresión a hipotiroidismoHipotiroidismo subclínico transitorio tras tiroiditis subaguda, indolora y postparto
- En niños con trisomía 21 es recomendable monitorización regular de la función tiroidea
- El riesgo de progresión a hipotiroidismo parece incrementado en aquellos con anticuerpos antitiroideos positivos, por ello debe monitorizarse la FT cada 6 meses, y más frecuente en aquellos con TSH mayor de 10, que se ha decidido no tratar
- La decisión de tratar o no debe discutirse con los padres informando de los riesgos y potenciales beneficios. Por el momento no existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento en niños con TSH mayor de 10 y FT4 normal.
- En aquellos pacientes con irradiación tiroidea parece razonable tratar con l-tiroxina

Retos pendientes

- Rangos de referencia según la edad, sexo y para embarazadas, de TSH, FT4/T4 y FT3/T3.
- Armonizar los métodos de determinación de pruebas de función tiroidea (PFT) simplificará la interpretación de resultados
- El desarrollo y validación de los métodos de espectrometría de masas para FT4 y FT3 excluirá interferencias de inmunométodos
- La identificación de mejores marcadores de acción de las hormonas tiroideas en los diferentes tejidos es necesario para hacer el diagnóstico en alteraciones HHT sutiles y guiar el tratamiento, especialmente en los casos de hipo e hipertiroidismo central
- El desarrollo y la disponibilidad de técnicas de secuenciación masiva de nueva generación expandirá el repertorio de causas genéticas de alteración del eje HHT y de las del transporte, metabolismo y acción de las hormonas tiroideas.

Referencias Bibliográficas

1. Chaler EA, Fiorenzano R, Chilelli C, Llinares V, Areny G, Herzovich V, Maceiras M, Lazzati JM, Mendioroz M, Rivarola MA, Belgorosky A. Age-specific thyroid hormone and thyrotropin reference intervals for a pediatric and adolescent population. Clin Chem Lab Med 2012;50(5):885-90.

2. Holowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:489-499

3. Hunter I, Greene SA, Mac Donald TM, Morris AD, Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. Arch Dis Child 2000; 343:207-210

4. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi S, Loche S. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). J Pediatr 2006;149(6):827-32.

5. Barker JM, Liu E, Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations and associated autoinmune conditions. Adv Pediatr 2008;55:349-65.

6. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, Tsatsoulis A. High prevalence of autoinmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in north-western Greece. Thyroid 2003;13:485-489

7. Murphy J, Philip M, Macken S, Meehan J, Roche E, Mayne PD, O'Regan M, Hoey HM. Thyroid dysfunction in Down´s syndrome and

screening for hypothyroidism in children and adolescents using capillary TSH measurement. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21(2):155-63

8. Crescioli C, Cosmi L, Borgogni E, Santarlasci V, Gelmini S, Sottili M, Sarchielli E, Mazzinghi B, Francalanci M, Pezzatini A, Perigli G, Vannelli GB, Annunziato F, Serio M. Methimazol inhibits CXC chemokine ligand 10 secretion in human thyrocytes. J Endocrinol 2007;195(1):145-55

9. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(6):745-62

10. Tonacchera M, Di Cosmo C, De Marco G, Agretti P, Banco M, Perri A, Gianetti E, Montanelli L, Vitti P, Pinchera A. Identification of TSH receptor mutation in three families with resístanse to TSH. Clin Endocrinol 2007;67(5):712-8.

11. Moreno JC, Visser TJ. New phenotypes in thyroid dyshormonogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations. Endocr Dev 2007; 10:99-117.

12. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev 1997; 18:404-433

13. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014;3(2):76-94.

14. Pop VJ, Kuijpens JL, Van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psycomotor development in infancy. Clin Endocrinol 1999;50:149-155.

15. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyrosine treatment in euthyroid pregnant women with autoinmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2587-2591

16. Man EB, Jones WS. thyroid function in human pregnancy. Incidence of maternal serum low butanol-extractable iodines and of normal gestational TBG and TBPA capacities; retardation of 8 months-old infants. Am J Obstet Gynocol 1969;104:898-908

17. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen 2000;7:127-130

18. Mayayo E, Puga B, Valle Labarta JL, Ferrández A. Desarrollo psicomotor en el hipotiroidismo congénito. En: Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides (Eds. C. Diéguez, R. Yturriaga). McGraw-Hill. Interamericana. Madrid. 2007; 151-172.

19. Rodríguez Arnao MP, Rodríguez A, Dulin E. Cribado del hipotiroidismo neonatal. En: Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides. (Eds. C. Diéguez, R. Yturriaga). McGraw-Hill. Interamericana Madrid 2007;109-116.

20. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, Improda N, Valenzise M, Bruzzese D, De Luca F, Salerno M. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. Eur J Endocrinol. 2011;164:591-7.

21. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(5): 1678-82.

22. Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. BMC Pediatr 2006;19;6:12.

23. Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, Teofoli F, Cassio A, Cesaretti G, Corrias A, de Sanctis V, Di Maio S, Volta C, Wasniewska M, Tatò L, Bona G. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(7):2414-20

24. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. Horm Res 2008;70(1):51-7.

25. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):828-34.

26. Brienza C, Grandone A, Di Salvo G, Corona AM, Di Sessa A, Pascotto C, Calabrò R, Toraldo R, Perrone L, del Giudice EM. Subclinical hypothyroidism and myocardial function in obe-

se children. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013;23(9): 898-902

27. Di Mase R, Cerbone M, Improda N, Esposito A, Capalbo D, Mainolfi C, Santamaria F, Pignata C, Salerno M. Bone health in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. Ital J Pediatr 2012;22:38-56

28. Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescent. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:293-297

29. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. AM J Med 1991;91:363-370

30. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, Capalbo D, Bal M, Mussa A, De Luca F. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. Eur J Endocrinol 2009;160(3):417-21

31. Wasniewska M, Corrias A, Aversa T, Valenzise M, Mussa A, De Martino L, Lombardo F, De Luca F, Salerno M. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. Horm Res Paediatr. 2012;77:376-81.

32. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical Hypothyroidism in Children: Natural History and When to Treat J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5 Suppl 1:23-8.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; Volumen 5. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.264

Seleccionadas para presentación al Curso de Actualización

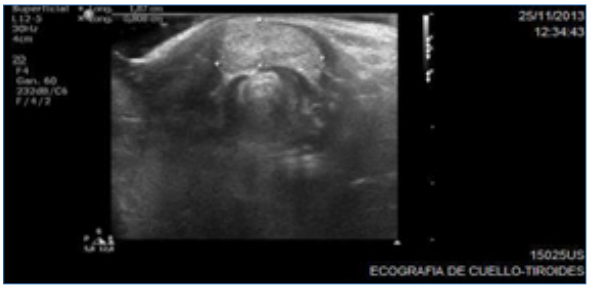
01
Cribado neonatal: una prueba sensible a hipotiroidismos congénitos (funcionales) pero con falsos negativos (estructurales). Ectopia sublingual.

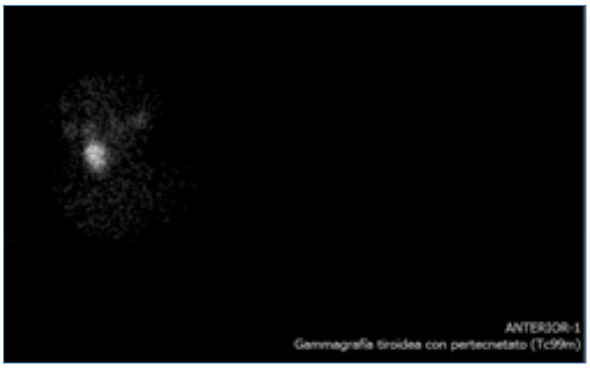
Ignacio Díez López.
Hospital Universitario de Álava.
Vitoria.

Motivo de consulta:
Peso: 15,6 kg (P: 75); talla: 93,7 cm. (P: 75) (+0,65 SDS)
Bultoma en niña de 3 años en línea media de cuello a la altura de glándula tiroidea No palpita. No se desplaza. No doloroso a la palpación. No bocio palpable, se palpa bultoma en zona submandibular de aspecto duro, no moviliza.
Cribado neonatal se realizó una segunda toma de talón por TSH de 10
2º filtro normal (TSH: 4)

Analítica:
SANGRE
T3 LIBRE 3,7 pg/mL [1,71 – 3,71]
T4 libre 1,53 ng/dL [0,7 – 1,70]
TSH 3,20 UI/mL [1,3 – 6,8]
Antiperoxidasa 0,00 UI/mL [0 – 5,61]
Antitiroglobulina 19 UI/mL Hasta 115
NO AF de patología tiroidea. Embarazo y parto normales. Desarrollo psicomotor hasta la fecha normal.
Ecografía cervical:
Entre los planos musculares cervicales, en línea media anterior suprahioidea, se observa un nódulo sólido bien delimitado, hiperecogénico, homogéneo, de 1,7 x 0,9 x 2 cm, con abundante vascularización en el estudio Doppler color, venosa.
Hallazgo que junto con la ausencia de glándula tiroides en su localización habitual, podría corresponder a un tiroides ectópico como primera posibilidad. Sería menos probable otro tipo de lesión como un angioma.
Glándulas parótidas y submaxilares normales.
No se observan adenopatías laterocervicales de tamaño patológico.
Probable tiroides ectópico.

Gammagrafía tiroidea
Se observa captación del radiofármaco en línea media cervical, ligeramente lateralizado a la derecha, de distribución más o menos homogénea, en probable relación con tejido tiroideo funcionante.





No se observa actividad del radiofármaco en lecho tiroideo normal.

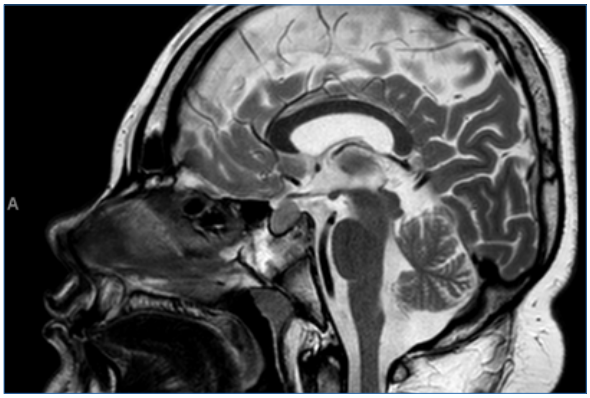
El cribado neonatal puede llegar a no detectar este tipo de casos, donde la glándula es capaz en unas primeras fases de solventar o compensar la disfunción, pero con el tiempo se producirá un fallo y un hipotiroidismo clínico. Requiere un seguimiento seriado.

02
Hiperplasia hipofisaria secundaria a hipotiroidismo primario

Cristina Martínez Del Pozo.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid.

Se presenta el caso de un niño de 13 años y 4 meses que es remitido desde su pediatra por hallazgo en analítica, realizada por obesidad, una cifra de TSH 639,8 µUI/ml, T4 libre 0,161 ng/dl, Anticuerpos antiperoxidasa 708,5 UI/ml, Colesterol total 246,1 mg/dl, Triglicéridos 415,9 mg/dl y Creatinina 1,09 mg/dl.

En la anamnesis dirigida refiere hábito intestinal estreñido y leve intolerancia al frío. No refiere astenia, dificultades para la concentración, ni cefalea ni alteraciones visuales ni otra sintomatología. En la



exploración física destaca talla en percentil 3 (145 cm) y peso en percentil > 90 (70 kg), obesidad generalizada con aspecto de piel seca y empastada, acantosis en cuello, axilas y pliegues de miembros superiores y tronco, desarrollo puberal: no axilarquia, pubarquia 2, testes en bolsa (derecho 10 ml e izquierdo 8 ml); no bocio. Neurológico normal.

Con la sospecha de hipotiroidismo primario, se realiza una analítica que confirma las alteraciones analíticas (TSH de 538,8 µUI/ml, T4 libre 1,35 ng/dl, Anticuerpos antiperoxidasa > 600 UI/ml, T3 libre 0,73 pg/ml, Prolactina 24,7 ng/ml). Se evalúa el resto de los ejes sin que se encuentren alteraciones salvo IGF-1 73,91 ng/ml, IGF-BP3 2,79 µg/ml. En ecografía tiroidea se objetiva una glándula tiroidea disminuida de tamaño con parénquima heterogéneo, siendo los hallazgos sugestivos de tiroiditis crónica y edad ósea de 10 años. La resonancia magnética muestra un aumento de volumen de la glándula hipofisaria que ocupa la silla turca y cisterna supraselar, sin aparente desplazamiento de los nervios ópticos ni quiasma óptico.

Se inicia tratamiento con levotiroxina en dosis sustitutivas y en una segunda RM realizada 8 semanas más tarde revela una reducción significativa del tamaño de la glándula hipofisaria.

03
Hipotiroidismo congénito. Dishormonogénesis

Lorea Ruiz Pérez.
Hospital General Universitario de Alicante.
Alicante.

Introducción.
El hipotiroidismo congénito primario es la causa más frecuente de las alteraciones endocrinas del recién nacido. Puede estar causado por disgenesis tiroideas o por dishormonogénesis.

Caso clínico.
Neonato de 15 días de vida, remitida desde Cribado Neonatal por hipotiroidismo congénito.

Antecedentes familiares: Madre con hipotiroidismo adquirido autoinmune (Anticuerpos antiTPO positivos) en tratamiento con hormona tiroidea.

Antecedentes personales sin interés.
En el cribado neonatal presenta TSH = 61,8 mU/L. Ante el diagnóstico de hipotiroidismo congénito se realiza Gammagrafía tiroidea (glándula ortotópica con ligera hipercaptación) y se inicia tratamiento con hormona tiroidea, con controles posteriores dentro de la normalidad.

Durante los tres primeros años de vida se ha ido ajustando la dosis de hormona tiroidea según resultados analíticos. Se ha realizado seguimiento por Cardiología y Neuropediatría sin incidencias. A los tres años de edad se reevalúa a la paciente con una Gammagrafía y Ecografía tiroidea (normal). Ante estos hallazgos se sospecha el diagnóstico de dishormonogénesis. Se realiza estudio genético (gen TPO, gen TG y gen TSHR), donde se detecta una variante c.2618+5delG en heterocigosis del gen TPO y una variante c.1000C>T; p.Arg534Cys en heterocigosis, ambas de significado incierto.

Actualmente la paciente tiene 9 años y 2 meses y continúa en tratamiento con hormona tiroidea (3 mcg/Kg/dia).

Conclusiones:
Las dishormonogénesis son un grupo heterogéneo de errores congénitos. Su expresión clínica es variable y constituyen el 10-20% de la etiología global del hipotiroidismo. En nuestro caso las alteraciones genéticas encontradas no han sido descritas previamente en bases de datos por lo que no se conoce su implicación clínica y si son las causantes de la enfermedad.

04
Hipotiroidismo congénito ¿se debe bajar el nivel de corte del programa de cribado neonatal?

Carolina Jiménez Alcántara.
Hospital Materno Infantil Carlos Haya.
Málaga.

Objetivo
La incidencia de hipotiroidismo congénito primario (HC) en nuestro medio es de 1:2500-3000 recién nacidos. El diagnóstico del HC se realiza mediante determinación de TSH en papel de filtro dentro del Programa de cribado Neonatal (PCN). El punto de corte está establecido en 10 µUI/ml. Algunos autores recomiendan bajar este nivel para aumentar la sensibilidad.

Material y métodos
Exponemos 2 casos clínicos de recién nacidos

diagnosticados de HC mediante el PCN con niveles de TSH alrededor del nivel de corte.

Dos varones de 19 y 35 días de vida procedentes del PCN por cifras en papel de filtro iniciales de TSH 10,4 y 8,4 µUI/ml y repetidas a los 12-15 días con niveles de TSH de 53 y 55 µUI/ml respectivamente. Antecedentes maternos-obstétricos sin interés, excepto uterohidronefrosis grado IV e hipotiroidismo materno de etiología no filiada. Exploración física: ictericia neonatal en ambos casos, el segundo preciso ingreso para fototerapia. Ningún signo relacionado con HC. En las pruebas complementarias: analítica sanguínea con TSH >100 µUI/ml (0,2-5) en ambos casos y T4l de 10,8 y 10 pmol/L (11-22). Gammagrafía tiroidea con Tc99 que mostró captación en región sublingual en el primer caso, y disminución de la captación en el lecho tiroideo en el segundo. En ambos casos se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina a dosis de 12mcg/kg/día. Ambos presentan un desarrollo psicomotor normal en la actualidad.

Conclusiones
El PCN tiene una sensibilidad (S) y valor predictivo negativo alto, posiblemente sobreestimada. La confirmación diagnóstica sólo se realiza en los pacientes con resultados positivos. Se debería replantear la S, que dependerá de las tasas de FP que se puedan tolerar ante una disminución del nivel de corte por debajo de 10 µU/ml. No obstante, ante una PCN negativa con síntomas sugestivos de HC se debe realizar un estudio tiroideo hormonal.

05
Hipotiroidismo subclínico en la infancia: ¿cuánto hay que hacer?

Anunciación Beisti Ortego.
Fundación Hospital Calahorra.
Calahorra. La Rioja.

Introducción
El hipotiroidismo subclínico supone una entidad muy frecuente tanto en las consultas de pediatría de atención primaria cómo en las de endocrinología pediátrica. Qué pruebas complementarias realizar ante el hallazgo de TSH elevada, cuándo tratar y cuánto tiempo es necesario su seguimiento son cuestiones abiertas que se plantean a diario en nuestras consultas y que plantean interrogantes sobre su manejo.

Caso clínico
Presentamos el caso de un niño de 4 años que en analítica realizada por astenia de 1 mes de evolución se detecta elevación de TSH 8,13 (0,27-5 µU/ml) con T4 libre (T4l) normal 1,25 (0,8-2 ng/dl), presenta apetito conservado, deposiciones normales,

Edad	TSH (0.27-5 µU/ml)	T4 Libre (0.8-2 ng/dl)	Anticuerpos tiroglobulina (0-115 UI/ml)	Anticuerpos tiroperoxidasa (0-34 UI/ml)
4 años 2 meses	8.13	1.30	-	-
4 años 9 meses	7.10	1.45	20	10
7 años 9 meses	8.63	1.25		11
9 años 4 meses	5.31	1.41	44	10
9 años 10 meses	7.31	1.30	12	0.8
10 años 6 meses	7.05	1.25	14	-

Tabla. Resumen controles analíticos.

no apreciándose bocio a la exploración. Seis meses después, se repite analítica, persistiendo TSH elevada (tabla 1) con anticuerpos (acs) tiroideos normales. 2 años más tarde es diagnosticado de déficit de atención y comienza tratamiento con Metilfenidato, en analítica de control se continúa apreciando elevación de TSH por lo que se amplía nuevamente estudio, persisten anticuerpos negativos y se realiza ecografía tiroidea que es normal. Hasta la actualidad se han realizado controles analíticos cada 6-12 meses persistiendo TSH elevada con T4l normal, acs y ecografía tiroidea normales.

Discusión
Este caso, al igual que de forma frecuente otros pacientes en la consulta plantean la cuestión de cuándo comenzar el tratamiento y si es realmente necesario dado no altera la T4l, no se acompaña de síntomas, pero sin embargo, aunque la elevación de TSH no es marcada, sí se mantiene, lo que indicaría una función tiroidea inadecuada. Se precisa pues creemos, de una adecuada protocolización del hipotiroidismo subclínico en la infancia para evitar la excesiva realización de pruebas complementarias y aunar el planteamiento terapéutico

06
Hipertiroidismo neonatal secundario a enfermedad de Graves materna

José Luis Gómez Llorente.
Hospital Torrecárdenas.
Almería.

Antecedentes familiares
Madre hipertiroidismo por enfermedad de Graves con tratamiento definitivo con yodo radiactivo en año 2009, desde entonces hipotiroidismo en tratamiento con tiroxina.

Antecedentes personales
RNPT de 32+1 semanas de EG y Peso 1.990 g. En la semana 20 de EG se detecta taquicardia fetal.

Evolución
Ingreso por prematuridad y taquicardia fetal. Peso 1990 g P83, Longitud 46 cm P > P99, Perímetro craneal 32 cm P91. Exploración facies peculiar exoftal-

mos, hiperexcitabilidad, fontanela anterior a punta de dedo. FC 162 lpm. No bocio. Aumenta estado de hiperexcitabilidad y taquicardia de 200 lpm.

Analítica: TSH 0,01 µUI/ml, T4 libre 7,77 ng/dl T3 libre 10,77 pg/ml, anticuerpos TSI 14,16 mUI/ml (N hasta 1,75 mUI/ml). Anticuerpos TPO y TG negativos.

Ictericia con hiperbilirrubinemia (BT 13,43 mg/dl y BD 1,51 mg/dl), posteriormente elevación de BD 5,4 mg/dl y GGT 357 U/l GOT 82 U/l y GPT 81 U/l. Ecografía abdominal normal. Requirió fototerapia con descenso progresivo de cifras de bilirrubina y de enzimas hepáticas con normalización completa al mes de vida.

Inició tratamiento con Metimazol (dosis 0,5 mg/kg/día) y propanolol (dosis 1 mg/kg/día) con mejoría clínica y analítica, Al mes y medio de vida se suspende medicación al presentar T4 libre dentro de la normalidad (1,64 ng/dl), TSH suprimida (0,01 µU/ml). Presenta recaída con elevación de T4 libre (5,7 ng/dl (N 0,80-1,70) reiniciándose tratamiento. A los 2 meses y medio de vida se suspende tratamiento por presentar T4 libre por debajo de rango de normalidad y se inicia tratamiento con L-tiroxina que actualmente mantiene presentando valores de T4 libre dentro de la normalidad y TSH persiste suprimida.

Conclusiones
La enfermedad de Graves neonatal es infrecuente. Se recomienda determinación de TSI en semana 20- 24 de gestación. Al igual que en nuestro caso está descrito la presencia de colestasis secundario al hipertiroidismo.

07
Bocio neonatal en hija de madre con enfermedad de Graves-Basedow

María Sanz Fernández.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción:
Los hijos de madres con enfermedad de Graves pueden sufrir hiper o hipotiroidismo según el balance entre anticuerpos estimuladores e inhibidores frente al receptor de la tirotropina u hormona estimulante del tiroides (TSH) y los fármacos antitiroideos que reciben a través de la placenta.

Caso clínico:
Neonata remitida a los 5 días de vida por haber presentado cifras de TSH elevadas en Programa de Detección Precoz de la CAM (TSH: 210 µU/ml y T4 total: 2,8 µg/dl).

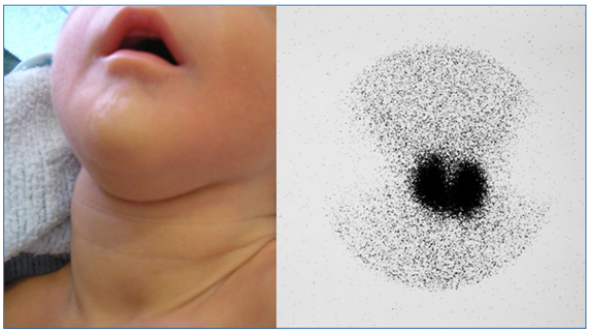


Fig: A: Bocio congénito, B: gammagrafía tiroidea con Tc-99.

Antecedentes personales: madre con EGB diagnosticada a los 22 años. Tratada durante la gestación con propiltiouracilo (PTU), inicialmente a dosis de 50 mg/día con aumento progresivo hasta 200 mg/día.

Exploración física: peso: 3150 g (0,72 DE) y longitud 52 cm (1,32 DE). Destacaba bocio grado II, siendo el resto de la exploración normal. Analítica sanguínea: TSH >100 µU/ml (VN: 0,5-4,5) y T4 libre: 0,3 ng/dl (VN: 0,8-2). Gammagrafía con Tc-99: bocio difuso. Con el diagnóstico de hipotiroidismo congénito (HC), se inició tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina (12 µg/kg/día). A los 3 meses el bocio había disminuido a grado Ia.

A los 3 años se hizo reevaluación del HC. La analítica realizada al mes de la suspensión del tratamiento fue compatible con enfermedad tiroidea autoinmune: TSH 9,5 µU/ml, T4l: 1,2 ng/dl, Ac Antitiroglobulina: 298,62 UI/ml (VN < 150) y Ac Anti-TPO: 902,62 UI/ml (VN < 75) por lo que se reinició tratamiento con L-tiroxina.

Conclusión:
El bocio congénito de la paciente fue provocado por las dosis elevadas de PTU que recibió la madre durante la gestación.

El objetivo del tratamiento durante la gestación ha de ser mantener los niveles maternos de T4 libre en el rango normal-alto, sin necesidad de normalizar la TSH, con la dosis más baja posible de medicamento antitiroideo.

08
Síndrome Allan-Herndon-Dudley

Natividad Pons Fernández.
Hospital Lluís Alcanyís.
Xàtiva.València

Objetivo
La asociación de retraso mental en un varón con un perfil tiroideo peculiar (T4 libre baja, T3 libre

elevada y TSH elevada) es típica del síndrome de Allan-Harndon-Dudley, trastorno genético ligado a X, originado por una mutación del transportador intracelular de hormonas tiroideas (MCT-8). Presentamos el primer caso diagnosticado en España y su evolución sin tratamiento específico.

Caso clínico
Niño de 8 años remitido a los 3 años y 9 meses, por sospecha de hipotiroidismo. Antecedentes familiares: Madre 38 años, G2A1V1. Tío materno fallecido a los 12 años por encefalopatía no filiada. Antecedentes personales: Embarazo no controlado, parto domiciliario a 37semanas. PN 2870 g Apgar 9/10. Test metabolopatías negativo. Estudiado desde los 6 meses por retraso psicomotor generalizado: EEG normal, RMN leucomalacia periventricular y estudio metabólico negativo.

Exploración: Peso 13 kg (p3-10). Longitud 101 cm (p50). Tetraplejia espástica. No bocio.

Analítica: TABLA 1. Ecografía tiroidea normal.
Con sospecha diagnóstica hipotiroidismo central inicia tratamiento con Levotiroxina. Evolución: Ante la ausencia de respuesta clínica y persistencia del patrón hormonal peculiar (TSH elevada, T4l baja, T3l elevada) pese dosis crecientes de levotiroxina, se retiró el tratamiento. Test TRH normal. Estudio genético del transportador MCT8: deleción en hemicigosis de tres pares de bases en exón 2. Madre, tía y abuela materna portadoras de la deleción.
Pese al hipertiroidismo somático típico de esta enfermedad nuestro paciente no presenta adelanto de edad ósea ni hipermetabolismo. Mantiene peso en p25 y talla en p50.
Actualmente, pendiente tratamiento con 3,5,3´-triiodothyroacetic acid.

Conclusiones
1. Ante todo varón afecto de retraso psicomotor grave de causa desconocida debemos realizar estudio tiroideo completo, incluyendo T3l.
2. La combinación T3l elevada y T4l baja es un patrón hormonal casi patognomónico de esta enfermedad.
3. En la actualidad existen tratamientos experimentales que iniciados precozmente podrían mejorar el pronóstico de estos niños.

09
Bocio intraútero

Ana Coral Barreda Bonis.
Hospital Infantil La Paz.
Madrid.

La incidencia de bocio fetal es infrecuente, estimándose en 1/30000-50000 recién nacidos. Entre

FECHA	T4l ng/dl	T3l pg/ml	TSH mUI/L	AntiTPO UI/ml	Cortisol µg/dl	IGF-1 ng/ml	Tg ng/ml	SHBG nmol/L	Tiroxina mcg/día
2-6-09	0.8		5.97						0
13-7-09	0.7		8.05	33.3					0
17-7-09	0.6		4.4		6.3	83.4			25
18-8-09	0.6	9.2	5.36						37.5
8-10-09	0.7		4.38		20.9		3		50
22-2-10	0.6		2.46	6.4		90			75
1-6-10	0.6		2.86		12.3				75
25-6-10	0.8	6.4							50
31-8-10	0.6	7.7	4.16				3.8		50
2-12-10	0.7	7.2	2.45				6.1		50
7-4-11	0.8	5.7	2.51						50
20-6-11	0.5	8.53	4.91					274	0
15-3-12	0.6		2.61					221	0
VALORES REF.	0.8-1.7	2.6-5.1	0.27-5	0-65	6-30	49-289	0.73-64	50-100	

Tabla 1.

sus etiologías destacan bajos aportes de yodo, dishormonogénesis y fármacos. Las consecuencias para el recién nacido pueden ser graves, debido a la compresión cervical y el efecto del hipotiroidismo sobre el neurodesarrollo.

Caso
Neonato consultado por bocio congénito. Antecedentes: 2º gemelo, gestación bicorial-biamniótica. Madre tratada con 25 µg de tiroxina desde la semana 28. En ese momento se detecta polihidramnios. En la semana 34 visualización de tumoración cervical tipificada en RMN como bocio, con compresión traqueal permeable. Cesárea programada tras maduración mediante procedimiento EXIT (Ex-utero Intrapartum Treatment). Al nacimiento peso: 2340 g (1,18 DE), longitud: 46 cm (-1,16 DE), perímetro cefálico: 34 cm (0,49 DE). Ingreso en Neonatología con ventilación mecánica durante 48 horas. Pruebas complementarias:

- Perfil tiroideo: al nacimiento: TSH 363 µUI/ml (VN: 0,7-5,7), T4 libre 0,42 ng/dl (VN: 0,93-1,70); 3 días de vida: TSH 325 µUI/ml, T4 libre 0,15 ng/dl, T3t 0,81 ng/ml (VN: 0,8-2), anticuerpos antitiroideos: negativos, Tiroglobulina 8689 ng/ml (VN: 1,4-78). Yoduria 14 µg/l (VN: 100-200).
- Ecografía tiroidea: masa de 19 x 16 y 20 x 18 mm (bocio) muy vascularizada
- Gammagrafía: bocio difuso

Iniciado tratamiento a dosis de 13 µg/kg/día, ajustes sucesivos de dosis hasta actualmente 5µg/kg/día al año de vida. Presenta retraso motor e hipotonía.

Se realiza estudio de dishormonogénesis tiroidea hallándose dos mutaciones en heterocigosis compuesta en el gen tioperoxidasa: c. 1471G>A (p.R491C), exón 9, y c.2578G>A (p.G860R), exón 15; la primera heredada vía materna y la última vía paterna. La mutación R491C no ha sido descrita previamente, aunque las predicciones orientan a alta patogenicidad. Esta mutación también la presenta su gemela que presentó hipertirotropinemia

transitoria al mes de vida (TSH 10,02 µUI/ml) con yoduria baja (73 µg/l).

Comentarios
La mutación en tioperoxidasa justifica la presencia de bocio neonatal en nuestro paciente. La detección y tratamiento precoz del bocio intraútero prevendría el riesgo obstétrico por obstrucción traqueal y las secuelas neurológicas del hipotiroidismo fetal, del que es reflejo el bocio intraútero.

Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; Volumen 5. Suplemento 2
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.263

Enviados por los inscritos al Curso de Actualización

01
Resistencia a hormonas tiroideas

M. Aránzazu Escribano Muñoz.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

Antecedentes:
Abuela paterna bocio hipotiroideo, tiroidectomizada; prima hermana en rama paterna hipotiroidismo no autoinmune diagnosticado a los 10 años; prima lejana en rama paterna hipotiroidismo congénito con tiroides sublingual.

Caso clínico:
Varón que ingresó en Neonatología por Taquipnea transitoria e ictericia no inmune, detectándose en el cribado neonatal TSH 524,23 µUI/ml, T4L 2,32 µg/100ml.

Diagnosticado de hipotiroidismo congénito, inició tratamiento sustitutivo el 10º día de vida. Ecografía tiroidea: ausencia de glándula, gammagrafía tiroidea: hipocaptación generalizada que no permite visualizar la glándula. Durante el seguimiento constatamos que los valores de TSH no se normalizaban a pesar de tener cifras de T4L en rango medio alto de la normalidad. Adjuntamos tabla con los algunos de los controles más representativos en consulta.

Se han repetido gammagrafía tiroidea y ecografía sin conseguir ver restos tiroideos. TSH de los padres normal.

Ante la sospecha de alteración del receptor de TSH, en noviembre de 2011 se cursó estudio genético molecular. Hasta la fecha no se ha detectado alteración que justifique el fenotipo (presenta polimorfismo D727E (rs1991517SNP) en el exón 10 del gen TSHR, no patogénico), pero aproximadamente en

Fecha	T4L (ng/dl)	TSH (µUI/ml)	Tto (µg/kg/día)	Otros
14/08/08 (Cribado neonatal)	2,32 µg/100ml	524,23	Inicia al 10º día de vida.	Ecografía tiroidea: no se ve glándula.
19/09/08	2,28	0,688	7	
11/11/08	1,6	29,08	5	Gammagrafía: hipocaptación generalizada que no permite ver lóbulos tiroideos.
18/12/08	3,18	0,081	8,3	Clínica hipert., bajamos dosis.
17/02/09	2,06	0,4	4,7	
22/05/09	1,38	83,14	3,2	
05/07/09	1,53	3,94	4,4	
08/10/09	1,63	9,29	4,4	
21/12/09	1,96	10,18	5,88	
06/07/10	1,47	>100	4,1 (37,5µg/día)	Asintomático.
19/08/10	1,43	67,5	5,5 (50µg/día)	Ecografía tiroides***: atrofia/hipoplasia tiroides.
28/09/10	2,06	4,7	7,9 (75µg/día)	Clínica hiper, bajamos dosis.
03/10/11	1,95	20,78	4,1 (50µg/día)	Tiroglobulina 4,1ng/ml Solicitamos estudio genético
24/01/12	1,38	>100	2,79	Gammagrafía tiroides: igual a la previa, no ven glándula.
04/06/12	1,34	164,3	2,9	T3L 3,5pg/ml Asintomático
11/03/13	2,39	10,69	3,7 (50/75 días alternos)	Clínica hiper leve, bajan dosis
10/06/13	1,47	107,3	2,9 (50µg/día)	Se recibe genética TSHR (05/07/13): polimorfismo no patogénico
03/04/14	1,81	45,36	3,2	Ecografía: no se ve glándula en su localización habitual. Clínica de hiper, bajo dosis. TSH madre: 0,59mUI/L, padre: 1,027mUI/L
07/08/14	1,17	145,0	2,5 (50µg/día)	Tiroglobulina 0,2ng/ml, T3L 3,1pg/ml.

el 15% de los casos de resistencia esto no se consigue. Continúa en estudio por parte de INGEMM.

Discusión:
La unión de valores inapropiadamente elevados de TSH con cifras de T4L en rango normal-alto son características de las alteraciones en el receptor de TSH a nivel hipofisario, pero la ausencia de glándula tiroidea junto con valores inicialmente bajos y después indetectables de tiroglobulina hacen sospechar que también existía resistencia a este nivel. Dado que el paciente sí muestra clínica de hipertiroidismo cuando los valores de T4L están elevados, sospechamos que el defecto molecular que presenta, pendiente de filiar, tiene una expresión variable en los distintos tejidos, con resistencia a nivel central y tiroideo, pero no en otros tejidos periféricos.

02
Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas con estudio genético-molecular negativo

Pilar Ruiz-Cuevas.
Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona.

Objetivos del estudio:
Niña de 5 años de edad remitida por detectarse elevación de las hormonas tiroideas en analítica realizada para estudio de obesidad. No otra sintomatología acompañante.
Antecedentes patológicos: cribado neonatal normal. Resto sin interés.
Antecedentes familiares: Padre y abuela paterna (éxitus): hipertiroidismo.
Exploración física: Peso 25 Kg (1,6DE). Talla 107 cm (-0,96 DS). IMC 22 (+3 DS). TA: 108/73. FC 79x No bocio. Resto exploración normal.

Material y métodos:
Se realiza analítica con estudio de la función tiroidea a la niña, al hermano y al padre (Tabla 1).
La ecografía cervical mostró en los 3 casos una glándula tiroidea de tamaño y ecoestructura normales.

Resultados:
Ante el diagnóstico de Síndrome de Resistencia a Hormonas Tiroideas (SRHT) contactamos con el Laboratorio de tiroides del Instituto de genética médica y molecular del Hospital de La Paz (INGEMM) para realizar el análisis genético. No se ha localizado ninguna de las mutaciones actualmente descritas en el gen que codifica el receptor β de la hormona tiroidea (THRβ). Están pendientes de estudio de arrays para ver si tienen una deleción monoalélica del gen no detectada por PCR y secuenciación directa y de valorar el estudio de otros genes.

Conclusiones:
El SRHT se transmite generalmente por herencia autosómica dominante aunque se han descrito casos de herencia autosómica recesiva y esporádicos.

Ante la sospecha de SRHT hay que realizar el estudio genético-molecular para localizar la mutación responsable, que en un 80% de los casos se localiza en los exones 7-10 del gen THRβ localizado en el cromosoma 3. El 20% de los casos restantes pueden ser debidos a alteraciones en los genes que codifican el transporte de hormona tiroideas o cofactores relacionados con sus vías metabólicas.

03
Hipotiroidismo central de etiología incierta

Carolina Bezanilla López.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón. Madrid.

Niña de 6,3 años, remitida a la consulta a los 3,4 años por hipotiroxinemia (TSH 1,77 µU/ml VN 0,45 - 3,6; T4l 0,74 ng/dl VN 0,78 - 2,1) detectada en el estudio de microcefalia y trastorno del lenguaje expresivo.

Sin antecedentes personales de interés, buena curva estaturo-ponderal y adecuado desarrollo psicomotor excepto el trastorno del lenguaje referido.

Segunda hija de padres sanos no consanguíneos. Sin antecedentes familiares de trastornos tiroideos (Madre TSH 1,14 µU/ml T4 libre 1,09 ng/dl Padre TSH 1,29 µU/ml T4 libre 1,09 ng/dl)

Exploración física Peso: 18,5 kg (DE 1,45), Talla: 101,5 cm (DE 0,97). IMC: 17,96 (DE 1,19). Resto sin interés.
Los controles analíticos seriados confirman el diag-

Tabla 1: Función tiroidea

	TSH (mUI/ml)	T4 (µg/dl)	T4L (pg/ml)	T3 (ng/ml)	T3L (pg/ml)	TSI (mU/ml)	TG (ng/ml)	Anti-TG (UI/ml)	Anti-TPO (UI/ml)
Caso 1	8,78↑	14,4↑	1,04	1,82	5,43↑	<5,0	19,5	<20.0	<10.0
Caso 2 (Hermano)	8,68↑	8,52	1,05	1,38	5,92↑	<5,0	9,4	<20.0	<10.0
Caso 3 (Padre)	2,07		2,12↑		3,57	<5.0		<20.0	<10.0

TG: tiroglobulina , Anti-TG: anticuerpos antitiroglobulina , Anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa

nóstico (TSH 1,77 µU/ml T4L 0,74 ng/dl; TSH 0,87 µU/ml T4L 0,72 ng/dl) iniciándose tratamiento con levotiroxina normalizándose los valores de T4L. Resto de ejes hipotálamo-hipofisario normales

Con objeto de localizar el origen del trastorno (hipotalámico vs hipofisario), se realiza a los 4.10 años el test largo de TRH (ver tabla) que no ha permitido etiquetar con certeza el origen del trastorno y se solicita estudio genético a la niña y a sus progenitores sin haber obtenido resultado positivo en los genes estudiados: TRH, RTRH, TSHB, Nur77 y exón 43 de MED12.

Evolutivamente presenta buen desarrollo ponderoestatural y psicomotor excepto un déficit de atención e hiperactividad, sin precisar incremento de dosis de tiroxina. Por ello, y para valorar una posible transitoriedad, a los 5,7 años se retira el tratamiento. Inicialmente, mantiene buenas cifras de T4L apareciendo una lenta caída de los mismos a partir del 6 mes (T4L 1,05 ng/dl; T4L 0,99 ng/dl; T4L 0,89 ng/dl) replanteándonos reintroducir el tratamiento
Presentamos un caso de hipotiroidismo central aislado de diagnóstico tardío con buena respuesta al tratamiento en el que ningún estudio aún ha permitido etiquetar su origen.

TIEMPOS	TSH (U ui/ml)	T4L (ng/dl)	T3L (pg/ml)	TSH/T4L	TSH/T3L
0´	2.9	0.95	3.18	3.05	0.91
15´	24.05	1.00			
30´	23.82	0.99			
45´	16.85	0.93			
60´	9.74	0.99			
120´	5.99	1.08			
180´	3.08	1.00	3.8	3.08	3.08

04
Enoftalmos y exoftalmos. Enfermedad de Graves

Maite Echeverria Fernández.
Hospital Universitario Rey Juan Carlos.
Móstoles. Madrid.

Objetivo:
Descripción de un caso de un niño con un enoftalmos derecho secundario a un síndrome del seno silente (SSS) por una oftalmopatía de Graves.

Caso clinico:
Paciente varón de 7 años que tras cuadro catarral presenta exoftalmos izquierdo progresivo. No presentó fiebre, ni cambios de carácter.

Exploración física: exoftalmos izquierdo (Hendidura palpebral OD 8 mm, OI 12 mm. Oftalmómetro: OD 14 mm OI 18 mm). No presenta diplopía en ninguna posición de la mirada ni limitaciones.

RMN: engrosamiento mucoperióstico circunferencial del antro maxilar derecho con obliteración del complejo osteomeatal y ocupación completa del seno. Disminución del tamaño del seno maxilar derecho con descenso del suelo de la órbita derecha. Hallazgos compatibles con síndrome del seno silente derecho, sin alteraciones en órbita izquierda.
Se realizó cirugía endoscópica a través de una meatotomía sinusal para abrir el seno maxilar a la cavidad nasal.

A los 3 meses de la cirugía el paciente acude nuevamente por exoftalmos progresivo de ojo izquierdo con apertura del mismo al dormir. Refiere estar clínicamente asintomático.

Exploración física: Exoftalmos izquierdo (Oftalmómetro: OD 16 mm OI 20 mm) con retracción palpebral superior izquierda. No dolor con los MOE. Movimientos en rueda dentada no acompasados. No bocio

Analítica: TSH <0,008 mUI/ml (N: 0,35-5,50) T4L: 2,18 ng/dl (N: 0,78-1,53) T3L: 8,28 pg/ml (N 2,3-4,2) TSI 4,75 UI/ml (N<1) Anti TPO y TG negativos confirmándose una Enfermedad de Graves

Conclusión:
El SSS se ha descrito como un síndrome que comienza en la edad adulta y se caracteriza por un enoftalmos progresivo debido al colapso de parte o de la totalidad de las paredes del seno maxilar. Suele ser secundario a una sinusitis crónica, fractura del suelo orbitario u oftalmopatía de Graves. Dada la rareza de este síndrome en un niño, su presencia obliga a descartar una enfermedad de Graves.

05
Hipotiroidismo hipofisario

Diego de Sotto Esteban.
Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca. Baleares.

Objetivo:
Describir un caso de hipotiroidismo central dado que los mismos escapan a nuestro programa de despistaje de hipotiroidismo congénito.

Material y métodos:
Mujer de dos y cuatro meses de edad en la que en estudio de cuadro de retraso global del desarrollo, episodios paroxísticos y rasgos dismórficos en los que se detectan resultados bioquímicos compatibles con hipotiroidismo central (TSH 0,98 µUI/ml y T4l 0,81 ng/dl). Gestación controlada sin incidencias, parto eutócico término, Apgar 8-9, ph cordón 7,24, peso 2375, longitud 46 cm y p. cef 32,5 cm. Ingreso neonatal diez días por hiperbilirrubinemia isoinmune anti-A y bajo peso (niveles máximos bilirrubina de 17,3 mg/dl). Despistaje metabolopatías negativo. Desarrollo psicomotor lento y con retardo. Padres de origen búlgaro, sanos, tallas normales.

Exploración en la que destaca facies peculiar con epicantus, hipertelorismo, estrabismo bilateral, frente amplia, aspecto microcefálico y retraso psicomotor leve-moderado y antropometría con peso 12,5 kg (-0,58 DE), talla 96 cm (+1,12 DE), P. cef. 46 cm (-2,13 DE) y Tanner I B1P1A1.

Resultados:
Valoración hormonal basal con TSH 0,04 µUI/ml, T4l 0,65 ng/dl, resto de parámetros normales (IGF1, prolactina, ACTH-cortisol, gonadotrofinas)
Test de estímulo con TRH: 0,01-0,042-0,031-0,22-0,12-0,08 (hipotiroidismo hipofisario)
Estudios genéticos: cariotipo 46 XX femenino normal, del 22q1 y TRH-R, subunidad beta-TSH normal. RM craneal con signos de atrofia cerebral e hipoplasia segmento del istmo del cuerpo calloso.
Tratamiento con tiroxina con dosis en torno a 1-2 µg/kg/día y anticomiciales por epilepsia añadida.

Conclusiones:
Se debe mantener un alto índice de sospecha de hipotiroidismo central pues escapa a nuestro programa de metabolopatías basado en la determinación de TSH.

06
Hipotiroidismo congénito. La importancia del seguimiento

Gertrudis Martí.
Hospital Sant Joan.
Manresa. Barcelona.

Objetivo:
El hipotiroidismo congénito precisa la cumplimentación estricta del tratamiento sustitutivo. La monitorización permite corregir alteraciones no sospechadas.

Material y métodos:
Niña de 3 años y 7 meses de origen marroquí remitida por su Pediatra por hipotiroidismo congénito controlado en otro centro (Gammagrafía 99mTc neonatal: no captación tiroidal, atiroidismo). Tras cambio de domicilio y meses sin control refiere tratamiento con 75 mcg/dia de levotiroxina. No antecedentes perinatales a destacar. Desarrollo psicomotor adecuado. No antecedentes patológicos. Dificultad idiomática. A/S; TSH 25,03 µUI/ml; T4 libre 0,78 ng/dl, se aumenta dosis a 100 µg/día. Eco tiroides: LTD 5 x 3 mm, LTI 5 x 3 mm.

Durante su seguimiento nos hemos encontrado con diversas dificultades; dudosa adherencia al tratamiento, no realización de controles analíticos, no presencia en las visitas, dificultad de comprensión de la importancia del tratamiento. En la tabla 1 se exponen los valores obtenidos durante su seguimiento y las diversas incidencias que se han ido solventando. La edad de la paciente ha permitido que no conlleven secuelas importantes A los 8 años y 8 meses TSH 17,7 µUI/ml T4 libre 1,12 ng/dl. Se programa test de Perclorato en Hospital de referencia realizándose en su lugar una gammagrafía. Pre gamma: TSH 406,6 µUI/ml T4 libre 0,0 ng/dl. Post gamma TSH 46,5 µUI/ml T4 libre 0,5 ng/dl . Se mantiene 100 mcg/día. Gammagrafía I123 no captación tiroidal ni orto ni ectópica.

Edad	3a + 8m	4a + 1m	5a + 9m	5a + 10m	6a + 2 m	6a+ 10m	7a+ 1 m	7a + 2 m	7a + 6 m	7a + 8 m	8a	8a + 1m	8 a + 3m
TSH µUI/ml (0,3-5,0)	0,07	0,12	214,49	0,19	0,67	5,5	19,9	0,9	2,77	4,66	0,04	0,09	1,05
FT4 ng/dl (0,57-1,7)	1,13	1,7	0,59	1,62	0,94	1,09	0,79	1,11	1,49	1,19	1,69	1,07	1,3
T3 libre pg/ml (2,39-3,9)	3,5	4,4		4,12							4,7	3,2	
Dosis	4,4 µg/Kg/d	4 µg/Kg/d	¿? µg/d	100 µg/d	75 µg/d	75 µg/d	¿? µg/d	75 µg/d	75 µg/d	75 µg/d	200 µg/d	100 µg/d	75 µg/d
			*					**			***		

* Posible falta de adherencia al tratamiento y no acude a visitas programadas
** Viaje a Marruecos
*** ¡Error en dosificación ¡

Resultados y conclusiones:
Destacar la importancia del seguimiento de los pacientes afectos de hipotiroidismo congénito a pesar de las circunstancias y la ausencia de sintomatología grave a mayor edad que hace que resten importancia. Intentar llegar en nuestro caso a un diagnóstico final, posiblemente una dishormonogénesis.

07
Disgenesia tiroidea con diagnóstico tardío

Mª Victoria Borrás Pérez.
Hospital General de Granollers.
Granollers. Barcelona.

La disgenesia del tiroides es una de las causas más frecuentes de hipotiroidismo congénito. Desde la introducción del cribado neonatal el diagnóstico se realiza dentro de los primeros días de vida. Con el inicio precoz del tratamiento ha desaparecido prácticamente el retraso psicomotor asociado a estos pacientes. Se presenta el caso de una niña de 9 años diagnosticada de disgenesia tiroidea de forma tardía, a través de una analítica casual.

Paciente de 9 años remitida a la consulta de endocrino infantil por elevación de la TSH con T4 L normal. Analítica realizada dentro del estudio de hiperlipemia familiar. No antecedentes familiares de interés. Nacida a las 41 semanas de gestación. Peso y longitud al nacer en P50. Cribado neonatal normal. Diagnosticada de TDH a los 7 años recibe tratamiento con metilfenidato. La madre refiere buen rendimiento escolar.

Exploración física: Fenotipo normal. Talla en P75-90. Peso en P90-97. No bocio. Asintomática. Analítica: estudio de lípidos normal. TSH: 18 µU/ml (0,25-4,3) T4L: 1 ng/dl (0,7-1,85) Anticuerpos TPO negativos. Ecografía tiroidea: ausencia de glándula tiroidea.

Con el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se inicia tratamiento con tiroxina a dosis de 2 µ/kg /día. Se realiza gammagrafía tiroidea (tras retirar tiroxina 4 semanas) evidenciando glándula sublingual.

Se presenta el caso dada la peculiaridad del diagnóstico de hipotiroidismo congénito por disgenesia tiroidea (tiroides sublingual) que pasó desapercibido (falso negativo del cribado neonatal) hasta los 9 años y fue descubierto de forma casual.

08
Hipertiroidismo neonatal transitorio en hija de madre con enfermedad de Graves-Basedow y mala cumplimentación terapéutica

Inés Costa Alcácer.
Hospital de Manises.
Valencia.

El hipertiroidismo congénito transitorio es una entidad infrecuente (1/25.000 niños); afecta al 2% de hijos de madres con EGB. Es debido al paso transplacentario de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH.

Descripción:
Neonato de 12 días que ingresa por sospecha de hipertiroidismo.
Hija de madre diagnosticada 2 años antes de EGB; tratamiento con propiltiouracilo con mala cumplimentación. Controles hormonales: Semana 24: TSH 0,007 mU/mL (VN 0,35-5,5); T4L 3,01 ng/dl (VN 0,8-1,7); semana 28: TSH 0,004 mUI/mL; T4L 2,3 ng/dl; TSI= 18,2 mUI/mL (VN < 1,22 mUI/mL). Semana 37: TSH (0,005 mUI/ml) T4L 0,98 ng/dl; TSI 6,1 mU/ml. Ecografías normales.

EG 37+3 semanas. PN 2200 g (-1,71 SDS); LN 43 cm (-2,82 SDS); PC 32 cm (-1,95 SDS).
Alta de maternidad al 4º día, cifras normales de hormonas tiroideas. A las 48 h tras el alta, asintomática, con TSH 0,33 mUI/ml y T4L 1,62 ng/dl.

Nuevo control a los 12 días: presenta irritabilidad; buen apetito y ganancia ponderal; taquicardia de 180; moderado exoftalmos sin bocio. Análisis: TSH 0,044 mUI/ml; T4L 2,12 ng/dl; TSI 13,7 UI/l. Ecografía de tiroides normal. Se inicia tratamiento con lugol al 10% (2-1-2 gotas/día), propiltiouracilo (6 mg/kg/día) y propranolol (1,2 mg/kg/dia). Desaparición progresiva de la irritabilidad y taquicardia, descenso de T4L y aumento de TSH. A partir del 9º día, disminución paulatina de dosis, hasta su supresión al mes y 1 semana de vida con valores de TSH= 1,9 mUI/ml y T4L 0,85 ng/dl.

Controles de función tiroidea en los meses siguientes normales.

Conclusiones:
El correcto control y tratamiento del hipertiroidismo en las gestantes es esencial para evitar repercusiones en el desarrollo fetal y complicaciones en el RN. Las manifestaciones de hipertiroidismo pueden aparecer a lo largo de las primeras semanas, por lo que el seguimiento de estos niños debe prolongarse después del alta.

09
Caso clínico de hipotiroidismo congénito

Pilar Pérez Yuste.
Hospital Marina Baixa.
Villajoyosa. Alicante.

Neonato varón que en cribado metabólico neonatal presenta TSH= 9,8 µUI/ml.
1ªdeterminación en suero (13 días): TSH= 21,21 µUI/ml, T4L= 0,95 ng/dl.
2ª(15 días): TSH= 14,02 µUI/ml, T4L= 0,82 ng/dl.

Antecedentes personales:
1ªgestación. TSH: 2,99 µUI/ml. Yodocefol, no otras fuentes de yodo. Parto 38 semanas, cesárea, desinfección con clorhexidina.
APGAR: 9/10, PN: 2.380 g (-1,9 DE). L: 47 cm (-1,47 DE). PC: 33 cm (-0,61 DE). Ictericia fisiológica. No aplicación tópica de Betadine.

Antecedentes familiares: Ambos padres T4L y TSH normales. Talla diana:170,1 (P 13; - 1,13 DE).
Abuela materna: DM 2. Tía-abuela materna: hipotiroidismo autoinmune, trastorno psiquiátrico.
Por imposibilidad de completar estudio en siguientes días, decidimos iniciar tratamiento: L-Tiroxina 25µg/dia (peso 2.790gr).
Tras 3 días de tratamiento: TSH:8,9 µUI/ml, T4L:1,1 ng/dl. AMA y ATA negativos, Tiroglobulina: 80 ng/ml (1-48). Iodo en orina: 512 µg/L, informado un mes mas tarde, no encontramos explicación para esta cifra elevada.

Ecografía tiroidea: hipoplasia leve.
Tras 10 días de tratamiento, TSH: 4,92 µUI/ml. T4L: 1,08 ng/dl.

Evolución:
Esporádicamente presenta TSH elevadas: 6,65-8,17-6,35.
Informe psicopedagógico a la edad de 27 meses: edad de desarrollo global: 22 meses y 7 días. Cociente global de desarrollo: 81.
REEVALUACIÓN a los 3 años:
- Gammagrafia tiroidea:
Glándula tiroides en posición anterocervical de morfología normal.
Distribución del trazador homogénea en ambos lóbulos.
No se realiza test de Perclorato.
- Analítica previa a suspensión tratamiento: TSH:2,27 µUI/ml. T4L:1,08 ng/dl. Tiroglobulina: 25,7 ng/ml.
Tras gammagrafía: T4L:0,71ng/dl.TSH: 22,82 µUI/ml. Tiroglobulina: 73,5 ng/ml.
- Ecografia tiroidea: hipoplasia.
- Pendiente resultado estudio genético (Receptor TSH, PAX8).
Se pauta nuevamente L-Tiroxina (3,2µg/kg/día).

Conclusiones:
- El despistaje neonatal con umbral TSH= 10µUI/ml puede NO identificar hipotiroidismos leves permanentes.
- El manejo de casos con TSH en suero= 6-20 µUI/ml dependerá de la T4L, las pruebas de imagen y el consenso con la familia. Siendo una opción iniciar tratamiento y reevaluar a los tres años.

10
Hipotiroidismo congénito transitorio autoinmune: a propósito de dos hermanas

Manuel Carranz Ferrer.
Hospital Nostra Senyora de Meritxell.
Escaldes (Andorra).

El hipotiroidismo congénito transitorio, por paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes, puede ocurrir en recién nacidos de madre con enfermedad tiroidea autoinmune y representa aproximadamente un 10% de los hipotiroidismos congénitos.

Caso 1
Mujer de 20 con diagnóstico de hipotiroidismo congénito por dishormonogénesis, en sustitución con LT4 desde los 14 días de vida (dosis: 3,7 µg/Kg/dia). Valores iniciales: TSH: 201 µUI/ml (0,4-4), T3: 193 ng/dl (105-269), T4: 9,3 µg/dl (7,2-16,6), tiroglobulina: 113,5 ng/ml (0-55), ECO tiroides normal. Control función tiroidea, desarrollo psicomotor y pondoestatural normales. Reevaluación a los 3 años, manteniendo función tiroidea normalizada sin tratamiento hasta la actualidad.

Embarazo normal. Parto distócico (40+5 s). PRN: 3.110 g. TRN: 49 cm. PCRN: 36 cm. Lactancia materna 2 meses. Primera hija de padres sanos.

Caso 2
Mujer de 22 días remitida por sospecha de hipotiroidismo congénito (TSH de 32,1 µUI/ml en papel de filtro). Clínicamente normal. Peso: 3.750 gr. Talla: 53 cm. PC: 36,5 cm. Confirmación bioquímica con TSH: 75,42 µUI/ml (0,4-4), T4L: 15 pg/ml (11,3-25,5), ECO tiroides normal. Iniciamos tratamiento sustitutivo con LT4 (10 µg/kg/día).

Embarazo-parto normales (41s). PRN: 3.290 g. TRN: 50 cm. PCRN: 34,5 cm. Lactancia materna.
Segunda hija de padres sanos. Hermana de 7 años hipotiroidismo congénito transitorio. Ac. Anti TPO y tiroglobulina positivos, iniciándose además estudio tiroideo a la madre confirmando la existencia de un hipotiroidismo subclínico autoinmune: TSH: 82,1 µUI/ml (0,49-4,67), T3L: 2,49 pg/ml (1,71-3,72), T4L: 0,9 ng/dl (0,7-1,8), Ac. Anti TPO y tiroglobulina positivos. ECO tiroides compatible con tiroiditis.

Conclusiones
Este diagnóstico debe ser considerado ante un hipotiroidismo congénito con tiroides in situ y, sobre todo, si hay más de un bebé nacido de la misma madre y diagnosticado de hipotiroidismo primario.
Advertir de la importancia del seguimiento tiroideo de la embarazada por las implicaciones que puede tener sobre el feto y recién nacido.

11
Gestación múltiple y prematuridad: alto riesgo de hipotiroidismo

Amparo González Vergaz.
Hospital Universitario Severo Ochoa.
Leganés. Madrid.

Introducción:
El cribado neonatal entre la segunda y cuarta semana está indicado en pacientes prematuros. El riesgo de hipotiroidismo congénito es mayor en gestaciones múltiples. Presentamos el caso de dos gemelas con estas características y evolución similar.

Caso clínico:
Gestación gemelar monocorial-biamniótica, hijas de madre sin enfermedad tiroidea, nacidas por cesárea a las 26+3 semanas.

Antropometría: Primera gemela peso de 790 g (p25-50) y longitud de 33 cm (p25) segunda gemela 890 g (p50-75) y 34 cm (p25-50). Ingresaron en Unidad Neonatal con patología propia de la prematuridad. El cribado neonatal fue normal a los 2 y 9 días de vida.
Se realiza nueva control de TSH a los 16 días de vida
1ºgemela: TSH 58,9 µU/ml y T4libre 0,62 ng/dl 2ª gemela: TSH 49,87 µU/ml y T4 libre 0,91 ng/dl, por lo que inician tratamiento sustitutivo a 14 mg/kg/día normalizado función tiroidea tras 11 días con controles de TSH y T4 libre dentro de la normalidad con tratamiento.

A los 3 años se suspende el tratamiento y se realiza gammagrafía tiroidea detectando glándula in situ con tamaño y captación normal . Ambas presentan hipofunción tiroidea en los controles realizados precisando tratamiento sustitutivo hasta la actualidad
Actualmente presentan talla en -2,3 y –1,86 DS respectivamente en contexto de talla baja familiar. Desarrollo psicomotor normal .Pendiente el resultado del estudio genético.

Conclusión:
Siendo mayor el riesgo de hipotiroidismo congénito en gemelos, éstos en su mayoría son discordantes en su presentación. La realización del control por la prematuridad asociada entre las dos y cuatro semanas de vida postnatal permitió diagnosticar hipotiroidismo congénito primario permanente y tratar precozmente a ambas hermanas que han presentado una evolución similar. La etiología sigue sin filiarse.

12
Bocio congénito e hipotiroidismo neonatal en recién nacido prematuro no diagnosticado en etapa fetal

Rebeca Barriga Buján.
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (Hospital Materno-Infantil Teresa Herrera).
A Coruña.

Introducción
El hipotiroidismo congénito es la endocrinopatía más frecuente en el recién nacido (RN). La causa más frecuente son las disgenesias, seguido de las dishormonogénesis, que generalmente dan lugar a formas más severas de hipotiroidismo y en algunos casos, bocio congénito.

La introducción del cribado neonatal ha permitido el diagnóstico y tratamiento precoz congénito evitando casos de retraso mental severo.

Caso clínico
Recién nacido prematuro de 30+1 semanas de gestación con peso de 1.640 kg. Al nacimiento se evidencia una masa cervical homogénea, gomosa y bilobulada, macroglosia y aspecto mixedematoso. Puntuación en la escala de Letarte de 4,2 puntos. Presenta dificultad respiratoria sin alteraciones radiológicas significativas requiriendo intubación orotraqueal y ventilación mecánica. En la ecografía cervical se objetiva un agrandamiento tiroideo difuso, homogéneo, con presencia de algún nódulo isoecoico con respecto al resto del parénquima. LTI de 2,3+2,1 cm , istmo de 1,2 cm y LTD de 2,6 x 2,3 cm. El estudio de la función tiroidea se muestra en la tabla adjunta. Se inicia tratamiento con levotiroxina 15 µg/kg/día.

A las 72 horas de vida se objetiva normalización del valor deT4 libre, y posteriormente, normalización de T3 libre y descenso progresivo de TSH. Clínicamente presenta desaparición progresiva del mixedema, la macroglosia y el bocio, que correlaciona con mejoría respiratoria

El estudio de función tiroidea de la madre en las primeras 24 horas post-parto fue normal.

Discusión
El bocio es una forma de presentación del hipotiroidismo congénito, pudiendo comprometer la permeabilidad de la vía aérea en el recién nacido.

Valores de referencia	TSH 0.35-5.5 mcU/mL	T3 libre 2.2-4.7 pg/mL	T4libre 0.75-1.86 ng/mL	Tiroglobulina <50	Ac antitiroideos
1º 24 horas de vida	109.87 mcU/mL	6 pg/mL	0.3 ng/mL	>300	Negativos
48-72 horas de vida		4.71	0.99		
12 días de vida	0.31	3.4	2.6		

El bocio, junto al valor elevado de tiroglobulina nos orienta hacia una dishormonogénesis. Esta forma de presentación tan evidente facilita la instauración precoz del tratamiento, permitiendo una mejoría en el pronóstico a largo plazo así como la recuperación del cuadro agudo al disminuir el bocio, el mixedema y la macroglosia que potencialmente comprometen la vía aérea.

13
Enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celiaca

Cristina Naranjo González.
Hospital Marqués de Valdecilla.
Santander.

Objetivo:
Describir un caso clínico de Tiroiditis de inicio en la primera infancia y Enfermedad Celiaca (EC).

Caso clínico:
Paciente de 4.5años remitida por Bocio y peor rendimiento escolar, falta de atención y estreñimiento. En analítica T4L 0,5 ng/dl, TSH 71,5 mUI/L, Anticuerpos anti-tiroglobulina 81,4 UI/ml y Anti-TPO 589 UI/ml.

Antecedentes personales: Sin interés. Antecedentes familiares: Abuelo paterno DM1.

Primera visita: EC 4,5 años. Peso 21 kg, talla 113,8 cm(p>97), Peso/talla 102%. Bocio, se palpa glándula tiroidea aumentada 1-2 veces su tamaño de consistencia heterogénea. Resto exploración normal.

Ecografía tiroidea: Glándula aumentada de tamaño con vascularización incrementada. Gammagrafía: Tiroides normofuncionante.

Evolución: Inició tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas en la primera visita, presentando mejoría clínica y analítica. Aumento progresivo de dosis hasta máximo 2,5 µg/kg con 13,2años. A los 14.3años descienden necesidades hasta 1,5 µg/kg al alta.

A los 5,6 años presenta estreñimiento y anemia ferropénica. Realizados anticuerpos antigluten positivos, es remitida a Digestivo Infantil que diagnostica de EC. Tras 8 meses con dieta sin gluten marcadores inmunológicos negativos.

Solicitados anticuerpos anticélula β-pancreática negativos. Haplotipo HLA-II DQ2/DQ7.
Evolución anticuerpos tiroideos: Valores máximos al diagnóstico (Anti-TPO 589 UI/ml), descendiendo progresivamente hasta negativizarse a los 18años.
Evolución Bocio: Mantiene aumento de glándula tiroidea hasta los 18 años.

Último control: EC 18,8 años, Talla 173,4 cm (SDS 1,55), Peso 64,9 kg, IMC 21,58. TSH 6,08mUI/L, T4L 1,36ng/ml. No bocio. Tratamiento con Levotiroxina 100 µg/día. Pasa a Endocrinología adultos.

Conclusión:
La prevalencia de EC en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune es del 3-5 %; y la frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con EC del 5-20 %.

Parece recomendable realizar cribado de EC en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, y valorar función tiroidea y anticuerpos anti-tiroideos en los pacientes con EC.

14
Resistencia a las hormonas tiroideas en la edad pediátrica

Amaya Blanco Barrio.
Hospital Universitario de Burgos.
Burgos.

Introducción:
El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) se caracteriza por cifras elevadas de hormonas tiroideas junto con niveles de TSH no suprimidos. Es una alteración muy poco frecuente, de herencia A.D., debido a una mutación en el receptor Beta de las hormonas tiroideas (THRB) en más del 85 % de los casos.

Caso clínico:
Niña de 4 años y medio derivada desde Pediatría general, por hallazgo casual de T4 libre 2,9 ng/dl (rango normal: y TSH 8,75 µU/ml, con autoinmunidad negativa.

A la exploración detectamos bocio grado IA, sin otros síntomas/signos de hipertiroidismo.
Como antecedente destacable, la madre es seguida en A.P. por hipertiroidismo sin tratamiento.
Se confirma en un 2º control la elevación de las cifras de T4 libre y TSH, así como el tamaño aumen-

tado del tiroides mediante ecografía y gammagrafía tiroideas.
Solicitamos el estudio genético del gen THRB (secuenciación de los exones 7-10), hallándose la mutación patogénica p.R243Q. en heterocigosis en el caso índice. A posteriori, se objetiva la misma mutación del gen THRB en la madre y sus dos hermanos.

La evolución de nuestra paciente es óptima, con disminución del bocio de manera paralela al descenso de las cifras de TSH en rango normal (< 5 µU/ml), de manera espontánea.

Conclusiones:
- El síndrome de RHT debe sospecharse al hallar concentraciones elevadas de hormonas tiroideas (T4 libre y/o T3 libre-T3 total) junto con cifras de TSH normales o discretamente elevadas.
- Esta hipertiroxinemia eutiroidea es familiar (herencia A.D.) y se debe a mutaciones del gen THRB, que codifica para el receptor de las hormonas tiroideas.
- El bocio es el hallazgo clínico más frecuente, seguido de la taquicardia, síntoma que realmente condiciona la necesidad de tratamiento supresor de las hormonas tiroideas.

15
Tirotoxicosis. Forma no habitual de presentación

José María Marto Tello.
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.
El Palmar. Murcia

Objetivo del estudio
El hipertiroidismo es una rara situación clínica en la infancia. En este caso se manifiesta de forma poco habitual; convulsiones e hipoglucemia. Se trata de profundizar en el diagnóstico diferencial.

Material y metodos.
Caso clínico
Motivo de ingreso: Crisis convulsiva e hipoglucemia.

Antecedentes:
• Madre fallecida por sepsis abdominal. Padre: hemiparesia derecha, parálisis facial y estrabismo.
• Parto por cesárea. Sospecha de TDAH; descartado. Episodio de taquicardia sinusal previo.

Enfermedad actual: Escolar de 7 años que presenta episodio de desconexión, movimientos tónico-clónicos y mirada fija, que cede tras 20´ y administración de diazepam. Glucemia postictal: 36 mg/dl.

Exploración física: Peso: 24,5 kg, Talla: 123 cm, FC: 140, TAS: 123 mm Hg (P > 99), TAD: 55 mmHg (P42). Mínima retracción palperal , pseudoestrabismo, mirada de asombro, epicantus. Bocio 1b/2 difuso, gomoso. Soplo protomesositólico 1/6. Inquieta. Resto normal.

Exámenes complementarios
• Analítica general normal (glucemia 83 mg/dl).
• Estudio tiroideo:
  o TSH<0,05 µUI/ml, T4 >7,7 ng/dl. Confirmado en 2ª muestra.
  o Ac anti peroxidada: 1093 UI/ml, Ac. Antitiroglobulina 73 UI/ml.
  o Ac anti receptores TSH: 9,5 U/L (0,00-11,00).
  o Gammagrafía Tc-99: Aumento glandular y distribución heterogénea del trazador.
  o Ecografía: Vascularización aumentada. Bocio leve.
• ACTH, cortisol basal, IGF1, Aldosterona, tiroglobulina, insulina basal, ARP: normales
• Estudio de enfermedades autoinmunes asociadas negativo.
  o HLA-A* A*30, HLA-B* B*18,HLA-DRB1* DRB1*03
• EEG: Normal.

Evolución: Al ingreso, inicio de tionamidas y propanolol. Eutiroidismo bioquímico en 3 semanas disminuyendo carbimazol. Se asocia tiroxina. Ac antirreceptores de TSH normales. Bocio estable. No ha repetido crisis ni hipoglucemias.

Resultados y conclusiones
• La causa más frecuente de hipertiroidismo en la infancia es la Enfermedad de Graves.
• La no elevación de los Ac. Antireceptores de TSH no la descarta. Sería conveniente determinar TSAbs mediante métodos de bioensayo.
• Es preciso establecer diagnóstico diferencial con Hashitoxicosis y SAP tipo2.

16
Hipertiroidismo y tiroiditis de Hashimoto

Ana María Prado Carro.
Hospital Materno Infantil Teresa Herrera (XXIAC).
A Coruña.

Objetivo del estudio:
El hipertiroidismo es raro en la edad pediátrica, siendo la enfermedad de Graves (EG) la causa más frecuente de hipertiroidismo. La tiroiditis de Hashimoto es la enfermedad autoinmune y endocrina más frecuente. Produce una inflamación del tiroides con repercusión variable en la función tiroidea pudiendo asociar hipo/eutiroidismo y más raramente hipertiroidismo (Hashitoxicosis).

Material y métodos:
Se presenta el caso de una paciente con hipertiroidismo en contexto de una tiroiditis autoinmune.

Resultados:
Niña atleta de 14 años con pérdida ponderal y deterioro del rendimiento deportivo. Estudio hormonal compatible con hipertiroidismo (tabla 1). Ante la sospecha de enfermedad de Graves se inicia tratamiento antitiroideo con tiamazol (0,5 mg/kg/día). Posteriormente se obtiene el resultado de los anticuerpos, con positividad marcada para anti-tiroglobulina (Tg) y anti-tiroperoxidasa (TPO), y positividad débil para los anticuerpos estimulantes del tiroides (TSI). Durante su seguimiento presenta una rápida regresión del hipertiroidismo y actualmente se mantiene asintomática y eutiroidea con tiamazol 0,1 mg/kg/día

Conclusiones:
Ante un hipertiroidismo el diagnóstico diferencial entre EG y Hashitoxicosis puede resultar confuso debido a la sobreposición clínica y bioquímica de ambas entidades. Los TSI bajos al diagnóstico y su posterior negativización junto con anti-TPO y anti-Tg elevados, además de la rápida regresión del hipertiroidismo, sugieren un cuadro de Hashitoxicosis. En esta entidad han sido descritas elevaciones leves y transitorias de TSI como expresión de una respuesta inmune inespecífica en el contexto de una tiroiditis de Hashimoto

TABLA 1		PARÁMETRO (VALOR DE REFERENCIA)					
		TSH (0,35-5,50 mcUI/mL)	T4 libre (0,75-1,86 ng/dL)	T3 libre (2,2-4,7 pg/mL)	Ac anti-TPO (<60 U/mL)	Ac anti-Tg (<60 U/mL)	TSI (<1,5 UI/L)
EVOLUCIÓN	DIAGNÓSTICO	<0,01	2,3	12,4	>1300	102	3
	2 SEM DE TTO	<0,01	1,9	7,4	>1300	21	3,1
	6 MESES DE TTO	2,83	1	3,7	455	16	0,8

17
Síndrome de Bamforth-Lazarus

Esther González Ruiz de León.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Introducción
El síndrome de Bamforth-Lazarus (SBL) es una causa rara de hipotiroidismo congénito por disgenesia tiroidea (con frecuencia agenesia) asociado a fisura labiopalatina, pelo puntiagudo, y en ocasiones atresia de coanas y epiglotis bífida. Se han descrito formas familiares y esporádicas.

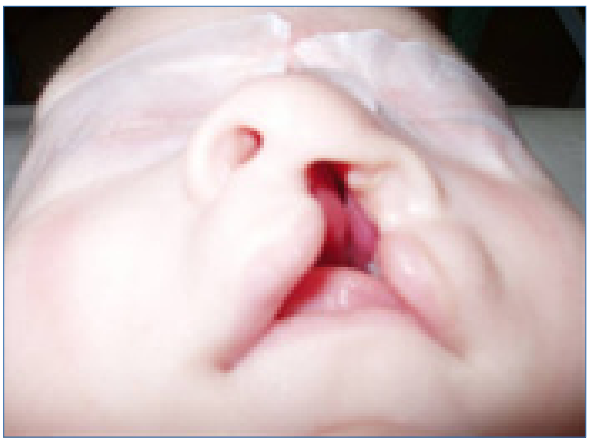
Caso clínico
Motivo de consulta: niña remitida a los 11 días de vida del cribado neonatal por TSH: 432 µU/ml (N<10), T4T: 2,7 µg/dl (N>8).
Antecedentes personales: diagnóstico de labio leporino en ecografía de la semana 20 con embarazo y parto normal a término.

Exploración física: fenotipo peculiar, frente amplia, hipertelorismo, pseudocoloboma de párpados superiores y ptosis de los inferiores, fisura labiopalatina derecha completa, pabellones auriculares pequeños y de implantación baja, pelo puntiagudo y ralo. Filtrum corto. Resto de exploración normal para la edad.

Pruebas complementarias:
TSH: >100 µU/ml (0,5-4,5), T4L: 0,3 ng/dl (0,8-2,0).
Gammagrafía tiroidea con Tc99 compatible con agenesia tiroidea confirmada por ecografía.
Cariotipo, serología TORCH, ecografía cerebral, de caderas, cardiaca y RMN cerebral normales.
Ecografía abdominal: ectasia piélica derecha 0,8 cm, con riñones normales.
PEAT: hipoacusia mixta moderada-grave bilateral.
Genética molecular: pendiente.
Evolución: al diagnóstico se inicia levotiroxina a 12 µg/kg/día vía oral ajustándose según controles analíticos. Es sometida a cirugías correctoras a los 4 meses (fisura palatina) y 4 años (paladar y palpebral).

Conclusión
En la mayoría de casos, mutaciones homocigotas en el gen FOXE1 (forkhead box E1), localizado en el cromosoma 9q22 causan el SBL. Dicho gen codifica una proteína con expresión durante el desarrollo embrionario de región cráneo-faríngea, bulbo piloso y tiroides, en el que bloquea la unión del factor TTF2 (thyroid-specific transcription factor-2) a los genes promotores de tiroglobulina y tioperoxidasa impidiendo el desarrollo del mismo.

Ante un paciente con la clínica descrita es importante sospechar este síndrome asociado a hipotiroidismo, dada la relevancia del inicio precoz del ratamiento sustitutivo con levotiroxina.



18
Enfermedad de Graves materna y su repercusión en el neonato

Verónica Sánchez Escudero.
Hospital Universitario Severo Ochoa.
Leganés. Madrid.

Objetivo:
La enfermedad de Graves materna supone un riesgo aumentado de morbimortalidad en el neonato debido a las distintas formas de presentación: desde un hipertiroidismo con complicaciones importantes a un hipotiroidismo central. Presentamos un caso de hipertiroidismo neonatal secundario a Enfermedad de Graves materna.

Caso:
Madre diagnosticada durante la gestación de enfermedad de Graves con TSI máximos 39,7 UI/L y necesidad de tratamiento con PTU a dosis altas así como corticoides, sin conseguir normalizar la función tiroidea.

Parto a término y eutócico de mujer con antropometría al nacimiento adecuada para edad gestacional. A los 6 días de vida se realiza analítica de control objetivando TSH 0,44 µU/ml, T4 libre 7,45 ng/dl y T3 libre >20 pg/ml. TSI 38,72 UI/L. Ante este hallazgo ingresa para tratamiento con carbimazol a 0,5 mg/kg/día (dosis inicial y máxima). Presenta taquicardia asociada a las tomas como único síntoma. Bioquímica, hemograma, ECG y ecocardiograma normales.

Durante el seguimiento precisa mantener carbimazol, sin objetivarse efectos secundarios y normaliza función tiroidea al mes de vida (ver tabla). Desaparece a su vez la taquicardia progresivamente.

Conclusión:
El seguimiento de hijos de madre con enfermedad de Graves debe ser muy estrecho dado la variabilidad en la presentación de la enfermedad tiroidea, tanto por el riesgo de la propia enfermedad en sí (relación proporcional entre TSI materno y gravedad) como por el tratamiento que recibe la madre. En el caso presentado no se logró la normalidad de la función tiroidea en la gestación, existiendo la posibilidad de hipertiroidismo así como de hipotiroidismo dado las altas dosis de PTU. Finalmente se desarrolló como un hipertiroidismo neonatal sin complicaciones importantes y con buena evolución que precisa carbimazol hasta la actualidad (45 días de vida)

Edad	6 días	11 días	14 días	19 días	25 días	30 días	39 días
TSH (mcu/ml)	0.44	0.08		0.04	0.04	0.67	4.8
T4libre (ng/dl)	7.45	2.32	1.92	2.63	1.73	1.03	1.19
T3libre (pg/ml)	>20	8.13	8.23	9.25	5.76	3.89	
TSI (UI/L)		38.72				37.11	

Tabla 1. Evolución de valores de hormonas tiroideas y anticuerpos.

19
Enfermedad tiroidea autoinmune en adolescente

Marta Carmona Ruiz.
Instituto Hispalense de Pediatría.
Sevilla.

Caso clínico:
Adolescente mujer de 12 años y 10 meses que acude a consulta de Endocrinología y Reumatología por nauseas, astenia, dolor abdominal tipo cólico y palidez cutánea durante el ejercicio físico intenso, que cede al finalizar el mismo, de unos 4 meses de evolución.

Antecedentes Personales:
- Embarazo controlado de 40 semanas de gestación. Parto vaginal. PN: 3030 g; L: 51 cm
- Desarrollo psicomotor adecuado.
- Atletismo de competición desde los 5 años.
- Bien inmunizado
- Cirugía quiste uraco a los 11 años
- En seguimiento por el Servicio de Digestivo desde 5 años previos por episodios de dolor abdominal, con varios ingresos, diagnosticándose inicialmente de disbacteriosis e intolerancia lactosa; tras endoscopia digestiva se cataloga de enteropatía sensible al gluten. Mejora sensible de los episodios tras retirada del gluten.

Antecedentes Familiares.
- Madre de 38 años G2A0V2, sana.
- Padre de 41 años sano, Hermano de 8 años , sano.
- Tía paterna Enfermedad tiroidea autoinmune con tratamiento sustitutivo.
- Prima materna Cáncer de tiroides.

Exploración física: Peso de 47,3 kg (p 63), talla 164,3 cm (p 94). Ambas manos hiperémicas , de forma más evidente a nivel de zonas periungueales y falanges distales, resto normal.

Pruebas complementarias:
- Hemograma, FSP, GUCI, perfil hepatico,hierro, HbA1c,insulina basal,FR, VSG,ANA anticoagulante lupico, anticardiolipina, Peptido C, Ac antiinsulina, GAD,IA2.Serologia EBV,CMV: normales
- Hormonas tiroideas: TSH: 6,3 µUI/ml, T4l: 0,97 ng/ml
- Anticuerpos anti tiroideos: Ac antiTG: 300UI/ml, AntiTPO 298 UI/ml
- Ecografía tiroides: hallazgos compatibles con bocio de aspecto multinodulillar(milimétricos e hipo ecoicos).

Diagnóstico:
Enfermedad tiroidea autoinmune.

Evolución:
Control de perfil tiroideo a los 2 meses coincidiendo

con aumento de astenia. TSH: 258 µUI/ml,T4l: 0,57 ng/ml.

Se inicia tratamiento con levotiroxina a 25 µg/24h. Control clínico y analítico al mes: Mejora de la astenia. TSH: 3,2 µUI/ml,T4l: 1,15 ng/dl, Ac antiTG 137 UI/ml, AntiTPO>1300 UI/ml.

20
Hipotiroidismo central en un recién nacido hijo de madre con enfermedad de Graves-Basedow

Mercedes Gómez Manchón.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares. Madrid.

Niña de 5 años y medio en seguimiento desde el nacimiento por ser hija de madre con enfermedad de Graves-Basedow mal controlada durante la gestación, que siguió tratamiento con propiltiouracilo de manera irregular durante el primer semestre, por lo cual mantuvo valores de T4L elevados. El mes previo al parto no recibió tratamiento farmacológico por mala tolerancia. Presentaba anticuerpos antimicrosomales elevados (>1000 UI/ml).

Antecedentes personales:
Embarazo parcialmente controlado. EG 35+4 semanas. Cesárea por oligoamnios severo. Arritmia en registro cardiotocográfico. Apgar 9/10. Rea tipo I. PRN 2495 g (-0,28 DS). LRN 47,5 cm (+0,1 DS). PcRN 31 cm. Ingresada 4 días en neonatología por pretérmino, sin incidentes. No enfermedades. Desarrollo psicomotor normal

Exploración física:
19 días vida: Peso 2640 g. Buen estado general. Normoconfigurada. No exoftalmos ni bocio. AC rítmica. FC 140 lpm. Neurológico: normal.

5 años 5 meses: Peso 25,5 kg (+1,89 DS). Talla 112,5 cm (-0,16 DS). IMC 20 (+3DS). Velocidad crecimiento. No bocio. Panículo adiposo aumentado. No acantosis nigricans. Neurológico normal. Tanner I

Pruebas complementarias:
Ver tabla

Evolución:
A los 19 días de vida se evidencia un hipotiroidismo central, por lo que se comienza tratamiento con levotiroxina a una dosis inicial de 25mg/día (9 µg/kg/día). La dosis máxima requerida fue de 62,5 µg/día (8,8 µg/kg/día) a los 12 meses. Regular cumplimiento terapéutico el primer año. A los 3,5 años se suspende el tratamiento. Función tiroidea normal en controles posteriores, hasta la última consulta a los 5 años. Se ha mantenido asintomática durante el seguimiento, sin presentar síntomas de disfunción tiroidea ni bocio y con exploración neurológica y desarrollo psicomotor normales. Curva ponderoestatural normal.

Conclusiones:
El hipotiroidismo central, aunque infrecuente, puede presentarse en los recién nacidos cuyas madres han sufrido hipertiroidismo autoinmune durante la gestación. Es necesario por tanto hacer un seguimiento clínico y analítico estrecho a estos pacientes para su detección precoz y tratamiento.

21
Los hipotiroidismos congénitos con tiroides in situ, ¿son siempre una dishormonogénesis?

Ana Belén Ariza Jiménez.
Hospital Materno infantil Carlos Haya.
Málaga.

Hay una dificultad diagnóstica inicial en el hipotiroidismo congénito con tiroides in situ entre el de tipo transitorio y la dishormonogénesis.

Se presentan dos gemelas de 29+5 semanas y 1000g, que en su cribado neonatal al tercer día de vida presentaban TSH <5 µU/ml, mientras que en el control a los 15 días mostraban TSH 11,2 µUI/ml y 43,1 µUI/ml, respectivamente, por lo que se solicita confirmación en muestra venosa, donde se objetiva TSH>100 µUI/ml en ambos casos con T4L de 9,5 y 5,4 ng/dl, respectivamente. Gammagrafía en primer gemelar y ecografía tiroidea en ambas normal.

Ambas presentaban situación clínica grave e inestabilidad hemodinámica por sepsis, sin signos hipotiroideos.

Edad	TSH (µU/ml)	T4L (ng/dl)	T3 (pg/ml)	Ac Antitiroglobulina	Ac antimocrosomales	Ac TSI (N:0-9)	Tto. LT4 (µg/día)
4 días	<0,01	1.87		112	>1000	21	
8 días	<0,01	2.17	5,51	53	>1000	18	
19 días	0,01	0.83					
23 días	0,06	0.53	2,72				Se inicia con 25
4 m	1,97	0.99		negativos	276	2	Tomaba 37,5 Se pauta 50
6 m	1,69	1.14			13.3		50

Se constata la realización de cirugía a los 8 días de vida por ductus arterioso persistente al segundo gemelar usando povidona yodada como antiséptico, y la realización de dos TAC con contraste con yodo a la madre los días 9 y 14 postparto, por sepsis, manteniendo lactancia materna.

Se amplía estudio solicitándose tiroglobulina (491 y 439 ng/ml respectivamente), anticuerpos antiperoxidasa y anticuerpos antireceptor TSH negativos, yoduria de 368 y 502 µg/l respectivamente, y yodo en leche materna de 251 µg/l (VN<200 µg/l). HLA idéntico.

Se observa una disminución progresiva de yoduria, y controles normales de TSH a los 2 meses de edad con tratamiento con levotiroxina a 2 µg/kg/día.

Se discute la etiología del hipotiroidismo en estos casos y la influencia del yodo en el bloqueo glandular (uso de povidona yodada y lactancia materna)

22
Hipertiroidismo neonatal. Caso clínico

Rosario Montero Alonso.
Hospital Son Llàtzer.
Palma de Mallorca. Baleares.

Introducción:
El hipertiroidismo neonatal es una entidad rara pero grave, con mortalidad del 16 al 30%. Generalmente causado por paso transplacentario de autoanticuerpos (Ac) en madre con enfermedad de Graves-Basedow; más frecuente en mujeres. Puede manifestarse desde la etapa fetal hasta 4 – 6 semanas tras nacimiento.

El diagnostico se realiza mediante hormonas tiroideas y autoanticuerpos.
Se recomienda tratamiento con iodo y antitiroideos y en general, betabloqueantes, pudiendo precisar tratamiento sustitutivo.

La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) neonatal suele ser transitoria, se resuelve en general entre las 4 y 48 semanas de vida.

Caso clínico:
Neonato pretérmino. Madre 33 años, hipotiroidismo tratado con levotiroxina. Control gestacional a partir de semana 21. Ingresa en semana 34 3/7 por dinámica y taquicardia fetal (190-200 lpm); se finaliza gestación. Parto eutócico, Apgar 8/10, Peso: 2550 g.

Analítica general (normal); cultivos (negativos). Presenta taquicardia sinusal, que se intensifica al tercer día, alcanzando frecuencias de 200-215 lpm.

Se reinterroga a la madre sobre tratamiento recibido y aporta informes que confirman EGB, con hipotiroidismo secundario a ablación tiroidea (I-131), y anticuerpos (Ac) TPO elevados.

Las hormonas tiroideas (5 días) confirman diagnostico de hipertiroidismo neonatal (T3 25,07 pg/ml, T4: 5,07 ng/mL, TSH 0,007 mUI/ml). Ac TPO y TSI positivos.Tratamiento con Lugol, Propiltiouracilo y propanolol. Evolución favorable, normalización de frecuencia cardiaca las 24 h del tratamiento y normalización de hormonas tiroideas al cuarto día; evolución a hipotiroidismo precisando descenso de Propiltiouracilo y añadir levotiroxina.

A las 6 semanas de vida, con exploración física normal, función tiroidea normal, y descenso en niveles de ac TSI, suspensión de tratamiento. Controles clínicos y analíticos posteriores normales

Discusión:
Aunque únicamente un 1% de los hijos de madres con EGB presenta hipertiroidismo neonatal, es necesario realizar cribado a todos ellos debido a la gravedad del cuadro clínico.

23
Tiroides ectópico de doble localización

Aracelis Margarita Sánchez de Valdés.
Hospital Sant Joan de Déu.
Barcelona.

Introducción:
Describimos un caso con presencia de dos focos ectópicos, hecho muy infrecuente dentro de las ectopias que suelen ser de localización única.

Caso:
Niña de 2 años y 3 meses de edad, que consulta en nuestro Servicio de Endocrinología Pediátrica para valoración de nódulo cervical no doloroso, de unos 6 meses de evolución. No refería historia de disfagia o dificultad respiratoria ni signos inflamatorios en el área y hasta la fecha había presentado un adecuado desarrollo pondoestatural.

A la exploración física presentaba una talla de 82,3 cm (-2,1 DE) dentro de la talla media parental y un peso de 11,5 kg (-1,1 DE). En zona media cervical destacaba un nódulo de unos 2 cm de diámetro, que se desplazaba con la deglución. No presentaba signos externos inflamatorios ni se palpaban adenopatías regionales. En la analítica sanguínea presenta hemograma normal, TSH: 20,9 mU/L (0,3-4,5), T4L: 12 pmol/L (9,1-25). Tiroglobulina 227,1 µg/L (1,6-60,0), anticuerpos negativos. La ecografía cervical no visualiza tiroides en su posición habitual se completó estudio Gammagrafía

con 123-INa, donde no se objetivó glándula tiroidea a nivel ortotópico pero sí presencia de trazador, de aspecto nodular a nivel sublingual (ésta de pequeño tamaño) y otro a nivel del conducto tirogloso proximal.

Con la orientación diagnóstica de tiroides Ectópico con hipotiroidismo subclínico se inicia tratamiento con levotiroxina 25 mcg, con normalización posterior de perfil tiroideo. El nódulo tiroideo ha permanecido estable de tamaño sin presentar ninguna complicación local.

Conclusión:
No hay un consenso en cuanto al manejo de un tiroides ectópico que aumenta de tamaño, y depende de la actitud a tomar de su estado funcional, localización o síntomas asociados. Se recomienda en determinados casos el manejo quirúrgico, en otros el tratamiento médico con levotiroxina que puede permitir la reducción de la masa.

24
Enfermedad de Graves en varón

Inés Mulero Collantes.
Hospital Universitario Río Hortega.
Valladolid.

Introducción:
La enfermedad de Graves es una rara entidad en la infancia siendo 5 veces más frecuente en la mujer. Presentamos caso clínico en varón, que asocia obesidad posteriormente.

Caso clínico:
Varón de 13 años y medio que consulta por hipertiroidismo detectado a raíz de clínica de irritabilidad, sudoración, temblores, palpitaciones, pérdida ponderal de 12 kg en 4 meses y dudoso exoftalmos leve. No ingesta de fármacos ni episodios infecciosos concomitantes.

Antecedentes personales sin interés. Antecedentes familiares: madre afecta de artritis reumatoide y litiasis biliar; abuela RM: hipotiroidismo; tía RP: Colitis ulcerosa.

Pruebas complementarias: Analíticas seriadas (tabla 1). Ecografía tiroidea: Tiroides globuloso de gran tamaño siendo difícil medir el diámetro longitudinal sin crecimiento endotorácico. No nódulos. Diámetros AP y transversal del LD 25 x 68, LI 29 x 19 mm.

Se pauta propranolol (dosis máxima 1 mg/kg/día) retirado a los dos meses de instaurar tratamiento con metimazol (dosis máxima 12,5 mg/día). No precisa levotiroxina.

Posteriormente presenta incremento ponderal paulatino con IMC en Pc 95-97 (Orbegozo 2004) instaurándose medidas para control de la obesidad. HbA1c y Glc/insulina normales salvo en control aislado con cociente Glucosa/Insulina 3,5 (posteriores > 4,5) con test de sobrecarga oral glucosa-insulina normal. Última revisión (15 años 2 meses): Peso: 79.6 kg (+1,38 DS), Talla: 168,5 cm (-0,21 DS), IMC: 28,04 kg/m2 (Pc 95-97 Orb04). Testes 15 cc, P4, Ax-3. No bocio ni acantosis.

Conclusiones:
-La enfermedad de Graves es rara en la infancia, causando el 95 % de los hipertiroidismos en esta etapa. Prevalencia en la población infantil: 0,02 %. Más frecuente en el sexo femenino a cualquier edad con un pico de incidencia entre los 11-15 años.

-Originada por anticuerpos estimulantes del receptor de la hormona tiroestimulante (RTSH), aunque pueden existir Ac antiTPO (75%) y Ac antiTG (25-55 %) como en nuestro paciente.

-60 % presentan historia familiar de enfermedades autoinmunes (madre: artritis remaumatoide).

	T3 (N 0,58-1,59 ng/ml)	T3L (N 1,71-3,71 pg/ml)	T4 (N 4,87-11,72 micrg/dl)	T4L (N 0,7-1,48 ng/dl)	TSH (N 0,35-4,94 microU/ml)	Ac antiTG (N <5 UI/ml)	Ac antiTPO (N <6 UI/ml)	Ac antiTSI (N < 1,75 UI/L)
29/10/12	9,6	>30	20,61	3,92	0			
06/11/12	9	>30	20,46	3,85	0	459,62	750,52	38,05
13/12/12	2,2	6	7,18	1,11	0	687,13	1013,65	33,7
11/02/13	2,2	5,4	6,18	1,03	0	589,58	1041	37,32
05/04/13	1,4	4,1	4,85	0,86	0	514	747	27,14
13/06/13	1,35	3,18	4,49	0,78	1,07	355	467	29
06/09/13	1,2	3,6	5,64	0,95	2,9	161,17	226	7,36
03/01/14	1,3	4,2	6,42	1,1	0,2	169,33	340	4,73
15/04/14	1,1	3,2		0,93	2,7	135,62	431	2,52
22/07/14	1,2	3,2		1,05	3,4	60,46	310	2,27

25
Hipotiroidismo primario familiar

Yoko Patricia Oyakawa Barcelli.
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid.

Niña de 125/12 años de edad nacida tras una gestación a término con peso y talla en el límite bajo de la normalidad (PRN -1,25DE y LRN -1,44DE). En la semana 22º de gestación se realizó amniocentesis por sospecha de síndrome de Down. Inicio puberal a los 11 años. No menarquia.

Antecedentes familiares: abuelo y tía paterna con hipotiroidismo. Desde hace 6 meses caída difusa de cabello por lo que consulta a su pediatra que evidencia: TSH 8,44 µUI/ml (VN 0,350-4,95) y T4L 0,98 ng/dl (VN 0,7-1,48), por lo que es referida a nuestra consulta. La paciente no manifiesta intolerancia al frío, ni estreñimiento, ni bultoma cervical. Audición normal. Refiere peor rendimiento escolar.

A la exploración física: Talla: 168 cm (+1,15 DE). IMC 15,36 kg/m2 (-1,4 DE). Talla diana: 158,7 cm (-0,79 DE). Frecuencia cardiaca 70 lpm y tensión arterial 100/62 mmHg. No presenta bocio. Piel normal. Estadio puberal: A2S3P3R0. Estudio función tiroidea: TSH 7,11 µUI/ml, T4L 0,97 ng/dl, anti-TG y anti-TPO negativos. Ecografía cervical: volumen tiroideo 4 ml (p50-95). Descarga con perclorato negativa.

Estudio familiar: madre: TSH 2,25 µUI/ml, T4L 0,87 ng/dl y anticuerpos anti-tiroideos negativos. Padre: TSH 5,28 µUI/ml, T4L 1 ng/dl y anticuerpos anti-tiroideos negativos. Ante los resultados compatibles con hipotiroidismo primario no autoinmune y antecedentes familiares por línea paterna, se decide solicitar estudio genético que demuestra un cambio en heterocigosis en el exón 10 del gen TSHR: p.C494X (c.1481C > A). El mismo cambio fue hallado en el padre de la paciente. Ha mejorado el rendimiento escolar y sigue tratamiento con LT4 62,5 µg/día con TSH: 3,30 µUI/ml.

26
Enfermedad de Graves-Basedow y Lupus eritematoso sistémico

María José Rivero Martín.
Hospital Universitario Fuenlabrada.
Fuenlabrada. Madrid.

Introducción
La enfermedad de Graves-Basedow (EGB) es una enfermedad multisistémica autoinmune, infrecuente en edad pediátrica. Su incidencia aumenta con la edad, con un pico en la adolescencia. El tratamiento de elección es metimazol. El efecto secundario más grave es la agranulocitos. Otros efectos secundarios poco frecuentes son las manifestaciones reumatológicas y el síndrome lupus-like, que suelen aparecer en los 2 meses posteriores a la introducción del fármaco.

La incidencia descrita en España de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) pediátrico es 0.36-0.9/100.000 habitantes/año. El diagnóstico se establece si cumple al menos 4 criterios de los marcados por Colegio Americano de Reumatología.

Caso clínico
Niña de 10 años remitida de Dermatología por sospecha de LES (lesiones eritematosas malares de 1 mes de evolución y dolor e inflamación de manos, rodillas y pies en la última semana).

AP: diagnóstico de EGB a los 8 años (TSH al diagnóstico: 0,03 µUI/ml; T4 libre: 5,07 ng/dl; TSI: 27,1 U/L; Ac antitiroideos 45 UI/ml). Tratamiento con metimazol y L-tiroxina.

AF: Madre diagnóstico de LES y tiroidectomía subtotal por hipertiroidismo. Abuela materna DM2, no otras endocrinopatías ni enfermedades autoinmunes.

Se confirma el diagnóstico de LES con afectación cutáneo-mucosa, hematológica, articular, serológica y serositis, hipocomplementemia, hipergammaglobulinemia y anticuerpos anticardiolipina IgG y anti B2 GPI sin afectación renal.

Actualmente la paciente mantiene tratamiento con metimazol, L-tiroxina y diferentes pautas de inmunosupresores en relación a evolución tórpida de LES.

Discusión:
En pacientes con EGB, se debe tener en cuenta la aparición de manifestaciones sistémicas dada la alta prevalencia de conectivopatías, e iniciar el tratamiento indicado precozmente. Es imprescindible conocer los efectos secundarios de la medicación antitiroidea, que puede simular multitud de patologías.

27
Prevalencia de la enfermedad tiroidea autoinmune en los pacientes con diabetes tipo 1 en seguimiento en nuestro centro

María José Alcázar Villar.
Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

Introducción
La diabetes es una enfermedad crónica autoinmune consecuencia de la destrucción selectiva de la célula beta del islote pancreático. Se asocia con determinada frecuencia a otras patologías autoinmunes, siendo la más prevalente la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA).

Objetivo
Evaluar la prevalencia de ETA en los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) en seguimiento en nuestra consulta.

Material y métodos
Estudio observacional descriptivo. Se analiza la prevalencia de ETA en los pacientes con DM1 en seguimiento en la consulta de nuestro centro.

Resultados
Se estudiaron 76 pacientes con DM1, 44.7 % niñas y 55.3% varones. El promedio de edad de debut fue de 7,35 años (rango de 0,72 a 14,13 años). En cuanto a la procedencia, el 84,2% eran españoles y el 15,8 % procedían de otros países (50,0% Marruecos, 16,7 subsaharianos y 33,3 % América del Sur).

Se diagnosticó ETA en el 7,8 %de los pacientes. De ellos el 66,6% padecía hipotiroidismo en tratamiento con L-tiroxina y el 33,4% presentaba tiroiditis autoinmune con normofunción. En tres de los pacientes con hipotiroidismo el diagnóstico fue coincidente con el debut DM1 y el otro se diagnosticó 25 meses tras el debut. Solo una de las pacientes con hipotiroidismo presentaba bocio grado II en el momento del diagnóstico.

En cuanto al sexo existía predominio del sexo femenino en los pacientes con hipotiroidismo (relación niña/niño: 3/1). No encontramos ningún paciente con hiperfunción tiroidea ni enfermedad de Graves. Ninguno de estos pacientes presentaba otra patología autoinmune asociada.

En los pacientes con hipotiroidismo se consiguió un adecuado control de la enfermedad tras instaurar el tratamiento sustitutivo.

Conclusiones
La prevalencia de ETA en la población estudiada fue del 7.8%. Dada la frecuencia de esta asociación se recomienda en cribado sistemático de ETA en pacientes con diabetes tipo 1, aunque la mayor incidencia ocurre al diagnóstico.