

Hipotiroidismo subclínico en el recién nacido y lactante

Hipotiroidismo subklinikoa jaioberrian eta edoskitzailean

A. Rodríguez, A. Vela

Sección de Endocrinología infantil.
Servicio de Pediatría. Hospital de Cruces.
Barakaldo

CONCEPTO

El hipotiroidismo subclínico (HS) se define por el aumento en plasma de TSH (por encima del límite superior de la normalidad) asociado a valores normales de T4 libre⁽¹⁾. Cuando aparece en el periodo neonatal se denomina hipertirotrópinemia neonatal, que puede ser transitoria o permanente. Se consideran hipotiroidismos congénitos (HC) leves o *borderline* y su importancia clínica está aún por determinar. Probablemente se deban incluir en este grupo los "falsos positivos" (FP) del *screening* neonatal de hipotiroidismo.

Estudios longitudinales prospectivos⁽²⁾ confirman que los recién nacidos FP del *screening* neonatal tienen un riesgo elevado de desarrollar HS persistente durante la primera infancia y que este riesgo persiste en >30% a la edad de 8 años.

PREVALENCIA

El HC transitorio puede considerarse una forma clínica de este hipotiroidismo *borderline*. Su prevalencia no está clara, variando según los estudios entre un 1:25.000 a 1:2.250^(3,4). La diferente metodología diagnóstica utilizada, la deficiencia de yodo, etc., condicionan esta variabilidad.

DIAGNÓSTICO

La reevaluación diagnóstica del niño con hipotiroidismo congénito se realiza a la edad de 3 años, momento en el que se considera que el desarrollo neurológico se ha completado y no hay riesgo de suspender el tratamiento con L-tiroxina.

El diagnóstico final de hipotiroidismo congénito permanente (HP) o transitorio (HT) es variable y está en función de los protocolos de estudio utilizados (5% - 40% de

HT). Debemos establecer protocolos sistemáticos de estudio para conocer la incidencia real del hipotiroidismo transitorio⁽⁵⁻⁷⁾.

Daliva et al.⁽⁶⁾ utilizando el test de TRH (7 µg/kg IV) para el diagnóstico de hipotiroidismo permanente (pico de TSH ≥ 35 mU/L) objetivó una prevalencia de HC transitorio del 7%. Cabe pensar que cuanto más completos sean nuestros protocolos de reevaluación (test TRH, test de perclorato para el diagnóstico de trastornos de organificación del yodo, ecografías para el diagnóstico de hemiagenesias e hipoplasias tiroideas, estudios moleculares, etc.), menor será el número de casos transitorios y mayor el de diagnósticos etiológicos.

También se ha propuesto la utilización de TSH recombinante⁽⁸⁾ en la reevaluación diagnóstica con el objetivo de realizar esta reevaluación a cualquier edad desde el nacimiento, sin necesidad de suspender el tratamiento con L-tiroxina. Además, la TSH recombinante asegura unos niveles de TSH lo suficientemente elevados, para que el test de perclorato sea fiable⁽⁹⁾.

ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO TRANSITORIO

Las hipertirotrópinemias neonatales pueden deberse a causas genéticas o no-genéticas (ambientales, yatrogénicas e inmunológicas).

Causas genéticas

En el caso del HC transitorio, sólo se reconoce como causa un defecto molecular, las mutaciones inactivadoras en heterocigosis y homocigosis del gen DUOX2^(10,11). Este gen de la oxidasa tiroidea 2 (THOX gen) o DUOX2 genera una proteína que sintetiza peróxido de hidrógeno (H₂O₂) necesario para que la peroxidasa tiroidea (TPO) organifique el yodo.

Otras posibles causas genéticas que se barajan son las mutaciones en heterocigosis

Presentado en la Jornada Conjunta de la SVNP y de la sección de Guipuzkoa de la SVNP celebrada en San Sebastián el 16 de octubre de 2009.

sis de la tiroperoxidasa (TPO)⁽¹²⁾ y del receptor de TSH⁽¹³⁾.

En Taiwán, la alta prevalencia de HC transitorio se ha relacionado con un defecto heterocigoto de la tiroperoxidasa⁽¹²⁾. Por último, algunas hipertiropinemias permanentes se han atribuido a defectos monoalélicos del receptor de TSH⁽¹³⁾.

Causas no genéticas

Entre las causas no genéticas del hipotiroidismo congénito transitorio se encuentran los factores ambientales (deficiencia de yodo), factores yatrogénicos (uso de povidona yodada en parto u ombligo del RN) o fisiopatológicas (paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes de la madre al niño).

Se ha observado una elevación significativa en los valores séricos de TSH en niños nacidos tras fertilización *in vitro* –FIV⁽¹⁴⁾ al compararlos con controles, presentando HS 7/106 FIV y ninguno de los 68 controles.

REPERCUSIÓN CLÍNICA

Las posibles repercusiones en el desarrollo del niño son el aspecto más relevante de esta entidad. Calaciura et al.⁽¹⁵⁾ valoraron niños con HC transitorio de 1 a 3 meses de duración, a los 9 años de edad, y observaron una pérdida media de 10 puntos en su coeficiente intelectual (IQ) comparados con controles sanos. También se han constatado efectos directos e independientes de la TSH en la remodelación ósea⁽¹⁶⁾ y alteraciones osteoporóticas^(17,18) como consecuencia del hipotiroidismo subclínico o hipertiropinemia.

EN EL NIÑO MAYOR. PREVALENCIA

El hipotiroidismo subclínico (HS) es un trastorno relativamente frecuente en la edad adulta con una prevalencia del 1-10%⁽²⁴⁾. En

población pediátrica, la prevalencia es algo inferior al 2%⁽²⁵⁾, aunque carecemos de estudios epidemiológicos en este grupo de edad.

CLÍNICA

El diagnóstico se fundamenta en el estudio hormonal, puesto que la mayoría de los pacientes no muestran o tienen síntomas escasos de disfunción tiroidea.

Sin embargo, algunos pacientes pueden manifestar signos clínicos, bioquímicos o funcionales de disfunción tiroidea leve con más frecuencia que sus controles sanos⁽²⁶⁾. Entre ellos el signo más frecuente es el bocio que duplica la prevalencia observada en la población general⁽²⁷⁾.

En edad pediátrica, el HS se asocia en ocasiones con ganancia ponderal, aumento de colesterol, alteración de la velocidad de crecimiento, anemia, somnolencia, debilidad y alteración del desarrollo psicomotor y del cognitivo^(28,29).

ETIOLOGÍA

Las causas que lo producen son las mismas que las que originan el hipotiroidismo franco, siendo la tiroiditis de Hashimoto (TH) la etiología más frecuente en niños y adolescentes, con una prevalencia estimada de 1,13/1.000⁽³⁰⁾.

Se manifiesta con más frecuencia en el sexo femenino y a partir de los 6 años de edad, en general sin clínica acompañante. El bocio es el principal síntoma al diagnóstico, aun así con frecuencia está infraestimado, haciendo relevante la inspección y palpación del tiroides en el examen físico.

El HS se asocia con otras patologías en las que hay que realizar una evaluación periódica de la función tiroidea, como diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celíaca, enfermedad autoinmune poliglandular, ar-

tritis idiopática juvenil, betatalasemia mayor, trasplante de médula ósea y varias cromosopatías, como el síndrome de Down, Turner y Klinefelter.

Su patogenia es variada e incluye enfermedades tiroideas y no-tiroideas, aunque con frecuencia no se encuentra la causa subyacente, etiquetándolo de HS idiopático⁽³¹⁾.

Causas tiroideas

Entre las causas tiroideas, las más frecuentes son la deficiencia de yodo, la tiroiditis de Hashimoto y la sobredosificación en el tratamiento de la enfermedad de Graves.

Causas no tiroideas

La diabetes mellitus, la fibrosis quística, la enfermedad celíaca y la enfermedad renal crónica⁽²⁷⁾.

Se han encontrado mutaciones en genes que codifican proteínas implicadas en la vía de la TSH en la patogenia de HS⁽³²⁻³⁶⁾. La TSH ejecuta su acción al unirse al dominio extracelular del receptor de la TSH (TSH-R) de las células foliculares tiroideas. Algunas mutaciones con pérdida de función a nivel del gen de TSH-R, en el cromosoma 14q31, son causantes de HS.

Los niveles de TSH también pueden verse influenciados por mutaciones y polimorfismos en otros genes, como los factores de transcripción tiroideos TITF-1⁽³⁷⁾, PAX-8, y FOXE1, que disminuyen la expresión de TSH-R.

TRATAMIENTO

El curso clínico del HS de causa autoinmune en los niños es muy variable, pudiendo evolucionar favorablemente y remitir en la adolescencia^(38,39). Además, estudios prospectivos realizados en niños y adolescentes con HS⁽⁴⁰⁾ concluyen que el riesgo de evolución a hipotiroidismo franco es

bajo. Wasniewska et al.⁽⁴⁰⁾ siguió la evolución de 92 niños con HS idiopático durante los 2 años siguientes al diagnóstico y encontró una disminución progresiva en los valores de TSH en el 88%, en el 42% se normalizaron (TSH > 5 mU/ml) y en el 46% se mantuvieron entre 5 y 10 mU/ml; sólo un 12% aumento los niveles de TSH a 10-15 mU/ml.

La indicación de tratamiento con L-tiroxina está aceptada para TSH superiores a 10 mU/ml, y debe individualizarse en los casos de TSH de 5-10 mU/ml. En estos pacientes debe controlarse la función tiroidea, con especial atención en aquellos con enfermedad autoinmune.

Para finalizar, comentar que la historia natural de la tiroiditis de Hashimoto en el síndrome de Down (SD) es inusual: no existe preferencia por el sexo femenino y el bocio es infrecuente. Prácticamente todos los pacientes con SD requieren tratamiento en algún momento de la evolución y hay que vigilar su función tiroidea, que puede tener un curso alternante con fases de hipotiroidismo e hipertiroidismo⁽⁴¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Surks MI et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
- Sakka SD et al. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1338-1341.
- Fisher DA et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. *J Pediatr* 1996; 128: 548-54.
- Vulsma T. Etiology and pathogenesis of congenital hypothyroidism. Thesis. University of Amsterdam 1991. ISBN 90-9004010-2.
- Daliva AL et al. Three-year follow-up of borderline congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 53-6.
- Weber G et al. Congenital hypothyroidism with gland in situ: diagnostic reevaluation. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 516-22.
- Gaudino R et al. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 444-8.
- Fugazzola L et al. Recombinant human TSH testing is a valuable tool for differential diagnosis of congenital hypothyroidism during L-thyroxine replacement. *Clin Endocrinol* 2003; 59:230-6.
- Fugazzola L et al. Thyroid scintigraphy and perchlorate test after recombinant human TSH: a new tool for the differential diagnosis of congenital hypothyroidism during infancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; DOI 10.1007/s00259-007-0377-6.
- Moreno JC et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002; 347: 95-102.
- Maruo Y et al. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4261-4267.
- Nascimento AC et al. Thyroperoxidase gene mutations in congenital goitrous hypothyroidism with total and partial iodide organification defect. *Thyroid* 2003; 13: 1145-51.
- Alberti I et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2549-2555.
- Sakka SD et al. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1338-1341.
- Calaciura F et al. Childhood IQ measurements in infants with transient congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 473-7.
- Abe E et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodelling. *Cell* 2003; 115: 151-62.
- Bertoli A et al. Effect of subclinical hypothyroidism and obesity on whole-body and regional bone mineral content. *Horm Res* 2002; 57: 79-84.
- Lee WY et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density. *Arch Med Res* 2006; 37: 511-6.
- Vickery AL et al. The diagnosis of malignancy in dysmorphogenetic goitre. *Clin Endocrinol Metab* 1981; 10: 317-35.
- Alabbasy AJ et al. Microfollicular thyroid adenoma and congenital goitrous hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1294-5.
- Camargo R et al. Aggressive metastatic follicular thyroid carcinoma with anaplastic transformation arising from a long standing goiter in a patient with Pendred's syndrome. *Thyroid* 2001; 11: 981-8.
- Alzahrani AS et al. Metastatic follicular thyroid carcinoma arising from a congenital goiter as a result of a novel splice donor site mutation in the thyroglobulin gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 740-6.
- Hack AE et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.
- Canaris GJ et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
- Paoli-Valeri M et al. Frequency of subclinical hypothyroidism among healthy children and those with neurological conditions in the state of Merida, Venezuela. *Invest Clin* 2003; 44: 209-218.
- Zulewski H et al. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-776.
- Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-265.
- Aijaz NJ et al. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxin. *BMC Endocr Disord* 2006; 6: 2.
- Wu T et al. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr* 2006; 6: 12.
- Hunter I et al. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child* 2000; 343: 207-10.
- Arrigo T et al. Subclinical hypothyroidism: the state of the art. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 79-84.
- Alberti I et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2549-2555.
- Duprez I et al. TSH receptor mutations and thyroid disease. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 133-140.
- Tonacchera M et al. Identifications of TSH receptor mutations in three families with resistance to TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 712-718.

35. Clifton-Bligh RJ et al. Two novel mutations in the thyrotropin (TSH) receptor gene in a child with resistance to TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1094-1100.
36. Camilot M et al. Thyrotropin receptor gene mutations and TSH resistance: variable expressivity in the heterozygotes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 14.
37. Moeller LC et al. Hypothyroidism in thyroid transcription factor 1 haploinsufficiency is caused by reduced expression of the thyroid-stimulating hormone receptor. *Molecular Endocrinology* 2003; 17: 2295-2302.
38. Moore, DC. Natural course of "subclinical" hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 293.
39. Radetti G et al. 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: 827-32.
40. Wasniewska M et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 417-21.
41. Popova G et al. Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: clinical presentation and evolution. *Horm Res* 2008; 70 (5): 278-84.