

LACTANTE CON MAL PROGRESO PONDO-ESTATURAL Y LETARGIA

Dras. N. Dujovne, V. Canteros, M. Aguiar, M. Warman, S. Baquedano, V. Herzovich, A. Belgorosky*

CASO CLINICO

Paciente de 4 meses de edad, sexo masculino, que consulta por presentar retardo pondoestatural y mala conducta alimentaria.

Antecedentes

- Recién nacido de término, peso: 3400 gr.
- Embarazo controlado, infección urinaria tercer trimestre.
- Parto eutócico, presentación cefálica, 2º gesta.
- Serologías negativas para: VDRL, Chagas, Toxoplasmosis e HIV.
- Caída del cordón umbilical al mes de vida.
- Pesquisa neonatal para tirotrófina (TSH), 17 hidroxiprogesterona (17 OHP4), Tripsina, Fenilalanina, normal.
- Permaneció internado en neonatología por sepsis e infección urinaria a Klebsiella, requirió ARM por 4 días y 10 días con halo de oxígeno.
- Presentó colestasis a los 10 días de vida, sin hipocolia, fue dado de alta con ácido ursodesoxicólico.
- Madre de 27 años, sana, talla 161 cm, menarca 14 años de edad.
- Padre de 28 años, sano, talla 175 cm.
- No consanguíneos.- Hermana de 3 años sana.

Examen Físico

- Edad cronológica: 4 meses

Servicio de Endocrinología. * Jefa del Servicio de Endocrinología. Investigadora Principal CONICET. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

- Peso: 4,220 Kg. (SDS:- 3,24).
- Longitud Corporal: 53,3 cm (SDS: - 4,32)
- Perímetro cefálico: 39,8 cm
- Regular estado general. Letárgico. Pálido.
- Piel seca reticulada.
- Frecuencia cardíaca: 75 /min FR 36/min.
- Fontanela anterior de 3 x 2 cm. Fontanela posterior cerrada.
- Facies abotagada. Macroglosia. (Figura 1)



Figura 1: Niño de 4 meses que presenta fascies abotagada, macroglosia, piel pálida reticulada, distensión abdominal, hernia umbilical.

- No se palpa glándula tiroidea.
- Abdomen distendido, blando, no visceromegalias.
- Hernia umbilical.
- No presenta sonrisa social.
- No presenta sostén cefálico. Hipotonía. Succión débil.

■ ¿Qué diagnósticos plantearía?

Hipotiroidismo Congénito - Primario - Central

El diagnóstico precoz de Hipotiroidismo Congénito Primario se realiza a través del programa de pesquisa neonatal que en nuestro país se efectúa mediante la medición de TSH en papel de filtro con una muestra de sangre de talón extraída entre las 48 horas y los 5 días de vida, si el alta se da con anticipación la muestra deberá ser tomada antes de abandonar el centro asistencial. El límite de corte normal para TSH en papel de filtro es de 10 uUI/ml.

En este caso el bebé presenta pesquisa neonatal para TSH normal; razón por la cual una de las causas podría ser Hipotiroidismo Congénito de origen central ya que en esta entidad el valor de TSH es bajo y es necesario realizar dosaje de T4, T4 libre (T4L) y T3.

Algunos neonatos, hipotiroideos congénitos primarios, recién nacidos pretérmino, pequeños para la edad gestacional o críticamente enfermos presentan niveles bajos de T4 y normales de TSH en la pesquisa inicial (1 en 100.000). Posteriormente los niveles de TSH séricos se incrementan en las primeras semanas de vida a concentraciones propias de un hipotiroidismo primario, por lo que se requiere, en todos los RNPT, repetir la pesquisa neonatal cada 15 días, hasta alcanzar las 36 semanas de gestación.

Uropatía

Diagnósticos diferenciales

Panhipopituitarismo

La insuficiencia hipofisaria múltiple, cuando se manifiesta en el período neonatal, puede cursar con hipoglucemias por déficit de la hormona de crecimiento y de cortisol (hormonas contrarreguladoras) y usualmente tiene déficit de TSH, aunque generalmente no tan severo para dar un cuadro clínico completo de hipotiroidismo congénito.

Este paciente fue internado en neonatología con diagnóstico de sepsis. Con frecuencia los signos clínicos de hipoglucemias en neonatos se confunden con el diagnóstico de sepsis neonatal. Lamentablemente su internación fue en otro centro de salud y no contamos con los registros de glucemias.

Durante el período neonatal además de hipoglucemias los pacientes con panhipopituitarismo también pueden presentar falta de progreso ponderal, colestasis, y en el caso de ser varón micropene.

■ ¿Qué estudios diagnósticos solicitaría?

Solicitaría hemograma, hepatograma, función renal, proteinograma. Orina completa y urocultivo.

Perfil tiroideo, glucemia, insulina, dosaje de hormona de crecimiento y de cortisol.

Rx de ambas rodillas.

Ecografía renal.

Los resultados de laboratorio fueron los siguientes:

- Hemograma: Hto: 25,2%. Hb: 8,41 g/dl. Glóbulos blancos: 5.6×10^3 mm
- Hepatograma: GOT 214 UI/l, GPT 146 UI/l, Bb suero anictérico.
- Creatinina: 0,69 mg/dl Urea: 19 mg/dl.
- Glucemia: 90 mg/dl
- Orina completa normal y urocultivo normal
- ACTH: 32 pg/ml (V.N: hasta 46 pg/ml) Cortisol: 10,9 ug/dl (VN 5- 25 ug/dl)
- Hormona de crecimiento (GH) basal: 7 ng/ml (V.N bajo estímulo: > 6,1 ng/ml)
- TSH: 0,19 uU/ml (V.N: 1,24- 2,5 uU/ml)
- T4 total: 1 ug/dl (V.N: 9,5- 14,1 ug/dl)
- T4L: 0,8 ng/dl (V.N: 1,26- 1,94)
- T3: 0,10 ng/ml (V.N: 1,55- 1,89)
- Rx rodillas: no se observan núcleos de Becclard.
- Ecografía renal normal

■ ¿Cómo interpretaría estos resultados?

En lo que respecta al eje hipotálamo hipófisis tiroideo (HHT), los niveles séricos bajos de T4 total y T4 L asociados a niveles bajos, o inapropiadamente normales de TSH hacen sospechar el diagnóstico de hipotiroidismo congénito de origen central.

En la insuficiencia hipofisaria múltiple durante la hipoglucemia los niveles de insulina son no detectables, por otro lado el dosaje de cortisol en hipoglucemia puede resultar una herramienta de utilidad para certificar el diagnóstico de afectación del eje hipotálamo hipófisis adrenal.

Los niveles séricos basales de GH mayores al límite de corte diagnóstico de 6,1 ng/ml descartan el déficit de la misma. Sin embargo niveles basales menores a este límite de corte, aún durante hipoglucemia, no permiten asegurar el diagnóstico de deficiencia de GH. Para certificarlo se debe realizar un test de estímulo con arginina 0,5 g/kg ev. dosando los niveles séricos de hormona de crecimiento basales y a los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a la infusión.

El paciente presenta el eje córticotropo y somatotropo conservado, lo cual aleja el diagnóstico de panhipopituitarismo. La anemia es un signo de hipotiroidismo.

El hepatograma realizado evidenció aumento de transaminasas, esto se relaciona al cuadro de colestasis asociado a hipotiroidismo congénito.

La ausencia de las epífisis femorales distales (núcleos de Becclard), normalmente presentes al

nacimiento, ponen de manifiesto el retardo en la maduración ósea vinculado a la deficiencia de hormonas tiroideas en la vida intrauterina.

■ **¿Qué estudios diagnósticos solicitaría para determinar la causa del Hipotiroidismo Congénito Central?**

Los programas de screening que utilizan dosaje de T4 pueden detectar pacientes con hipotiroidismo central (hipotalámico o pituitario), no pudiendo los programas de screening que dosan sólo TSH (como los de nuestro país) descartar dicha alteración.

Un valor normal de TSH es inapropiado en presencia de una concentración bajas de T4 total, T4 L y T3, es patognomónico de hipotiroidismo congénito central.

La secreción normal de T4 depende de que el eje HHT este intacto.

El estudio de TRH – TSH se realiza inyectando de forma endovenosa TRH que ocasiona en individuos normales aumento de TSH con un pico máximo a los 20-30 minutos, luego se produce un descenso llegando al valor basal a los 60 minutos.

En el test de TRH-TSH se inyectan 8 a 10 mg/kg de TRH y se realiza dosaje de TSH basal, a los 20 y 40 minutos⁵.

Pacientes con Hipotiroidismo Primario muestran una exagerada respuesta de TSH al TRH. Si ocurre ausencia de respuesta del test al TRH esto es indicativo de enfermedad hipotalámica-pituitaria.

Si este estudio detecta una hiperrespuesta de prolactina es sugestivo de una mutación de la cadena β de TSH.

La respuesta al estudio con TRH de la prolactina evidencia que el gen del receptor de TRH es funcionante y sugiere que la célula tirotrópica está diferenciada.

Evolución del paciente

El paciente comentado, actualmente tiene 20 meses (Figura 2) presenta hipoacusia profunda bilateral con retraso global del desarrollo, cumple con el seguimiento endocrinológico de forma periódica y el tratamiento indicado, y presenta una función tiroidea normal.

A los 10 meses se realizaron Potenciales Evocados Auditivos, detectándose hipoacusia severa neurosensorial, desde entonces realiza tratamiento de estimulación auditiva y está equipado con audífonos.



Figura 2: El mismo paciente a los 20 meses, luego de 14 meses de tratamiento con hormona tiroidea.

Si bien las hormonas tiroideas son importantes para el desarrollo del oído interno, no es frecuente la hipoacusia en hipotiroidismos congénitos, y en ninguno de los pacientes descritos con mutación del gen de la cadena β de TSH se encontró sordera⁶.

Se realizó en nuestro paciente estudio molecular del gen de TSH β donde se encontró tanto en el alelo materno como en el paterno una mutación inactivante del gen que codifica para la subunidad β de TSH.

Alelo materno presenta: C88Y en el exón 3, esto generaría la pérdida de la cisteína en la posición 88 de conocida importancia para la integridad estructural de la subunidad β de TSH.

Alelo paterno: C105V, 114X la delección de una T en el codón 105 del exón 3 del gen de TSH β . La delección de una base en este caso una T en el codón 105 genera un corrimiento del marco de lectura, ocasionando un codón prematuro de terminación, lo que se conoce en la literatura como codón stop.

Esta alteración genera una proteína truncada que por sus probables características fisicoquímicas, se presume inactiva, no funcional.

HIPOTIROIDISMO CONGENITO CENTRAL

El hipotiroidismo congénito central puede ser por deficiencia aislada de TSH o combinada con otros déficit hormonales hipofisarios.

La insuficiencia hipofisaria múltiple neonatal puede ser idiopática (asociada en grado variable a hipoplasia hipofisaria), o presentarse vinculada a otros síndromes congénitos, particularmente a los que incluyen defectos de la línea media como la displasia septo-óptica, fisura del paladar, labio leporino, o secundario a un parto traumático- asfixia perinatal².

En consecuencia la presencia de defectos en la línea media, hipoglucemia, micropene o anomalías visuales sugieren la posibilidad de una alteración en la función hipotálamo- hipofisaria³.

También el hipotiroidismo congénito central puede presentarse en casos de panhipopituitarismo congénito por mutaciones de factores de transcripción para la diferenciación y desarrollo de la adenohipófisis como son el Prop-1, Pit1, HESX1, LHX3 y LHX4. En estos casos es importante evaluar el resto de los ejes hormonales y realizar un estudio de imagen del sistema nervioso central, ya que están descriptos diferentes hallazgos en la RNM de la región selar asociada a los diferentes tipos de mutaciones.

La deficiencia aislada congénita de TSH es una condición inusual, con una prevalencia de 1/30000 a 1/50000 recién nacidos, caracterizada por bajos niveles de hormonas tiroideas y TSH. Usualmente se presenta con signos tempranos típicos de hipotiroidismo severo.

Sólo la alteración en 2 genes del eje HHT han sido reportados como causas de hipotiroidismo congénito central aislado en humanos: el gen de la cadenaβ de TSH (descrita varias familias, herencia autosómica recesiva) y el gen del receptor de TRH (1 sólo paciente reportado)⁴.

Aunque el hipotiroidismo congénito central causado por mutaciones en la cadenaβ de TSH parece ser infrecuente, es posible que pacientes con esta condición permanezcan sin diagnóstico.

En consecuencia los pediatras deben tener en cuenta que ante la presencia de signos o síntomas de hipotiroidismo en el período neonatal, aún ante resultados normales de la pesquisa para TSH, debe solicitarse inmediatamente dosaje de hormonas tiroideas para llegar al diagnóstico de hipotiroidismo⁴.

El paciente debe ser derivado al endocrinólogo pediatra y comenzar el tratamiento con levotiroxina inmediatamente con el fin de evitar el daño cerebral irreversible.

REFERENCIAS

1. Comité de Endocrinología. Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para los programas de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. Arch Arg Pediatr. 2000;98(4):244
2. González VG, Santucci ZC, Pattin J, y col. Programa de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito de la provincia de Buenos Aires: 1.377.455 niños evaluados en diez años de experiencia. Arch Argent Pediatr 2007; 105(5):390-397.
3. American Academy of Pediatrics, Susan R. Rose, and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Rosalind S. Brown, and the Public Health Committee and Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. Pediatrics 2006;117:2290-2303.
4. Domene H, Gruñeiro Papendieck L y cols. The C105fs114X is the prevalent thyrotropin beta- subunit gene mutation in Argentinian patients with congenital central hypothyroidism. Horm Res 2004; 61: 41- 46.
5. Ranke B. Michael. Functional Endocrinologic Diagnostic in Children and Adolescents. 1992.
6. Patsch CJ, Riepe FG, Krone N, Sippell WG, Pohlenz J. Initially Elevated TSH and Congenital Central Hypothyroidism Due to a Homozygous Mutation of the TSH _ Subunit Gene: Case Report and Review of the literature. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006 May;114(5):227-34.