

Hipotiroidismo congénito central por mutación en el gen TSH β . Una patología no detectada por la pesquisa neonatal

Analía Freire,* Ana Chiesa,* Horacio Domené,** Paula Scaglia,**
Eduardo Vainstein,# Laura Gruñeiro de Papendieck*

Introducción

Las hormonas tiroideas son esenciales para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central durante la vida fetal y los primeros años de vida. La implementación de programas de pesquisa neonatal para la detección del hipotiroidismo congénito ha sido el mayor avance de la medicina preventiva del siglo XX. Su puesta en práctica permitió evitar el retardo mental irreversible de los pacientes afectados y no detectados tempranamente. Un sistema organizado de pesquisa neonatal comprende tanto la extracción de la muestra como la localización del caso sospechoso, su confirmación, tratamiento y control evolutivo.

En nuestro país, se estima que sólo el 70% de los recién nacidos es sometido a una pesquisa neonatal en forma adecuada.

La mayoría de los programas de pesquisa de hipotiroidismo congénito utilizan para el diagnóstico la determinación de la hormona estimulante de la tiroides, tirotrófina (TSH) en sangre seca en papel de filtro. Por falta de *feedback* negativo de hormonas tiroideas, este factor aumenta en sangre en los casos de hipotiroidismo primario (defectos de la glándula tiroides). Por ello, la TSH es el marcador bioquímico del hipotiroidismo primario y permite detectar los defectos de la glándula tiroides en aproximadamente 1 de cada 3000 recién nacidos que son quienes tienen riesgo de sufrir retraso mental severo posterior.

No obstante, con esta modalidad de pesquisa neonatal no se detectan las causas centrales (hipotálamo-hipofisarias) de hipotiroidismo, ya que estos casos cursan con niveles de TSH bajos. Clásicamente, esta situación no fue considerada relevante, pues se conocía que los casos de hipotiroidismo central en su presentación más frecuente, como en el contexto de una insuficiencia hipofisaria multihormonal, sufren

hipotiroidismo leve y no conlleva el riesgo importante de retraso mental severo.

Sin embargo, en la última década, se ha descrito un cuadro de hipotiroidismo central provocado por un defecto estructural de la molécula de TSH que condiciona una deficiencia aislada de esta hormona.¹ Este defecto fue considerado infrecuente dado que afectaría a aproximadamente a 1 de cada 50.000 recién nacidos. Pero, en esta nueva patología, llamativamente los niños afectados tenían un cuadro clínico de hipotiroidismo que incluía retraso mental severo.

En este trabajo, comunicamos un paciente con hipotiroidismo congénito central por deficiencia aislada de TSH.

Caso clínico

Paciente de 3 meses de edad, sexo femenino, producto de un embarazo controlado, parto eutócico, nacida a término con peso adecuado (3050 g), sin antecedentes perinatólogicos destacables, con pesquisa neonatal para hipotiroidismo y fenilcetonuria normal. La eliminación de meconio se produjo al segundo día de vida y la caída del cordón, al séptimo día. Se alimentaba con leche materna complementada con leche maternizada por mal progreso de peso. Los padres consultan en una Sala de Atención periférica, porque la niña tenía dificultad respiratoria alta que condicionaba la alimentación. Al detectar un soplo cardíaco, los profesionales de la Sala sugieren realizar una interconsulta con nuestro Hospital. En la Guardia, se constata dificultad respiratoria alta con cornaje inspiratorio y distensión abdominal. El ecocardiograma evidencia una comunicación interventricular muscular restrictiva, comunicación interauricular tipo ostium secundum, derrame pericárdico tipo III, leve dilatación de cavidades derechas con función del ventrículo izquierdo conservada. La evaluación otorrinolaringológica descarta pato-

* División de Endocrinología
** CEDIE
Unidad 5, Clínica Médica Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" Gallo 1330 (1425) Buenos Aires, Argentina

Figura 1.
Paciente con edema bupalpebral y facies abotagada.



Figura 2.
Paciente con piel reticulada, macroglosia y hernia umbilical.



Figura 3.
Radiografía de rodillas, frente. Obsérvese la ausencia de núcleos femoral distal y tibial proximal.



logía obstructiva de nasofaringe y orofaringe. Se interna a la paciente en una Sala de Clínica Médica para su estudio.

Datos al ingresar: peso 4350 g (percentilo 5), talla 52 cm (- 2 DE), perímetro cefálico 37 cm (percentilo 3), piel seca, reticulada, facies abotagada, edema bupalpebral, puente nasal ancho, fontanela posterior abierta de 3 x 2 cm y anterior de 4 x 3 cm, macroglosia, llanto ronco con cornaje inspiratorio, frecuencia cardíaca 120/min, soplo sistólico 3/6, abdomen distendido globuloso, hernia umbilical. Catarisis cada 7-14 días (Figuras 1 y 2).

Los análisis de laboratorio iniciales revelaron aumento de transaminasas, enzimas musculares y triglicéridos, además de anemia importante. El perfil tiroideo mostró TSH 0,08 μ UI/ml (valor normal: 1-6,8 μ UI/ml), T_4 : <1 μ g/dl (6-14 μ g/dl), T_3 : 27 ng/dl (valor normal: 80-245 ng/dl), resultados compatibles con hipotiroidismo de origen central. El estudio del resto de la función hipofisaria fue normal, excepto por hiperprolactinemia leve y niveles muy elevados de subunidad alfa de glicoproteínas.

La ecografía cerebral y la radiografía de la silla turca arrojaron resultados normales. La radiografía de rodillas de frente mostró ausencia de núcleos femoral distal y tibial proximal, normalmente presentes al nacer (Figura 3). En la ecografía tiroidea, se visualizaba un tejido compatible con tiroides en la topografía habitual de la glándula.

Se inició tratamiento en forma sustitutiva con levotiroxina 50 μ g/día, y los niveles de T_4 libre se normalizaron a la semana. En los primeros 15 días de tratamiento, se alimentó por gastroclisis continua con buen aporte calórico, pese a ello, su peso disminuyó un 6%. La corrección de la anemia requirió dos transfusiones con glóbulos rojos. Durante ese período, se normalizaron las enzimas hepáticas y musculares.

Ante el cuadro de hipotiroidismo central aislado y un cuadro clínico severo, se sospechó un defecto en la subunidad beta de la TSH ($TSH\beta$), por lo que se solicitó el estudio de biología molecular del gen que codifica dicha subunidad. Como en nuestro medio la mutación C105fs114X es la que prevalece en casos de hipotiroidismo central congénito por inactivación del gen de $TSH\beta$,² se realizó la amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR) con oligonucleótidos específicos para el exón 3, seguida de digestión con la enzima de restricción *SnaBI* que reconoce un nuevo sitio de restricción que

aparece como consecuencia de la mutación. El paciente resultó ser homocigota para la mutación C105fs114X, mientras que su madre era portadora heterocigota para la misma mutación. Este estudio confirma el diagnóstico de hipotiroidismo congénito central por defecto de TSH β .

Discusión

La deficiencia aislada de TSH es una causa rara de hipotiroidismo congénito central, que se sospecha por clínica de hipotiroidismo severo, niveles séricos de hormonas tiroideas disminuidos y concentraciones de TSH muy bajas, determinados con inmunoensayos de segunda y tercera generación utilizados en la actualidad. Esta enfermedad se debe a una mutación puntual en el gen que codifica para la subunidad beta de TSH y es transmitida de modo autosómico recesivo.

La TSH es una glicoproteína heterodimérica de 28-30 kDa constituida por una subunidad alfa y una beta unidas por uniones no covalentes. Mientras que la subunidad alfa es común a otras trofinas (LH, FSH, hCG), la subunidad beta es la que confiere la especificidad a cada trofina y la que estructuralmente "abrazo" a la subunidad alfa estabilizando el complejo alfa-beta. La integridad de la conformación alfa-beta es necesaria para la interacción de la TSH con su receptor en la célula tiroidea.

El gen de TSH β codifica para una proteína de 118 aminoácidos, está ubicado en el cromosoma 1p13, y consiste de tres exones y dos intrones.¹ Las mutaciones que llevan a delección o sustitución de un nucleótido generan una molécula de TSH β trunca o estructuralmente alterada. La mutación estudiada en esta paciente produce la pérdida de un residuo de cisteína en el codón 105, el cual es sustituido por valina.^{1,2} Esto impide la formación de un puente disulfuro con otra cisteína en posición 19 que forma un "cinturón de seguridad" a la subunidad alfa y la mantiene en su lugar estabilizando el dímero alfa-beta.

En el mundo, se han descrito seis mutaciones: la G29R en cinco familias japonesas con un ancestro en común, la E12X en dos familias griegas relacionadas, la Q49X en una familia turca consanguínea y una familia egipcia, y la IVS 2 + 5 en una familia alemana; la C105fs114X que presentan los nueve pacientes argentinos estudiados (inclusive el caso aquí comunicado) también se ha identificado en 9 fami-

lias del Brasil, Alemania, Bélgica, los Estados Unidos y Suiza. Finalmente, en los Estados Unidos, se identificó un caso con una nueva mutación F57 fs 62X en heterocigosis compuesta con la C105fs114X.³

Se ha demostrado que las cuatro primeras presentan "efecto fundador", es decir, se ubican en áreas geográficas cerradas y tienen antecedentes de consanguinidad confirmados por microsatélites.⁴⁻⁷

La mutación homocigota presente en esta paciente y que prevalece en nuestra población fue detectada en familias no relacionadas, en su mayoría no consanguíneas y de diferente origen étnico,² lo que haría suponer que el codón 105 constituye una zona *hot-spot* en el gen de TSH β en la que ocurre con más facilidad la mutación.

La identificación de una mutación prevalente reviste gran importancia para una población, dado que permite diseñar herramientas diagnósticas simples, evitar metodologías más costosas y de mayor complejidad, y dirigir, en principio, la búsqueda a la mutación prevalente. En el caso de esta paciente, luego de la amplificación del gen por PCR se utilizó la digestión con la enzima de restricción *SnaBI*, que pone en evidencia la mutación alélica más frecuente en la casuística argentina.²

Comunicamos un paciente que constituye un ejemplo clásico de aquellos que presentan esta enfermedad tan poco frecuente. Así, un recién nacido o lactante con hallazgos clínicos de hipotiroidismo muy severo (similares a los de los pacientes atireóticos) y resultados normales en la pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito basados en TSH, requiere la determinación de hormonas séricas para su mejor caracterización. Este perfil tiroideo permitirá discernir entre un error de la pesquisa neonatal y una forma de hipotiroidismo central en la que los niveles bajos de hormonas tiroideas séricas y TSH permitirán el diagnóstico adecuado e iniciar tratamiento lo antes posible.

En general, el hipotiroidismo central se debe a deficiencias pituitarias múltiples en las que éste no tiene una severidad importante y no es causa de retraso mental *per se*. El diverso grado de retraso madurativo de estos pacientes se suele atribuir a la secuela de los episodios de hipoglucemia neonatal por defectos del eje adrenal y de hormona de crecimiento.

Los rasgos clínicos del hipotiroidismo congénito son muy característicos: piel reticulada

pálido-amarillenta, facies abotagada con edema bpalpebral, macroglosia, llanto ronco, fontanela posterior permeable, hernia umbilical, constipación severa y retraso madurativo global que se evidencia al transcurrir el tiempo sin diagnóstico ni tratamiento.

Nuestra paciente tenía una amplia gama de signos y síntomas que hacían sospechar la enfermedad: la anemia severa, que requirió dos transfusiones, la elevación de enzimas musculares y transaminasas por infiltración muscular que se presenta en los casos de hipotiroidismo severo, el edema en los tejidos evidenciado con un descenso de peso del 6% (pese a un excelente aporte calórico) durante las primeras semanas de tratamiento, y el derrame pericárdico que es un hallazgo frecuente entre los pacientes que alcanzan una forma tan severa de hipotiroidismo y que revierte al alcanzar el estado de eutiroidismo, sin complicaciones.

Además del perfil tiroideo característico del hipotiroidismo central (niveles séricos bajos de TSH y de hormonas tiroideas), en esta paciente, los niveles de prolactina y de la subunidad alfa de las glicoproteínas estaban ligeramente elevados. Ambas determinaciones evidencian la indemnidad del hipotálamo, dado que el factor hipotalámico estimulante del tirotrópico (TRH) estimula la producción de la subunidad alfa de TSH que no tiene defectos estructurales, así como al lactotropo produciendo la hiperprolactinemia.

Los estudios de imágenes realizados también orientaban hacia el diagnóstico. La ausencia de los núcleos de la rodilla sugiere la instalación del hipotiroidismo intraútero.

Si bien la ecografía tiroidea mostró un tejido en su topografía habitual, es probable que dicho tejido carezca de la diferenciación característica de la glándula tiroidea, ya que para ello, es necesaria la acción de la TSH como factor trófico diferenciador. Un centellograma tiroideo con Tc99 habría sido útil para aclarar la funcionalidad de la glándula, pero se debe realizar antes de instituir la medicación y el tratamiento no debe retrasarse por realizar este estudio.

Es importante aclarar que el tratamiento con hormona tiroidea revierte todos los síntomas del hipotiroidismo, pero no previene el daño mental severo, si no se administra en forma precoz, pues el desarrollo del sistema nervioso central transcurre en un período crítico en los primeros años de vida, sobre todo en los primeros meses.

A pesar de que esta situación es infrecuente, su asociación con retraso mental hace necesaria la sospecha y el diagnóstico precoz. Estos niños requieren la mirada de un pediatra entrenado en los síntomas precoces del hipotiroidismo congénito para sospechar su diagnóstico, ya que como se mencionó antes, no es posible la detección mediante los programas de pesquisa neonatal basados en la medición de TSH.

En la actualidad, aunque la pesquisa neonatal realizada con la determinación concomitante de TSH y T₄ podría identificar a estos pacientes, esta estrategia no resulta económicamente viable en países como la Argentina donde aún no se logra una cobertura total de la pesquisa neonatal actual.

Por este motivo, el tratamiento oportuno que evite el retraso mental depende, por ahora, de la rápida identificación de neonatos con estas características. Por otra parte, la disponibilidad de un método diagnóstico molecular rápido en muestras de ADN extraído de sangre periférica y aun en muestras de papel de filtro permitirá identificar a las familias afectadas y brindar el adecuado asesoramiento genético.

Conclusiones

El hipotiroidismo congénito central constituye una causa poco frecuente de hipotiroidismo congénito. A diferencia de los pacientes con defectos hipofisarios múltiples, los niños con esta enfermedad muestran signos de hipotiroidismo severo con retraso mental irreversible, si el tratamiento no se inicia a tiempo. Es preciso recordar que la pesquisa basada en la determinación de TSH como se realiza actualmente en nuestro país, detecta sólo pacientes con hipotiroidismo primario congénito, pero no puede detectar hipotiroidismo de origen central. Ante síntomas severos de hipotiroidismo aun con pesquisa neonatal normal, es necesario considerar esta patología. Sólo la sospecha clínica del pediatra permitirá llegar a este diagnóstico y comenzar el tratamiento oportuno. Ante la sospecha de estos casos es necesario solicitar un perfil tiroideo en suero y el estudio genético molecular para la mutación prevalente en nuestro medio. Esta última, actualmente disponible, se puede realizar en papel de filtro, en el centro especializado.

Bibliografía

1. Wondisford FE, Radovick S, Moates JM, Usala SJ, Weintraub BD. Isolation and characterization of the human

- thyrotropin B-subunit gene. *J Biol Chem* 1988;263:12538-12542.
2. Domené HM, Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, et al. The C105fs114X is the prevalent thyrotropin beta subunit gene mutation in Argentinean patients with congenital central hypothyroidism. *Horm Res* 2004;61:41-46.
 3. Morales AE, Shi JD, Wang CY, She SX, Muir A. Novel TSH β subunit gene mutation causing congenital central hypothyroidism in a newborn male. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(3):355-359.
 4. Karges B, Le Heup B, Schoenie E, et al. Compound heterozygous and homozygous mutations of the TSH β gene as a cause of congenital central hypothyroidism in Europe. *Horm Res* 2004; 369:1-7.
 5. Deladoëy J, Vuissoz J, Domené HM, et al. Congenital secondary hypothyroidism due to a mutation C105Vfs 114X thyrotropin- β mutation: genetic study of five unrelated families from Switzerland and Argentina. *Thyroid* 2003;13:553-559.
 6. Borck G, Topaloglu AK, Korsch E, et al. Four new cases of congenital secondary hypothyroidism due to a splice site mutation in the thyrotropin- β gene: phenotypic variability and founder effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4136-4141.
 7. Brumm H, Pfeufer A, Biebermann H, et al. Congenital central hypothyroidism due to homozygous thyrotropin β 313deltaT mutation is caused by a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4811-4816.
-