

# Ateneo de Residentes Clínica Pediátrica

SECCIÓN A CARGO DE MARÍA DE LA PAZ JAUREGUIZAR Y GABRIELA SAGASTUME

MARCOS CLAUSEN<sup>a</sup>, FRANCISCO GAMBINA<sup>b</sup>, PABLO MATÍAS LACHNER<sup>b</sup> Y  
MARÍA MAGDALENA CABANA<sup>b</sup>

## Datos personales

- Nombre y apellido: L.A.
- Edad: 40 ddv.
- Procedencia: Tigre, Provincia de Buenos Aires.

## ENFERMEDAD ACTUAL

### PRIMERA CONSULTA

Paciente de sexo femenino, de 40 días de vida, que concurre al consultorio externo docente para iniciar seguimiento por presentar ictericia desde los 16 días de vida y catarsis negativa de siete días de evolución.

### Antecedentes personales y familiares

Producto de un embarazo controlado, nacida de término (39 semanas), peso adecuado para edad gestacional (3,710 g Pc 75-90), Apgar 9/10, serologías maternas negativas, PPN ampliado normal, isogrupo, isofactor (0+). Vacunas: 1<sup>er</sup> dosis HBV, pendiente BCG. Eliminación de meconio a las 24 hs de vida, caída del cordón a los 8 días de vida. Alimentada con leche materna exclusivamente. Deposiciones normocoloreadas (por referencia) cada 7 días.

La madre no refiere antecedentes patológicos familiares. Convive con sus padres y tres hermanos, en Tigre, en una casa de material con servicios completos, sin mascotas.

### Examen físico

Paciente en regular estado general. Afebril, hemodinámicamente compensada. Signos vitales estables. Facies toscas, llanto ronco. Examen neurológico acorde a edad con succión vigorosa. Fontanela an-

terior permeable y normotensa. Piel seca y descamada, ictericia cutáneo mucosas generalizadas. No se palpa glándula tiroidea. Abdomen distendido, blando, depresible, polo de bazo palpable, ruidos hidroaéreos conservados. Hernia umbilical reductible (anillo de 1 cm).

- Peso actual: 4,140 kg (Pc 50).
- Talla: 54 cm (Pc 50).
- PC 36 cm (Pc 25-50).
- Progreso de peso de 10 g/día desde el nacimiento (PC <5).

A fin de determinar la etiología de la ictericia y el mal progreso pondoestatural, considerando prioritario descartar la presencia de infección y colestasis, se solicitaron los siguientes exámenes complementarios:

- Hemograma: GB 9970 (1C/ 15NS/ 80L/ 4M) Hb 14,3; Hto 42,3%; Pla<sub>q</sub> 473.000.
- Hepatograma: BT 11,19 /BD 1,31/ GPT 45/ GOT 94/ FAL 135/ ggt 118/ LDH 330
- Orina completa: dentro de límites normales. Urocultivo negativo.
- Ecografía abdominal y renal: normales.
- Coagulograma: TP 77%; KPTT 42".
- Fibrinógeno 499.

Se interpreta como ictericia a predominio indirecta, y basándonos en la impresión diagnóstica de ictericia fisiológica o secundaria a lactancia materna, se cita a control en 72 horas indicando mayor frecuencia y tiempo de amamantamiento.

### SEGUNDA CONSULTA

Paciente de 43 ddv en regular estado general, sin cambios al examen físico con respecto a consulta previa. Persiste con ictericia generalizada y regular progreso de peso. Peso: 4,280 kg (Pc 50), progreso de peso 10 g/día (Pc <5).

Se realiza interconsulta con servicios de hepatología y hematología quienes, a fines

a. Jefe de Residentes de Clínica Pediátrica, HNRG.

b. Residente de 3º año de Clínica Pediátrica, HNRG.

de descartar otras causas infecciosas, de hemólisis y colestasis, solicitan:

- Serologías CMV, Toxoplasmosis, VDRL, HSV (negativas).
- Alfa1AT 174 mg/dl (normal), ceruloplasmina 17 mg/dl (normal).
- Hematológico: GB 7970 (19NS, 67L, 3M, 1E); Hb 12; Hto 35,4%; plaquetas 481.000; reticulocitos 0,5%; frotis normal.
- Prueba de Coombs directa: negativa.

Se indicó iniciar suplemento con leche de fórmula luego del pecho materno y control en 72 horas considerando el diagnóstico de ictericia secundaria a lactancia materna.

### TERCERA CONSULTA

Concurre al control a los 47 ddv, donde no se observan cambios al examen físico. Refiere haber cumplido con las indicaciones con respecto a la alimentación, con buena actitud y tolerancia. Presentó deposiciones normocoloreadas y continúa con regular progreso de peso ( $P_c < 5$ ).

A pesar de que la paciente tenía PPN ampliado normal, se decide estudiar las probables causas endocrinometabólicas de ictericia y se solicita perfil tiroideo.

Perfil tiroideo: TSH 0,03 UI/ml (VN 1,3-10) T4 < 0,1 ug/ml (VN 6-14) T4L < 0,1 ng/dl (VN 0,8-2,2).

### Diagnóstico

Hipotiroidismo congénito central (secundario o terciario).

### Tratamiento y evolución

Luego de descartar la disfunción de los demás ejes, se realizó biología molecular a la paciente y a sus padres diagnosticándose defecto de B-TSH, interpretándose el cuadro como hipotiroidismo central secundario. Se inició tratamiento con levotiroxina a 11 mcg/kg/día según indicación de servicio de endocrinología, constatándose mejoría clínica a una semana de iniciado, con disminución de la ictericia, progreso de peso acorde a la edad y deposiciones diarias.

### Discusión

Se presenta una paciente nacida de término, de peso adecuado para la edad gestacional, sin datos perinatólogicos a destacar que consulta por ictericia tardía (de aparición luego de los 10 ddv) y cons-

tipación. Inicialmente se plantean múltiples hipótesis diagnósticas. Dado que se alimentaba con lactancia materna exclusiva con regular progreso de peso constatado en los controles, se plantea la posibilidad de hiperbilirrubinemia por lactancia materna y se dan pautas de puericultura. A su vez, se solicitan estudios complementarios para descartar la colestasis, infecciones y hemólisis como posibles causas de hiperbilirrubinemia. Se obtuvieron los siguientes resultados: hepatograma con hiperbilirrubinemia a predominio indirecta, ecografía abdominal normal, hematológico y frotis sin patrón de hemólisis, prueba de Coombs directa negativa, serologías virales y parasitarias negativas, urocultivo negativo.

A pesar de la prueba de pesquisa neonatal normal, habiendo descartado las causas mencionadas anteriormente y ante una paciente que persistía con hiperbilirrubinemia a predominio indirecto, constipación y regular progreso ponderal, se solicita perfil tiroideo, arribando al diagnóstico de hipotiroidismo congénito de origen central.

El hipotiroidismo congénito es una de las causas de retraso mental prevenibles más frecuentes. Tiene una prevalencia de 1:2500 y es más frecuente en niñas (relación 2:1). Generalmente la causa radica en la glándula tiroides, denominándose hipotiroidismo primario. Involucra las alteraciones en el desarrollo como la agenesia (falta total), la hipoplasia (falta parcial) y la ectopia (localización anómala), designándose en conjunto disgenesia tiroidea. El 85-90% de los casos de hipotiroidismo primario se deben a ectopia de la glándula. Menos frecuentemente, el déficit es producto de la dishormonogénesis, errores congénitos que bloquean total o parcialmente la síntesis de la hormona tiroidea.

El hipotiroidismo central, menos frecuente aún, puede ser secundario o terciario según afecte la hipófisis o el hipotálamo respectivamente. El hipotiroidismo secundario usualmente aparece asociado a otros déficits hormonales, y raramente como un defecto aislado de la TSH. En el caso descrito la paciente no presentaba otros déficits hormonales, sino un déficit aislado de TSH por mutación del gen TSH-B. Otros tipos de hipotiroidismo son el periférico y el transitorio. Lo que caracteriza al periférico es que se manifiesta una alteración en el transporte o en el sitio de acción de la hor-

mona. Lo propio del transitorio es que el que el déficit es momentáneo y sus causas más destacadas son: el uso materno de medicación antitiroidea, el pasaje de anticuerpos bloqueadores maternos, el hipertiroidismo materno, exceso o déficit de yodo, la desnutrición o la prematurez.

El hipotiroidismo congénito es usualmente asintomático al nacimiento debido al pasaje de hormona tiroidea por vía transplacentaria. También puede ocurrir que haya tejido funcionante remanente. Al momento del diagnóstico, los síntomas que es más frecuente encontrar incluyen la ictericia prolongada, el letargo, la dificultad en la alimentación y la constipación. Los signos más habituales son la macroglosia, la hernia umbilical y la piel fría.

Otras manifestaciones menos frecuentes son la fontanela posterior amplia y la hipotonía con hiporreflexia. Es importante recordar que hay un aumento de aproximadamente un 8% en la prevalencia de malformaciones congénitas, siendo el corazón el órgano más frecuentemente involucrado, aunque también se afectan el tracto urinario y el SNC. En el hipotiroidismo central se asocian malformaciones de la línea media como la displasia septo óptica y las alteraciones palatinas.

Siendo el hipotiroidismo una causa prevenible de retraso mental, se utilizan métodos de pesquisa para su detección para poder brindar el tratamiento oportuno a los recién nacidos. En nuestro país se realiza la determinación de TSH en sangre de papel de filtro, siendo patológico un resultado de TSH >10 UI/ml. Mediante esta estrategia el objetivo es detectar el hipotiroidismo congénito primario, no así los casos de hipertiroidismo central congénito. En el hipotiroidismo primario los valores de TSH son habitualmente altos y tanto mayores cuanto más grave es la deficiencia. De esta manera, valores de TSH <10uU/ml son informados como normales, como en los casos de hipotiroidismo central (hipotalámico o hipofisario). Luego de un resultado patológico, para la confirmación diagnóstica, se debe realizar perfil tiroideo completo. Existen técnicas de pesquisa, utilizadas en otros países, que incluyen el dosaje de T4 en sangre periférica, seguido del dosaje de TSH en el caso de valores de T4 inferiores a lo normal y, en algunos casos, la determinación simultánea de T4 y TSH. Estos métodos permiten

arribar al diagnóstico tanto de hipotiroidismo primario como central.

Ya sea por un resultado patológico en la pesquisa neonatal o ante la sospecha clínica de hipotiroidismo, para el diagnóstico de certeza se debe realizar medición de TSH, T4, T4 libre y T3 en suero. Valores hormonales de T4, T4L, T3 por debajo del rango normal para la edad con TSH baja o en rango normal pero inadecuado para el valor de hormonas periféricas es diagnóstico de hipotiroidismo central.

El tratamiento del hipotiroidismo consiste en el reemplazo de hormona tiroidea con levotiroxina, y debe ser administrado lo más pronto posible desde el diagnóstico, idealmente antes de los 30 días de vida. El objetivo es lograr un estado eutiroides, ajustándose la dosis según los síntomas y el dosaje de T4 libre, intentando mantener los niveles de ésta última lo más estables posible. Se recomienda comenzar con 10-15 mcg/kg/día o 12-17 mcg/kg /día en casos severos (dependiendo del dosaje hormonal inicial).

El pronóstico de los pacientes con esta afección y su desarrollo intelectual dependen de varios factores, principalmente: del diagnóstico y tratamiento temprano, de la buena adherencia con controles adecuados, de la severidad del hipotiroidismo, y de la estabilidad de los niveles de T4 libre en suero durante los primeros años de vida de tratamiento.

La paciente que se presenta inició tratamiento a los 47 días de vida; al mes de iniciado el mismo se constató mejoría clínica, progreso ponderal adecuado (20 gr/día, Pc 10-50), laboratorio sin hiperbilirrubinemia y examen neuromadurativo normal.

### Agradecimientos

Médicos de Consultorio Externo, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

Servicio de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

### BIBLIOGRAFÍA

1. Buyukgebiz, A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(Suppl 1):8-12.
2. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno Mde L, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Paediatr*. 2013;80(3):185-92. doi: 10.1159/000354409. Epub 2013 Sep 5.

3. Domené HM, Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Iorcansky S, Herzovich VC, Papazian R, Forclaz V, Prieto L, Sansó G, Scaglia P, Bre M, Chamoux A, Heinrich JJ. The C105fs114X is the prevalent thyrotropin beta-subunit gene mutation in Argentinean patients with congenital central hypothyroidism. *Horm Res*. 2004;61(1):41-6. Epub 2003 Nov 27.
4. Gruñeiro-Papendieck L; Bengolea S.; Pipman V; Bergada I; Gryngarten M; Escobar M. E; Cassinelli H. Recomendaciones para los programas de pesquisa neonatal de hipotiroidismo congénito. Comité de Endocrinología *Arch. Argent. Pediatr* 2000;98(4):244.
5. Grüters, A.; Krude, H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nature Reviews, Endocrinology* 2012(8),104-13.
6. Kaye C.I. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006;118:e934-e63
7. Parga, Lidia; Ramos, Susana. Pesquisa de enfermedades endócrino metabólicas y patologías neonatales. Sociedad Argentina de Pediatría, PRONAP 2007(2): 11-51.
8. Rastogi, M.V; LaFranchi, S.H. Congenital Hypothyroidism, *Orphanet journal of rare diseases*, 2010,5:17.
9. Rhead William J, Irons M. The call from the newborn screening laboratory: frustration in the afternoon. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:803-18.
10. Rodríguez Miguélez, J. M.; Figueras Aloy, J. Ictericia neonatal. *Asoc. Española de pediatría*, 2008(38),372-83.
11. Ronald J Wong, Vinod K Bhutani. Pathogenesis and etiology of unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn.
12. Rose, Susan R; Brown, R. S; Wilkins, L. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290
13. Stephen LeFranchi, Hypothyroidism. En: Kliegman, Stanton, Geme, Schor, Behrman. *Nelson Tratado de Pediatría*. 19ª ed. Editorial Elsevier, 2007; 1895-902.
14. Up to date. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-detection-of-congenital-hypothyroidism?detectedLanguage=es&source=search\\_result&translation=hipothyroidismo&search=hipotiroidismo&selectedTitle=5%7E150&provider=google](http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-detection-of-congenital-hypothyroidism?detectedLanguage=es&source=search_result&translation=hipothyroidismo&search=hipotiroidismo&selectedTitle=5%7E150&provider=google) [Consulta: 20 de Octubre de 2013].
15. Up to date. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-congenital-hypothyroidism?detectedLanguage=es&source=search\\_result&translation=hipothyroidismo&search=hipotiroidismo&selectedTitle=11%7E150&provider=google](http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-congenital-hypothyroidism?detectedLanguage=es&source=search_result&translation=hipothyroidismo&search=hipotiroidismo&selectedTitle=11%7E150&provider=google) [Consulta: 20 de Octubre de 2013].