

HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL - DIFICULTATI DE DIAGNOSTIC LA UN SUGAR MIC

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM – DIAGNOSTIC DIFFICULTIES AT AN INFANT

Şef de Lucrări Dr. *Oana Falup-Pecurariu*^{1,2}, Dr. *Oana Boboc*², Asist.univ.Dr. *Alina Stoicescu*^{1,3}
¹Facultatea de Medicină Braşov, ²Spitalul Clinic de Copii Braşov
³Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă Brasov

Autor corespondent: oanafp@yahoo.co.uk

Abstract:

Neonatal hypothyroidism is a rare disease and represents challenging diagnoses. In this paper we present a case report of such a case. We underline the clinical aspects that could raise the diagnoses suspicion. It is presented also the differential diagnoses along with the lab exams that are needed for a correct diagnose.

Key-words: congenital hypothyroidism, diagnoses, treatment

Sugar în vârstă de 6 săptămâni, sex masculin, se prezintă la Spitalul Clinic de Copii Braşov pentru persistenţa icterului sclerogutentular, obstrucţie nazală, apetit diminuat, creştere ponderală nesatisfăcătoare.

Antecedente heredocolaterale: mama în vârstă de 39 ani, tatăl în vârstă de 38 ani şi o soră de 14 ani afirmativ sănătoşi.

Antecedentele personale fiziologice: copil de rang II, prematur, extras prin operaţie cezariană (mama de 39 ani cu uter cicatricial), prezentaţie craniană, la vârsta gestaţională de 36 săptămâni, cu o greutate la naştere de 3400 grame, scor APGAR=10, din sarcină afirmativ fiziologică, dispensarizată, vaccinat în maternitate pentru hepatita B şi BCG, prezintă icter din a 2-a zi de la naştere.

Antecedente personale patologice: pneumonie congenitală şi hernie ombilicală, diagnosticate la externarea din Maternitate.

La examenul clinic la internare a prezentat stare generală submediocră, facies suferind, tegumente icterice, infiltrate, uscate, mucoase icterice, macroglosie, hipoton, hipokinetic, hiporeactiv, fontanela anterioară de 2/2 cm normotensivă, fontanela posterioară larg deschisă cu suturi dehiscente, normotensivă, moderată obstrucţie nazală, echilibrat cardio-respirator şi circulator, abdomen meteorizat cu hernie ombilicală, micţiuni spontane fiziologice, fără semne de iritaţie meningeală.

Paraclinic s-a decelat un sindrom de

colestază hepatică cu bilirubina totală de 8.45 mg/dl cu predominanţa fracţiunii indirecte de 7.27 mg/dl, un sindrom de citoliză hepatică cu valori ale transaminazelor de ALT=111 U/l, AST=220 U/l şi LDH=1060 U/l, o Hb=11.7 g/dl, sideremie normală, sindrom inflamator absent, funcţie renală normală, glicemie, ionogramă, sumar urină în limite normale. Ecografia abdominală şi transfontanelară au fost în limite normale.

Datele clinice şi paraclinice au orientat diagnosticul către o patologie tiroidiană şi au fost indicate investigaţii suplimentare paraclinice.

Investigaţiile suplimentare au decelat TSH > 100.000 microUI/ml (valori normale 0.35-4.94 microUI/ml) şi FreeT4<5.15 pmol/l (val normale 9.009-19.048 pmol/l), ecografia tiroidiană a descris absenţa vizualizării glandei tiroide la nivelul lojei tiroidiene sugerând o agenezie tiroidiană sau o tiroidă ectopică cu localizare de-a lungul canalului tireoglos sau la baza limbii (Figura 1). S-a indicat efectuarea scintigrafiei tiroidiene care însă nu a fost realizată.



Figura 1 Imagine ecografică ce descrie lipsa vizualizării glandei tiroide la nivelul lojei tiroidiene

În baza noilor date paraclinice s-a susținut diagnosticul de hipotiroidism congenital.

În urma consultului endocrinologic s-a diagnosticat mixedem congenital, descriindu-se o glandă tiroidă nepalpabilă și s-a recomandat instituirea tratamentului substitutiv cu Levotiroxină capsule de 25 micrograme două capsule pe zi (doză de 12.5 microg/kg/zi) cu evaluare clinică și paraclinică în următoarele 7 zile.

Diagnosticul pozitiv s-a susținut pe baza manifestărilor clinice de hipotiroidism: persistența icterului sclero-tegumentar, macroglosie, tegumentele uscate, infiltrate, fontanela posterioară larg deschisă, hipotonie, hipokinezie, hiporeactivitate, hernia ombilicală, și pe baza rezultatelor paraclinice (TSH crescut, FT4 scăzut) precum și a celor imagistice (ecografic fără vizualizarea glandei tiroide la nivelul lojei tiroidiene, cu posibilă agenezie tiroidiană sau tiroidă ectopică).

Pentru diagnosticul diferențial s-a luat în considerare hipotiroidismul fiziologic tranzitoriu al nou-născutului apărut în primele 2-3 săptămâni de viață extrauterină care ulterior se remite spontan, cu incidență crescută în regiunile geografice deficitare în iod sau având ca și cauză goitrogenele sau autoanticorpii materni blocați ai TSH-ului transmiși transplacentar [3]. S-au efectuat dozări de anticorpi antitiroidieni, TSH, FT4, din sângele matern și ecografie tiroidiană care au fost în limite normale.

Semne clinice precum faciesul mixedematos, macroglosia, hipotonia pot sugera

sindromul Down sau o boală metabolică de stocare, în vreme ce icterul prelungit și abdomenul proeminent împreună cu sindromul de colestază și citoliză hepatică pot sugera o patologie hepatică congenitală cum ar fi atrezia de căi biliare [12].

Confirmarea diagnosticului a impus luarea unor decizii terapeutice adecvate și anume: continuarea alimentației cu lapte de mamă la cerere, tratament substitutiv cu Levotiroxină 50 micrograme pe zi, Fenobarbital în doză de 5 mg de 3 ori pe zi, Aspatofort 1 ml pe zi intravenos lent diluat cu 5 ml glucoză 5% protector hepatic Liv 52 2 ml per os de 2 ori pe zi.

Sub tratament evoluția a fost favorabilă, consultul endocrinologic efectuat în a-4-a zi de tratament substitutiv descrie tegumente dezinfiltate cu icter în remisie, diagnosticul fiind de mixedem congenital atireotic și s-a recomandat continuarea tratamentului cu Levotiroxina 50 micrograme până în a șaptea zi de tratament, cu reevaluare terapeutică în urma investigațiilor paraclinice ulterioare.

Examenul clinic obiectiv din ziua a-7-a a evidențiat evoluție favorabilă cu tegumente subicterice, dezinfiltate, macroglosie în remisie, normoton, normokinetic, reactiv. Paraclinic transaminazele și valorile bilirubinei mult în regresie, FT4 crescut iar TSH scăzut până la valori în limite normale. Se recomandă reducerea dozei de Levotiroxină la 37.5 micrograme pe zi (doză de 9 microg/kg/zi) și reevaluare clinico-paraclinică după o lună de la instituirea tratamentului.

În evoluție, la o lună de la instituirea tratamentului substitutiv examenul obiectiv este în limite normale iar examenele paraclinice au decelat valorile transaminazelor, GGT-ului și LDH-ului în limite normale (TGP=15.6 U/L, TGO=26 U/L, GGT=54.1 U/L, LDH=184 U/L), ale bilirubinei totale ușor crescute (bilirubina totală= 1.53 mg/dl cu predominanța fracțiunii indirecte de 1.17 mg/dl) iar dozările TSH, FT4 și T3 au fost în limite normale (TSH=2.191 microUI/ml, FT4=19.34 pmol/L iar T3=2.05 nmol/L). Ecografia tiroidiană a evidențiat discrete lanțuri de țesut tiroidian la nivelul lojei tiroidiene.

S-a recomandat continuarea tratamentului cu Levotiroxină 37.5 micrograme pe zi (doză de 9 microg/kg/zi) și reevaluare clinico-paraclinică peste încă o lună.

După două luni de tratament substitutiv examenul clinic obiectiv a fost în limite normale iar investigațiile paraclinice: transaminaze, bilirubină, TSH, FT4 au fost în limite normale. S-a recomandat continuarea tratamentului cu 37.5 micrograme de Levotiroxină și reevaluări periodice.

Următoarea reevaluare clinico-paraclinică, după 3 luni de tratament substitutiv, a evidențiat: examen clinic obiectiv fără modificări, curbă ponderală ascendentă fiziologică, FT4 și TSH în limite normale (FT4= 22.97 pmol/L și TSH = 0.620 microUI/ml), ecografic în regiunea tiroidiană s-a descris prezența țesutului tiroidian cu grosimea de 4.4 mm (Figura 2).

În acest moment s-a decis continuarea tratamentului cu 37.5 micrograme de Levotiroxină (doză de 9 microg/kg/zi) și reevaluare peste 6 luni.

Ultima evaluare la vârsta de 1 an a decelat o dezvoltare neuro-psiho-motorie și comportamentală normală corespunzătoare vârstei și constante biologice în limite normale.



Figura 2. Imagine ecografică a regiunii tiroidiene ce descrie prezența țesutului tiroidian cu grosime de 4.4 mm (Ecografie efectuată la 3 luni după instituirea tratamentului substitutiv).

Prognosticul pe termen lung rămâne rezervat, deoarece întârzierea inițierii tratamentului are consecințe serioase asupra dezvoltării neuro-psiho-motorii, comportamentale, senzoriale (funcție auditivă) și intelectuale, manifestările clinice putând fi evidențiate odată cu înaintarea în vârstă a sugarului.

Particularitatea cazului constă în diagnosticarea hipotiroidismului congenital în urma manifestărilor clinice și dozărilor hormonale, deși screeningul neonatal a fost

efectuat însă rezultatul a fost cunoscut la 6 săptămâni de la efectuarea acestuia, după apariția semnelor clinice de hipotiroidism precum și agravarea stării copilului.

Discuții

Hipotiroidismul congenital se definește ca o deficiență a hormonilor tiroidieni prezentă de la naștere. Acesta reprezintă manifestările scăderii concentrației sau a efectului acestor hormoni la nivelul receptorilor tisulari, având drept consecință întârzieri în dezvoltarea psihomotorie și în creșterea liniară a copilului. În forma cea mai severă, mixedemul congenital este însoțit de infiltrarea țesuturilor cu glicozaminoglicani [3, 12].

Deficitul hormonilor tiroidieni la naștere este cel mai frecvent cauzat de probleme legate de dezvoltarea glandei tiroide (disgenezia tiroidiană) sau de tulburări în biosinteza hormonilor tiroidieni (dishormonogeneza tiroidiană) determinând hipotiroidismul congenital primar sau mai rar de insuficiența glandei hipofizare ce determină hipotiroidismul congenital secundar sau terțiar [12].

Screeningul neonatal pentru depistarea hipotiroidismului congenital a fost introdus pentru prima dată în Quebec, Canada în anul 1970. Frecvența hipotiroidismului congenital a fost de 1:7000 de nașteri, însă odată cu extinderea programelor naționale de screening, incidența a continuat să se mențină la valori de 1:3000-1:4000 de nașteri [5].

Între anii 1978 și 2005, în SUA, incidența a crescut cu aproximativ 138% [1].

Ulterior programele de screening s-au extins și în Europa, Japonia, Australia, Noua Zeelandă, Israel, Asia, America de Sud și Africa astfel încât într-o populație de 127 milioane de nou-născuți, 25% dintre aceștia au fost testați în cadrul screeningului neonatal pentru hipotiroidism. Nou-născuții din țările fără aceste programe de screening au fost diagnosticați după dezvoltarea manifestărilor clinice de hipotiroidism [12, 15].

Pentru majoritatea nou-născuților programul de screening folosește dozarea FT4 și măsurarea ulterioară a TSH-ului pentru a confirma un T4 scăzut. Alte programe folosesc numai dozarea TSH-ului, iar puține țări folosesc ambele dozări atât ale FT4 cât și TSH încă de la început [10, 11].

Toate cele trei abordări de teste screening vor diagnostica majoritatea nou-născuților cu hipotiroidism congenital primar. Există avantaje și dezavantaje ale fiecărei abordări în detectarea altor afecțiuni tiroidiene. Astfel dozarea inițială a nivelului de T4 urmată de dozarea TSH-ului va detecta unii nou-născuți cu hipotiroidism congenital secundar, central (insuficiența hipofizară) și sugari cu "creștere întârziată a TSH-ului". Pe de altă parte dozarea TSH-ului ca strategie primară va detecta sugari cu forme ușoare sau subclinice de hipotiroidism congenital. Unele programe pilot de screening si-au propus să măsoare atât nivelul de FT4 cât și nivelul de TSH pentru toți nou-născuții însă aceste programe au raportat o incidență mai mare a hipotiroidismului congenital [13].

Recoltarea sângelui pentru testare se face pe filtru de hârtie special pe care se pune o picătură de sânge de la nivelul călcâiului nou-născutului între ziua a-2-a și a-5-a de viață. Odată ce un sugar a fost detectat cu teste de screening anormale va fi imediat examinat clinic și vor fi recoltate probe din sângele venos pentru dozarea FT4 și a TSH-ului necesare confirmării diagnosticului [12].

Detectarea unui nivel crescut de TSH în sânge și un FT4 sau T4 total scăzut confirmă diagnosticul de hipotiroidism congenital primar. Detectarea unui nivel de TSH crescut și FT4 sau T4 normale ridică suspiciunea unui hipotiroidism congenital primar subclinic care necesită deasemenea inițierea tratamentului [8].

Hipotiroidismul congenital este una dintre cele mai frecvente cauze de retard mintal ce poate fi tratată. Studiile au demonstrat că momentul inițierii terapiei este crucial pentru rezultatul dezvoltării neurologice existând o relație inversă între coeficientul de inteligență (IQ) și vârsta la care s-a diagnosticat și s-a inițiat terapia [2, 7].

Un studiu desfășurat la Spitalul de Copii din Pittsburg a arătat că dacă tratamentul substitutiv cu hormoni tiroidieni a fost început între naștere și 3 luni de viață, media IQ-ului a fost de 89 cu limite între 64 și 107; între 3 și 6 luni media IQ a fost 71 cu limite între 35 și 96 iar dacă instituirea tratamentului a fost peste 6 luni media IQ a fost de 54 cu limite între 25 și 80 [8, 9].

Suedia a raportat că în ciuda unor

programe naționale de screening bine puse la punct, diagnosticul și inițierea tratamentului au fost amânate după vârsta de 3 luni în 52% din cazuri [6].

Într-o analiză recentă pe 51 de rapoarte publicate cu rezultatul IQ la copii cu hipotiroidism congenital comparativ cu subiecții de control frați sau colegi de clasă, s-a constatat că în 18 cazuri nu a existat o diferență semnificativă a IQ-ului, iar în 33 dintre cazuri a existat o diferență a IQ-ului ce a variat între 5 și 25 de puncte mai puțin la subiecții cu hipotiroidism congenital [7].

Variabilele importante în evaluarea dezvoltării neuro-cognitive a sugarilor cu hipotiroidism congenital sunt vârsta sugarului la care s-a inițiat tratamentul și doza de L-tiroxină administrată la debutul tratamentului.

Un studiu al Programului Național Francez de screening a raportat efectele asupra dezvoltării neurocognitive a copilului cu hipotiroidism congenital prin măsurarea IQ-ului diferențiat în 4 grupe, în funcție de vârsta la care s-a inițiat administrarea tratamentului substitutiv [12].

Într-un raport din Australia copiii care au început tratamentul în primele 14 zile de la naștere au avut o medie a IQ de 99.6 comparativ cu cei care au început tratamentul după 14 zile de la naștere care au avut media IQ de 98.1 [4].

Un studiu comparativ a lui Salerno și colab. [14] au luat în calcul ambele variabile, atât vârsta de debut a tratamentului cât și doza de L-tiroxină cu care s-a inițiat tratamentul și au concluzionat că la o doză inițială de 8.1-10 microg/kg/zi și debut sub 21 de zile media IQ a fost de 96 comparativ cu debutul după 21 de zile la aceeași doză inițială unde media IQ-ului a fost de 91, iar la o doză inițială de 10.1-15 microg/kg/zi și debut peste 21 de zile media IQ-ului a fost 96 egală cu cea cu debut sub 21 de zile dar la o doză mai mică de L-tiroxină.

Doza inițială de L-tiroxină la debutul tratamentului este deasemenea importantă. La începutul derulării programelor de screening în anii 1970 doza inițială a fost de 6-8 microg/kg/zi, în timp ce în prezent se recomandă doze de 10-15 microg/kg/zi de L-tiroxină cu rezultate mult mai bune în ceea ce privește media IQ-ului [12].

Un raport al programului de screening din Toronto a prezentat rezultate ale IQ-ului

funcție de doză de L-tiroxină la debutul tratamentului și anume IQ-uri verbale de 98.6 vs. 106.3; IQ-uri de performanță de 103.8 vs. 108.2; IQ-uri la întreaga scală de 100 vs. 107 la doze de 6.4 vs. 9 microg/kg/zi de L-tiroxină [13].

În general multitudinea de studii efectuate au arătat că debutul tratamentului sub vârsta de 30 de zile cu o doză de L-tiroxină de 10-15 microg/kg/zi au avut cele mai bune rezultate asupra coeficientului de inteligență al copiilor.

Sfatul genetic nu are un rol așa de important în prevenirea hipotiroidismului congenital întrucât responsabilă pentru disgenezia tiroidiană, care este cea mai frecventă cauză de hipotiroidism congenital, este o mutație sporadică care nu se transmite la sarcinile viitoare.

Atenție sporită trebuie acordată mamelor cu boli tiroidiene autoimune la care se va doza titrul anticorpilor anti-tiroidieni care pot traversa placentă și care blochează dezvoltarea glandei tiroide fetale. Deși aceasta este o cauză mai puțin frecventă de hipotiroidism congenital mamele ar trebui informate că atâta timp cât titrul acestor anticorpi este mare, sarcinile următoare vor fi la risc [12].

Diagnosticul prenatal este dificil de efectuat fiind necesară măsurarea TSH-ului din lichidul amniotic, și chiar dacă s-ar diagnostica hipotiroidismul antenatal, administrările ulterioare de L-tiroxină în lichidul amniotic ar avea un risc mai mare pentru făt decât dacă s-ar iniția tratamentul imediat după naștere cu doze adaptate de L-tiroxină având rezultate bune în dezvoltarea neuro-cognitivă ulterioară a sugarului [16].

Scopul general al inițierii terapiei cât mai precoce este de a asigura creșterea și dezvoltarea mintală a sugarului cât mai aproape de potențialul lui genetic. Acest lucru se realizează prin restabilirea rapidă a nivelurilor de FT4 și TSH în limite normale și menținerea eutiroidiei clinice și biochimice [12].

Concluzii

Am prezentat cazul unui sugar mic, care a prezentat la internare semnele clinice caracteristice de hipotiroidism congenital.

Tratamentul hormonal substitutiv corect instituit a permis evoluția favorabilă a cazului.

Bibliografie

1. Abu EO, Bord S, Horner A. et al. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. *Bone* 1997; 21(2): 137-142.
2. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, et al. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *Brit Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289 (6453): 1171-1175.
3. Ciofu P. - *Tratat de Pediatrie*. Redacția Eugen Pascal Ciofu, Ed. Medicală, București 2001; Vol II: 1259-1264.
4. Connelly JF, Rickards AL, Coakley JC, et al. - Newborn screening for congenital hypothyroidism Victoria, Australia 1977-1977 Part 2: Treatment progress and outcome. *J Pediatr Endocrinol* 2001; 14(9): 1611-1634.
5. Grant DB, Smith I, Fuggle PW, et al. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 1992; 67 (1): 87-90.
6. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972; 81(5): 912-915.
7. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? *J Pediatr Endocrinol* 2007; 20(5): 559-578.
8. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, et al. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000;10 (8): 693-695.
9. Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(1): 142-147.
10. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(3): 285-298.
11. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 557-562.

12. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism, Orphanet Journal of Rare Diseases: 2010; 5:17.
13. Rovet JF, Ehrlich RM. Long term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. J Pediatr. 1995, 126(3): 380-386.
14. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. Thyroid 2002; 12 (1): 45-52.
15. Van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr. et al. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (6): 3350-3359.
16. Volumenie JL, Polak M, Guibourdenche J, et al. Management of fetal thyroid goitres: a report of 11 cases in a single perinatal unit. Prenat Diagn 2000; 20 (10): 799-806.