

11237

107
Lej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

"ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN PACIENTES
CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO
Y SUS MADRES".

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. ADRIANA MARIA VALENCIA HERRERA

ASESOR: DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ



SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

MEXICO, D. F.

1999

1999



0270682

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

**ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN PACIENTES CON
HIPOTIROIDISMO CONGENITO Y SUS MADRES.**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA
OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :

DRA. ADRIANA MARIA VALENCIA HERRERA

ASESOR:

DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ



CO-ASESORES:

DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL

DRA. RUTH HERNANDEZ



México, D.F.

FEBRERO, 1998.

¿Sabes que significa ser niño?...

... significa creer en el amor, en la hermosura, en las creencias; significa ser tan pequeño que los duendes pueden acercarse a cuchichear a tu oído; significa transformar las calabazas en carruajes, los ratones en corceles, lo ruin en sublime, lo nada en todo, el odio en amor, pues cada niño lleva en su alma su propia hada madrina.

FRANCIS THOMPSON.

El pediatra moderno deberá...

Luchar para que, además de todas las actuaciones clínicas y preventivas, la infancia siga siendo una etapa feliz y fabulosa de la vida.

En una época de pragmatismo y materialismo, el pediatra procurará conservar unas buenas dosis de romanticismo, de tolerancia, de paciencia, de sencillez e incluso de candor. Lo mismo que un médico no es buen clínico si nunca estuvo enfermo, tampoco será buen pediatra el que no siga siendo un poco niño, sin que esto le reste energías ni autoridad.

El pediatra es un médico que entiende y ama a los niños, que se encuentra a gusto entre los menores y que pronto se hace querer por ellos.

... y dijo: "Yo os aseguro: si no cambiáis y os hacéis como niños, no entraréis en el Reino de los Cielos..."

MATEO 18,3.

**Pedí a Dios fortaleza para poder triunfar;
me hizo débil, para aprender humildemente a obedecer...**

**Pedí salud para hacer grandes cosas;
me dio enfermedad para poder hacer cosas buenas...**

**Pedí riquezas para poder ser feliz;
me dio pobreza, para que pueda ser sabio...**

**Pedí poder para ser el orgullo de los hombres;
me dio debilidad, para sentir necesidad de Dios...**

**Pedí todo para poder disfrutar de la vida;
me concedió vida para que pueda disfrutar todas las cosas...**

**No se me dio nada de lo que pedí,
pero todo lo que deseaba y algo más incluso, a pesar de mí;
las oraciones que expresé fueron respondidas...**

¡De entre todos los hombres, soy el más afortunado!

ORACION DE UN SOLDADO ANONIMO.

A Dios, que manifestándose siempre como Padre y Amigo amoroso, ha caminado conmigo a lo largo de la vida y me ha regalado todo lo que necesito para ser dichosa, aún sin pedirlo. Gracias.

A mis padres ya que gracias a su presencia constante, sacrificio, consejo, comprensión y gran amor, alcanzo hoy esta meta tan deseada.

Gracias a ambos porque me han enseñado con el ejemplo a tener Fé en Dios y los que me rodean, Perseverancia y Continuidad.

A mis hermanos, Humberto y Armando, que siempre han estado junto a mí, compartiendo mis sueños y proyectos, me ha hecho sentir su mano en todo momento y me han enseñado la realidad del sentimiento fraterno.

A ti Daniel, que le das el mas hermoso sentido a mi vida. Gracias a tu apoyo, comprensión, paciencia y afán de superación diaria, alcanzo esta meta. Pero ante todo, gracias a tu Amor, que me ha hecho crecer como profesionalista y mas importante aún como ser humano integral, creyendo mas que nunca en el futuro.

A la Dra. María Victoria de la Cruz, que con la mayor
paciencia, me enseñó la importancia de la investigación
básica y secundariamente aplicada, para la adquisición de
conocimientos que permitan avanzar la Medicina Clínica.

Al Dr. Dorantes, que con paciencia y disposición en todo momento, dirigió y apoyó de principio a fin la realización de este trabajo.

Al Dr. Valencia que encontró con disposición y deseo manifiesto, un espacio en sus labores, para poder realizar este trabajo.

A la Dra. Ruth Hernández que de manera solícita e incondicional me brindó ayuda invaluable para la realización y finalización de este trabajo.

INDICE.

	Pag.
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACION.....	10
OBJETIVO.....	11
HIPOTESIS DE INVESTIGACION.....	12
MATERIAL Y METODO.....	13
RESULTADOS.....	16
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	30
ANEXO 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO.	
ANEXO 2. CARTA DE AUTORIZACION.	
ANEXO 3. FORMATO DE CAPTACION.	

INTRODUCCION.

El hipotiroidismo congénito es un padecimiento sistémico que resulta del déficit en la producción de hormonas tiroideas desde la vida intrauterina. Se considera la causa mas común de retraso mental previsible y mientras más tardío sea el diagnóstico e inicio del tratamiento después del nacimiento, mayor será el grado de retraso mental y ocurrencia de secuelas neurológicas. Por este motivo en los últimos años se han incrementado los estudios que buscan avanzar en el conocimiento de los procesos que llevan al desarrollo de función tiroidea normal en la etapa perinatal y la búsqueda de factores relacionados con la interrupción de éstos. ' 2 .

EPIDEMIOLOGIA.

Los programas internacionales de escrutinio neonatal han encontrado que la prevalencia relativa de hipotiroidismo congénito permanente es aproximadamente de 1 por cada 3500-4000 nacidos vivos en población caucásica, 1 por cada 7700 japoneses y menos frecuente aún en los africanos que residen en Estados Unidos de Norteamérica (1 por cada 32000)' . Por otro lado, en E.U.A. se encontró que la frecuencia de este padecimiento en la población hispánica es dos veces mas común que en los caucásicos (1 por cada 2000)' *; todas las series reportan que el padecimiento es mas frecuente en mujeres que en varones con una relación de 2:1.

Los resultados preliminares del programa de tamiz neonatal, implementado en forma obligatoria en México desde septiembre de 1988', muestran una frecuencia global de 1 por cada 1612 nacidos vivos, de los primeros 178 961 niños tamizados*, lo que sitúa al hipotiroidismo congénito como la segunda enfermedad congénita más común en nuestro medio, cobrando por lo tanto importancia su estudio en forma integral.

FISIOPATOGENIA.

La función tiroidea fetal se desarrolla independiente de la función tiroidea materna. En el humano, el tiroides fetal se presenta como una evaginación en la línea media del endodermo bucal ventral, visible hacia los 16-17 días de la gestación; también contribuyen las porciones ultimobranquiales de la cuarta bolsa faríngea que forman las células C parafoliculares que secretan calcitonina. La glándula evoluciona desde una vesícula hueca bilobulada hasta una masa sólida de tejido a medida que desciende a su sitio definitivo en la parte anterior baja del cuello. Entre las 10 y 13 semanas aparecen los espacios intracelulares y después extracelulares comunes o espacios del coloide folicular y la glándula adquiere su característica apariencia morfológica, la capacidad de captar yodo y de sintetizar hormonas tiroideas. La producción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) hipotalámica (TRH) y de hormona estimulante del tiroides (TSH) hipofisiaria ocurren al mismo tiempo, pero la integración, función del eje y la retroalimentación negativa no maduran hasta la segunda mitad de la gestación. La primera hormona en elevarse es la TSH hipofisiaria, que alcanza su pico máximo a las 22 semanas y luego desciende ligeramente. Los niveles de T4 se incrementan más despacio y alcanzan su pico máximo hasta las 34-35 semanas de gestación. La hormona metabólicamente activa, la T3, permanece ausente de la circulación hasta la semana 32 en que se eleva lentamente, presentando un pequeño pico (inducido por cortisol) en la semana que precede al parto. En cambio el isómero inactivo, la T3 reversa (rT3) se incrementa más rápidamente a partir de las 12 semanas y alcanza sus concentraciones más altas a las 28 semanas predominando durante toda la vida fetal*. (Figura 1).

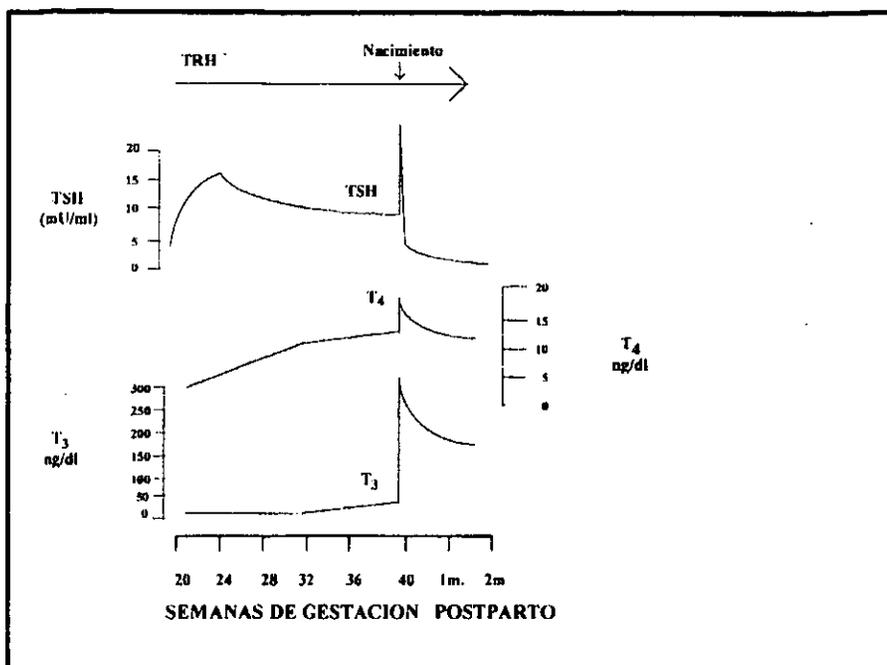


Figura 1. Cambios maduracionales de las concentraciones séricas de tirotrófina (TSH), tiroxina (T4) y triyodotiroinina (T3) durante la vida fetal y etapa de recién nacido.

Antes de adquirir actividad tiroidea propia de la manera antes descrita, el feto parece ser dependiente para un desarrollo normal de la transferencia de hormonas tiroideas maternas a través de la placenta; estudios recientes demuestran que aproximadamente un tercio de la T_4 materna cruza la barrera placentaria hacia el feto y que el hipotiroidismo congénito tiene mínimos efectos en el desarrollo fetal cuando la función tiroidea materna es normal^{10,11}. Por otro lado, el crecimiento y desarrollo del feto humano es relativamente independiente del estado tiroideo. Los determinantes más importantes en esta etapa son los factores parácrinos del crecimiento, incluyendo somatomedinas, los cuales no son tiroideo-responsivos durante la vida intrauterina. La participación de las hormonas tiroideas sobre el crecimiento fetal se hace progresivamente más importante en el período perinatal, en que se ha demostrado un sinergismo entre la síntesis de hormona de crecimiento y hormonas tiroideas. El mecanismo preciso de la dependencia de otros procesos de crecimiento y desarrollo de la T_4 no es claro aún. La evidencia sugiere que otros péptidos de crecimiento median los efectos de las hormonas tiroideas como ha sido demostrado para el péptido de crecimiento neural y el factor de crecimiento epidérmico. También se encontró que la síntesis de eritropoyetina es tiroideo-responsiva¹².

En el momento del nacimiento, la exposición súbita al frío y el corte del cordón umbilical, ocasiona una elevación importante de la TSH hipofisiaria, estimulando como consecuencia la liberación de hormonas tiroideas. La TSH alcanza sus concentraciones máximas a los 30 minutos del nacimiento, seguidas de un descenso rápido el primer día y uno paulatino posterior hasta normalizarse a los tres días de vida. Los niveles de T4 alcanzan su pico máximo a las 24 horas de vida y disminuyen después paulatinamente hasta normalizarse a las tres semanas postnatales. La T3 incrementa tres a seis veces sus niveles basales en las primeras horas de vida extrauterina, debido a un incremento abrupto en la capacidad de conversión periférica de T4 a T3 que, aparentemente, es desencadenado por el corte del cordón umbilical. Los días siguientes desciende lentamente hasta normalizarse al final de la primera semana.

Las hormonas tiroideas tienen múltiples acciones sobre los procesos fisiológicos del organismo como son: 1) estimulación de la termogénesis y del consumo tisular de oxígeno; 2) incremento de la síntesis proteica y por tanto del crecimiento y maduración corporal; 3) incremento de la actividad metabólica de hormonas y sistemas enzimáticos en los aparatos digestivo, cardiovascular, esquelético y conectivo; participación en el metabolismo de carbohidratos y lípidos; y regulador del crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central, donde se estimula la proliferación y migración de neuroblastos y el crecimiento axonal y dendrítico postnatal. La carencia de hormonas tiroideas en este período crítico da lugar a cambios anatómofuncionales permanentes como son: reducción de tamaño absoluto del cerebro y cerebelo, disminución de la capacidad de migración y proliferación de las células gliales, alteración de los circuitos neuronales y de las sinapsis, retraso en la mielinización, deficiencia en la conducción axonal, disminución de las arborizaciones dendríticas, atrofia de las circunvoluciones y retraso psiconeurológico de diferente magnitud¹³.

ETIOLOGIA.

Las malformaciones congénitas de la glándula tiroidea son el hallazgo más frecuente en los recién nacidos y lactantes con hipotiroidismo congénito hasta en un 90% de los casos. Están constituidas por lo que se ha denominado "disgenesia tiroidea", término que se utiliza para referirse tanto a la agenesia (ausencia total de la glándula tiroidea) que se encuentra en una tercera parte de los casos, hipoplasia (glándula tiroidea reducida de tamaño) y disgenesia propiamente dicha (alteración en la forma de la glándula tiroidea), ésta última frecuentemente asociada a una localización anómala o ectopia tiroidea, encontrando el tejido tiroideo ectópico en el trayecto normal de descenso embrionario de la glándula. Poco se sabe sobre los factores que dificultan la emigración normal y el desarrollo de la glándula tiroidea, permaneciendo aún desconocida su etiología.

Factores genéticos. La disgenesia tiroidea se observa generalmente en forma esporádica, pero se han descrito algunos casos familiares, que hacen sospechar la presencia de factores genéticos relacionados. En Japón se describió su asociación con el HLA tipo AW24, sin embargo en Norteamérica y Europa no se ha confirmado dicha relación^{11, 12}. Por otro lado, Shepard reportó incremento en la incidencia de intolerancia a la fenilicarbamida en miembros de una familia con hipotiroidismo esporádico¹³; este padecimiento se hereda con un patrón recesivo y su incidencia es menor entre a población de raza negra, comportamiento semejante al observado en la presentación de hipotiroidismo congénito entre la población africana que vive en Estados Unidos. Estos hallazgos sugieren que se requiere un mapeo cromosómico mas detallado que permita establecer las conclusiones sobre la predisposición genética en el hipotiroidismo congénito.

Autoinmunidad. El hallazgo de disgenesia tiroidea afectando sólo a uno de los dos gemelos monocigóticos indica la actuación de un factor nocivo durante la vida intrauterina. Durante años se ha defendido que ese factor podrían ser anticuerpos antitiroideos maternos, principalmente porque los enfermos con tiroidopatías autoinmunes pertenecen preferentemente al tipo IgG y pueden atravesar la placenta, reportándose su persistencia en la circulación fetal hasta los 6-10 meses posteriores al nacimiento.

ANTECEDENTES.

El posible papel de un fenómeno autoinmune para explicar el hipotiroidismo congénito deriva de una descripción clínica realizada a principios de 1960 por Blizzard y Sutherland; ellos reportaron el caso de una madre con autoanticuerpos tiroideos, que tuvo varios hijos con hipotiroidismo congénito, sospechando entonces el papel de dichos anticuerpos como factor etiológico, aún cuando en estos casos la enfermedad fue transitoria y el tratamiento sustitutivo se suspendió durante la infancia, manteniendo pruebas de función tiroidea normales para la edad. " " "

Estos estudios se extendieron posteriormente en 1972, para incluir a 121 madres de niños con hipotiroidismo congénito"; se observó, que 25% de los pacientes fueron positivos para al menos un tipo de anticuerpo tiroideo, 14% con anticuerpos tirotóxicos, que pudieron haber condicionado tiroiditis autoinmune intrauterina. Por otro lado, un estudio subsecuente que incluyó 104 recién nacidos con hipotiroidismo, mostró que sólo uno tenía títulos detectables de anticuerpos anti-microsomales " " .

A principios de 1980, se demostró la presencia de otros anticuerpos contra tiroides, tales como inmunoglobulina inhibidora de la unión de tirotrópina (TB II) o inmunoglobulina bloqueadora de la estimulación de tirotrópina (TSI bloqueadora) en el suero de recién nacidos con hipotiroidismo transitorio' ', con recuperación completa de la función tiroidea una vez que los anticuerpos desaparecieron de la circulación del neonato, indicando con esto su origen materno. Casos semejantes de hipotiroidismo transitorio han sido descritos posteriormente: Ritzén en 1981, publicó el caso de una mujer que cursaba con tiroiditis y que durante su dos embarazos presentó títulos elevados de anticuerpos tiroideos circulantes, microsomales y contra tiroglobulina; sus dos hijas presentaron hipotiroidismo congénito, encontrando anticuerpos antitiroideos semejantes a los maternos hasta los 6 meses de vida, desapareciendo posteriormente; la hija mayor mostró hipotiroidismo parcial persistente, mientras que en la menor fue reversible y la terapia sustitutiva se suspendió a los dos años de vida' '. Connors y Dennis " ", reportaron el caso semejante de una mujer que cursaba con enfermedad de Graves, quién posterior al tratamiento con yodo radioactivo, se mantenía eutiroides con *L*-tiroxina, presentando sin embargo niveles séricos de TB II elevados (85.5%); sus dos hijos presentaron hipotiroidismo congénito en forma transitoria que ameritó tratamiento sustitutivo. La medición de TB II, se ha propuesto como un método para detectar hipotiroidismo transitorio, mediado por anticuerpos, en los recién nacidos aún cuando no exista historia de patología tiroidea en la madre " " " .

Por otro lado Van Der Gaag en 1980, reportó el caso de una familia de Turquía con evidencia de hipotiroidismo autoinmune, en donde los dos hijos afectados con hipotiroidismo congénito (así como la madre), tenían un anticuerpo que bloqueaba el efecto promotor del crecimiento de la TSH (TGI-bloqueador)*. Los reportes mencionados incrementaron el interés de muchos grupos por confirmar el papel de la autoinmunidad en la etiología del hipotiroidismo congénito; de esta forma, J.H. Dussault, director del programa de detección de hipotiroidismo congénito de Quebec describió los estudios de su grupo para demostrar la presencia de los principales anticuerpos tiroideos** :

Actividad de TBII. Se evaluó la actividad de TBII en el suero de madres de recién nacidos con hipotiroidismo congénito (n=108) transitorio (22) y permanente (86); asimismo se comparó con mujeres embarazadas con neonatos normales. El suero de 4 de las madres de los pacientes con hipotiroidismo transitorio mostró más del 10% de inhibición de la unión de TSH marcada a su receptor. Por otro lado, sólo 7 de las 86 madres de pacientes con hipotiroidismo permanente mostraron actividad inhibidora significativa bajo estos criterios. Ninguna de las 19 mujeres embarazadas normales estudiadas fue positiva.

TGI-Bloqueador. Se estudiaron las muestras de suero de los pacientes con hipotiroidismo congénito y sus madres del programa de Quebec, para determinar la actividad del TGI-bloqueador mediante el método de citofotometría de Feulgen. En resumen, se estudió la capacidad de estas inmunoglobulinas para bloquear el efecto de promoción del crecimiento de la TSH sobre las células foliculares tiroideas de conejillos de Indias *in vitro*, midiendo su contenido de DNA.

15 de 33 madres y 8 de 17 pacientes fueron positivos. De 16 pares de sueros 75% fueron concordantes (14 con hipotiroidismo permanente y 2 con hipotiroidismo transitorio)* ; el seguimiento a 3 y 5 años después del diagnóstico mostró que 2 madres persistían positivas y 4 pacientes. Aplicando este estudio al programa Dutch, 11 de 13 madres fueron positivas y 8 de 11 recién nacidos con hipotiroidismo, utilizando un método más sensible (dosis - respuesta)** .

Otros métodos utilizados para estudiar el efecto de las inmunoglobulinas sobre el crecimiento inducido por TSH sobre las células tiroideas son la utilización de líneas celulares de rata (FTRL₃) y la incorporación de [³H] timidina dentro de dichas células**.* .

Anticuerpos antimicrosomales. Se ha reportado la presencia de anticuerpos antimicrosomales en madres de pacientes con hipotiroidismo congénito en 10-15% de los casos; sin embargo, esta incidencia no es diferente de la observada en mujeres embarazadas normales **

Anticuerpos contra el antígeno del "segundo coloide" (CA2). Boyage y colaboradores¹¹, describieron la presencia del CA2 en madres de pacientes con hipotiroidismo congénito. En el grupo de Quebec 50% de las madres de los pacientes con hipotiroidismo congénito fue positivo para el CA2¹¹⁻¹²; otros grupos han reportado 31- 33% de presentación con una prevalencia de estos anticuerpos entre la población normal entre 8-12% **

Anticuerpos citotóxicos. Bogner y colaboradores, determinaron citotoxicidad mediada por células anticuerpo-dependiente en 61 pacientes con hipotiroidismo congénito y 46 de sus madres. En los recién nacidos 33% fue positivo contra 24% de sus madres. Esta actividad se presentó en 25% de niños mayores (15 años en promedio). En 96% de los binomios madre-hijo existió concordancia entre la actividad citotóxica de la madre y su hijo** .

Los resultados de los diferentes estudios que tratan de implicar fenómenos de autoinmunidad en la etiología del hipotiroidismo congénito son muy discrepantes. Los hallazgos mas significativos son los que se relacionan con anticuerpo TGI-bloqueador, CA2 y citotoxicidad mediada por células anticuerpo-dependiente. La detección de anticuerpos tirocitotóxicos en todas la madres de pacientes con hipotiroidismo congénito o la detección de un defecto en la inmunorregulación de el paciente hipotiroideo podrán establecer a la autoinmunidad como la única causa de hipotiroidismo congénito; los estudios con que contamos hasta la actualidad permiten sólo afirmar que la autoinmunidad es uno de los factores mas fuertemente implicados con la etiología de este padecimiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Con que frecuencia existe en el suero de pacientes, entre 0 y 6 meses de edad, con hipotiroidismo congénito y sus madres, anticuerpos IgG contra tiroides?

JUSTIFICACION

La demostración de anticuerpos contra tiroides en pacientes con hipotiroidismo congénito y sus madres, abrió una línea importante de investigación para determinar la etiología de este padecimiento. Se basa en la presencia de anticuerpos antitiroideos de tipo IgG de origen materno, que pasan al producto en el primer trimestre de la gestación a través de la placenta y que se consideran como el factor nocivo que dificulta la emigración normal y desarrollo de la glándula tiroidea; como consecuencia se produce déficit en la producción de hormonas tiroideas, indispensable para la regulación del metabolismo en general y desarrollo normal del sistema nervioso central.

Las investigaciones sobre un proceso autoinmune relacionado con la génesis del hipotiroidismo congénito, se iniciaron en 1960, y desde entonces se ha descrito en varios países, las características, el tipo, y la prevalencia de los diferentes anticuerpos antitiroideos encontrados en pacientes con hipotiroidismo congénito y sus madres, comparándose en ocasiones, con grupos control.

No existen en México reportes sobre anticuerpos que actúen contra células tiroideas en el binomio madre-hijo con hipotiroidismo congénito, motivo por el cual se diseñó la presente investigación en una población de niños mexicanos, con hipotiroidismo congénito, diagnosticados en el Hospital Infantil de México, (HIM) para determinar en ellos y en sus madres anticuerpos antitiroideos y comparar si en nuestra población existen estos marcadores inmunológicos detectados en pacientes con hipotiroidismo congénito en otras partes del mundo. De esta manera se dará inicio a futuros estudios relacionados con la inmunología del hipotiroidismo congénito en niños mexicanos.

OBJETIVO

Detectar en el suero de niños con hipotiroidismo congénito menores de seis meses y sus madres, diagnosticados en el Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" entre julio de 1997 y enero de 1998, anticuerpos IgG contra las células tiroideas, mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta.

HIPOTESIS DE INVESTIGACION

La hipótesis de esta investigación se omite por ser sus objetivos exclusivamente exploratorios.

MATERIAL Y METODO

En colaboración con el Servicio de Patología del Hospital Infantil de México, se realizó una investigación clínica, experimental, transversal y prospectiva de casos y controles, en niños mexicanos con hipotiroidismo congénito de presentación esporádica y sus madres, provenientes del D.F., área metropolitana y diferentes estados de la República, diagnosticados en el servicio de Endocrinología de la misma Institución, entre julio de 1997 y enero de 1998. Se eligieron pacientes con hipotiroidismo congénito de 6 meses de edad o menores, momento hasta el cual se ha reportado en la literatura persistencia de las inmunoglobulinas IgG antitiroideas de origen materno, con descenso y desaparición posteriores. Asimismo se incluyó un grupo control integrado por el mismo número de individuos que la muestra estudiada y con edades similares.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticado mediante estudio clínico y de laboratorio a través de la determinación de perfil tiroideo, practicado en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- Edad: menores de 6 meses.
- Sexo: ambos.
- Madres de pacientes que cumplan con estos criterios de inclusión.

Grupo control:

- Niños clínicamente sanos de edades similares a los individuos incluidos.
- Madres de los niños que se elijan como control.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Con enfermedad tiroidea en la madre o el paciente que explique por sí misma la etiología del hipotiroidismo congénito.

CALCULO DE LA MUESTRA.

El tamaño de la muestra a estudiar se calculó con base en la prevalencia de hipotiroidismo congénito en la población mexicana (0.062%)¹, con un error esperado del 3%, de acuerdo a la fórmula para calcular el tamaño de la muestra en la estimación de un promedio:

$$n = \frac{4pq}{P^2}$$

n = Muestra.
 p = Número de elementos que presentan una variable, expresado en porcentaje.
 q = Complemento (para completar el 100%)
 P = Error esperado.

Sin embargo, estrictamente aplicada la fórmula la muestra obtenida es de 2.75 pacientes, por lo que se recalculó la misma aplicando arbitrariamente una prevalencia del 0.5% y con un error esperado del 3.5%, obteniéndose así la muestra de 16 pacientes.

VARIABLES:

Independientes: - Hipotiroidismo congénito (Criterios para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito ver Anexo 1).

Dependientes: - Presencia de anticuerpos antitiroideos en suero.
 (Detectados mediante inmunofluorescencia indirecta tabulando la intensidad de la fluorescencia de 0 a +++ y visualizando si la tinción es citoplásmica, de membrana, intersticial, intranuclear o en el coloide).

DETECCION DE ANTICUERPOS IgG ANTITIROIDEOS:

Se tomaron en todos los pacientes y sus madres, así como en los individuos control y sus madres, 0.5 ml de suero y se congelaron a una temperatura de -70°C , en viales de 3ml. Posteriormente, para la detección de anticuerpos IgG antitiroideos se utilizó **inmunofluorescencia indirecta** con la técnica que se describe a continuación:

Se tomaron cortes de tiroides humano normal obtenido de autopsia, en el que no se demostraron alteraciones clínicas, bioquímicas o histológicas primarias o secundarias de éste órgano. Un fragmento de 0.7 x 0.6 x 0.5 cm de tiroides se depositó en medio de inclusión para congelación de tejidos (Tissue Teck, Miles) cubierto con papel aluminio, se colocaron de inmediato en Nitrógeno líquido y se almacenó en un frasco cerrado hasta su procesamiento a -70°C (Revco). Se tomaron cortes por congelación en un criostato (American Optical) a 5 micras de espesor y se incubaron con suero de los pacientes a temperatura ambiente por 30 minutos, posteriormente las laminillas se lavaron con solución amortiguadora de fosfato con pH de 7.4 al 0.3 molar, se incubaron por 30 minutos con antiseros anti-IgG, y albúmina humana (Behring) como testigo, marcados con isotiocianato de fluoresceína, se contrateñieron con agua de Evan y se observaron en un microscopio ultravioleta (Orthoplan, Leitz).

La intensidad de la fluorescencia se tabuló de 0 a +++ y cuando fue posible se determinó si la tinción era citoplasmática, de membrana, intranuclear, intersticial o en el coloide.

ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS:

Para realizar el análisis de los resultados se empleará el estadístico chi cuadrada.

RESULTADOS.

Se analizaron un total de 16 niños con diagnóstico de hipotiroidismo congénito de presentación esporádica y sus madres, 13 provenientes del Distrito Federal (81.25%), 2 del Estado de México (12.5%) y uno del Estado de Guerrero (6.25%). El diagnóstico se realizó en el servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" entre julio de 1997 y enero de 1998. Todos fueron menores de 6 meses de edad, con edades que se encontraron entre 7 días y 5 meses de vida. 11 de los 16 pacientes estudiados (68.7%) fueron del sexo femenino. Se estudió además un grupo control integrado por 16 niños y sus madres clínicamente sanos, siendo los niños de edad y sexo similar a los pacientes estudiados, provenientes todos del D.F y área metropolitana.

El diagnóstico de hipotiroidismo congénito se sospechó clínicamente en 15 de los 16 pacientes, mostrándose las características clínicas observadas en la tabla 1. El paciente restante, que fue el de menor edad de la serie (7 días de vida), se diagnosticó mediante tamiz metabólico realizado al 3er día de vida, sin presentar datos clínicos que hicieran sospechar la patología. En todos los casos se observó retraso en el desarrollo óseo radiográficamente. El diagnóstico definitivo se estableció en todos los pacientes mediante la cuantificación sérica de hormonas tiroideas y tirotrópina, identificando T4 y T3 bajas y TSH elevada, por arriba de 20 μ U/ml, en todos los casos.

Se realizó detección de anticuerpos IgG antitiroideos mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta empleando tiroides humano como sustrato y en todos los casos se colocó en forma paralela un testigo con tejido tiroideo sin la aplicación del suero en estudio.

En el grupo de pacientes estudiados, 14 de los 16 binomios (paciente-madre) presentaron algún anticuerpo (87.5%), siendo el mismo tipo de anticuerpo en la madre y el paciente en 13 casos (92.8%) y diferente en 1 (7.2%). En 5 de los 14 pacientes positivos, se encontraron dos o más tipos diferentes de anticuerpos (35.7%), observándose este fenómeno sólo en 2 madres (14.2%). Los anticuerpos en la membrana basal fueron los más frecuentemente encontrados, presentándose en 12 pacientes (85.7%) y 11 madres (78.5%), en la mayor parte de los casos con disposición lineal (figura 2). Se observaron anticuerpos citoplasmáticos en 3 pacientes (21.4%) y 1 madre (7.1%); anticuerpos en el coloide en 2 pacientes (14.2%) y 3 madres (21.4%) (figura 3), localización intersticial en 2 pacientes (14.2%) y 1 madre (7.1%) y anticuerpos intranucleares granulares en 1 paciente (7.1%) y 1 madre (7.1%) (figura 4). 2 binomios (paciente-madre) fueron negativos (figura 5). (Tabla 2 y gráfica 1).

En el grupo control, al menos un componente del binomio (madre-hijo) fue positivo en 3 de los 16 casos estudiados (18.75%). En 1 caso, tanto la madre como el hijo presentaron anticuerpos intranucleares granulares (6.25%). Se observó en 1 niño la presencia de anticuerpos granulares intranucleares, que no se apreciaron en la madre; asimismo 1 madre presentó anticuerpos en la membrana basal lineales escasos, que no se corroboraron en el hijo. (Tabla 3).

En ambos grupos de estudio, el testigo colocado en forma paralela al caso, fue negativo a la inmunofluorescencia.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presentación de algún tipo de anticuerpo IgG contra tiroides entre los pacientes con hipotiroidismo congénito y los niños sanos del grupo control ($\chi^2 = 82.3$, $p < 0.005$); resultado idéntico se obtuvo al analizar el grupo de madres de los pacientes y de los niños sanos. Al comparar los binomios (madre e hijo) en que se existió el mismo tipo de anticuerpo, entre el grupo de pacientes y el grupo control, se encontró también significancia estadística ($\chi^2 = 155$, $p < 0.005$) (tabla 4).

TABLA 1. CARACTERISTICAS CLINICAS OBSERVADAS EN EL GRUPO DE PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO (n=15)

CARACTERISTICA CLINICA	# DE CASOS	FRECUENCIA DE PRESENTACION (%)
Hipoactividad	14	93%
Piel seca	14	93%
Macroglosia	12	80%
Fontanela posterior abierta	11	73%
Hernia umbilical	9	60%
Constipación	8	53.3%
Llanto disfónico	8	53.3%
Dificultad para la alimentación	7	46.6%
Facies característica "cretino"	5	33%
Ictericia prolongada	2	12.5%
Hernia inguinal	1	6.6%

TABLA 2: INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA EN LOS PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO Y SUS MADRES.

CASO	SUERO DEL PACIENTE	SUERO DE LA MADRE
1	Membrana basal granular +	Membrana basal granular +
2	Negativo	Negativo
3	Negativo	Negativo
4	Membrana basal escasos +	Membrana basal escasos +
5	Intersticiales granulares + Coloide +	Coloide +
6	Membrana basal lineal +	Membrana basal lineal +
7	Membrana basal lineal +	Membrana basal lineal +
8	Membrana basal escasos +	Membrana basal lineal ++
9	Membrana basal lineal +	Membrana basal lineal +
10	Membrana basal lineal ++ Membrana citoplásmica +	Membrana basal lineal +
11	Membrana basal escasos +	Membrana basal escasos +
12	Membrana basal lineales + Citoplasmáticos escasos +	Intersticiales +
13	Membrana basal lineales + Citoplasmáticos escasos +	Membrana basal lineales + Citoplasmáticos escasos +
14	Coloide + Intranuclear granular +	Coloide + Intranuclear granular ++
15	Membrana basal escasos +	Membrana basal lineales +
16	Intersticial + Membrana basal lineales +	Coloide + Membrana basal lineales +

+ Intensidad de la inmunofluorescencia



Figura 2. Microfotografía que muestra anticuerpos en la membrana basal con disposición lineal.

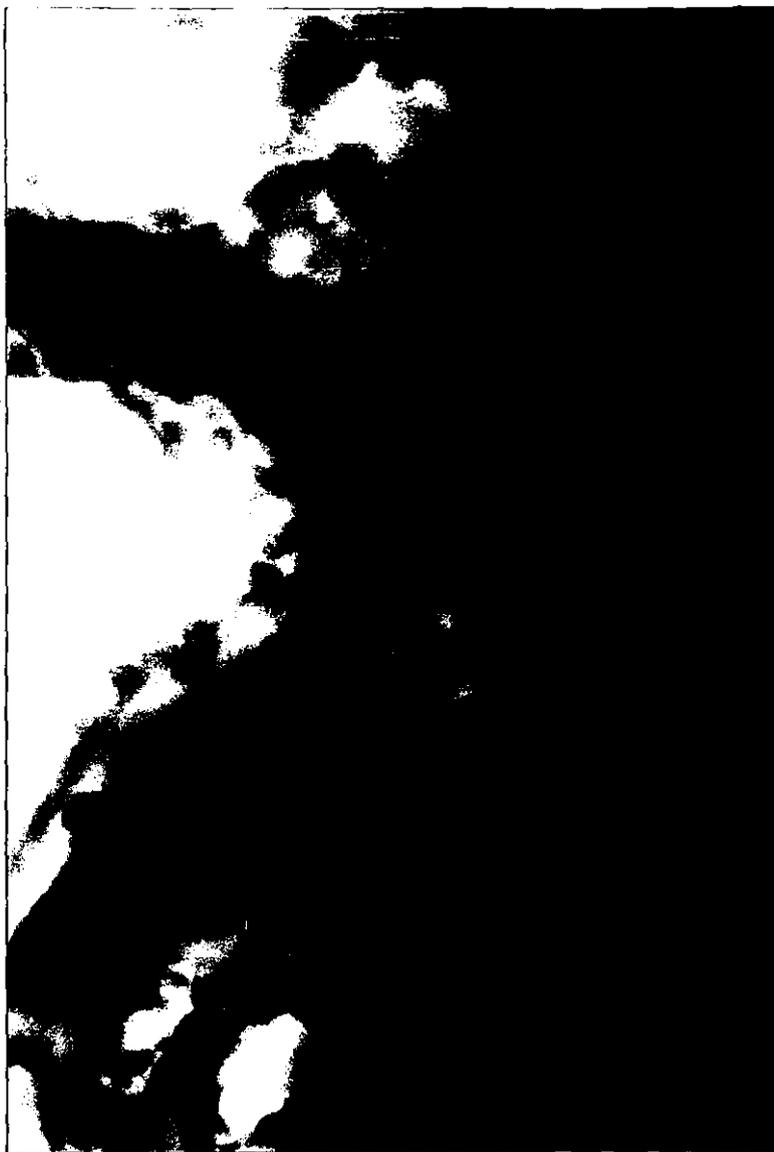


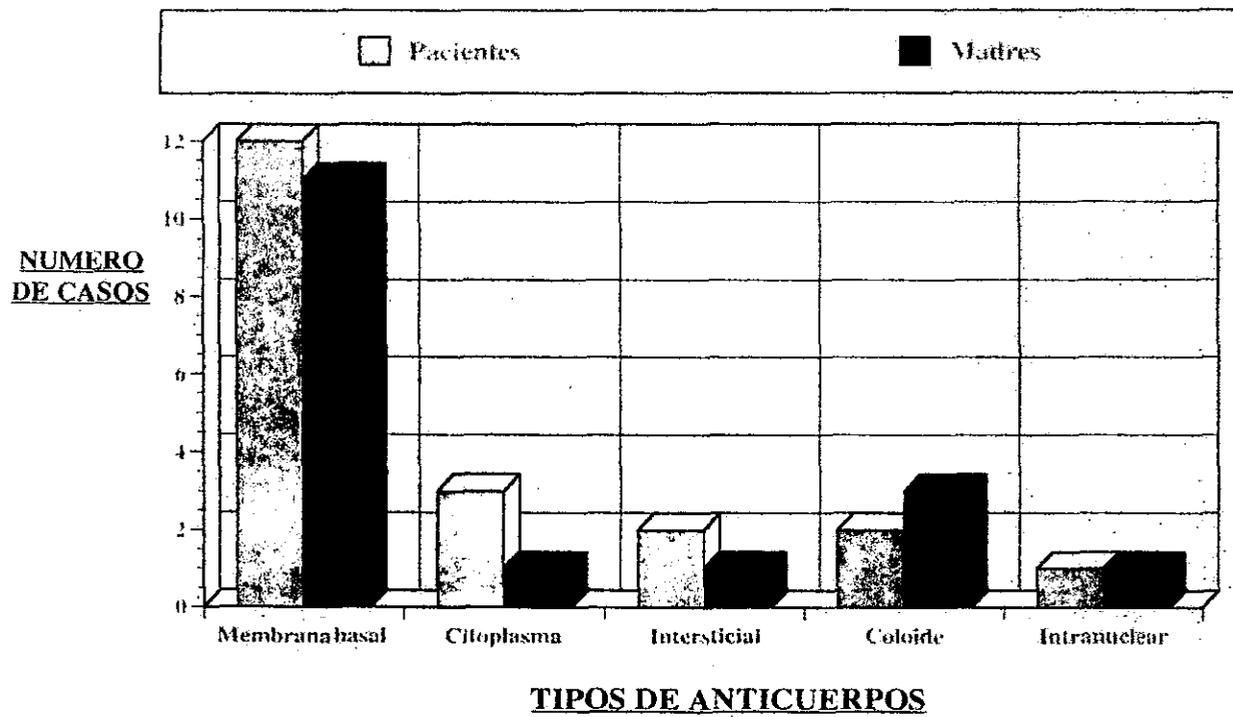
Figura 3. Microfotografía que muestra anticuerpos en el coloide.



Figura 4. Microfotografía que muestra anticuerpos intranucleares granulares.



Figura 5. Microfotografía que muestra negatividad a la inmunofluorescencia indirecta.



GRAFICA 1. ANTICUERPOS ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO Y SUS MADRES.

**TABLA 3. INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA EN EL GRUPO CONTROL.
NIÑOS SANOS Y SUS MADRES.**

CASO	SUERO DEL NIÑO CONTROL	SUERO DE LA MADRE
1	Negativo	Negativo
2	Negativo	Negativo
3	Negativo	Membrana basal lineales +
4	Negativo	Negativo
5	Negativo	Negativo
6	Intranucleares granulares +	Intranucleares granulares +
7	Negativo	Negativo
8	Intranucleares granulares ++	Negativo
9	Negativo	Negativo
10	Negativo	Negativo
11	Negativo	Negativo
12	Negativo	Negativo
13	Negativo	Negativo
14	Negativo	Negativo
15	Negativo	Negativo
16	Negativo	Negativo

+ Intensidad de la Inmunofluorescencia.

**TABLA 4. ANTICUERPOS POSITIVOS EN EL GRUPO EN ESTUDIO Y EL GRUPO CONTROL.
ANALISIS ESTADISTICO.**

GRUPO DE ESTUDIO	# DE CASOS CON ANTICUERPOS POSITIVOS	ANALISIS ESTADISTICO (χ^2)
Niños sanos (n = 16)	2	$\chi^2 = 82.3$ $p < 0.005$
Pacientes (n = 16)	14	
Madres de niños sanos (n = 16)	2	$\chi^2 = 82.3$ $p < 0.005$
Madres de pacientes (n = 16)	14	
Binomio madre-hijo con el mismo anticuerpo:		
Grupo en estudio (n = 16)	13	$\chi^2 = 155$ $p < 0.005$
Grupo control (n = 16)	1	

χ^2 = Chi cuadrada.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

La etiología del hipotiroidismo congénito no se ha determinado aún. Las malformaciones congénitas de la glándula tiroidea -disgenesia tiroidea-, son el hallazgo más frecuente hasta en un 90% de los casos, sin embargo, poco se sabe sobre los factores que dificultan la emigración normal y el desarrollo de la glándula tiroidea.

Se ha propuesto la participación de factores genéticos en la génesis del padecimiento. En Japón se describió la asociación de la enfermedad con el HLA tipo AW24, sin embargo, en Norteamérica y Europa no se ha confirmado dicha relación. Asimismo, en una familia con hipotiroidismo esporádico, se mostró incremento en la incidencia de intolerancia a la feniltiocarbamida, que se hereda con un patrón recesivo. Sin embargo, este comportamiento familiar, o la presentación de alteraciones genéticas, no ha podido demostrarse en la mayor parte de los casos reportados de hipotiroidismo congénito, por lo que un mapeo cromosómico más detallado probablemente permitirá establecer conclusiones sobre la predisposición genética de la enfermedad. En el presente estudio, no se encontró predisposición familiar para el padecimiento.

La participación de la autoinmunidad como mecanismo implicado en la etiopatogenia del hipotiroidismo congénito, parte de la teoría de que puede existir un factor nocivo durante la vida intrauterina que altera la morfogénesis normal de la glándula. Se ha propuesto que este factor podrían ser anticuerpos antitiroideos, principalmente porque los enfermos con tiroidopatías autoinmunes pertenecen preferentemente al tipo IgG y pueden atravesar la placenta, persistiendo en la circulación del producto hasta 6 a 10 meses posteriores al nacimiento.

El posible papel de un fenómeno autoinmune para explicar el hipotiroidismo congénito deriva de una descripción clínica realizada a principios de 1960 por Blizzard y Sutherland; ellos reportaron el caso de una madre con autoanticuerpos tiroideos, que tuvo varios hijos con hipotiroidismo congénito, sospechando entonces el papel de dichos anticuerpos como factor etiológico.

Posteriormente, se han realizado múltiples estudios que han demostrado la presencia de diferentes anticuerpos contra tiroides en pacientes con hipotiroidismo congénito, tales como Inmunoglobulina Inhibidora de la unión de Tirotrópina (TBI), Inmunoglobulina bloqueadora de la Estimulación de Tirotrópina (TSI), Anticuerpo bloqueador del efecto promotor del crecimiento de la TSH (TGI bloqueadora), anticuerpos antimicrosomales, contra el antígeno del "segundo coloide" (CA₂) y citotóxicos [11,12].

Los resultados obtenidos de los estudios que tratan de implicar fenómenos de autoinmunidad en la etiología del hipotiroidismo congénito son aún muy discrepantes. Los hallazgos más significativos son los que se relacionan con anticuerpo TGI- bloqueador, CA₂ y citotoxicidad mediada por células anticuerpo-dependiente. Sin embargo, la mayor parte de los estudios se enfoca en la detección de anticuerpos específicos y se ha descrito la presentación de algún tipo de anticuerpos en 8 hasta 72% de los pacientes con hipotiroidismo congénito y 10 a 84% de las madres, en los diferentes estudios. El método empleado para la detección de los anticuerpos es inmunofluorescencia indirecta en la mayor parte de los casos y específicamente para determinar la actividad de TGI- bloqueador, citofotometría de Feulgen, utilización de líneas celulares de rata (FTRL₁) y la incorporación de [³H] timidina dentro de dichas células. Sólo dos de los estudios publicados, comparan los resultados obtenidos con la prevalencia de el anticuerpo estudiado en la población general. Se ha descrito la presentación de anticuerpos antimicrosomales en 10-15% y de anticuerpos CA₂ en 8-12% en población normal [11, 12].

En el presente trabajo, se utilizó la técnica de inmunofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos tipo IgG contra la célula tiroidea inespecíficos, describiéndose por la localización celular en que se encontraron. De esta manera se encontró que 87.5% de los binomios paciente-madre mostró algún tipo de anticuerpo, siendo concordante el mismo en 92.8% de los casos, en comparación con la población normal en que se encontró algún tipo de anticuerpo en 18.75% de los casos, siendo concordante en 6.25%, estableciéndose diferencia estadísticamente significativa.

Es el primer trabajo publicado con pacientes mexicanos que demuestra la presentación de anticuerpos antitiroideos en el binomio madre-hijo con hipotiroidismo congénito. Debido a la diferencia de la técnica empleada y a la discrepancia de los reportes de la literatura, no puede establecerse comparación de los resultados con lo publicado con anterioridad en otras partes del mundo.

Este estudio propone una técnica para la búsqueda de anticuerpos antitiroideos en pacientes y madres de pacientes con hipotiroidismo congénito, buscando inicialmente establecer en forma general, la presencia de anticuerpos antitiroideos. Asimismo abre una línea de investigación para que en estudios siguientes se determine el tipo específico de los anticuerpos tiroideos encontrados, así como su acción sobre la morfogénesis y función tiroidea.

La detección de anticuerpos tirocitotóxicos en la mayoría de la madres de pacientes con hipotiroidismo congénito o la detección de un defecto en la inmunorregulación de el paciente hipotiroideo podrán establecer a la autoinmunidad como la única causa de hipotiroidismo congénito; los estudios con que contamos hasta la actualidad permiten sólo afirmar que la autoinmunidad es uno de los factores mas fuertemente implicados con la etiología de este padecimiento.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA.

1. Fisher D, Klein A. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304: 702-712.
2. Barrón-Urbe C, Pérez-Pastén E. Conceptos actuales en hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex* Junio, 1996; 53 (6): 264-268.
3. Alm J, Hagenfeldt L, Larson A, Lundenberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *BMJ* 1984; 289: 1171-6.
4. Bown AL, Pernoff PM, Milner JA, McEwen BA, et al. Racial differences in the incidence of congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1981; 99: 934-6.
5. Lorey FW, Cunningham GC. Birth prevalence of primary congenital hypothyroidism by sex and ethnicity. *Hum Biol* 1992; 64: 531-8.
6. Penny R, Hoffman P, Barton L. Congenital hypothyroidism in Spanish-surnamed infants in southern California: increased incidence and clustering of occurrence. *Am J Dis Child* 1989; 143: 640.1.
7. Poder Ejecutivo Federal. Norma Técnica No. 321 para la prevención de retraso mental producido por hipotiroidismo congénito. *Diario Oficial de la Federación*, 22 de septiembre 1988: 88-90.
8. Velázquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE, et al. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Pública Mex* 1994; 36: 249-56.
9. Gómez Gómez M. Temas selectos sobre el recién nacido prematuro. Distribuidora y Editora Mexicana SA de CV. México D.F., 1990: 179-185.
10. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJM. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989; 321: 13.
11. Burrow GN, Fisher DA, Larson PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-8.
12. Fisher DA, Hoath S, Lackshamanan J. The thyroid effects on growth and development may be mediated by growth factors. *Endocrinol Exp* 1982; 16: 259-71.
13. Hulse A. Congenital hypothyroidism and neurological development. *J Child Psychol Psychiat* 1983; 24: 629.37.
14. Cimino P, Banks R, MacLaren N, et al. HLA and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 1980; 303: 1177.
15. Miyai K, Mizuta H, Nose O, et al. Increased frequency of HLA Aw24 in congenital hypothyroidism in Japan. *N Engl J Med* 1980; 303: 226.
16. Shepard TH, Gartler SM. Increased incidence of non-tasters of phenylthiocarbamide among congenital cretins. *Science* 1960; 131: 929.
17. Blizzard RM, Chandler GH, Landing et al. Maternal autoimmunization to thyroid as a probable cause of athyreotic cretinism. *N Engl J Med* 1960; 263:327.
18. Sutherland JM, Eesselborn VM, Burket BT, et al. Familial nongoitrous cretinism due to maternal antithyroid antibody: report of a family. *N Engl J Med* 1960; 263: 336-40.
19. Chandler RW, Blizzard RM, Hung M, et al. Incidence of thyrotoxic factors and other antithyroid antibodies in the mothers of cretins. *N Engl J Med* 1982; 267: 376-9.
20. Dussault JH, Letarte H, Guyda H, et al. Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J Ped* 1980; 96: 385-91.
21. Matsura N, Yamada Y, Nohara Y, et al. Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *N Engl J Med* 1980; 303: 738-42.
22. Ritzen EM, Mahler H, Alverdy A. Transitory congenital hypothyroidism and maternal thyroiditis. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 765-66.

23. Connors MH, Styne DM. Transient Neonatal "Athyreosis" resulting from Thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins 1986; 78 (2): 287-90.
24. Shulman DI, Strzelecki JA. Usefulness of Serum Thyrotropin-binding inhibitory index measurements in infantile hypothyroidism. *AJDC* 1988; 142: 972-4.
25. Zakarija M, McKenzie JM. Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. *JCE & M* 1990; 70 (5): 1239-45.
26. Van Der Gaag RD, Frish HJ, Weissel M. Congenital hypothyroidism in a Turkish family: the role of immunoglobulins blocking the trophic effects of TSH and maternal-fetal relationship. *Acta Endocrinol* 1986; 111: 44-9.
27. Dussault JH. Congenital Hypothyroidism. New insight regarding etiology. *Advances In Perinatal Thyroidology*. Edited by Bercu BB. New York, 1991; 203-8.
28. Van Der Gaag RD, Drexhate HA. Role of maternal immunoglobulin blocking TSH-induced thyroid growth in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *Lancet* 1985; 1; 246-8.
29. Boyages SC, Lens JW, Van Der Gaag, et al. Sporadic and endemic congenital hypothyroidism: evidence for auto-sensitization, in: *Research in congenital hypothyroidism* Delange F., Fisher D. 1989: 123-7.
30. Valdo PM, Poon CW, Arnus EE, et al. Measurement of TSH receptor blocking immunoglobulins using ³H-adenine incorporation into FRTL-5 and JPO9 cells: use in a child with neonatal hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 39-44.
31. Peters H, Bogner U, Gruters A, et al. Thyroid growth blocking antibodies in congenital hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1986; 9 (Suppl 3): 112.
32. Bogner U, Gruters A, Sigle B, et al. Cytotoxic antibodies in congenital hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 671-5.
33. Trotsenburg PV, Vulsma T, Bloot AM, et al. Antibodies to "second colloid antigen". A study on the prevalence in sporadic forms of congenital hypothyroidism. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 659-65.

ANEXO 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO

CUADRO CLINICO.

Debido a que la actividad tiroidea durante la vida intrauterina es tan escasa, existen pocos signos y síntomas de hipotiroidismo durante las primeras semanas de vida, lo que dificulta el diagnóstico por criterio clínico y hace cada vez más importantes las pruebas de detección selectiva (tamiz metabólico) en el periodo neonatal. Sin embargo, se producen errores de laboratorio o puede haberse omitido esta prueba por lo que es conveniente conocer los datos clínicos precoces más comunes:

1. De los 0 a los 7 días de edad:
 - * Fontanela posterior abierta mayor de 5 mm.
 - * Ictericia prolongada por más de tres días.
 - * Peso al nacer superior a 4 kg.
 - * Dificultad para la alimentación por succión y deglución pobres.
 - * Hipotermia transitoria.

2. De la primera a la cuarta semanas:
 - * Falla para ganar peso.
 - * Constipación progresiva.
 - * Hipoactividad.
 - * Trastornos vasomotores periféricos (piel marmórea, acrocianosis).
 - * Respiración nasal ruidosa.

3. Del primero al tercer mes:
 - * Falla para crecer.
 - * Macroglosia.
 - * Facies característica de "cretino".
 - * Llanto disfónico.
 - * Hernia umbilical.
 - * Bradicardia.
 - * Piel seca.

LABORATORIO.

El diagnóstico definitivo se establece mediante la cuantificación de las hormonas tiroideas y tirotrópica, con la identificación de T4 y T3 bajos o en el límite inferior de lo normal y cifras de TSH elevadas, en los primeros 15 días de vida más de 20 $\mu\text{U/ml}$ y posteriormente más de 7 $\mu\text{U/ml}$.

GABINETE.

El retraso en el desarrollo óseo puede comprobarse radiográficamente desde el nacimiento en un 60% aproximadamente de los lactantes con hipotiroidismo congénito e indica cierta carencia de hormona tiroidea durante la vida intrauterina. El hallazgo más frecuente es la disminución de tamaño o la ausencia de los núcleos epifisarios proximal de la tibia y distal del fémur.

La realización de gammagrama tiroideo no es indispensable para el diagnóstico, ya que no modificará el pronóstico ni el tratamiento.

ANEXO 2. CARTA DE AUTORIZACION.

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ". DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

Fecha: _____

A quien corresponda:

Yo _____, declaro libre y voluntariamente que acepto que mi hijo (a) _____ participe en el proyecto de investigación "Anticuerpos contra tiroides en madres de pacientes con hipotiroidismo congénito", cuyo objetivo principal es detectar en el suero de niños con hipotiroidismo congénito menores de seis meses y sus madres, diagnosticados en esta Institución, anticuerpos IgG contra las células tiroideas, mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta.

Se me han explicado ampliamente los procedimientos que se realizarán, así como los beneficios, consecuencias y posibles riesgos, con garantía de recibir respuesta a preguntas y aclaraciones en cualquier momento. Los procedimientos consisten en: extracción a mi (madre) y a mi hijo de 3 ml de sangre.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirar a mi hijo (a) de esta investigación en el momento que lo desee, sin que esto afecte o le sea negada la atención médica necesaria para su tratamiento en esta institución.

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL: _____

FIRMA: _____

NOMBRE DEL PADRE O TUTOR: _____

FIRMA: _____

TESTIGOS:

NOMBRE: _____ **FIRMA:** _____

NOMBRE: _____ **FIRMA:** _____

ANEXO 3. FORMATO DE CAPTACION.

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO, "FEDERICO GOMEZ"
DEPARTAMENTO DE ENDOCRIONOLOGIA**

PROTOCOLO DE INVESTIGACION: " Anticuerpos contra tiroides en madres de pacientes con hipotiroidismo congénito "

Nombre: _____
Registro hospitalario: _____
Edad: _____
Fecha: _____

ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES.

Madre: Edad: _____
 Antecedente de patología tiroidea: SI _____ NO _____
 Cual: _____
 Antecedente de otras patologías: SI _____ NO _____
 Cual: _____
Padre: Edad: _____
 Antecedentes de importancia: _____
Otros: _____

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS.

Lugar de origen: _____

DATOS CLINICOS DE HIPOTIROIDISMO CONGENITO:

RESULTADO DE PERFIL TIROIDEO:

RESULTADO DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA:

	INTENSIDAD DE INMUNOFLUORESCENCIA (0 a +++)
PACIENTE O CONTROL	
MADRE	