

# Hipotireoidismo Congênito



**Profa. Dra. Célia  
Regina Nogueira**

Livre Docente do  
Departamento de  
Clínica Médica da  
Faculdade de Medicina,  
UNESP, Botucatu.  
Presidente do  
Departamento de  
Tireoide – SBEM  
(2017/2018).

O hipotireoidismo congênito (HC) é um dos distúrbios endócrinos congênitos mais frequentes e sua incidência varia de 1:2.000 a 1:4.000 crianças nascidas vivas em países com suficiência iódica. No Brasil, a prevalência de HC varia de 1:2.595 a 1:4.795.<sup>1</sup>

A prevalência de HC também varia entre os grupos étnicos e entre os sexos, sendo consideravelmente mais prevalente nos hispânicos (1:2.700) e nos negros americanos (1:10.000) e duas vezes mais prevalente em mulheres que em homens. Crianças com Síndrome de Down têm um risco 35 vezes maior de apresentar HC que a população em geral.<sup>1,2</sup>

Na ausência de diagnóstico precoce e

tratamento adequado, a maioria das crianças desenvolve vários graus de deficiências neurológicas, motoras e de crescimento, incluindo o retardo mental irreversível.<sup>1</sup>

Por este motivo, a triagem neonatal, conhecida como teste do pezinho, é necessária e deve ser realizada após as primeiras 48 horas de vida e até o 4º dia de nascimento, quando já ocorreu a diminuição do pico pós-natal de elevação fisiológica do TSH. No Brasil, a triagem neonatal é feita por meio da dosagem de TSH em papel-filtro, seguida da dosagem de T4 total (T4T) e/ou T4 livre (T4L) no soro, quando necessárias. Essa estratégia é considerada eficaz e é adotada também em outros países.<sup>1</sup>

Os testes de triagem neonatal para HC não são diagnósticos. A triagem considera os valores de TSH de 5 ug/mL como normal e entre 6 e 10 ug/mL como limítrofe, quando o recém-nascido (RN) deve ser convocado para um novo teste do pezinho. Os resultados alterados, com valor igual ou acima de 10 ug/mL, devem ser confirmados por métodos quantitativos para as dosagens de concentração de TSH e T4T ou T4L. A maioria dos testes confirmatórios deve ocorrer por volta da primeira à segunda semana de vida do RN. Valores de TSH acima de 10 ug/mL e de T4L ou T4T baixos confirmam o diagnóstico de hipotireoidismo primário, e o tratamento deverá ser iniciado para evitar o retardo mental.<sup>1</sup>

A triagem neonatal, que é recomendada para os RN a termo, não é eficaz para os prematuros ou gravemente enfermos porque, nessas condições, a elevação do TSH pode ser mais tardia, correndo-se o risco de perder casos de HC quando apenas uma amostra é coletada entre o terceiro e quinto dia de vida. Portanto, nessas condições, recomenda-se coletar uma nova amostra na alta hospitalar ou com um mês de vida, prevalecendo o que ocorrer primeiro.<sup>1</sup>

A dificuldade no diagnóstico do RN é recorrente, pois a maioria das crianças com HC (mais de 95%) apresenta pouca ou

nenhuma manifestação clínica da doença ao nascimento. Isso ocorre porque o T4 materno passa a barreira placentária. Como o hormônio tireoidiano (HT) tem meia-vida de seis dias, por volta de 3 a 4 semanas de vida do RN, o hormônio materno será metabolizado e excretado.<sup>1</sup>

## CONDUTA

Após o diagnóstico, é necessário verificar a etiologia do HC por meio dos seguintes exames:

**Ultrassonografia cervical:** principal exame inicial. Quando é localizada a tireoide, a agenesia ou ectopia são descartadas. Entretanto, a ultrassonografia é menos sensível que a cintilografia tireoidiana para a detecção da glândula ectópica, apesar de a ultrassonografia com Doppler poder identificar 90% das glândulas ectópicas.<sup>1</sup>

**Mapeamento com <sup>99m</sup>Tc:** indicado quando a ultrassonografia não detecta a glândula ectópica.<sup>1</sup>

**Dosagem de tireoglobulina:** utilizada em situações específicas, podendo-se associar o nível de tireoglobulina e a ultrassonografia para distinguir entre atireose e ectopia glandular.<sup>1</sup>

**Dosagem de anticorpos antitireoidianos (anticorpo anti-peroxidase – TPO e anticorpo bloqueador do receptor de TSH – TRAb):** útil para justificar a presença de TSH elevado em filhos de mães com tireoidite de Hashimoto (hipotireoidismo transitório), assim como em filhos de mães com Doença de Graves.<sup>1</sup>

Um dos primeiros sinais observados é a icterícia neonatal prolongada. À medida que o tempo passa, a criança sem diagnóstico começa a apresentar letargia, com movimentos lentos, choro rouco, engasgos frequentes, constipação, macroglossia, hérnia umbilical, fontanela ampla, hipotonia, pele seca, cabelos raros e adquire a fácies típica, com nariz em sela.<sup>1</sup>

Em neonatos brasileiros, o HC associou-se à hérnia umbilical (48,5%), base nasal alargada (46,6%) e icterícia prolongada por mais de sete dias (44,4%). Em 20% dos casos, não tinham nenhuma manifestação clínica.<sup>4</sup>

## TRATAMENTO

O tratamento inicia-se com 10 a 15 ug/kg de levotiroxina, com o objetivo de manter o T4L na metade superior da normalidade e as concentrações do TSH sérico dentro da faixa da normalidade durante os três primeiros anos de vida, garantindo um melhor prognóstico intelectual e neurológico.<sup>5</sup>

Crianças que não tenham a etiologia definida deverão ser reavaliadas após os 3 anos de idade, fase em que se deve retirar a levotiroxina temporariamente e fazer a dosagem de T4L e TSH.<sup>1</sup>

A literatura evidencia que crianças com HC apresentam risco adicional de malformações (10% vs. 3% nas crianças normais), afetando principalmente o coração (quatro vezes mais), mas também os rins, o trato urinário e os sistemas gastrointestinal e esquelético.<sup>1</sup>

## CAUSAS

As causas mais frequentes de HC permanente resultam de defeitos na formação glandular durante a embriogênese, denominadas disgenesias tireoidianas (DT), que representam 80-85% dos casos.<sup>6</sup> Outras etiologias de HC permanente são os defeitos na produção hormonal, denominados de disormonogênese, que representam cerca de 15% dos casos. São defeitos autossômicos recessivos e incluem mutações em genes que codificam o transportador de iodo-sódio (NIS) (gene *SLC5A5*), a tireoperoxidase (TPO), a geração de peróxido de hidrogênio (*DUOX2* e *DUOX2*), a tireoglobulina (Tg) e a iodotirosina deiodinase.<sup>7</sup> Causas incomuns de HC incluem defeitos no transporte de HT, como

mutações no gene transportador de monocarboxilase 8 (*MCT 8*)<sup>8</sup>, a resistência à ação do HT (síndrome da resistência ao hormônio tireoidiano)<sup>9</sup>, a resistência ao TSH<sup>10</sup> e o hipotireoidismo central<sup>11,12</sup>. O hipotireoidismo congênito por disgenesia tireoidiana (HCDT) resulta da falência das células precursoras da tireoide em migrar da sua origem no arco faríngeo até a região anterior cervical. Isso resulta na tireoide ectópica (lingual ou sublingual) ou na completa ausência da tireoide (atireose ou agenesia tireoidiana).<sup>13</sup> Em aproximadamente 50-60% dos casos de DT, a tireoide é ectópica e geralmente está localizada na região sublingual. Hipoplasia da glândula tópica tem sido reportada em 5% dos casos e agenesia/atireose, em 20-30% dos casos de DT.<sup>14</sup> Embora a DT geralmente ocorra de forma esporádica, fatores genéticos têm sido descritos em aproximadamente 5% dos casos (mutações nos genes *TSHR*, *PAX8*, *NKX2.1*, *NKX2.5* e *FOXE1*).<sup>14</sup>

Estudos anteriores mostraram que fatores de transcrição como *NKX2.1*, *FOXE1*, *PAX8* e *NKX2.5* desempenham um papel importante no desenvolvimento tireoidiano.<sup>14</sup> O *NKX2.1* é necessário para a sobrevivência das células precursoras da tireoide e é expresso em todos os estágios de desenvolvimento da tireoide.<sup>14</sup> O *FOXE1* influencia a migração das células foliculares tireoidianas precursoras. O *PAX8* é necessário tanto para o desenvolvimento folicular tireoidiano como para a síntese de seus hormônios.<sup>14</sup> *NKX2.5* é outro membro da família *Nkx2* e é essencial na fase inicial da morfogênese cardíaca. Além disso, é expresso exclusivamente na tireoide primordial e é necessário para seu desenvolvimento.<sup>14,15</sup> Consequentemente, defeitos genéticos em qualquer um desses fatores transcricionais podem levar à DT.<sup>14</sup>

A tabela a seguir mostra os genes associados direta ou indiretamente à disgenesia tireoidiana (DT) ou hipotireoidismo congênito (HC) sindrômico em humanos.<sup>14</sup>

Tabela 1.

Gene	Fenótipo tireoidiano principal	Fenótipo associado
<b>FOXE1</b>	atireose	fenda palatina, atresia de coana e cabelo espetado
<b>GLIS3</b>	hipoplasia (ortotópica)	diabetes neonatal, cisto renal, e colestase
<b>NKX2-1</b>	tireoide <i>in situ</i> com hipotireoidismo primário	insuficiência respiratória, coreoatetose
<b>NKX2-5</b>	tireoide <i>in situ</i> com hipotireoidismo primário	malformações cardíacas congênitas
<b>PAX8</b>	hipoplasia (ortotópica)	agenesia renal unilateral
<b>SALL1</b>	tireoide <i>in situ</i> com hipotireoidismo primário	síndrome de Townes-Brocks
<b>TBX1</b>	Tireoide <i>in situ</i> com hipotireoidismo primário	síndrome de Di George com malformações cardíacas congênitas

Adaptada de Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017; 31:143-59.

## REFERÊNCIAS

1. Maciel LMZ, Kimura ET, Nogueira CR, Mazeto GMFS, Magalhães PKR, Nascimento ML, et al. Hipotireoidismo Congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;184:92.
2. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Houry MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. Am J Med Genet. 1997;71(1):29-32.

3. Ramos JC, Lacerda Filho Ld, DeMartini Ade A, Silveira RB, Pereira RM, Sandrini Neto R, et al. Clinical and laboratory features of children and adolescents with congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis in Southern Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(3):201-8.
4. Nascimento ML, Rabello FH, Ohira M, Simoni G, Cechinel E, Linhares RM, da Silva PC. [Newborn Screening Program for congenital hypothyroidism of the State of Santa Catarina, Brazil: etiologic investigation in the first visit]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(9):627-32.
5. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006; 117(6):2290-303.
6. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al.; Study Group for Congenital Hypothyroidism. 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):557-62.
7. Cangul H, Aycan Z, Oliveira-Nappa A, Saglan H, Schoenmakers NA, Boelaert K, et al. Thyroid dyshormonogenesis is mainly caused by TPO mutations in consanguineous community. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Dec 13. Doi:10.1111/cen.12127.[Epub ahead of print]
8. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet.* 2004;364(9443):1435-7.
9. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev.* 1993;14(3):348-99.
10. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, Romoli R, Boldrighini B, Vigone MC, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of

nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2549-55.

11. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr.* 1986;109(6):959-64.
12. Persani L. Clinical review: central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3068-78.
13. Abu-Khudir R, Larrivé-Vanier S, Wasserman JD, Deladoëy J. Disorders of Thyroid morphogenesis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2017; 31:143-59.
14. Nettore IC, Cacace V, De Fusco C, Colao A, Macchia PE. The molecular causes of thyroid dysgenesis: a systematic review. *J Endocrinol Investig.* 2013;16:654-664.
15. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2.5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1428-33.