

Bibliografía

1. Lenvima®. Ficha técnica del medicamento. The European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR).
2. De la Fouchardiere C, Alghuzlan A, Bardet S, Borget I, Borson Chazot F, Do Cao C, et al. The medical treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancers in 2019. A TUTHYREF® network review. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106:812–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.04.012>.
3. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:621–30, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>.
4. Abbadi SE, Rhouni FZ, Jroundi L. Rupture spontanée de la rate: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J*. 2017;27:62, <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2017.27.62.12451>.
5. Resteghini C, Locati LD, Bossi P, Bergamini C, Guzzo M, Licitra L. Do not throw the baby out with the bathwater: SELECT a personalized, de-escalated lenvatinib schedule

allows response in locally advanced DTC while controlling major drug-related bleeding. *Ann Oncol*. 2017;28:2321–2, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx251>.

M.L. Bermá Gascón^{a,*}, V. Soria Utrilla^b
y A. Adarve Castro^a

^a Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luciabg88md@gmail.com
(M.L. Bermá Gascón).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.12.008>
2530-0164/

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Elevación de TSH en el cribado neonatal como primera manifestación de otras enfermedades asociadas



TSH elevation in neonatal screening as the first manifestation of other associated diseases

El programa de detección precoz de enfermedades congénitas endocrino-metabólicas y otras enfermedades realiza un cribado en todos los neonatos. Permite diagnosticar y tratar de forma precoz diferentes enfermedades como el hipotiroidismo congénito, lo cual es de gran trascendencia por la implicación de las hormonas tiroideas en el desarrollo cerebral convirtiéndose en una causa evitable de deterioro cognitivo^{1,2}. Aunque, la elevación de la TSH suele ser marcador de hipotiroidismo congénito primario^{2,3}, es importante realizar un amplio diagnóstico diferencial, ya que puede ir ligado a otras entidades como en los 2 casos clínicos que se presentan a continuación.

Caso 1

Mujer de 18 días de vida ingresada por ictericia, hipoglucemias hiperinsulinémicas transitorias y deshidratación, que presenta elevación de la TSH en el cribado neonatal. Hija de padres jóvenes y no consanguíneos, interrupción de la gestación previa por mielomeningocele. Antecedentes personales: embarazo sin incidencias, cesárea urgente a las 41+3 semanas de gestación por alteración del registro cardiotocográfico (pH de calota: 7,18). Somatometría al nacimiento: peso 3.710 g (DE 0,78), longitud 50 cm (DE -0,2), perímetro cefálico 35,5 cm (DE 0,43). Explora-

ción física normal salvo discreta macroglosia. Durante el ingreso presenta hipoglucemias por hiperinsulinismo transitorio (insulina 8,14 mUI/l en hipoglucemia, resto de las exploraciones normales) que precisan alimentación enteral y sueroterapia con ritmo minutado máximo de glucosa de 9 mg/kg/min resolviéndose a los 12 días de vida. En cribado neonatal, presenta TSH en sangre seca de 9 μU/ml (punto de corte 7 μU/ml); analítica sanguínea: TSH 48,7 mUI/l (vn: 0,72-11), T4 libre 0,82 ng/dl (vn: 0,93-1,71), T3 libre 2,82 pg/ml (vn: 2,04-4,4), anticuerpos anti-TGB y anticuerpos anti-TPO negativos, tiroglobulina 49,85 ng/ml (vn: 1,4-78). Gammagrafía tiroidea: ausencia de captación, y ecografía tiroidea normal. Ante hipotiroidismo congénito se inicia tratamiento con levotiroxina a 13 μg/kg/día. A los 3 meses de vida aparece lesión axilar izquierda irregular de 3 × 1 cm adherida a piel suprayacente diagnosticada inicialmente como pilomatrixoma. A partir de los 6 meses presenta excesiva ganancia ponderal con un peso de 11,3 kg (DE +3,2), talla 68,5 cm (DE +0,28), que se resuelve con medidas dietéticas. A los 10 meses, nueva lesión subcutánea en rodilla izquierda y discreta pérdida de carril de crecimiento, por lo que ante la sospecha de pseudohipoparatiroidismo se solicita analítica: calcio 9,1 mg/dl (vn: 9-11), fósforo 5,9 mg/dl (vn: 3,1-6), PTH 614 pg/ml (vn: 15-65), fosfatasa alcalina 201 U/l (vn: 0-300), magnesio 2,1 mg/dl (vn: 1,7-2,3), 25 (OH) vitamina D 24,8 ng/ml; analítica de orina: normal, cociente calcio/creatinina 0,02, reabsorción tubular de fosfato del 87,5%. El estudio genético del gen *GNAS* reveló la presencia en heterocigosis de la variante patogénica c.293delA que conlleva la aparición de una proteína truncada (p.Asn93Thrfs*3), confirmándose el diagnóstico clínico de pseudohipoparatiroidismo tipo 1A. El estudio genético de ambos progenitores fue normal, siendo, por tanto, una variante *de novo*. Los estudios mediante RT-PCR específica de alelo confirmaron que la variante se encontraba en el alelo materno.

Caso 2

Mujer remitida a los 23 días de vida del centro de cribado neonatal por elevación de la TSH (primera muestra 10,8 µU/ml, segunda muestra 17,1 µU/ml). Antecedentes familiares: padre desconocido, madre con discapacidad intelectual no filiada y estenosis pulmonar valvular en la infancia. Antecedentes personales: embarazo no controlado hasta la semana 26, controles posteriores normales. Parto eutócico a las 36 semanas de gestación. Somatometría al nacimiento: peso 2.485 g (DE -0,1), longitud 46,5 cm (DE -0,04), perímetro cefálico 31 cm (DE -1,12). Exploración física: narinas antevertidas con ojos prominentes, iris estrellado, paladar ojival y soplo sistólico II-III/VI en foco pulmonar, resto normal. Se determina TSH 10,9 mUI/l (vn: 0,72-11), T4 libre 1,21 ng/dl (vn: 0,9-1,7), T3 libre 4,8 pg/ml (vn: 2,04-4,4), tiroglobulina 102 ng/ml (vn: 3,5-77), anticuerpos anti-TGB y anticuerpos anti-TPO negativos. Gammagrafía tiroidea: ausencia de captación y ecografía tiroidea normal. Persisten niveles de TSH en límite alto de la normalidad, presentando al mes y medio de vida TSH 11,55 mUI/l T4 libre 1,28 ng/dl, T3 libre 4,71 pg/ml, iniciándose tratamiento con levotiroxina a 7,5 µg/kg/día, con normalización de parámetros. Ecocardiograma: válvula pulmonar tricúspide con estenosis supraválvular y gradiente máximo de 45-50 mmHg compatible con estenosis supraválvular pulmonar. Ante sospecha de síndrome de Williams-Beuren se realiza CGH-array que muestra delección de 1,5 Mb en la banda 7q11.23 arr[GRCh37] 7q11.23(72,745,047-74,339,044) × 1. La madre presenta idéntica alteración confirmándose en ambas el diagnóstico. En la actualidad (22 meses de edad) presenta controles analíticos normales con dosis de levotiroxina 3 µg/kg/día.

La elevación de la TSH en las pruebas de cribado neonatal puede ser la primera manifestación de otras enfermedades. En ambos casos se objetiva la ausencia de captación en gammagrafía tiroidea, con ecografía tiroidea y tiroglobulina normales, siendo la causa de ausencia de captación desconocida, estando descrito que puede deberse a defectos de captación-transporte de yoduro, sobrecarga aguda de yodo o hipotiroidismos transitorios por paso transplacentario de anticuerpos maternos bloqueantes del receptor de TSH.

En el primer caso reportado, la presencia de hipotiroidismo en contexto de pseudohipoparatiroidismo (principalmente PHP1A y algún caso de PHP1B) se asocia a niveles más altos de TSH en el cribado neonatal, con edad al diagnóstico similar a la reportada por otros autores, y siendo el signo guía la ganancia ponderal precoz y la aparición de osificaciones subcutáneas⁴⁻⁶, como también especifica el consenso internacional de pseudohipoparatiroidismo⁷ en el que el diagnóstico se establece por manifestaciones clínicas. En el primer caso, la sospecha clínica conllevó la determinación de PTH permitiendo el diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo tipo 1A, sin estar aún presentes el resto de hallazgos analíticos característicos como la hipocalcemia e hiperfosfatemia⁶. El diagnóstico de confirmación se obtuvo tras el estudio genético, encontrando una mutación del gen *GNAS*⁷.

En el segundo caso clínico, la elevación de TSH y los hallazgos de la exploración física y ecocardiográfi-

cos permitieron sospechar el diagnóstico de síndrome de Williams-Beuren caracterizado por presentar retraso del desarrollo (47,6%), anomalías cardíacas (31%) y dismorfias faciales (5,8%)⁸. Es frecuente la presencia de estenosis pulmonar supraválvular, como en nuestro caso, así como estenosis aórtica supraválvular y prolapso de la válvula mitral. Dentro de las alteraciones analíticas, destaca la presencia de hipercalcemia, que nuestro paciente no presentó. La presentación de hipotiroidismo neonatal como primera manifestación clínica es infrecuente, aunque algunos autores señalan un aumento de prevalencia de trastornos tiroideos a nivel estructural (hipoplasia o ectopia) como funcional (elevación transitoria de la TSH) como pudo haber ocurrido en nuestro paciente, aunque el diagnóstico no suele realizarse en periodo neonatal, sino de forma más tardía^{9,10}.

En conclusión, la elevación de TSH en el cribado neonatal generalmente refleja un hipotiroidismo congénito primario. Sin embargo, es importante realizar seguimiento estrecho y amplio diagnóstico diferencial ya que puede enmascarar una enfermedad subyacente.

Bibliografía

1. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazola L, et al. Congenital hypothyroidism: A 2020-2021 consensus guidelines update-An ENDO-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31:387-419, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2020.0333>.
2. Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, Ares Segura S, Moreno Navarro JC, Rodríguez Arnao MD, et al. Diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipotiroidismo congénito diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr*. 2019;90:e1-250-8-250, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.002>, 250.
3. Bauer AJ, Wassner AJ. Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism. *Endocrine*. 2019;66:51-62, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02024-6>.
4. Lubell T, Garzon M, Anyane Yeboa K, Shah B. A novel mutation causing pseudohypoparathyroidism 1A with congenital hypothyroidism and osteoma cutis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1:244-7, <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.v1i5.244>.
5. Romanet P, Osei L, Netchine I, Pertuit M, Enjalbert A, Reynaud R, et al. Case report of *GNAS* epigenetic defect revealed by a congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2015;135:e1079-83, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-2806>.
6. Kayemba-Kay's S, Tripon C, Heron A, Hindmarsh P. Pseudohypoparathyroidism type 1A-subclinical hypothyroidism and rapid weight gain as early clinical signs: A clinical review of 10 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016;8:432-8, <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.2743>.
7. Martos-Moreno GA, Lecumberri B, Pérez de Nanclares G. Implicaciones en pediatría del primer consenso internacional para el diagnóstico y asistencia a pacientes con pseudohipoparatiroidismo y enfermedades relacionadas. *An Pediatr*. 2019;90:e1-125-2.125, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.014>, 125.
8. Kim Y-M, Cho JH, Kang E, Kim G-H, Seo E-J, Lee BH, et al. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21:15-20, <http://dx.doi.org/10.6065/apem.2016.21.1.15>.
9. Dimitriadou M, Christoforidis A, Sarri C, Gyftodimou Y, Athanassiou-Metaxa M. Congenital hypothyroidism as the initial presentation that led to the diagno-

sis of Williams syndrome. *Gene*. 2012;494:102–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2011.12.007>.

10. Levy-Shraga Y, Gothelf D, Pinchevski-Kadir S, Katz U, Modan-Moses D. Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome. *Acta Paediatr*. 2018;107:678–84, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.14198>.

Silvia Rodríguez del Rosario^{a,*}, María Gutiérrez Zamorano^a, Guiomar Pérez de Nanclares Leal^b, Sara Rellán Rodríguez^c y M. Pilar Bahillo-Curieses^a

^a *Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España*

^b *Laboratorio de (Epi)Genética Molecular, Instituto de Investigación Sanitaria BioAraba, Hospital Universitario Araba-Txagorritxu, Vitoria-Gasteiz, Álava, España*
^c *Unidad de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: silvia_0630@hotmail.com (S. Rodríguez del Rosario).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.12.007>
2530-0164/

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.