HIPOTY CONGENITAL

Cauze

1. DISGENEZIE TY - risc de recidiva de aprox 2%, la cele la care nu cunosc defectul, au rude cu defecte asimptomatice de pozitionare de tiroda

ectopie 66% cz = t ty restant pe ductul tireoglos

agenezie

hipogenezie

TTF2 - atrzie de cloaca, spiky hair

NKX 2.1 (= TTF2) - Coree benigna, ataxie, probleme respiratorii

NKX 2.5 - malformatii cardiace

PAX8 - malformatii renale

2. REZISTENTA LA TSH

mutatii receptor TSH

mutatii crz 15, aD, nelegate de receptor TSH

mutatii prot Gsalpha - pseudohipoPTH I

3. DISHORMONOGENEZA - 10-15% cz; autozomal recesive - risc de recidiva 25%

autozomal recesiv/ dominant (rar) ; asociaza gusa dar care nu apare de la nastere

captare crescuta dar fara organificare

1! tiroid peroxidaza = defecte totale sau partiale de organificare, ar.

2! pendrina ( cotransportor iod si clor la nivelul ty si urechii interne)=sindr Pendred : hipoty gusogen cu surditate

3! dualoxidaza 2= defect de organificare prin deficit de hidrogen peroxide; aD, tranzitor sau definitiv, total sau partial

4! factorul de maturare al dualoxidazei - rar, partial

5! rar: defecte de tiroglobulina, defecte de conversie periferica T4 --》T3, etc

4. HIPOTY CENTRAL

- hipopituitarism

- asociat cu malformatii de linie mediana= sindr optochiasmatic, cleft palate !!! Dc au hipoglicemie ( deficit GH /ACTH) sau criptorhidie/micropenis(deficit de Fsh,LH) . RMN hipofiza, ex oftalmologic pt hipoplazie de n optic

- gene implicate in dezvoltarea ty: PROP1, PIT1, HESX 1, LHX 3, LHX 4

- rezistenta la TRH prin mutatii ale genei receptor de TSH

- rezistenta la TSH prin mutatii la nivelul subunitatii beta a TSH

5. rezistenta la hh ty

- mutatii MCT8 : TSH normal, T4 scazut, T3 crescut. retard mintal si hipotonie

- mutatii receptor beta a hh ty. T3, T4 usor crescuti, TSH nesupresat. clinic eutiroidieni

6. HIPOTY TRANZITOR

☆ deficit de iod, mai frecvent in europa, mai ales la prematuri

☆exces de iod matern

□ amiodarona in sarcina - efect pana la 6 luni, efecte adverse neurologice

□ antiseptice cu iod

□ substanta de contrast iodata

☆ exces de iod la nn, mai ales la prematuri

☆ trt cu ATS la mama - dureaza pana in 2 sapt

☆ Ac blocanti de recptor de TSH de la mama, efectul poate dura pana la 6 luni, rari 1: 100.000 nn; caut dc mama are b ty autoimuna si frate mai mare a avut hipoty tranzitor

☆ hemangioame hepatice congenitale- secreta cant crescute de revers deiodinaza. T4 scazut, TSH crescut, rT3 crescut, se amelioreaza dc se trt tumora

☆

DIAGNOSTIC

teste de screenig fie prin TSH, fie prin fT4

Apoi confirmare si trt. Eventual teste pt cauza

1. radiocaptare cu I123 sau Tc99 ( NU I131 - iradiere mai mare) - pt disgenezii

■ lipsa de captare in:

☆agenezie ty - Tgl scazuta

☆mutatii de rec de TSH inactivatoare

☆ mutatii de TSH beta

☆ Ac blocanti materni

☆ defecte de captare Iod

completez cu eco si dozare de Tgl, TRAb

■ glanda mare in pozitie normala

defecte de organificare. Tgl crescuta cu exc mutatiilor de Tgl

■gld mica in poz normala - hipogenezie ty

■ gld in pozitie ectopica

2. Eco

3. Tgl, Ac blocanti de rec TSH.

4. Iodurie pe 24 ore, mai ales la nn din zona endemica care au fost expusi la iod

DIAGNOSTIC PRENATAL

genetica in cazuri selectionate pt dishormonogenezii, sau dozare deTSH din lichidul amniotic si din sangele de cordonul ombilical. Risc: infectii, sangerare, avort.

Trt - injectare de LT4 in lichidul amniotic, 250 mmg (max 600 mmg) pe saptmana. Nu e clar daca are chiar efect, pt ca initierea trt in primele2-4 sapt de viata duce la dezvoltare neurologica normala.

TRATAMENT

early & sufficient trt pt a optimiza IQ

initiez trt dupa ce recoltez testele de confitmare, fara sa astept rezultatul, doar pe baza sceeningului.

De preferat tb fata de picaturi ( mai ales daca sunt magistrale). Se paseaza si se administreaza cu lapte, apa sau formula. NU se administreaza cu soia pt ca nu se absoarbe ( se administreaza intre mese in acest caz).

Atentie la soia, calciu, fier, hidroxid de aluminiu, sucralfat, fibre, cloestiramine care interfera cu absorbtia

Doza 10-15mcg/kg /day = 37,5-50mcg pe zi pt un nn la termen, chiar doze ceva mai mari pt cei cu fT4 <5mmg/dl(12-17 mcg/kgc/zi). Cu cat normalizez T4 mai repede cu atat mai bine, o intarziere de 1 saptamana inseamna 11 puncte de IQ. Scopul este ca in primul an de viata sa am TSH-ul <5 si fT4/T4 in jumatatea de sus a normalului. Nu supratratez - risc de hiperactivitate, agresivitate

Monitorizez la 6 sapt primele 6 luni, la 3 luni pana la 3 ani apoi la 6 luni pana la terminarea cresterii. Masor la 2 si la 4 saptamani dupa initiere trt

Daca nu sunt sigur ca e definitiv sau tranzitor - la 3 ani fac pauza 1 luna de trt si masor T4 si TSH. Chiar daca e tranzitor, monitorizez clinic si la nevoie hormonal, frecvent, pot face recaderi in timpul pubertatii sau sarcinii.

!!! Hipoty sever, din agenezie sau dishormonogenezii se poate asocia cu efecte negative neurologice in utero si au IQ mai mic, mai ales dc sunt inceputi tarziu si cu doze mici

!!!! Noncomplianta in primii 3 ani de viata afecteaza IQ -ul ireversibil, dupa aceea reversibil. Noncomplianta e frecventa in pubertate.

MUTATII MCT 8= Sindromul Allan–Herndon–Dudley - retard motor si mental sever X- linkat.

Profil hormonal caracteristic: T3, FT3 +; T4, FT4 -/N; TSH N/+; rT3 -

Determinat de mutatii MCT8 = mono carboxylate transport 8. Care transporta hh ty intracelular. nu este singurul mod de transport in ficat/rinichi, dar este singurul in SNC la oameni. la soareci este asociat cu OATP1C1 si LAT 2 (L-type amino acid transporters (LAT) 2 and the Na+-independent organic anion transporting polypeptide (OATP) 1C1).

200 cazuri din 100 familii

70 mutatii

exista corelatie fenotip si cariotip, mutatiile care mai pastreaza ceva activitate determina un fenotip ce permite mers atacis si limbaj partial

au fost descrise mutatii care afecteaza transportul pana la membrana a MCT8, cu fenotip similar

variante de trt

1. Propilthyouracil (blocheaza conversia T3 in T4) 200-400 mg pe zi, apoi dupa 1 luna LT4 100 mcg (??) pe zi.

normalizeaza profilul hormonal si amelioreza semnele de hiperty. nu are efect neurologic

2. analog de hh ty= DITPA, administrat in doze progresive normalizeaza profilul hormonal si metabolic ( scade SHBG, feritina, pulsul). discreta ameliorare neurologica, probabil prin amliorarea profilului metabolic

1,8-2,4 mg/kc/zi

3. TETRAC (3,3’, 5,5’-tetraiodothyroacetic acid) - un derivat de T4 nu necesita MCT 8pt transportul ic, unde este activat in TRIAC si stimuleaza rec de hh ty. nu are efect pe statusul metabolic dar amelioreaza partial dezvoltarea neurologica administrat de la nastere la soareci ko pt MCT 8 si OATP1C1 ( sistemele de transport ic ale hh ty).