,HIPOTY CONGENITAL 1:2000 -1:4000 nn

Mai frecvent hispanici (SUA), gemeni, mame >39a, prematuri, Down (1:50nn). F:B =2:1, ☝ ectopie. 85% sporadic, 15% mostenit.

8% asociaza si alte malf congenitale.

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, cleft patale. [thyroid transcription factor2]. Acum cunoscuta sub denumirea de FOXE1. Implicata in "budding"-ul mugurelui tiroidian.

NKX 2.1 (= TTF1) - Coree benigna, ataxie, probleme respiratorii - anomalii pulmonare. Implicata in migrare si dezvoltare foliculi

NKX 2.5 - malformatii cardiace

PAX8 - malformatii renale - rinichi in potcoava, criptorhidism, hidrocel. Implicata in migrarea ty si in dezvoltarea de foliculi.

La toti - risc mai mare de malf congenitale, renale - trb eco

2. REZISTENTA LA TSH 4-5% cz

mutatii receptor TSH

mutatii crz 15, aD, nelegate de receptor TSH

mutatii prot Gsalpha - pseudohipoPTH I - gena GNAS1.

caracterizat prin TSH mult crescut si fT4 usor scazut. Se supreseaza foarte greu TSH- dg difrential cu noncomplianta

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

- mutatii TRH

- hiperty materna incomplet controlata

!!!!! F rar dg la screening ( never daca e prin TSH, rar dc e prin ft4 pt ca il mai au pe cel matern). Daca pare clinic nu ma bazaz doar pe screening

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

5.b. Defecte in metab hh ty - mai mult teoretic, descris doar la copii cu VO intarziata si talie mica. Defecte pe gena selenocystein insertion sequence -binding protein 2

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. Toate tipurile de ac pot trece placenta.

☆ 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.

⚠ in primele 4 sapt T4/ ft4 este normal mai mare - 10-22 mcg dL, resp 2-5 ng/dL, fata de 7-16 mcg/dL pt t4 si 0.8-2 ng/dL pt ft4.

⚠tsh usor crescut cu ft4 normal - eventual monitorizez peste 1 sapt - o parte se normalizeaza. Dc persista TSH crescut dupa 4 sapt - tratez

⚠prematuri sau nn bolnavi pot avea TSH normal si T4 scazut. Tratez dc au semne de patologie hipofizara.

⚠ daca TSH este borderline - repet + FT4,FT3, Ac materni. In functie de rezultate si clinica tratez si la 2-3-4 ani fac pauza, DACA TSHul nu a fost mare niciodata sun 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 - atentie la Pendred.

defecte de organificare. Tgl crescuta cu exc mutatiilor de Tgl

■gld mica in poz normala - hipogenezie ty

■ gld in pozitie ectopica

2. Eco dc gld are aspect normal risc de 25% de repetare la o sarcina ulterioara

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

5. Scintigrama cu Tc/ Iod dupa varsta de3 ani, in pauza de trt

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.

LA NASTERE absenta epifiza distala femur. Macroglosie, hernie ombilicala, icter preljngit.

SCREENING in rom prin TSH. Daca este peste 20 se repeta din aceeasi picatura si se cheama dc se confirma.

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, pic de colici.

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, dupa 2 saptamani.. 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 1-3 luni in primele 12 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, la 6 sapt de la schimbarea dozei

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.

Cauta dozele pe varsta

!!! 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.

Efecte pe termen lung

Dc trt ok, IQ similar cu pop normala, dar ar putea varia pe abilitatile testate. La cei la care screeningul s-a facut la inceputul programelor de screening au rezultate mai proste (-10 pct IQ).

Cei mai grav afectati - agenezie, dishormonogeneze au rezultate mai proaste. Idem noncompliantii

Alte complic neurologice - ataxie, incoordonare motorie, strabism, tulb de vorbire, deficit de atentie.

Hipoacuzie, de la nastere sau ca adult.

REZISTENTA LA HH TY

1. Prin mutatii in receptorul beta a hh ty, rar prin defecte de receptor alpha

2. defecte de transport transmembranare

3. defecte de metabolism ale hh ty

reglare act hh ty

☆ sistemica prin feedback-ul hipotalamo hipofizo tiroidian

☆ local

■ modularea transportului transmembranar

■ activitatea deiodinazei T4-->T3 sau a revers deiodinazei T4 --> rT3, T3 --T3

■ concentratia si tipul de receptori nucleari de hh ty

1. rezistenta la hh ty - clinic

T4, T3 crescute

TSH nesupresat

fara semne de hiperty sau alternanta de semne de hypo si hyper tiroidism

gusa

genetic:

☆majoritar mutatii receptor beta de hh ty ( tabloul clasic de rezistenta la hh ty)

☆nou descris mutatii de receptor alpha

☆15% - cauza necunoscuta, fara mutatii receptor alpha sau beta si fara mozaicism, autozomal dominanta, f:b=3:1; aparent afectare de cofactor, dar nu e identificat inca.

mutatii rec alpha de hh ty

prezent mai ales in mm, oase, inima, creier, tub digestiv. 2 cazuri descrise: megacolon cu contipatie, omphalocel, macroglosie, eruptie dentara intarziata, inchidere tarzie a fontanelelor, maccrocefalie, hipotonie, retard psihomotor cu deficit ale motilitatii si coordonarii, defecte de memorie desi prezinta intelegere limbaj vorbit ok --> Manifestari de hipoty fara modificati marcate de pattern hormonal.

paraclinic: T4 scazut, T3 mare, rT3 scazut, asemanator cu MCT8. Receptorul mutant interfera cu functia receptorului normal determinand deficit de functie - heterozigoti.

S-a incercat trt cu hh ty, care a normalizat T4, a scazut TSH, T3 si SHBG au ramas crescute, viteza de crestere si tranzitul intestinal si constipatia nu s-au imbunatatit.

clinic mutatii de receptor beta - 3000 cazuri, aD (1 familie ar)

tahicardie (=semn de hiper)

hiperactivitate

intarziere in dezvoltarea neuromotorie si dificultati de invatare, (= semne de hipo)

gusa, care se nodularizeaza cu timpul si recidiveaza postop.

pe termen lung, de obicei normali dar cu modificarile hh caracteristice, ocazional un anumit grd de retard mintal si deficit de inaltime persista.

Paraclinic: T4, fT4 crescut (putin sau de cateva ori peste normal)

T3, fT3, rT3 crescut

TSH nesuppesat cu raspuns normal/exagerat la TRH.

raport normal T3:T4

anticorpi antitiroidieni pot fi prezenti, chiar mai frecvent decat in pop generala.

RIC crescut, fara spalare la adm de perclorat

test prin administrarea de T3 care demonstreaza rezistenta la hh ty

50 mcg 3 zile --> 100 mcg 3 zile--> 200 mcg 3 zile ( divizat in 3 prize).

crestere mica de SHBG si feritina,

supresie inadecvata de TSH, colesterol si creatinkinaza

GENETICA REZ LA HH TY:

2 receptori principali

alpha - izoforma 1 ( izoforma 2 e inactiva pt ca nu poate lega hh ty)

beta - izoforma 1 si 2

receptorul alpha 1 este mai ales in muschi, oase, tub digestiv, inima si SNC

receotorul beta 1 este mai ales in ficat si rinichi

Receptorul beta 2 este mai ales in cohlee, retina, hipotalamus si hipofiza

la rec beta - peste 170 mutatii diferite. purtatorii de o mutatie si o gena normala au rez la hh ty, purtatorii de o deletie si o gena normala sunt normali

homozigotii fara receptor beta au anomalii hormonale, surditate si color blindness.

homozigotii pt mutatii de receptor beta au hipoty nervos si osos sever ( receptorul mutsnt interfera si cu receptorul normal alpha in procesul de dimerizare)

Tratament

tahicardia - beta blocante, uneori ajuta si la sindr hiperkinetic. daca nu sunt suficiente -> trt specific.

la pacientii la care s-a facut ablatie ty - trb de obicei doze suprafiziologice de hh ty pt substitutie, pe baza TSH.

la unii paciencti cu mutatii cu functie mult scazuts, ty nu compenseaza suficient si trb administrati hh ty, uneori in doze mari. urmaresc profilul metabolic si SHBG pt a nu avea exces, cresc progresiv dozele. pe termen lung monitorizez VO.

la copii cu hipermetabolism si tahicardie - blochez sinteza de TSH cu somatostatina si eventual ATS. pot administra TRIAC, care are o afinitate mai mare centrala decat periferica si scade TSH-ul, determinand si scaderea hipermetabolismului.

La gravidele cu boala, care au feti sanatosi escesul de T4 poate determina avort spontan sau retard de crestere intrauterin. Nu las T4 sa creasca cu mai mult de 20% fata de limita sup a normalului

La copii diagnosticati de la nastere sau de la varsta mica tratez in functie de manifestarile de la rudele mai varstnice sau daca au semne de hipoty: VO intarziata, retard neurologic

Reducere de gusa prin administrare de doze suprafiziologice de T3, in priza unica la 2 zile postoperator, altfel recidiveaza.

2. Defecte de transport transmembranar a hh ty --> MCT8 = sindr Allan–Herndon–Dudley

MCT 8 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 1 (L-type amino acid transporters (LAT) 2 and the Na+-independent organic anion transporting polypeptide (OATP) 1C1) . Ccdificat de gena SLC16A2 de pe crz x.

Descrise 200 cazuri din 100 familii determinate de 70 mutatii

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

au fost descrise mutatii care afecteaza transportul pana la membrana a MCT8, cu fenotip similar cu cele care determina pierderea de activitate

x linkata cu penetranta 100% la barbati. femeile purtatoare, de obicei asimptomatice sau mici modificari fctie ty. un singur caz clinic descris la sexul feminin, prin inactivare nonaleatoare a crz X pe o mutatie de novo de MCT8.

mama purtatoare - risc 50% ca fatul de sex masculin sa aiba boala, 50% ca fatul de sex feminin sa fie purtator.

la pc la care au fost analizate si mamele - 25% mutatie de novo

proteina cu 12 domenii transmembranare

Clinic :

sarcina normala sau cu polihidramnios si miscari fetale reduse

dificultati de alimentatie si hipotonie centrala de la 6 luni

in timp -> hipertonie musculara si spasticitate, de obicei dupa varsta de 2 ani

cateva familii in care au prezentat mers ataxic si vorbire dislalica -activitate reziduala MCT8

motor: Dystonia

purposeless movements

characteristic paroxysms of kinesigenic dyskinesias true seizures occur 25%

Difficulty falling asleep and frequent awakenings Reflexes are usually brisk and clonus is often present.

cu timpul, cresterea liniara e pastrata dar cresterea in greutate stagneaza si apare microcefalie

masa musculara redusa

facies: gura deschisa, buza sup ridicata(tented), urechi lungi, in forma de cupa

paraclinic: T3 +, T4-, TSH N/+,

la unii pacienti:

SHBG, transaminaze, amoniac, lactat si piruvat crescute

acid hidroxibutiric urinar crescut

rezistenta hipofizara la hh ty--> scadere insuficienta a TSH la administrarea de T3

VO scazuta (4 cazuri ) sau crescuta (1 caz)

demielinizare sau dismielinizare usoara/severa, care nu mai e asa de evidenta dupa varsta de 4 ani - se mielinizeaza dar mult mai lent

alte modificari - atrofie corticala, subcorticala sau cerebeloasa, corp calos mic -> descrise ocazionalj

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 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).

soareci:

t nondep de MCT8 --> Nivele crescute de T3 si deiodinaza D1, compensator. ex: ficat

t dep de MCT8 --> nivele scazute de T3 si crescute de deiodinaza D2, compensator, ex SNC

in rinichi, MCT8 are rol in excretia hh ty --> concentratii crescute de T3 si T4 si D1, cu o pierdere crescuta prin urina

in tiroida este situata in mb bazolaterala, determina o concentratie crescuta intratiroidiana cu eliminare diminuata de hh ty.

per total --> T4 scazut prin conversie ic crescuta, excretie renala crescuta, eliberare ty scazuta

3. Defecte de metabolizare a hh ty.

F rare - 8 familii descrise

Determinate de mutatii recesive in SBP2 (implicata in sinteza deiodinazelor, care sunt selenoenzime ce contin selenocisteina)

caracterizat de T4+, T3-, rT3 +, TSH +, fara gusa; in plus: seleniu seric scazut, activitatea enzimelor cu Se scazuta

cateva cazuri descrise - majoritatea semnelor sunt apar la unii copii, nu la toti

retard de crestere din mica copilarie, retard neurologic si motor

vertigo rotator

hipoacuzie

fotosensibilitate (la singurul adult cunoscut)

infertilitate ( idem)

FARA GUSA

unii au modificarile hh descrise dar fara semne clinice

♢ VO scazuta cu peste 3 ani.

tabloul clinic este dat de asocierea dintre diferitele deficite enzimatice:

☆ selenoproteinele testiculare sunt scazute --> azoospermie

☆ selenoproteina N --> distrofie musculara proximala

☆ deficit de selenoproteinele antioxidante cutanate

☆ deficit de selenoproteine in limfocite -->deficite imune.

Trt - LT3, amelioreaza deficitul de crestere. Pt celelalte enzime- trt suportiv

HIPOTY DOBANDITA

1. AUTOIMJNA, atentie la cei cu AHC, turner, down, DZ1, cekiachie, klinefelter, noonan

2. DEFICIT DE IOD

3. DECOMPENSARE DISGENEZIE, DISHORMONOGENEZIE

4. GUSOGENE IN EXCES

Pot avea raspuns prost la testele de stimulare GH, fals negative in timpul mixedemului.