

Hipotiroidismo Congénito – 10 Anos de Rastreio Experiência do Centro de Referência da Zona Sul

PAULO OOM DE SOUSA, MANUELA MADEIRA, MARIA DE LOURDES RODRIGUES, REGINA SALOMÃO,
ROSA GOUVEIA, FERNANDA TORRAL, NUNO LACERDA, ISAURA SANTOS

*Unidade de Pediatria Geral – Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria – Lisboa*

Resumo

A incidência do hipotiroidismo primário congénito diagnosticado por rastreio é, entre nós, de 1 para 3.083 nados-vivos. Este trabalho constitui uma revisão dos dados e da experiência acumulada ao longo dos primeiros dez anos de rastreio. É revista a incidência anual de casos rastreados e a sua origem geográfica. Para cada criança analisamos os seus antecedentes pessoais, valores laboratoriais de rastreio bem como as manifestações clínicas e valores laboratoriais detectados na 1.ª consulta. É estudada a evolução clínica e laboratorial através da análise da evolução do percentil estatural, maturação óssea, desenvolvimento psico-motor e da dose de L-tiroxina necessária para manter níveis séricos adequados de T4 e TSH. São por fim analisados e comparados os resultados obtidos com os diferentes métodos de imagem (ecografia e cintigrafia). A divisão das crianças por grupos de diagnóstico etiológico permitiu a análise das possíveis correlações entre as diferentes etiologias e os valores laboratoriais (TSH, T4 e Tg), avaliação do desenvolvimento psicomotor e doses necessárias para manter as crianças eutiroideias.

Palavras-chave: Hipotiroidismo, rastreio, L-tiroxina.

Summary

The Portuguese annual incidence of congenital primary hypothyroidism detected by neonatal screening has been found to be 1 in 3.083 infants. This article is a review of our data and experience after the first ten years of screening. For each child we review the past history, results of the neonatal screening and the clinical picture and serum thyroid function at the first medical visit. We analyse the longitudinal evolution of the growth percentile, bone age, psychomotor development, symptoms or signs of thyroid dysfunction, biochemical thyroid function tests and the L-thyroxine dose need to maintain normal serum levels of T4 and TSH. We compare the results of two image diagnostic tests (cervical ultrasound and thyroid scanning). Finally we analyse the possible correlations between the etiology of congenital hypothyroidism and the serum levels of T4, TSH and Thyroglobulin, psychomotor development and L-thyroxine dose need to maintain the children euthyroid.

Key-words: Hypothyroidism, screening, L-thyroxine.

Introdução

O Hipotiroidismo é definido por um abaixamento dos níveis circulantes de hormonas tiroideias (T3 e T4). A esta definição devemos juntar as situações de hipotiroidismo compensado nas quais estes níveis hormonais são normais à custa de um excesso de tirotropina (TSH) circulante e os casos (muito raros) de hipotiroidismo periférico por resistência às hormonas tiroideias ⁽¹⁾.

Apesar do tratamento fazer desaparecer as manifestações físicas do hipotiroidismo congénito, se não for instituído nas primeiras semanas de vida ocorrem sequelas neurológicas e intelectuais persistentes ⁽²⁾. No entanto, poucas crianças têm sintomas na altura do nascimento e as manifestações precoces são, embora múltiplas, subtis e inespecíficas pelo que o diagnóstico precoce é fundamental mas difícil apenas com base na clínica.

O principal objectivo dos programas de rastreio é assim o diagnóstico e tratamento precoce da doença. Os programas nacionais de rastreio tiveram início no Québec em 1973 e na Europa poucos anos depois ⁽³⁾. Em Portugal, como em outros países europeus é utilizado o doseamento de TSH em papel de filtro a partir de sangue capilar colhido nos primeiros dias de vida. Este método apresenta uma alta especificidade mas uma menor sensibilidade ⁽³⁾ pois não permite a detecção do hipotiroidismo de causa central que é no entanto pouco frequente (1/60.000 a 1/100.000 ^(2, 3)) e de menor gravidade ⁽³⁾.

A incidência do hipotiroidismo primário congénito diagnosticado por rastreio é entre nós de 1/3083 nados-vivos ⁽⁴⁾. Neste trabalho revemos a nossa experiência no diagnóstico e acompanhamento das crianças com hipotiroidismo congénito nascidas na região sul de Portugal.

Doentes e Métodos

O programa nacional de rastreio do hipotiroidismo congénito utiliza o doseamento de TSH em colheita de sangue capilar efectuada a partir do 4.º dia de vida. Este doseamento é

realizado no Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães (Porto). São considerados diagnósticos os valores acima de 50 $\mu\text{U}/\text{mL}$ e nestes casos é feito também o doseamento de T4⁽⁵⁾. Valores entre 30 e 50 $\mu\text{U}/\text{mL}$ implicam uma repetição da colheita para confirmação. Nos casos positivos é feita uma informação telefónica aos pais com o duplo objectivo de aconselhar o início da terapêutica e de os orientar para um centro de referência (Lisboa, Porto ou Coimbra). O centro de referência de Lisboa funciona na Consulta de Endocrinologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria (HSM) onde são seguidas as crianças rastreadas da zona sul do país.

A metodologia utilizada consiste numa primeira consulta onde é feita uma avaliação clínica e laboratorial (TSH, T4 e Tiroglobulina) que permitem confirmar o diagnóstico. A avaliação do desenvolvimento psico-motor é feita através da realização do teste de Griffiths pela Unidade de Desenvolvimento do Serviço de Pediatria do HSM. A Ecografia da tiroideia é realizada no Serviço de Radiologia do HSM. Segue-se uma avaliação trimestral até ao 1.º ano de idade, de 6/6 meses até aos 8 anos e depois anualmente. Nestas consultas são repetidas a avaliação clínica e laboratorial complementadas anualmente pela avaliação do desenvolvimento psico-motor e determinação da maturação óssea pelo método de Greulich e Pyle⁽⁶⁾. O principal objectivo é a normalização o mais precoce possível dos valores de TSH e T4 e o posterior acerto da dose terapêutica, feito sempre que é encontrado um valor de TSH $\geq 5 \mu\text{U}/\text{mL}$ e/ou valores de T4 inferiores ao valor médio considerado normal para a idade. Aos 3-4 anos de idade suspende-se a terapêutica por um período de 4 semanas após o que é feita uma avaliação laboratorial de controle para confirmação do diagnóstico e realizada uma cintigrafia da tiroideia com Tecnécio ($\text{Tc}^{99\text{m}}$) para o esclarecimento da etiologia (Laboratório de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina de Lisboa – HSM).

Este trabalho constitui uma revisão dos dados e da experiência acumulada ao longo dos primeiros dez anos de rastreio. É revista a incidência anual de casos rastreados e a sua origem geográfica. Para cada criança analisamos os seus antecedentes pessoais (tempo de gestação, peso ao nascer, Apgar aos 5 minutos de vida, intercorrências no período neonatal e presença de anomalias congénitas), valores laboratoriais de rastreio bem como as manifestações clínicas e valores laboratoriais detectados na 1.ª consulta.

Foi estudada a evolução clínica e laboratorial através da análise da evolução do percentil estatural, maturação óssea, desenvolvimento psico-motor e da dose de L-tiroxina necessária para manter níveis séricos adequados de T4 e TSH. São por fim analisados e comparados os resultados obtidos com os diferentes métodos de imagem (ecografia e cintigrafia). A divisão das crianças por grupos de diagnósticos etiológico permitiu a análise das possíveis correlações entre as diferentes etiologias e os valores laboratoriais (TSH, T4 e Tg), avaliação do desenvolvimento psicomotor e doses necessárias para manter as crianças eutiroideias.

Os dados relativos a cada doente foram introduzidos numa base de dados construída utilizando o programa Reflex® versão 2.0 (Borland International, Inc. 1989). A análise estatística foi realizada utilizando o programa Biostatistics® (McGraw-Hill, inc. New York, 1992). Para populações normais os dados são apresentados em média \pm desvio padrão. Para as restantes

foi feita uma análise de percentis. A comparação entre populações foi realizada utilizando o teste t de Student considerando significativos valores de p inferiores a 0,05.

Resultados

População rastreada – No período de 1984-1993 foram rastreados e enviados ao centro da zona sul 102 lactentes. Destes são actualmente seguidos na consulta 92 crianças. Sessenta e seis crianças são do sexo feminino (71,7% dos casos). A incidência de casos rastreados não mostrou diferenças significativas nos diferentes anos. A distribuição por distritos revelou um maior número de casos nos grandes centros urbanos nomeadamente em Lisboa (40% do total) e Setúbal (23%).

Antecedentes Pessoais – O tempo médio de gestação foi de $39,8 \pm 2,5$ semanas (média \pm desvio padrão). Com mais de 40 semanas de gestação foram encontradas 29 crianças correspondendo a 32% do total. O peso ao nascer foi de 3.300 ± 600 gramas. Com mais de 3.500 g foram encontradas 32 crianças correspondendo a 35,6% do total. O parto foi eutócico em 72% dos casos. Nos restantes ocorreu por cesariana (19/89 casos), forceps (8/89) e ventosa (2/89). As cesarianas foram sempre electivas. O valor do índice de Apgar aos 5 minutos ($n=84$) foi igual ou superior a 8 em 94% dos casos. A maioria das crianças (89%) não apresentou qualquer intercorrência no período neonatal precoce. Fractura da clavícula foi encontrada em 3 recém-nascidos e um apresentou estridor laríngeo logo após o nascimento por edema da hipofaringe.

Anomalias congénitas foram encontradas em 24% das crianças e são as indicadas:

Oculares	7	Estrabismo	6
		Hipermetropia	1
Cardíacas	6	CIV	3
		Estenose Pulmonar	2
		CIA	1
Angioma da face	3		
Laringomalácea	1		
Pé boto	1		
Quisto do Ovário	1		
Criptorquidia unilateral	1		

Valores laboratoriais de rastreio – Os valores de TSH e T4 encontrados nos testes de rastreio encontram-se referidos na tabela 1. Nos dez anos a que respeita este trabalho foram detectados 8 casos de doseamentos falsos positivos.

TABELA 1

Valores laboratoriais de rastreio

	n.º	Média \pm Desvio Padrão	Valor mínimo	Valor máximo
TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	87	213,1 \pm 129,2	37	800
T4 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	41	2,9 \pm 2,2	0	9

Idade de diagnóstico – A idade em que foi efectuado o diagnóstico e iniciada a terapêutica correspondeu em média ao 22.º dia de vida ($21,9 \pm 10,0$ dias) com uma variação entre o 9.º e o 78.º dia de vida. A análise dos dias de terapêutica na altura da 1.ª consulta (n=90) mostrou que os percentis 25, 50 e 75 correspondem respectivamente a 1, 2 e 6 dias de terapêutica na data da primeira avaliação.

Sinais e sintomas – As manifestações clínicas observadas na primeira consulta estão discriminadas na tabela 2.

TABELA 2
Manifestações clínicas na 1.ª consulta

	Percentagem relativa
Macroglossia	71.3
Fontanela posterior aumentada	64.4
Choro rouco	56.3
Icterícia neonatal	44.8
Hérnia umbilical	34.5
Pele seca	27.6
Obstipação	25.3
Hipotonia	14.9
Labilidade vasomotora	13.8
Problemas alimentares	11.5
Bócio	0

Valores de TSH e T4 encontrados na avaliação laboratorial da 1.ª consulta – Para a análise dos valores encontrados na avaliação laboratorial da 1.ª consulta só foram incluídas as crianças com menos de uma semana de terapêutica as quais foram divididas em dois grupos: o primeiro inclui as crianças que nessa data não tinham ainda iniciado a terapêutica ou apenas tinham feito uma toma de L-tiroxina e o segundo as crianças que tinham entre 2 e 7 dias de terapêutica. Os resultados encontram-se na tabela 3 e mostram ser estatisticamente significativa ($p > 0,001$) a diferença nos valores de T4.

TABELA 3
Valores laboratoriais na 1.ª consulta

	Dias de Terapêutica	n.º	Média \pm Desvio Padrão	Valor mínimo	Valor máximo
T4 ($\mu\text{g} / \text{dL}$)	0 - 1	36	$4,1 \pm 2,9$	0,9	10,6
	2 - 7	34	$8,1 \pm 3,5$	2,3	16,6
TSH ($\mu\text{U} / \text{mL}$)	0 - 1	37	$178,5 \pm 178,0$	33	726
	2 - 7	34	$121,0 \pm 105,8$	2	470

A subdivisão do grupo de crianças sem terapêutica na altura da 1.ª consulta consoante o tipo de alimentação mostrou valores de T4 superiores nas crianças com aleitamento materno apesar de não ser uma diferença significativa ($p=0,09$) (tabela 4).

TABELA 4
Valores de T4 na 1.ª consulta

	n.º	T4 ($\mu\text{g} / \text{dL}$)	Valor mínimo	Valor máximo
Peito	19	$4,9 \pm 3,0$	0,9	9,9
Mista	6	$3,2 \pm 2,0$	1,1	6,1
Fórmula	7	$2,5 \pm 2,0$	1,1	6,5

Normalização dos valores de TSH e T4 – A idade em que ocorreu a normalização dos valores de TSH e T4 não correspondeu a uma distribuição normal tendo sido feita uma análise de percentis (tabela 5).

TABELA 5
Normalização dos valores de TSH e T4

	n.º	Meses de vida em que ocorreu a normalização		
		Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
T4 > 9 $\mu\text{g} / \text{dL}$	78	1	1,7	3
TSH < 10 $\mu\text{U} / \text{mL}$	72	2,8	4	12

Doses médias de L-tiroxina – As doses de L-Tiroxina necessárias para manter as crianças equilibradas encontram-se discriminadas na tabela 6.

TABELA 6
Dose de L-Tiroxina necessária para manter as crianças eutiroideias

Idade	n.º	Dose média ($\mu\text{g} / \text{Kg} / \text{dia}$)	Dose mínima ($\mu\text{g} / \text{Kg} / \text{dia}$)	Dose máxima ($\mu\text{g} / \text{Kg} / \text{dia}$)
6 meses	69	$4,7 \pm 1,3$	2,5	8,5
1 ano	69	$5,0 \pm 1,3$	2,1	8,3
2 anos	66	$5,0 \pm 1,5$	0,0	9,7
3 anos	54	$4,8 \pm 1,4$	0,0	7,8
5 anos	32	$4,6 \pm 0,9$	2,1	6,4
7 anos	20	$4,2 \pm 0,8$	2,6	5,3

Percentil estatural, maturação óssea e desenvolvimento psicomotor – A análise da evolução do percentil estatural, maturação óssea e desenvolvimento psicomotor encontra-se nas tabelas 7, 8 e 9.

TABELA 7
Evolução do percentil estatural

Idade	n.º	Percentil Estatural (média ± Desvio padrão)
6 meses	64	50,6 ± 30,0
1 ano	68	47,8 ± 29,3
2 anos	66	47,0 ± 28,7
3 anos	54	52,9 ± 27,6
5 anos	32	49,2 ± 27,3
7 anos	20	51,9 ± 21,5

TABELA 8
Evolução da maturação óssea

Idade	n.º	Atraso da Idade Óssea (n.º de crianças)		
		≤ 1 ano	> 1 ≤ 2 anos	> 2 anos
3 anos	40	34	6	0
5 anos	20	16	4	0
7 anos	8	4	2	2

TABELA 9
Evolução do desenvolvimento psicomotor

Idade	n.º	Teste de Griffiths (média ± Desvio padrão)
6 meses	54	105,0 ± 11,5
1 ano	63	106,9 ± 9,90
2 anos	61	106,1 ± 10,7
3 anos	46	108,7 ± 11,6
5 anos	22	104,0 ± 13,7
7 anos	13	102,3 ± 10,0

Comparando a avaliação pelo teste de Griffiths aos 3 anos entre um grupo de crianças com hipotiroidismo congênito (n=20) e um grupo de crianças normais (n=38) não encontramos diferenças significativas quando analisado o quociente geral de desenvolvimento (p=0,21) ou as diferentes subescalas.

Diagnóstico etiológico – A ecografia da tireoideia realizada no período neonatal em 66 crianças revelou uma tireoideia normal em 43 casos (65,2%), ausência de glândula em 12 (18,1%), hipoplasia em 7 (10,6%) e foi inconclusiva nas 4 restantes (6,1%). A cintigrafia com Tecnécio realizada em 53 crianças revelou uma tireoideia de localização normal em 5 casos (9,4%), ectopia da glândula tireoideia em 22 (41,5%) e agenesia em 23 crianças (43,4%). Foram ainda detectados 2 casos de hipoplasia e 1 caso de tireoideia aumentada de volume. Nas crianças em que foram utilizados ambos os métodos de imagem foram encontradas as seguintes correlações (tabela 10).

TABELA 10
Correlações entre a Ecografia e a Cintigrafia com Tc^{99m}

CINTIGRAFIA	ECOGRAFIA	
	Ausência (n = 9)	Normal (n = 27)
Normal / Aumentada (n = 6)	1	5
Ectopia (n = 14)	5	9
Agenésia / Hipoplasia (n = 16)	3	13

Valores laboratoriais obtidos após suspensão terapêutica – Os valores laboratoriais encontrados aquando da suspensão terapêutica tendo em conta os grupos de diagnóstico etiológico definidos pela cintigrafia encontram-se na tabela 11. Nas 53 crianças reavaliadas aos 3-4 anos de idade não identificámos nenhum caso de hipotiroidismo congênito transitório.

TABELA 11
Valores laboratoriais consoante o diagnóstico etiológico

	n.º	TSH (μ U / mL)	Valor mínimo	Valor máximo
Agenesia	23	156,4 ± 78,10	86,0	333
Ectopia	20	139,3 ± 94,70	11,1	350
Normal	5	128,2 ± 160,2	11,1	400

		T4 (μ g / dL)	Valor mínimo	Valor máximo
Agenesia	23	1,4 ± 0,9	0,7	4,6
Ectopia	20	4,1 ± 2,4	0,8	9,9
Normal	5	4,9 ± 4,8	0,5	14,1

		Tg (mg / mL)	Valor mínimo	Valor máximo
Agenesia	20	14,9 ± 29,6	0,5	126
Ectopia	16	31,7 ± 31,8	4,4	140
Normal	4	186,0 ± 250,2	20	550

A **dose necessária** para manter as crianças equilibradas não mostrou diferenças significativas nos diferentes grupos etiológicos aos 3 anos de idade como mostra a tabela 12.

TABELA 12
Dose necessária para o eutiroidismo consoante o grupo etiológico

	n.º	L-Tiroxina (μ g / Kg / Dia)	Valor mínimo	Valor máximo
Agenesia	23	5,4 ± 0,9	3,6	6,9
Ectopia	13	4,6 ± 2,0	0,0	7,8
Normal	6	4,2 ± 1,7	1,9	6,0

Discussão

As características da população rastreada, nomeadamente a maior incidência de casos no sexo feminino estão de acordo com os dados de outros trabalhos.

Contrastando com a incidência de anomalias congénitas na população em geral (cerca de 3,0%)⁽⁷⁾ encontrámos no nosso estudo anomalias congénitas associadas em 24% das crianças o que está de acordo com alguns trabalhos que referem uma maior incidência de anomalias congénitas no hipotiroidismo congénito variando entre 5,4%⁽¹⁾ e 7,4%⁽⁸⁾. O maior valor por nós apresentado poderá dever-se apenas ao facto de se tratar de uma menor amostra. A causa da maior incidência de anomalias congénitas nestas crianças é, no entanto, desconhecida⁽⁸⁾.

Tal como nós, todos os autores consultados referem em média uma idade de diagnóstico próxima dos 21 dias e um início da terapêutica antes de completado o 1.º mês de vida^(3, 11-13). Os casos em que o diagnóstico se fez mais tardiamente deveram-se principalmente a valores duvidosos que exigiram repetição do doseamento ou a um atraso na colheita do sangue.

A estudo dos valores de T4 encontrados na 1.ª avaliação laboratorial (tabela 3) revelou que crianças com apenas uma semana de terapêutica já apresentavam valores superiores aos das crianças que ainda não tinham iniciado a terapêutica e que essa diferença é estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Este facto vem realçar a aderência dos pais a uma prescrição terapêutica que é feita pelo telefone e a importância do início precoce de tratamento uma vez que os valores de T4 elevam-se significativamente logo na primeira semana de terapêutica. A descida dos valores de TSH é, no entanto, mais lenta, como é referido em outros trabalhos⁽¹⁴⁾. É sabido que o leite materno contém pequenas quantidades de hormonas tiroideias ao contrário das formulas adaptadas comerciais⁽¹⁵⁾ e existem relatos de crianças cujo hipotiroidismo só se tornou clinicamente evidente com a paragem da amamentação⁽¹⁶⁾. A análise do grupo de crianças sem terapêutica na 1.ª consulta mostrou que, apesar da média dos valores de T4 encontrados ser maior nas crianças alimentadas ao peito, esta diferença não é estatisticamente significativa ($p = 0,09$) mas muito provavelmente pelo pequeno número de crianças até agora observadas (tabela 4). Outros autores indicam que os níveis séricos de T4 no 1.º e 2.º meses de vida são maiores nas crianças amamentadas do que nas alimentadas com formulas adaptadas mas que se tornam idênticos a partir dos 3 meses de idade⁽¹⁷⁾. Este facto poderá ter algum benefício protector uma vez que, apesar do rastreo, o tratamento só é iniciado por volta da terceira semana de vida⁽¹⁷⁾.

Tal como esperado, verificou-se uma normalização mais rápida para os valores de T4 do que para a TSH (tabela 5). A normalização mais lenta dos valores de TSH pode ser explicada, em parte, pela resistência aos retrocontrolo negativo pelas hormonas tiroideias própria do recém-nascido e lactente^(14, 18, 19). Tal como nós, a maioria dos autores revela uma normalização do valor de T4 por volta do 1.º ou 2.º mês de idade e da TSH antes dos 3 meses^(12, 20). No nosso estudo a idade cronológica (em meses de vida) na qual se observou a normalização dos valores de TSH e T4 não correspondeu a uma distribuição normal pelo que foi feita uma análise de percentis (tabela 5). Considerando que a monitorização laboratorial não é contínua as idades cronológicas referidas representam a idade das crian-

ças na consulta realizada após a normalização dos valores laboratoriais pelo que essas idades pecam por excesso.

O «Set-point» que define a concentração de T4 capaz de travar a produção de TSH varia com a idade e individualmente. Este facto pode explicar algumas discrepâncias na evolução dos valores de T4 e TSH durante o tratamento do hipotiroidismo congénito⁽¹⁴⁾. Nestas crianças o «set-point» tende a estar alterado e é necessário um nível mais elevado de T4 para suprimir a produção de TSH⁽¹⁴⁾ pelo que os valores de T4 devem ser mantidos nos limites superiores do normal^(2, 12, 14, 18, 19). Verificámos que a dose de L-tiroxina necessária para manter as crianças equilibradas é extremamente variável (tabela 6) nomeadamente no grupo dos dois anos de idade onde se observa uma variação entre 0,0 µg/Kg/dia (uma criança com ectopia, aquando da suspensão terapêutica e durante 2 anos) e 9,7 µg/Kg/dia.

Na nossa experiência a evolução do percentil estatural foi sempre adequada (tabela 7). Sendo o atraso de crescimento nas crianças com hipotiroidismo congénito prevenido pela detecção precoce e tratamento correcto^(13, 22) o seu crescimento tem como principal determinante o factor familiar⁽¹³⁾.

A evolução da maturação óssea foi normal na generalidade dos casos (tabela 8). A maioria dos autores descreve uma normal evolução da maturação do sistema ósseo nas crianças tratadas correctamente^(13, 22). Alguns referem que a maturação tende a ser ligeiramente atrasada em relação ao normal principalmente no sexo masculino até aos 6 anos de idade, normalizando a partir daí⁽²²⁾. Alguns doentes poderão ter um avanço na idade óssea talvez devido a situações de hipertiroidismo iatrogénico motivado pela imaturidade do eixo hipotalâmico e níveis de TSH elevados no primeiro ano de tratamento⁽¹³⁾.

São conhecidas as repercussões do hipotiroidismo congénito não tratado na maturação do sistema nervoso central e consequentemente no desenvolvimento intelectual^(21, 23-26) pelo que um dos principais objectivos dos programas de rastreo é a sua prevenção. Não encontrámos qualquer alteração no desenvolvimento psico-motor nas crianças seguidas (tabela 9). Numerosos trabalhos têm sido publicados avaliando o desenvolvimento psicomotor das crianças com hipotiroidismo congénito identificadas pelos programas de rastreo. A maioria refere que as crianças tratadas adequadamente apresentam, nas várias etapas de avaliação, Quocientes de Inteligência (QI) idênticos aos de crianças normais^(3, 20, 24). Alguns autores referem, no entanto, que aos 3 anos as crianças com hipotiroidismo apresentam, quando avaliadas pelo teste de Griffiths, Quocientes de Desenvolvimento (QD) significativamente inferiores aos de crianças normais por um defeito significativo na área do raciocínio prático⁽²⁶⁾ o que não foi por nós confirmado quando comparámos um grupo de crianças com hipotiroidismo congénito e um outro de crianças normais pelo teste de Griffiths aos três anos de idade. Acima desta idade parece existir uma correlação entre o QI e o QD e os valores de rastreo de T4⁽²⁴⁻²⁶⁾ ou o atraso da maturação óssea ao nascer^(25, 26). Não foi encontrada correlação entre o QI e o valor de TSH de rastreo ou a idade cronológica de início de tratamento quando esta é inferior a 1 mês⁽²⁵⁾. Estes dados parecem indicar que, nas crianças correctamente tratadas, a duração e gravidade do hipotiroidismo fetal (traduzido por um atraso da maturação óssea ao nascer) são os factores mais importantes no prognóstico do desenvolvimento mental. Alguns trabalhos alertam, no entanto para o

facto de algumas crianças com hipotiroidismo congénito apresentarem na idade escolar pequenas alterações da linguagem⁽²⁷⁾, menor rapidez nas performances motoras^(24, 28), alterações da coordenação da motricidade fina das extremidades⁽²³⁾ ou pequenas perturbações do equilíbrio⁽²³⁾. Estes defeitos, subtis, podem ser sugestivos de «disfunção cerebral mínima»^(29, 30) e as suas repercussões no sucesso escolar e integração profissional são ainda desconhecidas^(2, 3, 29). Não encontramos entre os diferentes grupos de diagnóstico etiológico qualquer diferença estatisticamente significativa quando analisado o quociente geral de desenvolvimento ou qualquer uma das áreas que constituem o teste utilizado o que está de acordo com os dados de outros trabalhos^(3, 18, 24, 25).

A ecografia da tiroideia realizada no período neonatal apresenta as vantagens de ser um exame inócuo podendo ser repetidas as vezes necessárias. No entanto o seu uso é difícil no recém-nascido e os resultados dependem, em grande parte das condições técnicas utilizadas e da experiência do ecografista. Além disso, a resolução actual da ecografia não permite detectar ectopias de pequenas dimensões (inferiores a 7-8 mm)^(3, 32). A cintigrafia com tecnécio utiliza uma radiação negligenciável e de vida média curta⁽³³⁾ sendo o risco de cancro tiroideu estimado em cerca de 0,001%⁽³²⁾ podendo por isso ser utilizada com segurança na idade pediátrica. No nosso estudo, e tendo em conta os grupos etiológicos definidos pela cintigrafia, encontramos uma maior incidência de casos de disgenésia da glândula tiroideia em relação aos casos de glândula tiroideia de localização normal. A análise dos casos de disgenésia mostrou uma relação 1:1 entre agenésia e ectopia. Nos diversos trabalhos por nós consultados o achado de uma glândula tiroideia de localização normal oscila entre os 12 e os 16% dos casos de hipotiroidismo congénito^(1, 2, 3, 33, 34). A percentagem relativa de casos de agenésia ou ectopia tiroideia é bastante variável consoante os autores considerando alguns a ectopia mais frequente^(1, 2, 3) outros a agenésia⁽³⁴⁾. O factor mais importante para explicar as diferentes percentagens nos diferentes estudos é provavelmente a capacidade de detecção da tiroideia disgenética pelo exame isotópico, ecográfico ou analítico⁽¹⁾. Não consideramos nesta análise os autores que realizam a cintigrafia no período neonatal que, invariavelmente referem uma percentagem muito alta de ectopias^(13, 35). Este facto deve-se, provavelmente ao facto de pequenas ectopias, detectáveis pela cintigrafia (mas não pela ecografia) no período neonatal poderem envolver e não serem detectadas aos 3-4 anos^(33, 36). A comparação entre os dois métodos de imagem mostra entre nós diferenças importantes nos resultados obtidos (tabela 10). Verificamos que, nos 36 casos em que nos foi possível a correlação entre os dois métodos de imagem apenas 8 mostram concordância no resultado. A ecografia revelou-se um método fiável quando não detectou a glândula tiroideia na sua localização habitual mas não permitiu o diagnóstico ou a distinção entre agenésia e ectopia. Taxas de concordância superiores à nossa são referidas em outros trabalhos^(32, 33) traduzindo provavelmente uma maior experiência e melhores condições técnicas. Um trabalho realizando a cintigrafia no período neonatal⁽³²⁾ refere uma taxa de concordância entre os dois métodos de 47/60, considerada excelente, mas os resultados por nós apontados não podem, na totalidade, explicar-se pela involução de pequenas glândulas em posição normal. Estes dados vêm pôr em causa a utilização

da ecografia como método de diagnóstico etiológico, principalmente quando não estão disponíveis sondas adequadas e/ou técnicos experimentados e fazer preferir a cintigrafia, como é defendido por outros^(32, 33).

A análise dos valores laboratoriais (TSH, T4 e Tg) obtidos após suspensão terapêutica de 4 semanas nos diferentes grupos etiológicos estabelecidos pela cintigrafia (tabela 11) mostrou que os casos de agenésia apresentam valores médios de TSH mais elevados e valores de T4 significativamente diferentes dos casos de ectopia ($p < 0,001$) mas a grande dispersão encontrada nos três grupos etiológicos (principalmente nas crianças com tiroideia de localização normal) impossibilita o seu uso como indicador de diagnóstico etiológico. A utilização da tiroglobulina no diagnóstico etiológico tem sido defendida pelo facto de o seu doseamento ser, teoricamente, nulo nos casos de agenésia^(3, 37) e poder estar aumentado nas situações de ectopia, provavelmente por estimulação do tecido tiroideu remanescente pela TSH elevada⁽³⁷⁾. Valores superiores a 10 ng/mL indicam a presença de tecido tiroideu⁽³⁶⁾. A utilização para fins diagnósticos da ecografia conjuntamente com o doseamento de tiroglobulina no período neonatal é defendida por alguns autores⁽³²⁾ com base no facto de a presença de tiroglobulina poder distinguir pequenas ectopias ou glândulas de localização normal e pequeno volume de situações de agenésia. No nosso trabalho não encontramos também qualquer relação entre os resultados da cintigrafia e os doseamentos de tiroglobulina em virtude da enorme sobreposição de valores individuais. Este facto é também relatado em outros trabalhos⁽³⁵⁾.

A evolução clínica é igualmente favorável em termos de crescimento, maturação óssea e desenvolvimento psicomotor, e a dose diária L-Tiroxina equivalente, independentemente da etiologia (tabela 12). Apesar de glândulas ectópicas ou de localização normal poderem secretar pequenas quantidades de hormonas tiroideas⁽³⁷⁾ a dose necessária para manter as crianças equilibradas não se mostrou significativamente diferente quando comparados os três grupos etiológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Job JC. Définition et nomenclature des hypothyroïdies de l'enfant. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 673-5.
2. Barnes ND. Screening for congenital hypothyroidism: the first decade. *Arch Dis Child* 1985; 60: 587-92.
3. Rochiccioli P. Le dépistage néonatal systématique de l'hypothyroïdie: 10 ans après. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 561-4.
4. Instituto de Genética Médica Jacinto de Magalhães. Centro de diagnóstico pré-natal. Relatório de actividades em 1993.
5. Czernichow P. Analyse critique de la méthode de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale en France. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 681-6.
6. Greulich VW, Pyle SD. Radiographic Atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford University Press. Stanford, California (1959).
7. Centers of disease control. Congenital malformations surveillance. Washington, D.C.: U.S. Department of Health and Human Services, 1985: 23-5.
8. New England congenital hypothyroidism Collaborative. Congenital comitants of infantile hypothyroidism. *J Pediatr* 1988; 112: 244-7.
9. Pomarède R, Czernichow P, Farriaux JP. Analyse des échecs du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale par dosage de la TSH sur sang capillaire. *Arch Fr Pediatr* 1986; 43: 15-8.
10. Pomarède R, Czernichow P, Farriaux JP. Analyse des échecs du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale par dosage de la TSH sur sang capillaire. *Arch Fr Pediatr* 1986; 43: 15-8.

11. Allen DB, Hendricks A, Sieger J, Hassemer DJ, Katcher ML, Maby SL et al. Screening programs for congenital hypothyroidism. How can they be improved? *AJDC* 1988; 142: 232-6.
12. Germak JA, Foley TP. Longitudinal assesment of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990; 117: 211-9.
13. Aronson R, Ehrlich RM, Bailey JD. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 1990; 116: 33-7.
14. Grant DB. Monitoring TSH concentrations during treatment for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1991; 66: 669-71.
15. Koldovsky O, Thornburg W. Hormones in milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 172-96.
16. Bode HH, Vanjonack WJ, Crawford JD. Mitigation of cretinism by breast-feeding. *Pediatrics* 1978; 62: 13-6.
17. Rovet JF. Does breast-feeding protect the hypothyroid infant whose condition is diagnosed by newborn screening? *AJDC* 1990; 144: 319-23.
18. New England congenital hypothyroidism Collaborative. Characteristics of infantile hypothyroidism discovered on neonatal screening. *J Pediatr* 1984; 104: 539-44.
19. Touati G, Léger J, Czernichow P. Hypothyroïdie congénitale. Stratégie thérapeutique à la phase précoce du traitement. *Arch Fr Pediatr* 1991; 48: 461-5.
20. New England congenital hypothyroidism Collaborative. Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1990; 116: 27-32.
21. Rovet JF, Ehrlich R, Sorbara DL. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr* 1989; 114: 63-8.
22. Moreno L, Ythier H, Loeuille GA, Lebecq MF, Dhondt JL, Farriaux JP. Etude de la croissance et de la maturation osseuse au cours de l'hypothyroïdie congénitale dépistée en période néonatale. A propos de 82 observations. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46: 723-8.
23. Rochiccioli P, Alexandre F, Roge B. Développement neurologique des hypothyroïdies néonatales. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 721-4.
24. Murphy G, Hulse JA, Jackson D, Tyrer P, Glossop J, Smith I, Grant D. Early treated hypothyroidism: development at 3 years. *Arch Dis Child* 1986; 61: 761-5.
25. Lebecq MF, Glorieux J, Farriaux JP, Dussault J, Morissette J. Etude comparative des résultats psychométriques de 2 populations francophones d'enfants hypothyroïdiens dépistés à la naissance. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47: 581-4.
26. Glorieux J, Dussault JH, Letarte J, Guyda H, Morissette J. Preliminary results on the mental development of hypothyroid infants detect by the Quebec screening program. *J Pediatr* 1983; 102: 19-22.
27. Rochiccioli P, Roge B, Alexandre F. Resultats du développement psychomoteur de hypothyroïdies dépistées à la naissance. *Arch Fr Pediatr* 1983; 40: 537-41.
28. New England congenital hypothyroidism Collaborative study. Hypothyroidism screening: status of patients at 6 years of age. *Pediatr* 1986; 107: 915-9.
29. Rovet JF, Ehrlich R, Sorbara DL. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. *J Pediatr* 1987; 110: 700-4.
30. Maki I, Nose O, Harada T. Follow-up study of treated hypothyroid infants as psychological and neurological development. In Naruse H, Irie M eds. Neonatal screening. Amsterdam: *Excerpta Medica*, 1983.
31. Delabge F, Bourdoux P, Ermans AM. Anomalies transitoires de la fonction thyroïdienne chez le nouveau-né. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 697-9.
32. Ythier H, Farriaux JP, Lemaitre L, Marchandise X. Apport de l'échographie au diagnostic étiologique des hypothyroïdies congénitales. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 691-5.
33. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning ultrasound and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. *AJDC* 1988; 142: 214-6.
34. Burrow GN, Dussault JH. Neonatal screening. New York: Raven Press, 1980: 145-54.
35. Léger J, Schlumberger M, Czernichow P. Diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie congénitale et thyroglobuline plasmatique. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 701-3.
36. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *N Engl J Med* 1979; 301: 239-49.
37. Léger J, Czernichow P. Secretion of hormones by ectopic thyroid glands after prolonged thyroxine therapy. *J Pediatr* 1989; 116: 111-4.

Correspondência: Paulo Oom de Sousa
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
Lisboa