

se) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. In: J Am Coll Cardiol. 2006, vol. 48, p. 1–148

**3. Boudoulas H., Wooley C.** The Floppy mitral valve, mitral valve prolapse, and mitral valvular regurgitation. 2nd ed. Armonk, NY: Futura Publishing. 2000, 753 p.

**4. Filho A. et al.** Does the Association Between Mitral Valve Prolapse and Panic Disorder Really Exist? In: J Clin Psychiatry. 2008, vol. 10(1), p. 38–47.

**5. Hepner AD, Ahmadi-Kashani M, Movahed MR.** The prevalence of mitral valve prolapse in patients undergoing echocardiography for clinical reason. In: Int J Cardiol. 2007, vol. 123(1), p. 55-7.

**6. Karavidas AI, Lazaros GA, Zampoulakis JD, et al.** Prevalence of mitral valve prolapse and thick mitral valve in a non-selected outpatient population. In: Cardiology. 2002, vol. 98(3), p. 165-6.

**7. Myung K. Park.** Pediatric Cardiology for Practitioners, 5<sup>th</sup> ed., Ed. Mosby, 2008, 560 p.

**8. Poothirikovil V.** Mitral Valve Prolapse, Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine. In: Cardiology. 2008, vol. 8, p. 1-11.

**9. Suchon E. et al.** Mitral valve prolapse associated with ostium secundum atrial septal defect—a functional disorder. In: Acta Cardiol. 2004, vol. 59(2), p. 237-8.

**10. Мутафьян О.** Детская кардиология. Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2009. 504 с.

© Luminița Dobrotă, Bogdan Neamțu, Mihai Leonida Neamțu

Luminița Dobrotă<sup>1,2</sup>, Bogdan Neamțu<sup>1,2</sup>, Mihai Leonida Neamțu<sup>1</sup>  
**HIPOTIROIDISMUL TRANZITORIU**  
**(HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL PRIMAR TRANZITORIU)**  
<sup>1</sup>Universitatea Lucian Blaga din Sibiu, Facultatea de Medicină Sibiu,  
<sup>2</sup>CEFORATEN-Clinica Pediatrie Sibiu

#### SUMMARY

#### TRANSIENT HYPOTHYROIDISM (TRANSITIONAL PRIMARY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM)

**Keywords: transient congenital hypothyroidism, causes, diagnosis, treatment**

*The transient congenital hypothyroidism (TCH) represents one of the most frequent causes, the most varied clinically, and, obviously, the most controversial form of therapeutic point of view of congenital hypothyroidism in children.*

*The main causes of TCH are: iodine deficiency, transplacental passage of maternal TSH receptor blocking antibodies, fetal exposure to anti-thyroid drugs, maternal and neonatal iodine exposure. It is also included the hypothyroidism of preterm neonates, especially, those in critical condition.*

*The symptomatology is varied, depending of age of diagnosis. The prolonged neonatal jaundice is the main symptom which determines the visit to the doctor. The other symptoms are: umbilical hernia, enlarged fontanelas, constipation, macroglossia, hoarse crying.*

*The effects of thyroid hormones deprivation are reversible only if the hormonal substitution treatment is initiated before age of 6 weeks (the objectives of the neonatal screening). Some screening programs have implemented the second screening, at the time of returning to pediatrician, other programs it performs routinely at patients with high risk of delayed increase of thyrotropin. Even if the TCH treatment (of preterm neonates with TCH) still remains controversial and the most studies considered that several weeks-months an adequate period of treatment, in case of persistence of high level of thyrotropin, the hormonal substitution treatment should be continued up to age of 3 years, when the effects of thyroid hormones deprivation upon the nervous system are greatly reduced.*

#### REZUMAT

**Cuvinte-cheie: hipotiroidismul congenital tranzitoriu, cauze, diagnostic, tratament.**

*Hipotiroidismul congenital tranzitoriu (HCT) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze, mai variate clinic și evidente, cea mai controversată formă din punct de vedere terapeutic ale hipotiroidismului congenital la copil.*

Principalele cauze ale HCT sunt: deficitul de iod, transferul transplacentar de anticorpi blocanți materni, expunerea fetală la medicația anti-tiroidiană, expunere maternă și neonatală la iod. Tot în această categorie este inclus hipotiroidismul nou-născutului prematur și, mai ales, aflat în stare critică.

Simptomatologia HCT este variată, în funcție de vârsta de diagnosticare. Icterul neonatal prelungit este principalul simptom care determină prezentarea la medic. Celelalte simptome sunt: hernia ombilicală și fontanelele lărgite, constipația, macroglosia, plânsul răgușit.

Efectele deprivării de hormoni tiroidieni sunt reversibile doar dacă tratamentul de substituție este inițiat înainte de vârsta de 6 săptămâni (obiectivele screeningului neonatal). Unele programe de screening au implementat un al doilea screening, la momentul revenirii la specialistul pediatru, altele îl efectuează în mod obișnuit la pacienții cu risc crescut de creștere întârziată a tireotropinei. Chiar dacă tratamentul (prematurilor) HCT rămâne o controversă și cele mai multe studii consideră suficientă o perioadă de tratament de câteva săptămâni-luni, în situația în care valorile crescute ale tireotropinei persistă, tratamentul de substituție hormonală ar trebui continuat până la vârsta de 3 ani, când efectele deprivării de hormoni tiroidieni asupra sistemului nervos sunt mult reduse.

**Hipotiroidismul congenital** este rezultatul deficienței de hormoni tiroidieni la naștere și reprezintă cea mai frecventă cauză de retard mental prevenibil.

Tireotropina (TSH), hormonul hipofizei anterioare, intervine în aproape toate etapele hormonogenezei tiroidiene, fiind cel mai fidel marker al disfuncției

tiroidiene primare: de cele mai multe ori o concentrație crescută a TSH reflectă un hipotiroidism primar, la fel cum o concentrație normală (în prezența unui nivel scăzut al tiroxinei –  $T_4$ ) semnifică, cu unele excepții, un hipotiroidism secundar sau terțiar [11] (tabel 1).

Tabelul 1.

**Diagnosticul hipotiroidismului congenital în funcție de valorile  $T_4$  și TSH**

Diagnostic	$T_4$	TSH
Hipotiroidism congenital primar	sub percentila 10 (< 5 microg/dL)	peste percentila 97 (> 20 microU/mL)
Hipotiroidism congenital primar subclinic	poate fi normal	crescut
Hipotiroidism secundar/terțiar	scăzut	normal

O clasificare mai amplă include atât etiologia, terminologia, cât și efectele deficienței tiroidiene asupra celorlalte organe și sisteme [6, 11, 12] (tabel 2).

Datele de fiziologie și fiziopatologie tiroidiană sunt esențiale pentru înțelegerea rolului hormonilor tiroidieni:

- în dezvoltarea mentală, în principal, a efectelor dramatice ale deficitului hormonal la făt și nou-născut,
- privitor la capacitatea mare de stocare și posibilitățile reduse de eliberare în periferie a hormonilor tiroidieni, în așa fel încât imbalanța între stocare și eliberare să explice reducerea diagnosticării (precoce) a hipotiroidismului congenital.

Hipotalamusul produce hormonul de eliberare tireotropă (TRH), care acționează asupra hipofizei ce eliberează TSH. Aceasta va stimula tiroida care va secreta hormonii tiroidieni ( $T_4$  și triiodotironina –  $T_3$ ), consecutiv combinării cu iodul în stare oxidată. Hormonii tiroidieni exercită un efect de feedback negativ asupra hipotalamusului și hipofizei, așa încât și cele mai mici modificări în concentrația serică a  $T_4$  produc mari modificări (reglatorii) ale TSH. Efectele hormonilor tiroidieni sunt consecutive cuplării acestora cu receptorii tiroidieni ( $TR_{\alpha 1}$ ,  $TR_{\beta 1}$ ,  $TR_{\beta 2}$  și  $TR_{\beta 3}$ ), cuplare codată genetic, cu formarea unui complex transcripțional în care  $T_4$  joacă

rolul unui prohormon, de stocare, iar  $T_3$  va fi eliberat rapid în circulație prin deiodarea secvențială catalizată de un complex de enzime, în principal  $D_1$  și  $D_2$  ( $D_3$  joacă rolul de principal inactivator atât pentru  $T_4$ , cât și pentru  $T_3$ ). În marea lor majoritate, hormonii tiroidieni circulă legați de transtiretină și albumină, în așa fel încât orice modificare în proteina de legare poate conduce la un diagnostic fals de boală tiroidiană [4].

O creștere dramatică, bruscă a TSH se produce la momentul nașterii (până la o concentrație de 60-70 mU/L), creștere ce determină o stimulare marcantă a funcției tiroidiene, respectiv a concentrației hormonilor tiroidieni. Acest fenomen a fost explicat, pe de o parte, prin hipotermia mediului ambiental extrauterin (ce determină creșterea TSH), pe de altă parte, printr-o activitate crescută a  $D_2$  în țesutul adipos brun responsabil de termogeneză. În această etapă se eliberează și  $T_4$ , stocat în foliculii tiroidieni într-o cantitate eficientă pentru 2 – 3 luni, ceea ce explică faptul că efectele clinice ale deficienței tiroidiene pot fi absente câteva luni după naștere [4]. De asemenea, aproximativ o treime din  $T_4$  materni traversează placenta, având un rol important în dezvoltarea fetală, în special cea a creierului, înainte ca tiroida fetală să înceapă să sintetizeze propriii hormoni.

**Clasificarea hipotiroidismului congenital**

**1. Hipotiroidismul primar**

1.1. Disgenezia tiroidiană (dezvoltare anormală tiroidiană)	1.1.a. Ectopia tiroidiană, atireoza, hipoplazia și hemiogenezia tiroidiană	
	1.1.b. 2 % din disgeneziile tiroidiene asociază mutații genetice	TTF-2, factorul 2 de transcripție tiroidiană, care asociază atrezie choanală și despicatoră velo-palatină (gnatopalatoschizis)
		NKX2.1 (sau TFF-1), care asociază detresa respiratorie și ataxie sau coree benignă
		NKX2.5, cu expresie în țesutul cardiac, răspunzătoare de incidența crescută a maladiilor congenitale cardiace din hipotiroidismul congenital
		PAX-8, răspunzătoare de incidența crescută a malformațiilor genitourinare
1.2. Dismorfogeneza tiroidiană (disfuncționalitate a producției hormonilor tiroidieni), cu mutații genetice asociate	1.2.a. Defect în transportul de sodiu și iod	
	1.2.b. Defect în peroxidaza tiroidiană	Mutațiile DUOX <sub>2</sub> (enzima dual-oxidaza 2) și DUOX <sub>A2</sub> (factor de maturare al enzimei dual-oxidazei), cu defect în captarea iodului și organicarea tiroglobulinei
		Defect al proteinei transportoare de clor și iod - pendrina (răspunzătoare de sindromul Pendred)
		Defect al tiroglobulinei
		Defect al iodotirozinei deiodinată, prin genele DEHAL <sub>1</sub> , SECISBP <sub>2</sub> , ce împiedică conversia periferică de T <sub>3</sub> și T <sub>4</sub> .
1.3. Rezistența la TSH, cu două mutații asociate	1.3.a. Defect de receptor pentru TSH	
	1.3.b. Mutație a proteinei G (guanina), răspunzătoare de pseudohipoparatiroidismul tip Ia	

**2. Hipotiroidismul central**

2.1. Deficiența izolată de TSH	Mutație genetică a subunității beta
2.2. Deficiența hormonului de eliberare tireotropă (TRH)	2.2.a. Sindromul PSI, de întrerupere a axului hipotalamo-hipofizar
	2.2.b. Leziuni hipotalamice - hamartom
2.3. Rezistența la TRH	Mutații genetice ale receptorului TRH
2.4. Deficiența factorilor de transcripție hipofizară	Mutații ale genelor HESX <sub>1</sub> , LHX <sub>3</sub> , LHX <sub>4</sub> , PIT <sub>1</sub> , PROP <sub>1</sub> răspunzătoare de hipopituitarismul familial

**3. Hipotiroidismul periferic**, rezultat ca urmare a defectelor de transport, de metabolism și de acțiune la nivelul organelor-țintă a hormonilor tiroidieni.

3.1. Rezistența la hormonii tiroidieni	Mutație a receptorului beta tiroidian
3.2. Anomalii în transportul hormonilor tiroidieni	Sindromul Allan-Herndon-Dudley, având ca și cauză mutația genetică a MCT <sub>8</sub> (monocarboxilaza 8 de transport), expresia clinică a unui hipotiroidism X-linkat, cu retard mental, tetraplegie și expresie biologică a T <sub>3</sub> crescut, T <sub>4</sub> scăzut și TSH normal.

**4. Hipotiroidismul sindromatic**

Sindromul Pendred (deficit de pendrină)	Asociază hipotiroidism, surditate, gusa
Sindromul Bamforth-Lazarus (mutația TTF-2)	Asociază hipotiroidism, despicatoră velo-palatina, par "tepos"
Displazia ectodermală	Asociază hipohidroza, hipotiroidism, dischinezie ciliara
Sindromul Kocher - Deber - Semilange	Asociază pseudohipertrofie musculară, hipotiroidism
Coreea benignă, hipotiroidism	
Coreoatetoză, hipotiroidism, detresă respiratorie neonatală (mutația NKX2.1/TTF-1)	
Obezitate, colită, hipotiroidism, retard de dezvoltare.	

**5. Hipotiroidismul tranzitoriu**

Deficitul de iod (la prematuri, în special)	Datorat dietei materne scăzute în iod
Transfer transplacentar de anticorpi blocați materni	Este blocat receptorul de TSH din glanda tiroidă a nou-născutului

Expunere fetală la medicație antitiroidiană	Produce scăderea sintezei hormonilor tiroidieni la nou-născut
Expunere maternă la iod (amiodaronă, betadină etc.)	Produce scăderea sintezei hormonilor tiroidieni la nou-născut
Expunere neonatală la iod (la prematuri, în special)	Produce scăderea sintezei hormonilor tiroidieni la nou-născut
Hemangiomatoza hepatică	
Mutații heterozigote ale DUOX <sub>2</sub> sau DUOX <sub>1</sub>	

Tabelul 3.

**Valorile normale ale hormonilor tiroidieni în funcție de vârstă**

Vârsta	T <sub>4</sub> liber (ng/dL)	T <sub>4</sub> (μg/dL)	T <sub>3</sub> liber (pg/dL)	T <sub>3</sub> (ng/dL)	TSH (mUI/L)
1-4 zile	2,2-5,3	14,0-28,4	180-760	100-740	1,0-39,0
2-20 săptămâni	0,9-2,3	7,2-15,7	185-770	105-245	1,7-9,1
5-24 luni	0,8-1,8	7,2-15,7	215-720	105-269	0,8-8,2
2-7 ani	1,0-2,1	6,0-14,2	215-700	94-241	0,7-5,7
8-20 ani	0,8-1,9	4,7-12,4	230-650	80-210	0,7-5,7
21-45 ani	0,9-2,5	5,3-10,5	210-440	70-204	0,4-4,2
Cordonul ombilical	0,9-2,2	7,4-13,0		15-75	1,0-17,4

După perioada neonatală se constată o scădere lentă și progresivă a concentrațiilor serice ale T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> și TSH. Dimensiunea glandei tiroide crește lent până la vârsta de 15 ani, când atinge dimensiunea de la adult [4] (tabel 3).

Precocitatea diagnosticului de hipotiroidism congenital depinde de cauză, de statusul matern și al nou-născutului.

**Hipotiroidismul congenital permanent** este diagnosticat grație programului de screening neonatal, manifestările clinice sunt severe și prezente încă de la naștere, tratamentul este inițiat imediat și va dura toată viața.

În **hipotiroidismul sindromatic** tratamentul și evoluția sunt influențate de amploarea anomaliilor genetice. Din fericire, este foarte rar, iar hipotiroidismul nu reprezintă, întotdeauna, trăsătura clinică esențială.

Cu toate eforturile depuse prin implementarea și modificările ulterioare ale programului de screening, managementul **hipotiroidismului tranzitoriu** este nesatisfăcător [3]. Dincolo de diferențele legate de etnie, vârsta gestațională, nașteri multiple sau vârsta mamei, prevalența hipotiroidismului tranzitoriu rămâne variabilă, iar manifestările clinice la naștere pot fi absente sau dintre cele mai severe. Absența datelor anamnestice despre statusul matern (zona de proveniență, afecțiune tiroidiană, medicație administrată) sau a statusului nou-născutului (expunere fetală, afecțiune gravă neonatală), expresia simptomatologică minimă îngreunează diagnosticul de hipotiroidism congenital tranzitoriu [4, 11].

Cea mai frecventă cauză de **hipotiroidism primar tranzitoriu** o reprezintă **deficitul de iod**, deficit care continuă să afecteze aproape 1 miliard de oameni. În zonele în care deficitul de iod este sever, hipotiroidis-

mul congenital se manifestă în cea mai profundă stare, cea de cretinism endemic, caracterizată prin retard mental sever, statură mică, mutism, surditate și o frecvență crescută a anomaliilor cardiace (defecte septale arteriale sau ventriculare).

**Excesul de iod, prin expunere maternă sau neonatală la iod** (medicamente – iodură de potasiu, amiodaronă, agenți radiologici de contrast – acid iopanoic, soluții antiseptice – povidone) reprezintă o cauză frecventă de hipotiroidism tranzitoriu, în special la prematuri. Mecanismul de producere nu este pe deplin cunoscut, dar se consideră că prematurii au o capacitate scăzută de depozitare a iodului și un clearance renal scăzut pentru iod, ca urmare a faptului că axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian este insuficient dezvoltat, iar capacitatea de hormonosinteză tiroidiană (în special, T<sub>3</sub>) este mult diminuată.

**Expunerea fetală la medicația antitiroidiană** (propiltiouracil, metimazol, carbimazol etc.) poate produce hipotiroidism tranzitoriu chiar la doze normale. În situația în care aceste doze cresc pot produce mărirea de volum a glandei tiroide la făt. Atât hipotiroidismul, cât și gușa, se rezolvă odată cu clearance-ul medicației antitiroidiene, așa încât terapia de substituție hormonală este rareori necesară.

**Transferul transplacentar de anticorpi blocați materni** produce hipotiroidism prin blocarea receptorilor pentru TSH. Anticorpii materni inhibă atât legarea, cât și acțiunea TSH. În situația în care blocarea este suficient de puternică țesutul tiroidian nu poate fi identificat, iar nou-născuții pot fi eronat diagnosticați cu agenezie tiroidiană. În unele cazuri, în care mamele nu își recunosc patologia (hipo)tiroidiană, diagnosticul matern este stabilit odată cu hipotiroidismul nou-născutului. Afecțiunea maternă nu necesită tratament

permanent, cu toate că există o rată ridicată de recurență, dar copiii pot avea un deficit intelectual permanent în cazul în care hipotiroidismul feto-matern a fost prezent in utero.

**Hemangiomatoza hepatică** este o entitate foarte rară, hipotiroidismul fiind datorat producției crescute a enzimelor de deiodare.

Funcția tiroidiană este afectată la **nou-născutul prematur**, în primul rând din cauza imaturității axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian. Creșterea TSH imediat după naștere este de mai mică amploare, iar scăderea concentrației  $T_4$  în următoarele săptămâni este mult mai dramatică, în concordanță cu greutatea la naștere și vârsta gestațională. În cele mai multe cazuri,  $T_4$  total este mai afectat decât  $T_4$  liber, ca o consecință a nivelului scăzut al proteinelor de legare. Cauzele scăderii (dramatice) postnatale a  $T_4$  sunt complexe: prin depozite tiroidiene scăzute de iod, prin adaptarea scăzută la iodul exogen și, mai ales, ca efect al medicației la care este supus un **prematurn în stare critică** (dopamină, steroizi etc.). Odată cu rezolvarea afecțiunii critice, se produce o “redeșteptare” a axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian, cu revenirea la normal a concentrației hormonilor tiroidieni.

Efectele deprivării de hormoni tiroidieni sunt reversibile doar dacă tratamentul de substituție este inițiat înainte de vârsta de 6 săptămâni, așa încât obiectivele screeningului neonatal sunt acelea de a detecta și trata hipotiroidismul congenital din prima lună de viață, uneori din prima oră de la confirmarea rezultatului.

Pentru hipotiroidismul congenital primar permanent, **screeningul neonatal** și-a atins obiectivele, afirmația nu este fezabilă însă și pentru cazurile de hipotiroidism congenital secundar sau terțiar sau pentru cazurile cu creștere întârziată a TSH [4].

Anumite programe de screening au implementat un al doilea screening, la momentul consultului la specialistul pediatru, la vârsta de 2-6 săptămâni. Follow-up-ul se adresează tuturor copiilor cu valoare foarte mică a  $T_4$  (sub percentila 3) la două determinări sau cu valoare critică a  $T_4$  la o singură determinare. Deși în urma celui de al doilea screening s-a constatat o suplimentare de 10 % a cazurilor de hipotiroidism congenital, acesta crește însă foarte mult costul de screening. Alte programe efectuează în mod obișnuit un al doilea screening doar la pacienții cu risc crescut de creștere întârziată a TSH (prematurni cu greutate foarte mică la naștere și cei din unitățile de terapie intensivă neonatală). În această situație se raportează o creștere de 14 ori a incidenței hipotiroidismului congenital prin diagnosticarea tuturor cazurilor de hipotiroxinemie secundară sindromului eutiroidian, a cazurilor cu risc crescut (anomalii cardiovasculare, sindrom Down, gemeni monoziagoți etc) [8, 9].

Pentru toate strategiile (determinare inițială de TSH, determinare inițială de  $T_4$  sau ambele) există posibilitatea foarte reală a erorii umane, prin comunicare

inadecvată (coordonatori teritorial de program, specialiști neonatologi-endocrinologi -pediatri, medicină de familie), prin incapacitatea de a testa un nou-născut transferat între spitale, prin externarea timpurie a nou-născuților sănătoși.

Un alt factor care complică implementarea programelor de screening neonatal este modul în care este definită condiția de hipotiroidism congenital tranzitoriu, dacă ar trebui luată în considerare la o singură determinare, mai ales atunci când afecțiunea se remite în câteva săptămâni, cu sau fără terapie de substituție [1].

Creșterea întârziată a TSH, cu valori normale ale  $T_4$  este cunoscută și sub termenul de hipotiroidism primar subclinic [5]. Termenul este impropriu, deoarece simptomatologia, chiar și nespecifică, devine prezentă la finele primei luni de viață.

Trăsăturile clasice ale hipotiroidismului congenital (macroglosie, plâns răgușit, mixedem, hernie ombilicală, hipotonie musculară, hipotermie, letargie) se dezvoltă în timp, iar amploarea acestora depinde de cauza, severitatea și durata hipotiroidismului.

În funcție de vârsta de diagnosticare, **simptomatologia** poate fi diversă [11]:

- în primele două săptămâni de viață, frecvențe sunt icterul neonatal (prelungit), edeme la nivelul pleoapelor, mâinilor și picioarelor, dificultăți de alimentație, hipotermie, abdomen proeminent, fontanele largite;
- la o lună de viață, dificultăți de alimentație, constipație, letargie;
- între 1-3 luni, hernie ombilicală, constipație, macroglosie, mixedem, plâns răgușit;
- între 6 luni și 3 ani, hipotrofie ponderală, trăsături grosolane ale feței, plâns răgușit, macroglosie, hernie ombilicală, pseudohipertrofie musculară.

Simptomatologia este specifică, icterul neonatal prelungit fiind principalul simptom care determină prezentarea la medic. După unele studii, hernia ombilicală și fontanele largite sunt cele mai frecvente semne (51 %), icterul prelungit fiind prezent doar în 28 % din cazuri.

Indiferent de amploarea simptomatologiei hipotiroidiene la naștere sau în primul an de viață, o parte din semne/simptome se pot “remite” spontan, așa încât, pe măsură ce cresc, 75-85 % din copii pot prezenta doar constipație sau retardul creșterii, cu risc crescut de hipotiroidism subclinic în mica copilărie.

**Tratamentul de substituție hormonală** în hipotiroidismul primar congenital tranzitoriu trebuie inițiat imediat după confirmarea diagnosticului, cu scopul protejării dezvoltării intelectuale. Dacă valorile crescute ale TSH persistă, tratamentul ar trebui continuat până la vârsta de 3 ani, când efectele deprivării de hormoni tiroidieni asupra sistemului nervos sunt mult reduse [1, 7].

**Obiectivele tratamentului** [2] sunt:

- normalizarea TSH, în decurs de 1 lună;
- normalizarea  $T_4$ , în decurs de 2 săptămâni;
- menținerea valorii TSH la limita inferioară a normalului, în primii 3 ani de viață;
- ajustarea dozei inițiale de L-tiroxină (10-15 micrograme/kgc) în funcție de valorile evolutive ale hormonilor tiroidieni pentru evitarea efectelor supradozării (craniostenoză prematură).

Părinții ar trebui consiliați prin materiale educaționale în ceea ce privește cauzele, importanța respectării terapiei și prognosticul excelent în cazul în care terapia este inițiată cât mai devreme posibil. Tableta de hormon tiroidian (preparatele lichide sunt instabile și, uneori, indisponibile) poate fi sfârșită și administrată cu apă, suc sau lapte matern și nu trebuie administrată cu substanțe care interferează cu absorbția lor (fier, formulă îmbogățită cu fier, soia, fibre etc) [1].

Evaluarea  $T_4$  și TSH trebuie efectuată la fiecare 1-2 săptămâni, până când testele se normalizează, sau la fiecare 1-2 luni, în primul an de viață, la fiecare 2-3 luni, între 1-3 ani și la fiecare 3-12 luni până când creșterea este completă.

Chiar dacă tratamentul prematurilor cu hipotiroidism rămâne o controversă, sunt studii care demonstrează o creștere cu 18 puncte a scorului de dezvoltare "Bayley Mental" la subgrupul de nou-născuți tratați cu  $T_4$ . Alte studii au dezvăluit rezultate îngrijorătoare pentru grupul de nou-născuți tratați cu  $T_4$  în ceea ce privește reducerea cu 10 puncte a scorului mental, însă la un interval de 10 ani decalajul mental a dispărut [1, 9, 10].

Studiile mai vechi au demonstrat că nou-născuții afectați prezintă un coeficient intelectual mai mic cu 6-19 puncte, asociat cu tulburări neurosenzoriale, probleme neuropsihice și de atenție. Deși studiile inițiale utilizau o doză de 5-8 pg/kg pentru o perioadă de 4-5 săptămâni, ulterior s-a stabilit că o doză mai mare (10-15 pg/kgc), inițiată la o vârstă mai mică de 2 săptămâni nu mai permite un decalaj de dezvoltare intelectuală indiferent de severitatea hipotiroidismului congenital la naștere [4, 10].

În prezent, s-a ajuns la concluzia că nu contează dozele inițiale sunt mai mari sau nu, căci asocierea cu dificultățile de creștere și problemele comportamentale de atenție, în special la nou-născuții mai puțin grav afectați, rămâne controversată [7].

Ca și **concluzie finală**, trebuie implementată concepția conform căreia un screening neonatal negativ

nu exclude hipotiroidismul congenital (tranzitoriu) și că rămâne de competența medicului specialist pediatru diagnosticarea cazurilor "eșuate" la naștere.

#### **Bibliografie**

1. \*\*\* American Academy of Pediatrics: "Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism", Pediatrics 2006, 117, p. 2290-2303
2. \*\*\* Ghid pentru hipotiroidismul congenital, Screening neonatal și tratament. 08.11.2013/Ministerul Sănătății
3. **Bhavani Nisha**. Transient congenital hypothyroidism. Indian J EndocrinolMetab 2011 Jul; 15(Suppl2): S117-S120
4. **Brown S. Rosalind, Wilkins Lawson**. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. Pediatrics, June 2006, volume 117/issue 6
5. **Cooper D. S., Biondi B.** (2012). Subclinical thyroid disease. Lancet 379:1142-1154
6. **Grasberger H., Refetoff S.** Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dys-hormonogenesis. Curr Opin Pediatr. 2011 Aug; 23(4):421-8. Review. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543982?dopt=Abstract>)
7. **Gruters A., Krude H.** Detection and treatment of congenital hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2011 Oct 18; 8(2):104-13
8. **Kappy M. S. et al.** Pediatric Practice Endocrinology, 2010, pg. 119
9. **Leger Juliane, Antonella Olivieri, Malcolm Donaldson, ș.a.** On behalf of ESPE-PES-SLEP-JSPE-AGPE-APPES-ISPAAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group – European Society of Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism, Horm Res Paediatr 2014;81:p. 80-103
10. **Najmi Seyed Badredin, Hashemipour Mahin, Maracy Mohammad Reza ș.a.** Intelligence quotient in children with congenital hypothyroidism. The effect of diagnostic and treatment variables. J Res Med Sci. 2013 May; 18(5); 395-399
11. **Rastogi V. Maynika, La Franchi H. Stephen.** Congenital hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010
12. **Williams F., Hume R.** The measurement, definition, aetiology and clinical consequences of neonatal transient hypothyroidism. Ann Clin Biochem, 2011, 48:7-22