



Universidade de Brasília

Unidade acadêmica

Curso

Fernanda Henrique Nogalha de Lima

**Etiologia do Hipotireoidismo Congênito: uma revisão de literatura**

Brasília

2024

Fernanda Henrique Nogalha de Lima

**Etiologia do Hipotireoidismo Congênito: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof.(a) Dra. Angélica Amorim Amato

Brasília

2024

Fernanda Henrique Nogueira de Lima

**Etiologia do Hipotireoidismo Congênito: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Farmácia da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Data da aprovação:** DD/MM/AAAA

---

Angélica Amorim Amato  
Doutora em Ciências da Saúde  
Professora do Departamento de Farmácia da UnB

---

Nadyellem Graciano da Silva  
Mestre em Ciências Farmacêuticas  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UnB

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ser minha força e me dar propósito, pois nele vivo, movo e existo e é o Senhor da minha vida.

Agradeço à minha família, em especial meus pais, Rogério e Adelita e a meus irmãos, Rafael e Matheus por me sustentarem, me incentivar a sonhar, me motivar e por todos os ensinamentos.

Agradeço aos meus familiares, em especial meus avós, Tereza e Bráulio e minhas tias Angelita e Carmelita, que sempre torcem por mim.

Agradeço a minhas amigas que são como irmãs, Daniela, Laura e Ellen Paola por tantas conversas boas e tempo de qualidade.

Agradeço aos meus amigos de curso Daniele, Wemerson, Marcelo, Yumi, Nana e Laís que sempre ajudaram tanto nos estudos quanto a tornar a vida de estudante mais leve.

Agradeço à minha orientadora Professora Angélica Amato pelos ensinamentos, orientação e inspiração.

Agradeço ao orientador do PIBIC, Professor Alexandre pela oportunidade de ter uma experiência científica na Universidade.

Agradeço à Universidade por ser um lugar de aprendizado que vai além das disciplinas e que fez parte de uma grande etapa da minha vida.

## RESUMO

O hipotireoidismo congênito é uma doença endócrina tratável que gera danos irreversíveis a curto prazo caso não seja tratada com urgência, por isso a triagem neonatal tem sido fundamental para a descoberta da doença em recém-nascidos e seu tratamento de forma a evitar danos neurocognitivos irreversíveis.

A doença pode ser dividida em permanente ou transitória, sendo a primeira mais frequente, podendo ocorrer por defeitos na tireóide em sua maioria esporádicos, sendo denominado hipotireoidismo congênito primário, ou ocorrer por defeitos na hipófise ou hipotálamo, chamado hipotireoidismo congênito central, além disso, pode ocorrer por resistência ao hormônio tireoestimulante. A forma transitória da doença possui causas hereditárias ou devido a medicamentos durante a gestação.

Encontrar a etiologia do Hipotireoidismo Congênito é eficiente para o diagnóstico precoce, tratamento adequado e uma forma de orientação genética.

Como metodologia foi usada a base de dados *PubMed* com os descritores “*congenital hypothyroidism*” e “*etiology*” e o operador booleano *AND*, foram selecionados artigos em inglês, espanhol e português publicados nos últimos 5 anos (2019 - 2024), incluídos todos os tipos de artigos: ensaio clínico, meta análise, ensaio de controle randomizado, revisão e revisão sistemática.

Foram encontrados 50 artigos, desses foram excluídos os que não continham o tema hipotireoidismo congênito e os que não possuíam acesso público do estudo, no fim restaram 30 artigos.

Palavras chave: Hipotireoidismo Congênito, Etiologia

## **ABSTRACT**

Congenital hypothyroidism is a preventable congenital endocrine disease that causes irreversible damage in the short term if not treated urgently, the reason why neonatal screening has been fundamental for discovering the disease in newborns and treating it in order to avoid irreversible neurocognitive damage.

The disease can be divided into permanent or transient, the first being more frequent, and can occur due to defects in the thyroid, mostly sporadic, being called primary congenital hypothyroidism, or occur due to defects in the pituitary or hypothalamus, called central congenital hypothyroidism, in addition, may occur due to resistance to thyroid-stimulating hormone. The transient form of the disease has hereditary causes or due to medication during pregnancy.

Finding the etiology of Congenital Hypothyroidism is efficient for early diagnosis, adequate treatment and a form of genetic guidance.

The PubMed database was used as a methodology with the descriptors "congenital hypothyroidism" and "etiology" and the Boolean operator AND. Articles in English, Spanish and Portuguese published in the last 5 years (2019 - 2024) were selected, including all types of articles: clinical trial, meta analysis, randomized control trial, review and systematic review.

50 articles were found, those that did not contain the topic of congenital hypothyroidism and those that did not have public access to the study were excluded, in the end 30 articles remained.

Keywords: Congenital Hypothyroidism, Etiology

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HC	Hipotireoidismo Congênito
T4	Tiroxina
T3	Triiodotironina
TSH	Hormônio Estimulador da Tireóide
TRH	Hormônio Liberador de Tireotropina
RTSH	Resistência ao Hormônio Estimulador da Tireóide
RTRH	Resistência ao Hormônio Liberador de Tireotropina
TR $\alpha$ 1	Receptor do Hormônio Tireoidiano alfa 1
TR $\alpha$ 2	Receptor do Hormônio Tireoidiano alfa 2
RTH $\alpha$	Resistência ao Receptor do Hormônio Tireoidiano alfa
TH $\beta$ 1	Receptor do Hormônio Tireoidiano beta 1
TH $\beta$ 2	Receptor do Hormônio Tireoidiano beta 2
RTH $\beta$	Resistência ao Receptor do Hormônio Tireoidiano beta
DT	Disgenesia Tireoidiana
TPO	Tireoperoxidase
TG	Tireoglobulina

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$

Alfa

$\beta$

Beta



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>2 DESENVOLVIMENTO</b>	<b>15</b>
2.1 Hipotireoidismo Congênito Primário	15
2.2 Defeitos no transporte do hormônio tireoidiano	18
2.3 Defeitos do metabolismo do hormônio tireoidiano	18
2.4 Defeitos da ação do hormônio tireoidiano (resistência ao hormônio tireoidiano)	19
2.5 Hipotireoidismo congênito central	20
2.6 Hipotireoidismo congênito transitório	21
<b>3 CONCLUSÃO</b>	<b>23</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito é uma disfunção do eixo hipotálamo - hipófise-tireóide presente desde o nascimento (VAN TROTSENBURG et al., 2021), que gera uma desregulação na concentração dos hormônios tireoidianos do recém-nascido (STOUPA et al., 2022). É a doença congênita mais comum do sistema endócrino, possuindo raros sinais clínicos antes dos 3 meses de vida, mas consequências irreversíveis para o desenvolvimento cognitivo e fisiológico da criança, mesmo antes do surgimento de sintomas, caso não tratado com urgência (VAN TROTSENBURG et al., 2021). Isso demonstra a importância da triagem neonatal, uma vez que pode identificar cerca de 90 % dos casos de hipotireoidismo congênito em recém-nascidos (GUERRI et al., 2019).

No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) faz o rastreamento de doenças congênitas e, desde 1992, testa a presença de hipotireoidismo congênito por meio da coleta do sangue venoso nos pés de recém-nascidos, avaliação conhecida como "o teste do pezinho" ("Ministério da Saúde", [s.d.]).

Por meio dos testes em massa é possível obter dados da prevalência do HC nos países e, atualmente, no Brasil, a prevalência de HC é de aproximadamente 1:2500 - 1:4500 nascidos (LÉA et al., 2013), semelhante ao perfil mundial, que é de 1:2000 até 1:4000, sendo mais prevalente em mulheres do que homens (2:1) (GUERRI et al., 2019). Nota-se, contudo, o aumento da incidência de HC entre gêmeos (1:900), em múltiplos (1:600), em casos de consanguinidade (1: 581) (DORREH et al., 2014), em prematuros e em acometidos pela trissomia do 21 (1:50) (WEINER; OBERFIELD; VUGUIN, 2020).

A identificação precoce do HC e o rápido início do tratamento com levotiroxina previne danos irreversíveis ao neurodesenvolvimento da criança, uma vez que os sinais clínicos começam aparecer apenas a partir do 4º mês de vida, quando a doença já acometeu o sistema nervoso central de forma irreversível (GUERRI et al., 2019). Isso ocorre porque os hormônios tireoidianos possuem um papel essencial no desenvolvimento da criança, como o desenvolvimento da pele, músculos, ossos, do sistema cardiovascular, respiratório, (KLOSINSKA; KACZYNSKA; BEN-SKOWRONEK, 2022), além do adequado funcionamento do metabolismo energético, controle da

temperatura corporal e desenvolvimento do sistema nervoso central, uma vez que age de forma específica na diferenciação neuronal, desenvolvimento de sinapse, o que permite o adequado neurodesenvolvimento do recém-nascido (WEINER; OBERFIELD; VUGUIN, 2020).

Os programas de triagem têm sido implementados em boa parte do mundo desde 1970 (LAUFFER et al., 2021). No início, os programas pesquisavam tiroxina total (T4) e tirotropina (TSH), tendo como objetivo a detecção do HC primário, que ocorre com níveis de T4 abaixo do ideal e o de TSH acima do valor estabelecido (UTHAYASEELAN et al., 2022). Além disso, também era possível identificar o HC central nesses exames, que ocorre em valores de T4 abaixo do valor estabelecido e o TSH dentro dos valores normais. Contudo, a deficiência de TBG (*thyroxine binding globulin*) também causa os mesmos valores bioquímicos do HC central, gerando muitos falso-positivos, por isso, tornou-se necessário utilizar uma nova abordagem: teste por meio da dosagem apenas do TSH, que é eficaz na identificação de HC primário. A partir de sua comprovação bioquímica em testes em amostra de sangue venoso, são feitos exames de imagem complementares, como ecografia da tireóide, cintilografia da tireóide com iodo radioativo e ensaio de tireoglobulina sérico, sendo importantes para auxiliar a diferenciar os casos de HC transitório ou permanente, determinar a sua etiologia, e obter um diagnóstico definitivo com o tratamento adequado. (VAN TROTSENBURG et al., 2021; RAZÓN-HERNÁNDEZ et al., 2022)

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.1 Hipotireoidismo Congênito Primário

Quadro 1: Causas para os tipos de Hipotireoidismo Congênito (HC)

Classificação	Causas	
HC Primário	Disgenesia Tireoidiana	Ectopia da tireoidiana
		Hipoplasia da tireóide
		Agenesia da tireóide
	Disormonogênese	
HC Central	Genéticas	Mutação no fator de transcrição HESX1, LHX3, LHX4 Mutações nos genes PIT1, PROP1
		Traumatismo cranioencefálico Asfixia Uso materno de metimazol, amiodarona
HC Periférico		Defeitos no Transportador do HT
		Defeitos no Metabolismo do HT
		Defeitos na Ação do HT
HC transitório		Excesso ou falta de iodo Prematuridade Uso de medicamentos pela mãe durante a gestação (amiodarona e antitireoidianos)

Fonte: (UTHAYASEELAN et al., 2022)

O Hipotireoidismo Congênito (HC) é composto por um grupo heterogêneo de desordens na tireóide que pode ser apresentado de forma permanente ou transitória, sendo a forma permanente a mais comum, ocorrendo como HC primário ou HC central (UTHAYASEELAN et al., 2022).

No feto, o desenvolvimento da tireóide embrionária ocorre por volta do 24º dia de gestação e sua migração da base da língua para a parte anterior do pescoço, na 7ª semana de gestação. Trata-se de um processo complexo com várias etapas e dependente de fatores de transcrição e reguladores de transcrição, (UTHAYASEELAN et al., 2022). Quando não há o desenvolvimento adequado da glândula tireóide, tem-se o hipotireoidismo congênito primário, caracterizado por

níveis baixos dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), seguido por altos valores de TSH (Hormônio Estimulador da Tireóide) e de TRH (Hormônio Liberador de Tireotropina). O hipotireoidismo congênito primário pode ocorrer como consequência de uma disgenesia tireoidiana (DT) ou disormonogênese, sendo a DT caracterizada por falha no desenvolvimento da glândula da tireoide, (WEINER; OBERFIELD; VUGUIN, 2020) e a mais prevalente causa do hipotireoidismo congênito primário, uma vez que ocorre entre 80 - 85% dos casos (LIVETT; LAFRANCHI, 2019). A disormonogênese, por sua vez, ocorre em torno de 15- 20% dos casos de HC primário, como consequência de um defeito na produção do hormônio tireoidiano (UTHAYASEELAN et al., 2022).

Após a confirmação do hipotireoidismo congênito por testes de função tireoidiana, exames de imagem, com radionuclídeos ou ultrassom, são necessários para investigar a presença de anomalias, que sugere um caso de disgenesia tireoidiana (MIO et al., 2019). Dessa forma, torna-se possível analisar a etiologia do HC e, dentre as anomalias presentes, pode-se observar a presença de ectopia, que consiste na localização ectópica da tireoide, geralmente na base da língua, sendo a mais comum (presente em 41% dos casos) e com maior prevalência em mulheres (WEINER; OBERFIELD; VUGUIN, 2020); ou a presença de outras anomalias como a agenesia que é a ausência da glândula tireóide, ocupando 21% dos casos e a hipoplasia, que é o tamanho reduzido da tireóide, que ocupa 3% dos casos de disgenesia tireoidiana (STOUPA et al., 2022).

A maior parte dos casos de DT são esporádicos, de 90-95% (VAN TROTSENBURG et al., 2021). Até 5% dos casos tem origem genética (MIO et al., 2019), que são identificadas com mutações no gene receptor de TSH (ULLOA-AGUIRRE et al., 2022), que pode gerar resistência ao TSH (RTSH) (WESSAL SAKRAN et al., 2023), ou em genes que codificam fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento da tireoide, como o TTF1/ NKX2.1 (Fator de Transcrição da Tireoide 1), PAX8 (Paired Box 8), TTF2/FOXE 1 ( Forkhead Box E1), NKX2.5 (NK2 Homeobox 5) e GLIS3 (Family Zinc Finger 3) (VAN TROTSENBURG et al., 2021).

Embora o percentual de herança genética seja pequeno, o detalhamento fenotípico de pacientes afetados pelo hipotireoidismo congênito tem gerado novos caminhos para pesquisa da doença e permitiu a ampliação do fenótipo da tireóide associada a mutação de genes, em especial devido a avanços tecnológicos do

sequenciamento da próxima geração (NGS - *Next Generation Sequencing*), que tem permitido prever a etiologia, além dos sinais e sintomas clínicos (TARGOVNIK; SCHEPS; RIVOLTA, 2020).

As mutações nos fatores de transcrição são muitas vezes associadas a outras síndromes genéticas (VAN TROTSENBURG et al., 2021), uma vez que alguns desses fatores também são expressos em outros tecidos do feto em desenvolvimento, o que leva a síndromes fenotípicas associadas a mutações nos genes que codificam alguns dos fatores de transcrição (RASTOGI; LAFRANCHI, 2010). Assim, mutações homozigóticas no gene TTF-2 podem gerar a Síndrome Bamforth Lazarus, que é uma condição que causa disgenesia tireoidiana associada a atresia coanal, fenda palatina e cabelo espetado (*spiky hair*) (VAN TROTSENBURG et al., 2021). Mutações no gene TTF1 também estão presentes em HC, associadas com dificuldade respiratória, ataxia e coreia benigna, o que gera a chamada síndrome cérebro - pulmão - tireóide. Mutações no gene NKX2.5 em pacientes com disgenesia tireoidiana têm sido associadas ao aumento de casos de insuficiência cardíaca, e mutações no PAX8 têm sido associadas com má formação no trato urinário, além de casos de hipoplasia de tireóide. (MORAN et al., 2022).

No caso da disormonogênese, têm-se que a maioria dos casos é genética, com herança autossômica recessiva, e relacionada a defeitos nas enzimas relacionadas à síntese dos hormônios tireoidianos. As mutações mais comuns afetam o gene que codifica a tireoperoxidase (TPO) (WEINER; OBERFIELD; VUGUIN, 2020), que é uma enzima sintetizada pela célula folicular, que utiliza o peróxido de hidrogênio para oxidar o iodeto e acoplar iodo à tireoglobulina (TG) para que sejam produzidos os hormônios tireoidianos T3 e T4 (RASTOGI; LAFRANCHI, 2010). Dessa forma, a produção inadequada da enzima TPO leva a defeito na organificação tireoidiana do iodo e diminui a formação de T3 e T4 (UTHAYASEELAN et al., 2022). Essa alteração é acompanhada de altos níveis de tireoglobulina, além de haver um valor positivo para o teste de descarga de perclorato, teste que demonstra a presença de iodeto, mas a ausência de sua organificação, ou seja, uma falha da função da TPO (TARGOVNIK; SCHEPS; RIVOLTA, 2020).

Dentre as causas genéticas para a disormonogênese, há também associação com mutações inativadoras nos genes DUOX2, DUOX2 ou SLC26A4, e mutações nos genes DUOX1 e DUOX1 (STOUPA et al., 2022), que afetam a maturação das proteínas, levando a seu mau dobramento que gera a sua degradação

(TARGOVNIK; SCHEPS; RIVOLTA, 2020). Apesar do avanço genético permitir identificar mutações e associá-las a fenótipos, é difícil prever a mutação a partir das características clínicas, uma vez que há fenótipos amplos para diferentes condições genéticas (MORAN et al., 2022).

Em casos raros de disormonogênese, há a formação de bócio congênito ou bócio após o nascimento (TARGOVNIK; SCHEPS; RIVOLTA, 2020), e ainda a Síndrome de Pendred, caracterizada por hipotireoidismo, bócio e surdez (VAN TROTSENBURG et al., 2021). Nesse caso, a causa deve-se a um defeito genético na proteína transmembrana pendrina codificada pelo gene SLC26A4 (MORAN et al., 2022), presente na membrana das células da tireóide e também na membrana do ouvido interno. Sua mutação gera déficit no transporte de ânions na membrana da tireóide e do ouvido interno (RASTOGI; LAFRANCHI, 2010).

Dessa forma, uma avaliação genética profunda é essencial para diferenciar o subtipo do hipotireoidismo congênito, entre disgenesia, resistência ao TSH ou disormonogênese (UTHAYASEELAN et al., 2022). Sendo, portanto, eficiente para o diagnóstico e tratamento de doenças sistêmicas, além disso torna-se mais fácil diferenciá-las entre o hipotireoidismo permanente e transitório e útil para aconselhamento genético e prevenção de danos ao neurodesenvolvimento do recém nascido (MORAN et al., 2022).

## **2.2 Defeitos no transporte do hormônio tireoidiano**

As proteínas transportadoras de hormônio tireoidiano na membrana plasmática controlam a biodisponibilidade intracelular de hormônios tireoidianos. Dentre as proteínas, o Transportador de Monocarboxilato 8 (MCT8), codificado por um gene localizado no cromossomo X, transporta os hormônios tireoidianos e pode ser expresso em outros órgãos além da glândula tireóide, como no cérebro, no fígado, no rim e na hipófise.

A deficiência de MCT8 afeta indivíduos do sexo masculino, possui prevalência de 1:70000, e é conhecida como síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Trata-se de uma doença neurológica e metabólica grave, com expectativa de vida de 35 anos, embora em torno de 30% dos pacientes venham a óbito ainda na infância devido a

complicações no trato respiratório (MORAN et al., 2022). Na triagem neonatal, podem ser observados níveis baixos a normais de T4 e T3, mas os valores de TSH normais. A confirmação do diagnóstico é feita por ressonância magnética do crânio, analisando a baixa taxa de mielinização (MORAN et al., 2022).

Uma variação do transportador de T4 *SLCO1C1* (*OATP1C1*) diminui a entrada de T4 nas células e, apesar de não gerar alterações nos valores séricos de T4 e T3, gera fenotipicamente atraso no desenvolvimento, a longo prazo ausência de fala, espasmos e dificuldade para deglutir, e em exames de ressonância magnética é demonstrado uma atrofia no cérebro (STRØMME et al., 2018).

Há como tratamento para os defeitos no transporte do hormônio tireoidiano o uso de levotiroxina e além de tratamento para outros sintomas, como anticonvulsivante, anticolinérgicos e suplementação nutricional (MORAN et al., 2022).

### **2.3 Defeitos do metabolismo do hormônio tireoidiano**

Os defeitos hereditários no metabolismo tireoidiano estão associados a variações patogênicas do *SECISBP2*, que é responsável pela inserção do aminoácido selenocisteína (Sec) na selenoproteínas, composto pelo micronutriente selênio e que é essencial para mediar ações enzimáticas, como regulação do estresse oxidativo e controle das reações envolvidas no dobramento das proteínas (MORAN et al., 2022). Sua mutação leva ao encurtamento da proteína, possui herança recessiva, podendo ser apresentada de forma homozigota ou heterozigota. Na triagem neonatal, há aumento do T4 livre e valores baixos ou normais de T3, aumentados de TSH e elevados de T3 reverso (LABUNSKYY; HATFIELD; GLADYSHEV, 2014).

Como consequência de mutações no *SECISBP2* em crianças, há fraqueza muscular, fraqueza e falta de coordenação (MORAN et al., 2022). Como tratamento, há a reposição com liotironina (T3) (VAN TROTSBURG et al., 2021), de vitamina E, e de selênio (SAITO et al., 2015).

### **2.4 Defeitos da ação do hormônio tireoidiano (resistência ao hormônio tireoidiano)**



A ação dos hormônios tireoidianos envolve regulação de processos fisiológicos, incluindo crescimento dos ossos, maturação do sistema nervoso e batimentos cardíacos (LERNER; GRUBER; POLLAK, 2019), por meio de sua ação nos receptores de hormônio tireoidiano, codificados por dois genes diferentes (THRA e THRB). O TR $\alpha$ 1, codificado pelo THRA, é expresso no sistema nervoso, cardíaco, no músculo esquelético e trato gastrointestinal. O TR $\beta$ 1, é expresso no fígado e rim; e o TR $\beta$  2 é expresso no hipotálamo, hipófise, retina e ouvido interno (MORAN et al., 2022).

A resistência ao Hormônio tireoidiano  $\beta$  (RTH $\beta$ ) é uma forma de defeito na ação do HT que possui em sua maioria herança dominante e é resultado de mutações no gene THRB, podendo ocorrer de forma esporádica em 10% dos casos e tem como a prevalência 1:19000 a 1:40000 nascidos (MORAN et al., 2022). Como consequência bioquímica, há um aumento da produção de TH, o que resulta em aumento de sua concentração circulante, e aumento de sua ação TH $\alpha$ , não afetado, pois a redução ação do TH $\beta$  e gera um aumento da exposição ao TH $\alpha$ , podendo causar atraso intelectual, bócio devido a resistência ao TH $\beta$  e devido ao excesso de TH $\alpha$  pode gerar palpitação, taquicardia e fibrilação cardíaca (PAPPA; REFETOFF, 2021).

A resistência ao hormônio tireoidiano  $\alpha$  (RTH $\alpha$ ) é caracterizada pelo hipotireoidismo, embora apresente a glândula tireoide como normal em testes de imagem, o que dificulta o diagnóstico (SAITO et al., 2015). Os casos de RTH $\alpha$  envolvem isoformas variantes que afetam os resíduos de aminoácidos na estrutura do TR $\alpha$ 1 TR $\alpha$ 2. Considerando que essa resistência não altera a estrutura da tireoide como acontece no HC primário, apenas os valores de T4 ficam diminuídos e valores de T3 livre aumentados (em alguns casos), é demonstrada a importância do NGS (*Next Generation Sequencing*) em crianças com valores de hormônio tireoidiano alterado para o diagnóstico adequado e posterior tratamento, uma vez que a condição gera atraso de neurodesenvolvimento e crescimento em crianças caso não seja adequadamente identificada e tratada (MIO et al., 2019).

É possível encontrar, como sinais clínicos causados pela RTH $\alpha$ , macrocefalia, choro rouco, características da face com nariz achatado, língua proeminente e lábios finos, além de atraso neurocognitivos na fala, dificuldade na coordenação e redução no quociente de inteligência, gerando crianças de baixa estatura, com atraso na dentição e idade óssea e bradicardia (MORAN et al., 2017).

Como tratamento para a RTH $\alpha$  é usada tiroxina, sendo benéfica para o crescimento da criança em estatura e peso, além de melhorar seu bem estar (UTHAYASEELAN et al., 2022).

## **2.5 Hipotireoidismo congênito central**

O hipotireoidismo congênito secundário ou central é uma forma de hipotireoidismo permanente, podendo também ser apresentada de forma transitória, que caracteriza-se pela baixa produção de hormônios tireoidianos devido a uma disfunção no hipotálamo ou na hipófise (UTHAYASEELAN et al., 2022), associado a uma tireóide de tamanho e localização normal (WEINER; OBERFIELD; VUGUIN, 2020). Possui incidência de 1:16000 a 1:20000 nascidos, sendo por isso uma forma mais rara do que o HC primário (BAUER; WASSNER, 2019).

O hipotálamo é responsável pela produção do Hormônio Liberador de Tireotrofina (TRH), que estimula as células tireotróficas da hipófise a liberar o Hormônio tireoestimulante (TSH) responsável pela estimulação da tireóide a secretar o T3 e o T4 (WEINER; OBERFIELD; VUGUIN, 2020). Dessa forma, no sangue de recém-nascidos com HC Central, os níveis de T4 são baixos e o de TSH são inapropriadamente normais ou baixos, uma vez que com a doença central não há resposta central ao mecanismo de feedback negativo para o hipotálamo aumentar a produção de TSH (UTHAYASEELAN et al., 2022).

O HC central pode ocorrer de forma isolada ou associado a outras doenças, de forma sindrômica (UTHAYASEELAN et al., 2022). Isso ocorre porque muitos fatores de transcrição regulam a expressão de vários tipos de células da hipófise (BAUER; WASSNER, 2019). Como exemplo, há a displasia septo-óptica associada ao HC, em que há a baixa visão, o nistagmo congênito e desvios faciais da linha média, sendo necessário aliar exames bioquímicos com a ressonância magnética para avaliar a hipófise, que pode estar ausente, hipoplásica ou com anormalidades em sua haste, para obter-se um diagnóstico mais completo (RASTOGI; LAFRANCHI, 2010).

Essas múltiplas anomalias hipofisárias podem estar associadas a mutações genéticas, alterações no fator de transcrição HESX1, que gera hipopituitarismo em associação com displasia septo-óptica (STOUPA et al., 2022); LHX3, que gera

hipopituitarismo, com deficiência corticotrófica, além da alteração do volume da hipófise (STOUPA et al., 2022); mutações na proteína LHX4, que gera a síndrome Arnold Chiari, associada a hipoplasia da hipófise e do corpo caloso; e alterações nos genes PIT1 e PROP1, que geram deficiência do hormônio do crescimento, prolactina, hormônio luteinizante e folículo estimulante (ENG; LAM, 2020).

Em casos raros de HC central, há coma mixedematoso, caracterizado por alteração do estado mental e mudança nos sinais vitais, incluindo hipotermia, bradicardia e hipotensão (DE SANCTIS et al., 2021).

Quando não associado a outras anomalias, o HC central está ligado a mutações autossômicas recessivas no gene que codifica o TSH $\beta$ , que leva a uma deficiência isolada de TSH (RASTOGI; LAFRANCHI, 2010), a mutação no gene do receptor de TRH, que gera resistência ao TRH, a mutações no gene TBLIX, que causa em homens perda auditiva e mutação no gene IRS4 que tem por consequência baixa produção de TSH em homens.

Dentre as causas não genéticas para o HC central, há traumatismo cranioencefálico, asfixia, ou medicamentos em excesso para hipertireoidismo, como metimazol, tomados pela mãe durante a gestação.(UTHAYASEELAN et al., 2022)

## **2.6 Hipotireoidismo congênito transitório**

O Hipotireoidismo Congênito transitório tem como característica a normalização do eixo hipotálamo - hipófise - tireóide alguns dias ou meses após o nascimento. Possui maior incidência na Europa (1:100) do que em países com reposição de iodo em alimentos, como os Estados Unidos (1:50000).(RASTOGI; LAFRANCHI, 2010).

Dentre as causas para a doença, há fatores maternos ou condições em que o recém-nascido é exposto após o nascimento (UTHAYASEELAN et al., 2022). Como fatores maternos há, em primeiro lugar, a deficiência de iodo (BAUER; WASSNER, 2019). Também há o uso de medicamentos antitireoidianos pela mãe, que causa a redução da síntese de hormônios tireoidianos do recém-nascido até a sexta semana de nascimento. Pode ocorrer também a passagem pela placenta de anticorpos bloqueadores dos receptores de tireotropina da mãe para o feto, dessa forma há o bloqueio do receptor de TSH do feto/recém-nascido. Os valores do anticorpo materno reduzem na corrente sanguínea de 3 a 6 meses após o nascimento (RASTOGI; LAFRANCHI, 2010).

A deficiência de iodo na dieta materna durante a gestação diminui a produção de hormônios tireoidianos do recém-nascido (BAUER; WASSNER, 2019). Além disso, o uso de medicamentos para hipertireoidismo das mães, como metimazol, carbimazol ou propiltiouracil, gera diminuição da síntese de hormônios tireoidianos do recém nascido; nesse caso, a normalização da função tireoidiana ocorre em até 2 semanas após o nascimento (PETERS; SCHOENMAKERS, 2022). O uso de amiodarona pela mãe também gera Hipotireoidismo Transitório nos recém-nascidos, e a normalização dos níveis de hormônio tireoidiano ocorre entre 4 a 5 meses após o nascimento; muitas vezes há associação com consequências neurológicas para o bebê (UTHAYASEELAN et al., 2022).

Como fatores genéticos para o hipotireoidismo congênito transitório, há a associação com o gene DUOX2 (/TARGOVNIK; SCHEPS; RIVOLTA, 2020).

A prevalência de Hipotireoidismo transitório em prematuros é bem elevada (UTHAYASEELAN et al., 2022), e a exposição desses a iodo em excesso ao nascer pode gerar HC transitório. Há indícios de que, no caso de hemangioma hepático congênito, que expressa em excesso a enzima iodotironina deiodinase tipo 3, que inativa os hormônios tireoidianos, há a redução do T4, elevação do TSH e elevação do T3 reverso (forma inativa do hormônio T3), gerando HC transitório, uma vez que há a normalização dos níveis dos hormônios tireoidianos após o tratamento do tumor (RASTOGI; LAFRANCHI, 2010).

### 3 CONCLUSÃO

O Hipotireoidismo Congênito é uma doença endócrina com potenciais sequelas, porém tratável. O uso de exames de triagem têm tornado o diagnóstico mais rápido e permitido evitar danos neurocognitivos permanentes em crianças. Por meio de comparações da incidência de casos de HC no mundo, observa-se a relação do acréscimo do iodo na alimentação com a redução dos casos de HC transitório, uma vez que a probabilidade da doença nos Estados Unidos, onde há a reposição, é de 1:50000, enquanto na Europa, onde não há reposição, é de 1:100, ou seja, 500 vezes maior.

Além disso, é possível observar que, embora a maior parte dos casos de HC seja esporádica, avanços tecnológicos com base na genética têm sido importantes para elucidar a etiologia do hipotireoidismo neonatal, bem como pode ser útil para orientação genética e busca por tratamento. O *Next Generation Sequencing* tem sido eficiente para o diagnóstico efetivo de doenças, como no caso de defeitos na ação do hormônio tireoidiano devido a resistência ao hormônio tireoidiano  $\alpha$  (RTH $\alpha$ ), que apresenta dificuldade no diagnóstico apenas pelos exames bioquímicos mas que é solucionado por meio da análise genética.

## REFERÊNCIAS

ANNE, R. P.; RAHIMAN, E. A. Congenital hypothyroidism in India: A systematic review and meta-analysis of prevalence, screen positivity rates, and etiology. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia*, p. 100040, jul. 2022.

BAUER, A. J.; WASSNER, A. J. Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism. *Endocrine*, v. 66, n. 1, p. 51–62, 26 jul. 2019.

CATERINA DI COSMO et al. Clinical and Molecular Characterization of a Novel Selenocysteine Insertion Sequence-Binding Protein 2 (SBP2) Gene Mutation (R128X). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 94, n. 10, p. 4003–4009, 1 out. 2009.

CHERELLA, C. E.; WASSNER, A. J. Update on congenital hypothyroidism. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, v. 27, n. 1, p. 63–69, fev. 2020.

DA, D. et al. Congenital Hypothyroidism Patients With Thyroid Hormone Receptor Variants Are Not Rare: A Systematic Review. *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*, v. 58, p. 004695802110679-004695802110679, 1 jan. 2021.

DE SANCTIS, V. et al. The Myxedema coma in children and adolescents: A rare endocrine emergency - Personal experience and review of literature. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, v. 92, n. 5, p. e2021481, 2021.

DORREH, F. et al. Epidemiology of Congenital Hypothyroidism in Markazi Province, Iran. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, p. 105–110, 5 jun. 2014.

ENG, L.; LAM, L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *NeoReviews*, v. 21, n. 1, p. e30–e36, 2020.

GUERRI, G. et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis*, v. 90, n. Suppl 10, p. 83–86, 2019.

HARRIS, K. B.; PASS, K. A. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 91, n. 3, p. 268–277, jul. 2007.

KLOSINSKA, M.; KACZYNSKA, A.; BEN-SKOWRONEK, I. Congenital Hypothyroidism in Preterm Newborns – The Challenges of Diagnostics and Treatment: A Review. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 18 mar. 2022.

LABUNSKYY, V. M.; HATFIELD, D. L.; GLADYSHEV, V. N. Selenoproteins: Molecular Pathways and Physiological Roles. *Physiological Reviews*, v. 94, n. 3, p. 739–777, 1 jul. 2014.

LAUFFER, P. et al. Diagnosis and Management of Central Congenital Hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 9 set. 2021.

LÉA, M. et al. Hipotireoidismo congênito: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/FRr9kZv6HrjFNSqQRvcNwZg/?format=pdf&lang=pt>>

LERNER, R. K.; GRUBER, N.; POLLAK, U. Congenital Heart Disease and Thyroid Dysfunction: Combination, Association, and Implication. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, v. 10, n. 5, p. 604–615, set. 2019.

LIVETT, T.; LAFRANCHI, S. Imaging in congenital hypothyroidism. *Current Opinion in Pediatrics*, v. 31, n. 4, p. 555–561, 1 ago. 2019.

MARELLI, F.; RURALE, G.; PERSANI, L. From Endoderm to Progenitors: An Update on the Early Steps of Thyroid Morphogenesis in the Zebrafish. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 4 jun. 2021.

MARÍA CECILIA OPAZO et al. Thyroid Gene Mutations in Pregnant and Breastfeeding Women Diagnosed With Transient Congenital Hypothyroidism: Implications for the Offspring's Health. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 14 out. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822\\_06\\_06\\_2001.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2001/prt0822_06_06_2001.html)>.

MIO, C. et al. Molecular defects in thyroid dysgenesis. *Clinical Genetics*, v. 97, n. 1, p. 222–231, 27 ago. 2019.

MORAN, C. et al. Contrasting Phenotypes in Resistance to Thyroid Hormone Alpha Correlate with Divergent Properties of Thyroid Hormone Receptor  $\alpha$ 1 Mutant Proteins. *Thyroid*, v. 27, n. 7, p. 973–982, jul. 2017.

MORAN, C. et al. Genetic disorders of thyroid development, hormone biosynthesis and signalling. *Clinical Endocrinology*, v. 97, n. 4, p. 502–514, 5 set. 2022.

OLIVEIRA, L.; DE, C.; HELTON ESTRELA RAMOS. Congenital Hypothyroidism and the Deleterious Effects on Auditory Function and Language Skills: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 10 ago. 2021.

PAPPA, T.; REFETOFF, S. Resistance to Thyroid Hormone Beta: A Focused Review. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 31 mar. 2021.

PETERS, C.; SCHOENMAKERS, N. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The pathophysiology of transient congenital hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*, v. 187, n. 2, p. R1–R16, 1 ago. 2022.

RAZÓN-HERNÁNDEZ, K. C. et al. Neuropsychological Alterations in Patients with Congenital Hypothyroidism Treated with Levothyroxine: Linked Factors and Thyroid Hormone Hyposensitivity. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 12, p. 3427, 15 jun. 2022.

RASTOGI, M. V.; LAFRANCHI, S. H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, v. 5, n. 1, 10 jun. 2010.

SAITO, Y. et al. Enhancement of lipid peroxidation and its amelioration by vitamin E in a subject with mutations in the SBP2 gene. *Journal of Lipid Research*, v. 56, n. 11, p. 2172–2182, nov. 2015.

STOUPA, A. et al. Genetics of congenital hypothyroidism: Modern concepts. *Pediatric Investigation*, v. 6, n. 2, p. 123–134, 14 maio 2022.

STRØMME, P. et al. Mutated Thyroid Hormone Transporter OATP1C1 Associates with Severe Brain Hypometabolism and Juvenile Neurodegeneration. *Thyroid*, v. 28, n. 11, p. 1406–1415, nov. 2018.

TARGOVNIK, H. M.; SCHEPS, K. G.; RIVOLTA, C. M. Defects in protein folding in congenital hypothyroidism. *Molecular and cellular endocrinology*, v. 501, n. 110638, p. 110638, 2020.

ULLOA-AGUIRRE, A. et al. Targeting trafficking as a therapeutic avenue for misfolded GPCRs leading to endocrine diseases. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 25 ago. 2022.

VAN TROTSENBURG, P. 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*, v. 31, n. 3, p. 387–419, 1 mar. 2021.

UTHAYASEELAN, K. et al. Congenital Anomalies in Infant With Congenital Hypothyroidism: A Review of Pathogenesis, Diagnostic Options, and Management Protocols. *Cureus*, v. 14, n. 5, p. e24669, 1 maio 2022.

WEINER, A.; OBERFIELD, S.; VUGUIN, P. The Laboratory Features of Congenital Hypothyroidism and Approach to Therapy. *NeoReviews*, v. 21, n. 1, p. e37–e44, 1 jan. 2020.

WESSAL SAKRAN et al. Infant With Pseudohypoparathyroidism Type 1a, Misdiagnosed as Congenital Hypothyroidism. *Medicinski arhiv*, v. 77, n. 1, p. 70–70, 1 jan. 2023.



