

Interpretación de las pruebas tiroideas

E. Mayayo, A. Ferrández Longás y J.I. Labarta

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 42-52)

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT) se basa en el reconocimiento de una disfunción de dicho eje y en la identificación de su etiología. La introducción de métodos sensibles para medir la tirotrópina (TSH) y las hormonas tiroideas libres (FT₄ y FT₃) han simplificado mucho el reconocimiento de las disfunciones tiroideas, entendiendo por tales la alteración de la concentración sérica de cualquiera de ellas. Estas determinaciones junto a otras pruebas sencillas permiten identificar la mayoría de trastornos, aunque persisten casos difíciles de interpretar. En ocasiones los estudios requieren la realización de pruebas más sofisticadas que permitan seleccionar a los pacientes cuando se pretenda establecer el defecto molecular, si existe la sospecha de que los trastornos tengan una base genética.

Solamente se puede asegurar que la función tiroidea es normal cuando los niveles séricos de TSH, FT₄ y FT₃ son normales. Para ello se debe tener en consideración que di-

chos niveles varían con la edad, método utilizado y población estudiada, lo que hace necesario disponer de valores de referencia propios, de cada laboratorio, en diferentes edades y de la población autóctona (tabla 1)¹.

Los exámenes complementarios para el estudio del eje HHT pueden dividirse en tres grupos: *a*) exámenes que determinan el estado de la función tiroidea: niveles séricos basales de TSH, FT₄ y FT₃; *b*) pruebas que establecen el nivel anatómico de alteración del eje HHT: nivel basal de TSH y test de TRH; *c*) exámenes que estudian la etiología: gammagrafía-ecografía tiroideas, nivel sérico de tiroglobulina (Tg), cuantificación del título de anticuerpos antitiroideos, yoduria, tests dinámicos (captación ¹²³I, test de descarga con perclorato), técnicas de imagen como la RM, si se tiene que estudiar la región hipotálamo-hipofisaria, y estudios de biología molecular si es preciso establecer el defecto genético.

Con respecto a la determinación de los niveles séricos basales de TSH, FT₄ y FT₃ se pueden presentar seis patro-

TABLA 1. Niveles séricos de T₃ total, T₄ total, T₄ libre, TSH y tiroglobulina (Tg), en niños zaragozanos sanos de 0-14 años de edad

Grupo	T ₃ total (ng/100 ml)			T ₄ total (µg/100 ml)			FT ₄ (pg/ml)			TSH (µU/ml)			Tg (ng/ml)		
	x	DE	n	x	DE	n	x	DE	n	x	DE	n	x	DE	n
Tanner I															
Cordón	67	13	19	8,05	1,88	19	12,95	2,71	19	8,70	4,33	19	66,40	62,10	19
3 días	127	34	19	14,87	2,54	19	28,89	6,12	19	6,54	2,48	19	120,70	52,50	19
4-30 días	147	33	35	10,92	1,84	35	18,32	3,35	35	1,72	0,90	34	55,80	29,10	35
1-6 meses	173	31	18	9,76	2,47	18	15,39	4,71	17	3,53	2,69	18	37,10	30,00	17
6 m-4 años	140	33	31	7,49	1,42	31	13,81	2,51	31	2,36	1,60	30	22,90	13,00	32
4-7 años	139	20	42	7,87	1,35	42	14,12	2,32	42	2,35	0,91	39	19,70	8,10	43
7-10 años	133	25	42	7,17	1,31	42	12,92	2,38	42	2,04	0,83	42	15,20	8,80	44
10-14 años	133	22	34	7,09	1,29	34	13,03	2,76	33	2,04	1,26	34	12,50	7,30	35
Tanner II															
M	146	31	33	6,95	1,32	33	12,34	2,36	33	2,12	1,01	33	11,50	7,40	33
F	145	29	18	7,09	1,23	18	12,34	2,24	18	2,34	1,17	18	11,10	7,10	19
F	148	35	15	6,77	1,45	15	12,34	2,57	15	1,85	0,74	15	12,00	8,00	14
Tanner III															
M	132	26	19	6,37	1,30	19	11,33	2,44	19	1,69	0,94	18	14,90	14,40	20
F	147	12	8	6,46	1,44	8	11,74	3,02	8	1,90	1,28	8	18,10	21,70	8
F	121	29	11	6,30	1,25	11	11,04	2,01	11	1,52	0,57	10	12,70	7,00	12
Tanner IV-V															
M	130	21	15	6,35	0,94	15	11,40	1,82	15	1,97	1,43	14	9,10	6,80	15
F	148	23	4	6,50	0,53	4	10,63	1,70	4	1,64	0,66	3	9,20	11,70	4
F	124	16	11	6,65	0,83	11	11,68	1,85	11	2,06	1,59	11	9,10	4,80	11

nes diferentes: 1) TSH alta; FT₄ o FT₃ bajas; 2) TSH alta; FT₄ o FT₃ normales; 3) TSH alta o normal; FT₄ o FT₃ altas; 4) TSH baja o normal; FT₄ o FT₃ bajas; 5) TSH baja; FT₄ o FT₃ normales, y 6) TSH baja; FT₄ o FT₃ altas².

TSH ALTA; FT₄ O FT₃ BAJAS (tabla 2)

Este es el patrón característico del hipotiroidismo primario, es decir, del hipotiroidismo, cuya causa radica en la propia glándula tiroidea. En esta entidad la determinación de FT₃ carece de valor porque es normal en un número considerable de casos.

La sistemática diagnóstica varía en función de si el hipotiroidismo primario es congénito o adquirido.

Hipotiroidismo primario congénito

La importancia de un nivel adecuado de hormonas tiroideas para el desarrollo cerebral del niño y la ausencia de sintomatología clínica durante los primeros meses de vida obligan a su detección sistemática mediante *screening* neonatal con objeto de que el tratamiento se pueda instaurar precozmente y evitar el retraso mental. En la figura 1 se esquematiza la sistemática diagnóstica.

El método *screening* consiste en medir la concentración de TSH en sangre total obtenida del talón de los recién nacidos entre las 48 y 72 h. El nivel de corte es de 10 µU/ml. En los casos cuya TSH tiene un nivel superior se procede al estudio de confirmación diagnóstica que se basa en la medida del nivel sérico de TSH y de FT₄ y se completa mediante la realización de gammagrafía-ecografía tiroideas, nivel sérico de tiroglobulina, anticuerpos antitiroideos, yoduria y estudio de la maduración ósea (superficie de la epífisis distal del fémur en mm²). Estos estudios permiten establecer el diagnóstico de hipotiroidismo primario (niveles de TSH y FT₄) y el diagnóstico etiológico provisional de disgenesia tiroidea (agenesia, ectopia, hipoplasia) o de tiroides *in situ*.

El valor sérico de TSH está por definición siempre elevado en el hipotiroidismo primario (100% de los casos) y constituye la determinación analítica más sensible y la que se altera más precozmente. Generalmente el nivel está francamente elevado, aunque existen casos *borderline* en los que la TSH está ligeramente alta.

La concentración de T₄ total y de FT₄ en suero generalmente están descendidas. Es preferible determinar el nivel de FT₄ que el de T₄ total ya que en la fracción libre no influye el nivel de TBG y, por tanto, discrimina los auténticos hipotiroidismos de los déficit de TBG.

Existen casos de ectopia en los que el nivel de T₄ es normal (en nuestra experiencia en el 36,8% para la T₄ total y en el 18,1% para la FT₄)³.

Los niveles séricos de TSH y de T₄ no tienen valor discriminativo etiológico, aunque las agenesias muestran mayor severidad bioquímica (mayor nivel de TSH y menor de T₄) que las ectopias y que los hipotiroidismos transitorios. El nivel medio de TSH en nuestros pacientes con agenesia

TABLA 2. TSH alta, FT₄ baja, FT₃ baja o normal (hipotiroidismo primario)

Hipotiroidismo congénito
<i>Permanente:</i> Gammagrafía-ecografía; tiroglobulina sérica (Tg)
Tejido tiroideo anormal: disgenesias tiroideas
Ausente; Tg indetectable: agenesia
Ectópico; Tg variable: ectopias
Hipopláxico; Tg variable: hipoplasia
Tejido tiroides <i>in situ</i> : dishormonogénesis
Captación ¹²³ I baja:
Tejido tiroideo atrófico o normal; Tg baja pero detectable: insensibilidad TSH
Discrepancia gammagrafía-ecografía; Tg alta: defecto captación-transporte de yoduro
Captación ¹²³ I normal o alta; test perclorato positivo:
Tg alta: defecto organificación
Tg baja: defecto síntesis Tg (cuantitativo)
Captación ¹²³ I normal o alta; test perclorato negativo:
Tg alta: defecto yodotirosina deydinasa
Tg baja: defecto síntesis Tg (cuantitativo)
<i>Transitorio:</i> tiroides <i>in situ</i> ; anticuerpos antitiroideos; yoduria
Yatrógeno: exceso yodo (antisépticos, contrastes)
Fármacos antitiroideos
Déficit de yodo
Inmunológico: anticuerpos anti-Tg, anti-TPO, TBII
Idiopático
Genético. Mutaciones del gen <i>thox2</i>
Hipotiroidismo adquirido
Tiroides <i>in situ</i> ; anticuerpos antitiroideos; yoduria
Anticuerpos antitiroideos positivos (anti-Tg, anti-TPO):
tiroiditis autoinmune
Anticuerpos antitiroideos negativos:
Déficit de yodo
Yatrógeno: tiroidectomía, yodo radiactivo, radioterapia, exceso de yodo, fármacos, alimentos
Enfermedad infiltrativa: histiocitosis, amiloidosis, cistinosis, etc.
Otras tiroiditis

es de 256,4 de 132,5 en las ectopias, de 109,6 en las dishormonogénesis y de 112,6 µU/ml en los hipotiroidismos transitorios. Los de FT₄ son, respectivamente de 0,7, 8,0, 2,4 y 2,4 pg/ml³.

La gammagrafía tiroidea, que se aconseja realizarla con ¹²³I o con ⁹⁹Tc, se utiliza para detectar la existencia o no de la glándula tiroidea, así como su tamaño y forma, localizar las ectopias y apreciar la estructura del tiroidea. Es una exploración que continúa siendo imprescindible en el estudio de los hipotiroidismos congénitos. No obstante, en ocasiones, no detecta tejido tiroideo existente (falsas agenesias). Las posibilidades ante una agenesia gammagráfica incluyen: verdaderas agenesias; defectos de captación-transporte de yoduro; insensibilidad a la TSH; hipotiroidismo transitorio por paso transplacentario madre-feto de anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (TBII); sobrecarga aguda de yodo y ectopias de localización intratorácica. En estos casos son de utilidad la determinación plasmática de tiroglobulina y la ecografía tiroidea.

La ecografía tiroidea permite evaluar el tamaño, localización y características de la glándula. En el recién nacido

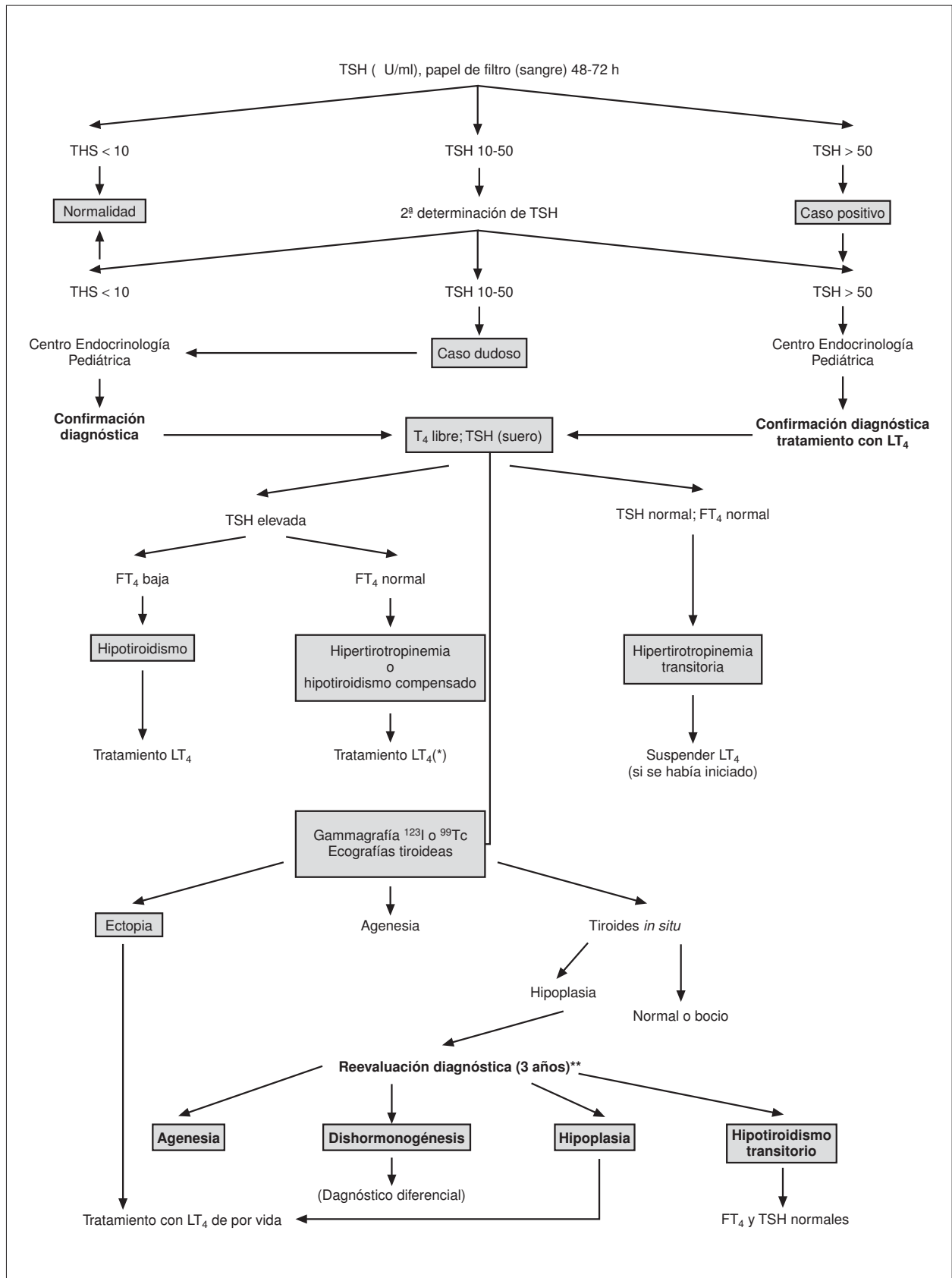


Figura 1. TSH ($\mu\text{U/ml}$), papel de filtro (sangre) 48-72 h. *Inicial tratamiento en todas la disgenesias y en los tiroides in situ si las $\text{FT}_4 \leq 10$ y/o $\text{TSH} \geq \mu\text{U/ml}$. **Mismo estudio que para la confirmación diagnóstica.

tiene todavía limitaciones técnicas, especialmente en las ectopias.

El valor sérico de tiroglobulina (Tg) es importante para el diagnóstico etiológico. Se ha señalado que la Tg sérica es un marcador más exacto que la gammagrafía tiroidea de la presencia o ausencia de tejido tiroideo. En las verdaderas agenesias el nivel de Tg es indetectable (≤ 3 ng/ml). En las ectopias la concentración puede estar disminuida, normal o aumentada. En los hipotiroidismos transitorios siempre la hemos constatado elevada³. En las dishormonogénesis el nivel varía en función del defecto: disminuido o normal en la insensibilidad a la TSH, aunque siempre detectable, disminuido en el déficit cuantitativo de síntesis de tiroglobulina y aumentado en el resto de trastornos.

La medida del título de anticuerpos antitiroideos clásicos (antitiroglobulina y anti-TPO) resulta fundamental para el diagnóstico de hipotiroidismos transitorios de naturaleza autoinmune producido por el paso transplacentario de dichos anticuerpos. Asimismo, la yoduria permite establecer si otros hipotiroidismos transitorios se han producido por déficit o por exceso de yodo.

La maduración ósea evaluada al nacimiento mediante el cálculo de la superficie de la epífisis distal del fémur en mm² está globalmente retrasada en el hipotiroidismo congénito permanente, aunque sin valor discriminativo etiológico. En los hipotiroidismos transitorios la hemos constatado normal³.

Tras el diagnóstico etiológico inicial, a los 3 años de edad se procede a la reevaluación diagnóstica con objeto de establecer si el hipotiroidismo ha sido transitorio (TSH o FT₄ normales) o si el hipotiroidismo es permanente (TSH elevada; FT₄ baja). Además, este estudio de reevaluación permite el diagnóstico etiológico, de agenesias, ectopias, hipoplasias y dishormonogénesis (hipotiroidismo con tiroides *in situ*). Este es el momento que parece más adecuado para realizar el diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis mediante estudios no específicos que permiten una aproximación diagnóstica y una selección de los pacientes para la realización posterior de estudios específicos de biología molecular e identificación del defecto causante⁴ (fig. 2).

El primer estudio a realizar es la captación de ¹²³I que se considera normal cuando a las 24 h se capta el 15-30 %, a las 6 h el 50 % de la captación a las 24 h y a las 2 h el 25 % de la captación a las 24 h. Está disminuida en la insensibilidad a la TSH y en el defecto de captación transporte y es normal o está aumentada en los defectos de organificación, defecto de síntesis y secreción de tiroglobulina y en el déficit de yodotirosina de yodinasas.

El diagnóstico de insensibilidad a la TSH, se realiza en base al hallazgo de un tiroideo normal o atrófico en cuyo caso la gammagrafía muestra una hipoplasia o no visualiza glándula, el valor de TSH está elevado y su bioactividad intacta y los valores séricos de tiroglobulina son normales o descendidos, aunque detectables. El fenotipo es variable

desde hipertropinemias persistentes asintomáticas con valores normales de T₄ hasta hipotiroidismos severos. El estudio del gen del receptor de TSH permite identificar mutaciones inactivadoras con pérdida de función, y herencia recesiva⁵.

En el defecto de captación-transporte de yoduro, la concentración plasmática de tiroglobulina está elevada. Este dato junto con la discrepancia entre la gammagrafía que no detecta tiroides y la ecografía que si lo visualiza permiten la sospecha del trastorno, en el que hay una disminución del cociente saliva/suero de yodo < 10 (valor normal > 20). El grado de expresividad de este trastorno es variable, desde casos de bocio con eutiroidismo a casos con bocio e hipotiroidismo. El defecto molecular radica en mutaciones del gen *NIS*^{6,7}.

Cuando la captación de ¹²³I es normal o alta debe procederse a la realización de un test de descarga con perclorato. El test de descarga de perclorato positivo orienta el diagnóstico hacia el defecto de organificación, aunque no es patognomónico, en el que se observa una descarga rápida con ¹²³I administrado. En los defectos totales la descarga es superior al 90 % y en los defectos parciales superior al 20 %. Sirve de ayuda la detección de niveles plasmáticos elevados de tiroglobulina. El diagnóstico molecular se basa en el estudio del ADN del gen *TPO*⁸⁻¹¹.

En el defecto de síntesis y secreción de tiroglobulina, la captación de ¹²³I está invariablemente elevada. El test de descarga con perclorato es generalmente negativo (< 25 % del yodo atrapado tras una dosis de 2 g de perclorato potásico). En el niño pequeño, cuando el bocio no es grande el test puede ser positivo, de hasta el 25 % de la dosis acumulada a las 2 h. Normalmente los niveles de Tg son bajos (déficit cuantitativos), aunque algunos pacientes presentan concentraciones normales o elevadas (déficit cualitativos). En tales casos, el test de TSH ayuda al diagnóstico. En los déficit cuantitativos la Tg no se eleva tras 48 h de la administración de 10 U de TSH, lo que sí ocurre en los déficit cualitativos. Para el diagnóstico del defecto molecular se estudia el gen *Tg*¹²⁻¹⁶.

Cuando el estudio molecular de los genes *TPO* y *Tg* es negativo debe procederse al estudio de los genes de los factores de transcripción específicos tiroideos (*TTF1*, *TTF2* y *Pax8*)¹⁷ y en caso de sospecha de síndrome de Pendred el gen *PDS* codificante de la pendrina. En este síndrome la actividad *TPO* es normal¹⁸.

En el déficit de yodotirosina de yodinasas la clave diagnóstica consiste en demostrar la pérdida incrementada de yodo por orina, en cuyo caso DIT en orina y en suero están elevadas. El nivel sérico de Tg está elevado y no se conoce el defecto molecular responsable¹⁹.

Además de los trastornos mencionados que son permanentes existen hipotiroidismos primarios congénitos transitorios. Tales hipotiroidismos pueden ser de origen yatrógeno por exceso de yodo (ingestión materna de yoduro potásico, uso de povidona yodada en la piel de la madre du-

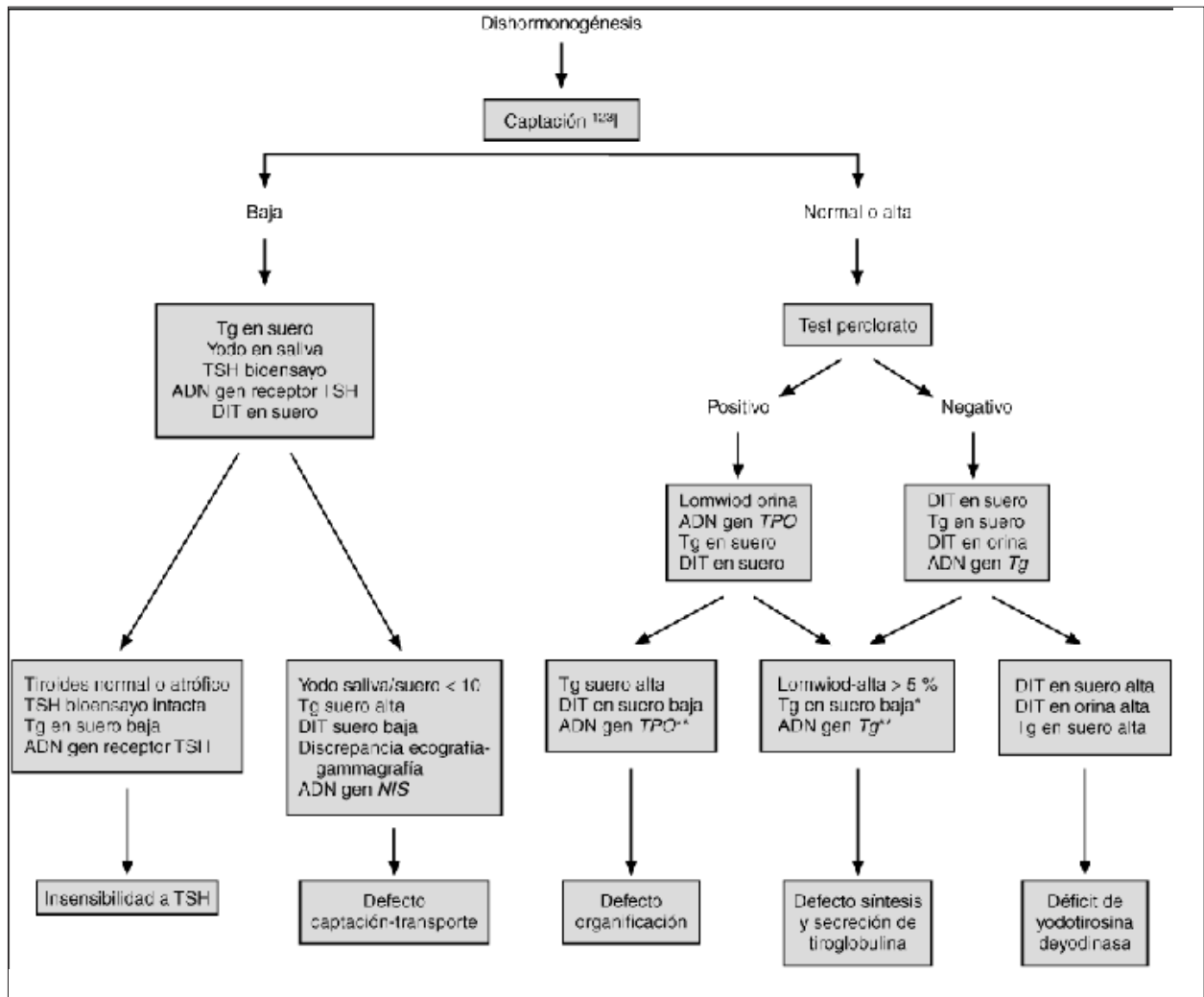


Figura 2. Dishormogénesis. Tg: tiroglobulina; DIT: diyodotirosina; Lomwiod: material yodado de bajo peso molecular. *En los déficit cualitativos es normal o elevada (diagnóstico diferencial, déficit cuantitativos-déficit cualitativos: test TSH bovina. **Ante resultados negativos estudiar los genes TTF1 y Pax8.

rante el parto o en la piel o cordón umbilical del recién nacido, y uso de contrastes radiológicos con yodo) o por fármacos antitiroideos administrados a la madre. El déficit de yodo es otra causa productora. También puede ser de naturaleza inmunológica (paso transplacentario de anticuerpos anti-Tg, anti-TPO, TBII de la madre al feto). Recientemente se ha descrito la existencia de hipotiroidismos transitorios de origen genético por mutaciones del gen *ThOx2*²⁰.

Hipotiroidismo adquirido

En esta situación el diagnóstico se basa en la sospecha clínica (anamnesis y examen físico). Además del patrón hormonal que señala hipofunción tiroidea primaria, el diagnóstico se apoya en la constatación de la glándula tiroidea *in situ*, generalmente aumentada, la determinación de anticuerpos antitiroideos clásicos (anti-Tg y anti-TPO) y en la yoduria.

La causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido es el déficit de yodo, y en áreas suficientes de yodo la tiroiditis autoinmune o tiroiditis de Hashimoto. La determinación del título de anticuerpos antitiroideos, fundamentalmente anti-TPO es la piedra angular para el diagnóstico de tiroiditis autoinmune, en la que los anticuerpos antitiroideos son positivos en el 90% de los casos. Basta su positividad en un paciente hipotiroideo para establecer el diagnóstico. No obstante, existen casos con mayor dificultad diagnóstica si los anticuerpos antitiroideos son negativos. Los criterios diagnósticos son: bocio palpable, gammagrafía con captación irregular del contraste, anticuerpos antitiroideos positivos; TSH elevada o respuesta elevada tras TRH y test de perclorato positivo. Con dos de estos criterios el diagnóstico es probable y con cuatro criterios el diagnóstico es seguro²¹. En la práctica no es necesaria la realización de gammagrafía tiroidea y mucho menos el test de perclorato.

to. La ecografía tiroidea no es tampoco específica. Típicamente en la fase aguda pueden observarse irregularidades en el contorno tiroideo, y pequeñas áreas hipoeogénicas distribuidas difusamente. La PAAF tampoco es una exploración rutinaria.

Otros tipos de tiroiditis

Pueden presentar hipotiroidismo en el curso de la enfermedad y son muchísimo menos frecuentes que la tiroiditis autoinmune. En la tiroiditis aguda supurada la función tiroidea suele ser normal o en algunos casos puede producirse un aumento transitorio de la T_4 . En la tiroiditis subaguda de De Quervain puede existir una segunda fase de la enfermedad en la que descenden las hormonas tiroideas en suero y en las que la captación de yodo radiactivo es baja. En la tiroiditis crónica de tipo fibroso (tiroiditis de Riedel) la función tiroidea puede ser normal o estar alterada. El hipotiroidismo acontece en el 30% de los casos; los anticuerpos antitiroideos pueden estar presentes, pero el papel de la autoinmunidad en la patogenia no está establecido².

Situaciones que cursan con anticuerpos antitiroideos negativos se aclaran mediante la anamnesis, especialmente si la causa productora es yatrogénica: exceso de yodo, tiroidectomía, yodo radiactivo, radioterapia, fármacos (antitiroideos, amiodarona, litio, interferón, interleucina 2, etc.), alimentos (col, soja, mandioca). También pueden producir hipotiroidismo primario enfermedades infiltrativas como histiocitosis, amiloidosis y cistinosis²¹.

TSH ALTA; FT_4 , FT_3 NORMALES (tabla 3)

Se trata de un patrón conocido con la denominación de hipertirotropinemias, o de hipotiroidismos primarios compensados o subclínicos.

En los niños recién nacidos, especialmente en el recién nacido prematuro, es posible observar hipertirotropinemias transitorias, es decir situaciones en las que los valores de TSH persisten altos tras la elevación fisiológica posnatal de las primeras horas de vida, a pesar de tener concentraciones normales de tiroxina. La duración de este trastorno es variable, entre unos días y varios meses. Se ha relacionado con situaciones de déficit o de exceso de yodo, aunque a veces la etiología es desconocida³.

Existen situaciones de hipotiroidismo congénito producido por disgenesias tiroideas (ectopias e hipoplasias) en las que la FT_4 está normal (en nuestra experiencia en el 18,1% de las ectopias) a pesar de que la TSH está siempre elevada. Asimismo, dishormonogénesis causadas por defectos parciales pueden presentar este mismo patrón, especialmente en los defectos del receptor de TSH (TSH-R), en los defectos parciales de TPO y en el síndrome de Pendred³.

La causa más frecuente de hipotiroidismo primario compensado o hipotiroidismo subclínico es la producida por la tiroiditis autoinmune. Generalmente el aumento de la

TSH basal y la positividad de los anticuerpos antitiroideos permiten el diagnóstico. Con menos frecuencia otras causas de hipotiroidismo adquirido (posradioyodo, posttiroidectomía, posradioterapia) presentan este patrón²¹.

Excepcionalmente, pacientes en los que la TSH tiene valores suficientemente elevados ($> 20 \mu\text{U/ml}$) que debían corresponderse con valores bajos de FT_4 pero en los que la FT_4 es normal, tienen este patrón por la presencia de anticuerpos heterófilos que interfieren con el ensayo utilizado para medir la TSH. Tales anticuerpos pueden persistir años, lo que hay que tener en consideración en estos individuos².

Los pacientes afectos de hipotiroidismo se tratan con dosis sustitutivas de L-tiroxina. La dosis se calcula en base a la monitorización de los niveles séricos de FT_4 y de TSH. Bajo tratamiento pueden producirse diversas situaciones que conducen al patrón TSH elevada y FT_4 normal:

1. En recién nacidos hipotiroideos durante las primeras semanas de vida, la TSH puede permanecer alta a pesar de administrarse dosis adecuadas de LT_4 . Durante estas primeras semanas la monitorización debe hacerse con los niveles de FT_4 y no con los niveles de TSH. El tiempo de normalización de la TSH está en relación con la dosis de LT_4 administrada. No obstante, algunos niños tienen alterado el mecanismo de *feed-back* y pueden tener la TSH elevada algunas semanas más a pesar de administrarse dosis suficientes de LT_4 .

2. En edades posteriores este mismo patrón puede deberse a incumplimiento de la prescripción (tratamiento intermitente) lo que ocurre con más frecuencia en la adolescencia. En caso de buen cumplimiento la elevación de la TSH indica la necesidad de aumentar la dosis de LT_4 .

TABLA 3. TSH alta; FT_4 , FT_3 normales (hipertirotropinemia o hipotiroidismo primario compensado)

Hipertirotropinemia transitoria: recién nacido prematuro y recién nacido a término
Hipotiroidismo congénito
Disgenesias tiroideas: ectopias, hipoplasias
Dishormonogénesis: defectos receptor TSH
Defectos parciales TPO, Tg, S. Pendred
Hipotiroidismo adquirido
Autoinmune
Yodo radiactivo
Tiroidectomía, posradioterapia
Anticuerpos heterófilos que interfieren el método TSH
En pacientes que reciben tratamiento con L-tiroxina
Primeras semanas del tratamiento con dosis correctas
Tratamiento intermitente (mal cumplimiento) o insuficiente con LT_4
Malabsorción de tiroxina: enfermedad intestinal, colestiramina, hierro
Cambio de materia prima en la fabricación de L-tiroxina que disminuye la biodisponibilidad
Sertraline, amiodarona

3. En pacientes que tras un período de tiempo de tratamiento permanecen estables con una dosis suficiente de LT_4 el aumento "inexplicable" de la TSH puede deberse a mala absorción de tiroxina por enfermedad intestinal o por ser administrada concomitantemente con fármacos que pueden disminuir la absorción de LT_4 como por ejemplo colestiramina o Fe. También hay que tener en consideración la posibilidad de cambios en la materia prima en el proceso de fabricación de L-tiroxina, por ejemplo pasar de materia prima micronizada a no micronizada, que pudiera causar una disminución de la biodisponibilidad del fármaco²².

Un cambio similar en los niveles de TSH se ha descrito en algunos individuos tratados con "sertraline" por mecanismo no aclarado, o con amiodarona durante los primeros tres meses de tratamiento, por inhibición de T_4 o conversión de T_3 en la hipófisis, situación diferente a la de los verdaderos hipotiroidismos inducidos por amiodarona².

La recuperación de una enfermedad no tiroidea severa puede asociarse con un pico transitorio de TSH tras haber estado descendidas las hormonas tiroideas²³.

TSH ALTA O NORMAL; FT_4 O FT_3 ALTAS (tabla 4)

Este patrón hormonal es muy poco frecuente. Las dos entidades más importantes que presentan este patrón de secreción son el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (SRHT), tanto general (SRGHT) como hipofisaria (SRHHT), y los tumores hipofisarios secretores de TSH.

La sospecha diagnóstica del síndrome de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas (SRGHT) se basa en el hallazgo de valores séricos elevados de hormonas tiroideas libres y valores séricos no suprimidos de TSH. Los datos requeridos mínimamente exigen la existencia de un valor elevado de FT_4 junto con TSH normal o elevada. La TSH está siempre por encima del límite bajo del rango normal; El 85 % de los pacientes tienen valores de TSH dentro del rango normal, el 11 % tienen un valor ligeramente elevado, de 8-10 $\mu U/ml$, y el 4 % restante lo tienen por encima de 10 $\mu U/ml$. La concentración plasmática de tiroglobulina es variable y en el 25 % de los casos es normal²⁴.

Una aproximación diagnóstica al SRGHT lo proporciona el estudio de los efectos de las hormonas tiroideas endó-

genas y exógenas sobre los diferentes tejidos y órganos, midiendo los parámetros óseos, hepáticos, musculares, de corazón, pulmón, células sanguíneas, metabolismo lipídico y catabolismo proteico. Para el estudio de los efectos de las hormonas tiroideas endógenas estos parámetros carecen de especificidad y sensibilidad por lo que en la mayoría de los pacientes son normales. Tiene más valor el estudio de los efectos de las hormonas tiroideas exógenas mediante la administración de dosis crecientes de T_3 . La respuesta depende del grado de resistencia. A nivel hipofisario la respuesta depende de la dosis; en el test de TRH la TSH no se suprime por completo con dosis fisiológicas, y con dosis crecientes de LT_3 de 50, 100 y 200 $\mu g/día$ se ha observado una supresión progresiva mayor que la obtenida en individuos no resistentes. A nivel periférico los parámetros más sensibles son el colesterol, creatinfosfocinasa, excreción de hidroxiprolina y concentración de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). En los individuos resistentes no se producen cambios, al contrario de lo que ocurre en los no resistentes. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante la secuenciación del ADNc de receptor de hormonas tiroideas y demostración de una mutación^{24,25}.

El diagnóstico diferencial del SRHT se plantea sobre todo con los adenomas hipofisarios secretores de TSH en los que existe un incremento de la subunidad α de la misma y el adenoma se visualiza mediante exploraciones neuroradiológicas con la RM. Las concentraciones de hormonas tiroideas o de TSH no difiere significativamente entre las dos entidades; signos que las distinguen, y a favor de la SRHT son: historia familiar en el SRHT, ausencia de lesión hipofisaria en el TC o RM, normalidad de la subunidad α de TSH, concentración normal de SHBG, respuesta normal de TSH a TRH e inhibición de TSH con dosis crecientes de LT_3 ^{26,27}.

Otra causa posible de este patrón hormonal es la existencia de anticuerpos antihormonas tiroideas (anti- T_4 y anti- T_3) que interfieren el ensayo utilizado para su medida. Estos anticuerpos se desarrollan en individuos que padecen una enfermedad tiroidea autoinmune y función tiroidea alterada. Tal situación debe sospecharse ante la discordancia entre los valores de FT_4 y FT_3 , y entre dichos valores y el estatus clínico, en ausencia de otra patología causante de este patrón de secreción²⁸.

Resultados discordantes entre FT_4 y FT_3 se ha observado también en la disalbuminemia hipertiroxinémica familiar en la cual el individuo es eutiroideo pero un defecto de albúmina produce una afinidad incrementada por T_4 . Esta enfermedad produce interferencia en los valores de T_4 total y FT_4 pero la concentración de FT_3 es habitualmente normal.

La ingestión de una sobredosis de LT_4 puede producir elevación del nivel de FT_4 y en menor proporción de FT_3 sin llegar a suprimirse la concentración de TSH²⁹.

Un patrón similar aunque menos intenso puede causar lo el tratamiento con amiodarona elevándose los niveles de

TABLA 4. TSH alta o normal; FT_4 o FT_3 altas

Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (mutaciones del receptor de hormonas tiroideas)
Tumores hipofisarios secretores de TSH
Tratamiento intermitente con T_4 o sobredosis de T_4
Enfermedad aguda pospsiquiátrica (primeras 1-3 semanas)
Con discordancia de FT_4 frente a FT_3
Anticuerpos que interfieren las hormonas tiroideas (habitualmente están presentes también anti-TPO)
Disalbuminemia hipertiroxinémica familiar
Tratamiento con amiodarona

TSH y de FT₄ (por inhibición de la conversión de T₄ a T₃ a nivel periférico)²³.

Cambios parecidos en la función tiroidea se han comunicado también en la enfermedad aguda psiquiátrica, en el 16% de los pacientes, especialmente en los afectos de esquizofrenia, psicosis afectiva y abuso de anfetaminas. El mecanismo de este cambio bioquímico transitorio es desconocido³⁰.

TSH BAJA O NORMAL; FT₄ O FT₃ BAJAS (tabla 5)

Este patrón es típico del hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario o central en el que el déficit hormonal se produce por falta de estímulo hipotálamo-hipofisario, denominándose terciario o hipotalámico cuando está producido por déficit de TRH y secundario o hipofisario cuando está causado por déficit de TSH. Puede ser congénito o adquirido.

El hipotiroidismo terciario suele ser esporádico y el hipotiroidismo secundario puede ser esporádico en algunos casos o familiar: deficiencia aislada de TSH, panhipopituitarismo, agenesia hipofisaria familiar y ausencia de silla turca.

La deficiencia aislada de TSH es una causa rara de hipotiroidismo congénito. Se debe a mutaciones del gen codificante de la subunidad β de TSH³¹. También existen más frecuentemente panhipopituitarismos de origen genético por mutaciones de los genes *Pit 1* (déficit de GH, PRL y TSH), *Prop 1* (déficit de GH, PRL, TSH, LH y FSH), *LHX3* (déficit de GH, PRL, TSH, FSH), *LHX4* (déficit de GH, PRL, TSH, LH, FSH y ACTH), y del gen *HEX1* que puede dar lugar a deficiencia aislada o combinada de GH. Las manifestaciones clínicas, el tipo de herencia y las características de la RM craneal y cervical permiten la orientación diagnóstica³²⁻³⁶.

Además de los hipotiroidismos centrales antedichos que tiene carácter permanente existen también otros de carácter transitorio. El prototipo de ellos es el producido en recién nacidos prematuros por su inmadurez. Excepcionalmente también se ha observado en recién nacidos hijos de madres hipotiroideas por enfermedad de Graves, secundarios probablemente a hipertiroidismos perinatales y alteración subsiguiente del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo³⁷⁻³⁹.

El diagnóstico de laboratorio del hipotiroidismo central se basa en el valor sérico bajo de T₄, y bajo, o en rango normal de TSH. El test de TRH permite distinguir el origen hipotalámico (respuesta de TSH sérica fuerte y sostenida) o hipofisario (ausencia de respuesta), aunque no siempre este test es tan discriminativo. La RM pone en evidencia las anomalías anatómicas hipotálamo-hipofisarias.

El hipotiroidismo central adquirido puede ser de etiología diversa: infecciones, tumores, traumatismos, accidentes vasculares, enfermedad granulomatosa, irradiación craneal, cirugía, etc., y conducen con frecuencia a la producción y liberación reducida de una o varias hormonas hipotalámi-

TABLA 5. TSH baja o normal; FT₄ o FT₃ bajas

Hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario: terciario (déficit de TRH) y secundario (déficit de TSH).
<i>Congénito:</i>
Permanente: déficit de TRH, deficiencia aislada de TSH, panhipopituitarismo esporádico y genético
Transitorio: recién nacido prematuro; recién nacido hijo de madre hipertiroidea por enfermedad de Graves
<i>Adquirido:</i>
Lesiones hipotálamo-hipofisarias: infecciones, tumores, traumatismos, accidentes vasculares, enfermedad granulomatosa, radioterapia, cirugía, etc., e hipotiroidismo en el transcurso del tratamiento con GH
Hipotiroidismo del recién nacido prematuro
Enfermedad no tiroidea (síndrome de eutiroidismo <i>sick</i>)
Tratamiento reciente del hipertiroidismo

cas o hipofisarias y entre ellas la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la tirotropina (TSH) o ambas.

Otra situación es la que se produce en pacientes con déficit de hormona de crecimiento (GH) que están sometidos a tratamiento con hGH en los que en los primeros meses de tratamiento puede aparecer un hipotiroidismo secundario funcional atribuido a que la GH aumenta el valor de somatostatina e inhibe el eje hipofiso-tiroideo, además de por el efecto de la GH al aumentar la conversión periférica de T₄ a T₃²¹.

La hipotiroidismo transitoria del recién nacido prematuro es muy frecuente por la inmadurez del tiroides del prematuro y en la que pueden intervenir diversos factores: interrupción del aporte yodado materno e incapacidad del tiroides del prematuro para acumular yodo y sintetizar hormonas tiroideas con la misma intensidad que el neonato a término; la falta de transporte plasmático de T₄ también es un elemento importante por lo que el prematuro tiene siempre valores más bajos de hormonas tiroideas que el feto de la misma edad gestacional^{40,41}.

La enfermedad no tiroidea puede dar lugar también a este patrón de secreción hormonal en la que típicamente la TSH está en rango normal y la FT₃ baja (síndrome de T₃ baja). Esta situación es particularmente frecuente en los niños recién nacidos prematuros y está relacionada con la malnutrición y mayor morbilidad.

Por último, es conocido que entre los 2-3 meses primeros del tratamiento del hipertiroidismo, las concentraciones de TSH pueden permanecer suprimidas, incluso en presencia de concentraciones bajas de FT₃ o de FT₄ dando un patrón similar al del hipotiroidismo central. La historia clínica debería aclarar el diagnóstico, pero un clínico no experimentado podría interpretar erróneamente que el paciente está todavía tirotóxico al tener suprimida la TSH cuando en realidad está en situación de hipotiroidismo.

TABLA 6. TSH baja; FT₄ o FT₃ normales

Hipertiroidismo primario subclínico
Ingestión de tiroxina
Terapia esteroidea
Perfusión de dopamina o tolbutamina
Enfermedad no tiroidea
Tratamiento reciente del hipertiroidismo

TABLA 7. TSH baja; FT₄ o FT₃ altas

Hipertiroidismo primario congénito
Permanente: mutaciones activadoras del gen del receptor de TSH (TSH-R)
Transitorio: Hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune
Hipertiroidismo primario adquirido
Enfermedad de Graves
Bocio multinodular hiperfuncionante
Nódulo tóxico
Tiroiditis: autoinmune crónica (fase inicial); subaguda (fase inicial); pospuerperal
Síndrome de McCune-Albright
Yatrógenas:
Ingestión de tiroxina
Inducida por yodo
Tratamiento con amiodarona, litio
Con test de embarazo positivo
Tirotoxicosis gestacional con hiperemesis gravídica
Mola hidatiforme
Hipertiroidismo gestacional familiar

TSH BAJA; FT₄ O FT₃ NORMALES (tabla 6)

Situaciones de hipertiroidismo primario subclínico o compensado pueden presentarse con este patrón, que suele acompañarse de un bocio multinodular. Es más frecuente en personas de edad avanzada². Asimismo, la ingestión de tiroxina puede dar lugar a este perfil. Dosis altas de esteroides o la perfusión de dopamina o tolbutamida pueden suprimir la liberación de TSH hipofisaria. La enfermedad no tiroidea puede dar lugar también a este patrón. La normalización de la función tiroidea tras la mejoría de la enfermedad confirma este diagnóstico⁴².

TSH BAJA; FT₄ O FT₃ ALTAS (tabla 7)

Este patrón indica hipertiroidismo primario que se produce con más frecuencia por enfermedad de Graves y con menos frecuencia por bocio multinodular o nódulo tóxico.

En la enfermedad de Graves, generalmente están elevadas tanto la FT₄ como la FT₃, pero en menos del 5% de los casos sólo está elevada la FT₃. El nivel sérico de TSH indetectable (< 0,1 µU/ml) es el dato más sugestivo. Las nuevas técnicas de estudio de la TSH hace casi innecesario realizar el test de TRH (respuesta frenada de la TSH) salvo en ocasiones en las que la clínica sea dudosa o la analítica esté en el límite.

En lo que respecta al diagnóstico etiológico de la enfermedad de Graves no existe un test definitivo ya que los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSI) son negativos en alrededor del 10% de los casos². También pueden medirse los anticuerpos inhibidores o bloqueantes del receptor de TSH (TBII)⁴³. La ausencia de dichos anticuerpos obliga a la realización de captación de yodo radiactivo que está elevada. Los anticuerpos antitiroideos clásicos (anti-Tg y anti-TPO) son frecuentemente positivos sugiriendo la naturaleza autoinmune de la enfermedad, aunque su título está menos elevado que en otros cuadros autoinmunes tiroideos.

En el bocio multinodular y nódulo tóxico la exploración física y la ecografía detectan el nódulo. La gammagrafía es la exploración que confirma la captación de uno o más nódulos y el diagnóstico de bocio nodular hiperfuncionante. Un nódulo único con inhibición total o parcial del resto de tejido tiroideo permite el diagnóstico de adenoma tóxico, y si existen varias áreas de captación el diagnóstico de bocio multinodular hiperfuncionante.

La tiroiditis de Hashimoto en etapas tempranas puede cursar con hipertiroidismo. En esas circunstancias puede ser difícil de distinguir de la enfermedad de Graves. Cuando la historia de hipertiroidismo es corta, la respuesta a los fármacos antitiroideos es inusualmente rápida, alcanzando la situación de eutiroidismo en las primeras 2 semanas debe sospecharse la tiroiditis⁴⁴, lo que puede confirmarse mediante una captación baja de ¹²³I o ⁹⁹Tc en la gammagrafía tiroidea, aunque también puede ser normal. Aunque el título de anticuerpos antireceptor de TSH suelen estar más elevados en la enfermedad de Graves, también pueden ser positivos. También puede producirse en la tiroiditis subaguda y posparto.

Las causas de tirotoxicosis con captación baja del radioyodo incluyen también la ingestión de tiroxina (terapéutica o facticia) en cuya situación, además de la anamnesis ayuda al diagnóstico la constatación de niveles séricos bajos de tiroglobulina. También puede producirse en el hipertiroidismo inducido por yodo, pero en esta situación los niveles de tiroglobulina sérica y yoduria están elevados. La amiodarona produce tirotoxicosis en alrededor del 10% de los individuos tratados. El litio induciendo hipertiroidismo es raro y produce más a menudo hipotiroidismo⁴⁴.

Todas las causas mencionadas constituyen la etiología del hipertiroidismo adquirido con patrón hormonal de TSH baja y FT₄ o FT₃ altas. En el niño existe también un hipertiroidismo congénito que puede ser permanente o transitorio. El hipertiroidismo permanente congénito está producido por mutaciones activadoras del gen del receptor de TSH; La edad de presentación varía desde el período neonatal a la edad adulta^{45,46}. La situación de hipertiroidismo transitorio se puede producir en fetos y recién nacidos hijos de madres afectadas de enfermedad tiroidea autoinmune por paso transplacentario de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSI).

Mutaciones activadoras del gen de la subunidad α de la proteína G producen el hipertiroidismo asociado al síndrome de McCune-Albright. Estas mutaciones además de las que afectan al TSH-R también se consideran en la patogenia de bocios multinodulares y adenomas tóxicos⁴⁶.

Durante el embarazo el hipertiroidismo, además de por enfermedad de Graves, puede estar causado por sobreestimulación del receptor de TSH por concentraciones muy altas de gonadotropina coriónica humana o variantes (tirotoxicosis gestacional o mola hidatiforme) y más raramente por hipertiroidismo familiar gestacional en el que se han identificado recientemente mutaciones K183R en el receptor de TSH que es capaz de ser activado por la gonadotropina coriónica humana⁴⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Cortés A, Mayayo E, Ferrández A, Labarta JL, Martínez Lázaro R. Valores de referencia de hormonas tiroideas, tirotrópina y tiroglobulina en niños sanos zaragozanos. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 361-368.
- Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001; 357: 619-624.
- Mayayo E, Santisteban P, Vicens Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Barcelona: Doyma, 2000; 647-700.
- Grüters A, Finke R, Krude H, Meinhold H. Etiological grouping of permanent congenital hypothyroidism with a thyroid gland in situ. *Horm Res* 1994; 41: 3-9.
- Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai S et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺/I⁻ symporter. *Nat Genet* 1997; 16: 124-125.
- Matsuda A, Kosugi S. A homozygous missense mutation of the sodium/iodide symporter gene causing iodide transport defect. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 3966-3971.
- Pohlenz J, Rosenthal I M, Weiss RE, Jhiang S M, Burant C, Refetoff S. Congenital hypothyroidism due to mutation in the sodium/iodide symporter: Identification of a nonsense mutation producing a downstream cryptic 3' splice site. *J Clin Invest* 1998; 101: 1028-1035.
- Abramovicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA et al. *J Clin Invest* 1992; 90: 1200-1204.
- Bikker H, Den Hartog MT, Baas F, Gons MH, Vulsma T, De Vijlder JJM. A 20-basepair duplication in the human thyroid peroxidase gene results in a total iodide organification defect and congenital goiter. *J Clin Endocr Metab* 1994; 79: 248-252.
- Bikker H, Waelkens JJJ, Bravenboer B, De Vijlder JJM. Congenital hypothyroidism caused by a premature termination signal in exon 10 of the human thyroid peroxidase gene. *J Clin Endocr Metab* 1996; 81: 2076-2079.
- Bikker H, Baas F, De Vijlder JJM. Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase in patients with total iodide organification defects. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 649-653.
- Medeiros-Neto G, Bunduki V, Tomimori E, Gomes S, Knobel M, Martin RT et al. Prenatal diagnosis and treatment of dyshormonogenic fetal goiter due to defective thyroglobulin synthesis. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 4239-4242.
- Medeiros-Neto G, Kim PS, Yoo SE, Vono J, Targovnik HM, Camargo R et al. Congenital hypothyroid goiter with deficient thyroglobulin. Identification of an endoplasmic reticulum storage disease with induction of molecular chaperones. *J Clin Invest* 1996; 98: 2838-2844.
- Kim PS, Kwon OY, Arvan P. An endoplasmic reticulum storage disease causing congenital goiter with hypothyroidism. *J Cell Biol* 1996; 133: 517-527.
- Ieiri T, Emoto T, Kuroda H, Tarutami D, Shimoda SI, Perret J et al. A 3' splice mutation in the thyroglobulin gene responsible for congenital goiter with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1991; 88: 1901-1905.
- Targovnik HM, Medeiros-Neto G, Varela V, Cochaux P, Wajchenberg BL, Vassart G. A nonsense mutation causes human hereditary congenital goiter with preferential production of a 171-nucleotide-deleted thyroglobulin ribonucleic acid messenger. *J Clin Endocr Metab* 1993; 77: 210-215.
- Acebrón A, Aza-Blanc P, Rossi DL, Lamas L, Santisteban P. Congenital human thyroglobulin defect due to low expression of the thyroid-specific transcription factor. *J Clin Invest* 1995; 96: 781-785.
- Billerbeck AEC, Cavaliere H, Goldberg AC, Kalil J, Medeiros-Neto G. Clinical and molecular genetics studies in Pendred's syndrome. *Thyroid* 1994; 4: 279-284.
- St Germain DL, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. *Thyroid* 1997; 7: 655-668.
- Moreno JC. Nuevos genes implicados en el hipotiroidismo congénito. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (Supl 1): 20-27.
- Rodríguez Hierro F, Ferrer A. Hipotiroidismo y tiroiditis. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Barcelona: Doyma, 2000; 701-718.
- Mayayo Dehesa E y Grupo de Tiroides de la SEEP de la AEP. Asunto Levotiroid. Editorial. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 109-110.
- Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarona on thyroid function. *Ann Intern Med* 1991; 126: 63-75.
- Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocrine Rev* 1993; 14: 348-399.
- Bernal J. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. En: Diéguez C, Pavia C, Yturriaga R, eds. *Actualizaciones en endocrinología pediátrica: tiroides*. McGraw-Hill Interamericana, 1998; 181-194.
- Bekers A, Alos R, Mahler C. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: report of seven cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 477-483.
- Chatterjee VKK, Beck-Peccoz P. Hormone nuclear interaction in health and disease thyroid hormone resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 267-283.
- Desai RK, Bredenkamp B, Jialai I, Omar MA, Raiput MC, Joubert SM. Autoantibodies to thyroxine and triiodothyroxine. *Clin Chem* 1988; 34: 944-946.
- Stewart MF, Rarcliffe WA, Roberts I. Thyroid function tests in patients with familial dysalbuminaemia hyperthyroxinaemia (FDH). *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 59-64.
- Arem P, Cusi K. Thyroid function testing in acute psychiatric illness. *Trends Endocrinol Metab* 1997; 8: 282-287.
- Doeker BM, Pfäffle RW, Pohlenz J, Andler W. Congenital central hypothyroidism due to a homozygous mutation in the thyrotropin β -subunit gene follows an autosomal recessive inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1762-1765.
- Cohen LE, Wondisford FE, Salvatoni A, Maghnie M, Brucker-Daves F, Weintraub BD et al. A "Hot spot" in the Pit 1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency: Clinical and molecular correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 679-684.

33. Pernasetti F, Milner RDG, Al Ashwal AAZ, De Zegher F, Chavez VM, Muller M et al. Pro 239 Ser: A novel recessive mutation of the Pit 1 gene in seven middle eastern children with growth hormone, prolactin and thyrotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2079-2083.
34. De Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, Van Den Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit 1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3127-3130.
35. Somson MW, Wu W, Dasen JS et al. Pituitary lineage determination by the prophet of Pit 1 homeodomain factor defective in ames owarfism. *Nature* 1996; 384: 327-333.
36. Flück CH, Deladoey J, Rutishauser K, Eble A, Marti V, Wu W et al. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of Arg-Cys at codon 120 (R120C). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3727-3734.
37. Mandel SH, Hanna Ch E, Lafranchi SH. Diminished thyroid-stimulating hormone secretion associated with neonatal thyrotoxicosis. *J Pediatrics* 1986; 109: 662-665.
38. Mitsuda N, Tamaki M, Amino N, Hosono T, Miyai K, Tanizawa O. Risk factors for development disorders in infants born to women with Graves disease. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 359-364.
39. Roti E, Minelli R, Salvi M. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1679-1682.
40. Fisher DA. Editorial: The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1701-1703.
41. Van Vassenar AG, Kok JH, Dekker FW, De Vijdler JJM. Thyroid function in very preterm infants: Influences of gestational age and disease. *Pediatr Res* 1997; 42: 604-609.
42. Docter R, Krenning EP, De Jong M, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome change in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 499-518.
43. Maugendre D, Massart C. Clinical value of a new TSH binding inhibitory activity assay using human TSH receptors in the follow-up of antithyroid drug treated Graves'disease. Comparison with thyroid stimulating antibody bioassay. *Clinical Endocrinology* 2001; 54: 89-96.
44. Ross DS. Syndrome of thyrotoxicosis with low radioactive iodine uptake. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 169-85.
45. Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med* 1997; 337: 1675-1681.
46. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE, Vassart G. Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. *Clinical Endocrinology* 2001; 55: 143-158.
47. Rodien P, Bremont C, Sanson ML. Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin receptor hypersensitive to human chorionic gonadotropin. *N Engl J Med* 1998; 339: 1823-1826.