



## Revisión

# Genética del hipotiroidismo congénito

## *The genetics of congenital hypothyroidism*

Alberto Bustillos

Bioquímico, Docente, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador

Fernanda Marizande, Médica, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador


Alicia Zavala Calahorrano, Médica, Docente, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador

## Acceda a este artículo en siicsalud

[www.siicsalud.com/dato/experto.php/165203](http://www.siicsalud.com/dato/experto.php/165203)

Recepción: 2/12/2020- Aprobación: 6/3/2021  
 Primera edición, siicsalud.com: 27/7/2021

Enviar correspondencia a: Alberto Bustillos,  
 Universidad Técnica de Ambato, 180101,  
 Ambato, Ecuador  
[aa.bustillos@uta.edu.ec](mailto:aa.bustillos@uta.edu.ec)

 Especialidades médicas relacionadas,  
 producción bibliográfica y referencias  
 profesionales de los autores.



[www.dx.doi.org/10.21840/siic/165203](http://www.dx.doi.org/10.21840/siic/165203)

**Abstract**

A narrative review was conducted on the genetics of congenital hypothyroidism. The Medline/PubMed, LILACS-BIREME, and SciELO databases were used. Original studies published between 2000 and August 2020 were identified. The keywords used during the search were as follows: "congenital hypothyroidism", "genetics", "polymorphisms SNPs". Fifty-eight original studies reviewing the molecular basis of congenital hypothyroidism were reviewed. The basic concept of congenital hypothyroidism has been defined as well as the molecular bases that are associated with the development of this disorder. The literature review has identified at least 12 genes encoding proteins that, when mutations occur, are involved in congenital hypothyroidism. Of the 12 genes reported to play an important role in congenital hypothyroidism, errors in 6 genes have been associated with congenital hypothyroidism with thyroid dysgenesis, which implies alterations in the morphogenesis of the thyroid gland. On the other hand, mutations in 6 other genes have been associated with dysmorphogenesis that generates a total or partial blockage of the biochemical processes involved in the synthesis and secretion of thyroid hormones. The prevalence in South America is reported to vary from approximately 1 per 1000 to 1 per 8000 newborns. The study of molecular genetics shows that in the future it will contribute to the identification of new mutations and associations with clinical phenotypes that could be related to congenital hypothyroidism, thus enhancing diagnosis and treatment.

**Keywords:** congenital hypothyroidism, genes, epidemiology, therapeutics, genetic

**Resumen**

Se realizó una revisión narrativa sobre la genética del hipotiroidismo congénito (HC). Se utilizaron las bases de datos Medline/PubMed, LILACS-BIREME y SciELO. Se identificaron los estudios originales publicados entre 2000 y agosto de 2020. Las palabras clave utilizadas durante la búsqueda fueron las siguientes: "hipotiroidismo congénito (*congenital hypothyroidism*)", "genética (*genetic*)", "polimorfismos de nucleótido único (SNP) (*single polymorphisms nucleotid*)". Se revisaron 58 estudios originales que informan las bases moleculares del HC. Se ha definido el concepto básico del HC, así como las bases moleculares que están asociados con la aparición de dicho trastorno. La revisión de la literatura ha permitido identificar al menos 12 genes que codifican las proteínas, las cuales, al producirse mutaciones, están implicadas en el HC. De los 12 genes informados que desempeñan un papel importante en el HC, errores en 6 genes se han vinculado con el HC con disgenesia tiroidea, lo cual implica alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroidea, mientras que mutaciones en otros 6 genes se han asociado con dishormonogénesis, que genera un bloqueo total o parcial de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. La prevalencia en Sudamérica varía aproximadamente desde 1 por cada 1170 hasta 1 por cada 8285 neonatos. El estudio de la genética molecular pone de manifiesto que, en el futuro, aportará datos importantes en cuanto a la identificación de nuevas mutaciones y asociaciones con fenotipos clínicos que podrían relacionarse con el HC, para, de esta manera, potenciar el diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** hipotiroidismo congénito, genes, epidemiología, tratamiento, genética

**Introducción**

El hipotiroidismo congénito (HC) se describió por primera vez hace varias décadas, como una enfermedad en niños que presenta características de hipotiroidismo y, en ocasiones, causa discapacidad intelectual grave y retraso del crecimiento.<sup>1</sup> En recién nacidos, su forma más común es el HC primario, con una prevalencia aproximada de 1:2000 a 1:4000. Surge por defectos del desarrollo de la glándula tiroidea, conocida como disgenesia tiroidea, o

por alteraciones en la biosíntesis de la hormona tiroidea, conocida como dishormonogénesis tiroidea.<sup>2</sup> En el 80% de los casos existe un defecto estructural de la glándula tiroidea, mientras que en el 20% restante se identifica glándula tiroidea normal o agrandada; sin embargo, se presentan defectos en la síntesis de la hormona tiroidea. Se han reportado también formas leves de HC que se producen como resultado de un aumento transitorio o permanente de los niveles de la hormona estimulante de la

tiroides (TSH) y se ha denominado “hipotiroidismo subclínico”, si bien, para algunos autores, sería más adecuado denominarlo como “hipertirotropinemia”.<sup>3</sup> El propósito de esta revisión es resumir el conocimiento actual sobre las bases moleculares del HC con presencia de disgenesia tiroidea o dishormonogénesis, así como proporcionar una breve actualización sobre su diagnóstico y tratamiento.

## Métodos

Se sintetiza la información actualizada en una revisión sobre las bases moleculares del HC, abordando la epidemiología, los principales genes de susceptibilidad, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*), los polimorfismos de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*), el diagnóstico molecular y el tratamiento. Se realizó una revisión bibliográfica narrativa en las siguientes bases de datos: Medline/PubMed, LILACS-BIREME y SciELO. Se llevó a cabo una búsqueda avanzada utilizando los operadores AND y OR, utilizando las siguientes palabras clave: hipotiroidismo congénito (*congenital hypothyroidism*), genética (*genetic*), polimorfismos SNP (*polymorphisms SNPs*). Como criterios de inclusión se consideraron los artículos de texto completo (en idioma inglés o español), los trabajos originales (cualitativos, cuantitativos o mixtos) y las revisiones bibliográficas; se excluyeron las cartas al director/editor y los textos de opinión.

## Resultados

Una vez implementadas las estrategias de búsqueda y de recopilar la información, en el período 2000 a 16 de agosto de 2020 y aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 927 artículos. Se seleccionaron para revisión del texto completo 58 trabajos, en los que se consideraron el contenido de mayor relevancia para describir el tema abordado y el acceso al texto completo del artículo.

### Bases genéticas del hipotiroidismo congénito

El HC es la pérdida parcial o completa de la función de la glándula tiroides, que afecta a los lactantes desde el nacimiento y da como resultado un deterioro grave del neurodesarrollo si o es tratado; es uno de los trastornos endocrinos congénitos más comunes, con una prevalencia de 1 por cada 3000 a 4000 recién nacidos.<sup>4</sup> Las causas de HC se pueden clasificar en dos grupos: defectos del desarrollo de la tiroides (disgenesia tiroidea) y errores innatos de la biosíntesis de la hormona tiroidea (dishormonogénesis). Se han descrito al menos 12 genes que codifican para proteínas que, al producirse mutaciones, están implicados en el HC.

### Genes asociados con hipotiroidismo congénito con disgenesia tiroidea

Entre el 80% y el 90% de los casos de HC es causado por disgenesia tiroidea, la cual presenta alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroides. Mediante la diferenciación por gammagrafía y ecografía tiroideas se pueden clasificar en: agenesias o atireosis; hipoplasia, cuando la tiroides es inferior al tamaño normal y con una ubicación anatómica usual, y ectopia, cuando la glándula tiroides, generalmente hipoplásica, está situada fuera de su sitio normal.<sup>5</sup> La patogenia se desconoce en gran medida, sin embargo, se han sugerido la posible participación de factores ambientales, genéticos y epigenéticos; asimismo, se han asociado con la enfermedad ciertas mutaciones en los genes *PAX8*, *NKX2-5*, *FOXE1*, *NKX2-1*, *GLIS3* y *TSHR*.

A continuación, se describe lo observado en las distintas mutaciones.

#### *PAX8*

Codifica para un factor de transcripción de dominios emparejados y se expresa en la tiroides en desarrollo, los riñones y varias áreas del sistema nervioso central. Al unirse a regiones promotoras a través de sus 128 aminoácidos emparejados, regula la expresión de genes que codifican para producir tiroglobulina y peroxidasa tiroidea. Se han identificado varias mutaciones del gen *PAX8* en pacientes con HC.<sup>6</sup> La mayoría de estas mutaciones han causado disgenesia tiroidea; sin embargo, algunos pacientes con la mutación *PAX8* tienen una glándula tiroides de tamaño normal.<sup>7</sup>

#### *NKX2-5*

Se expresa en el desarrollo de la tiroides y el corazón, lo que sugiere que este factor de transcripción regula rasgos de desarrollo comunes en los dos primordios de órganos.<sup>8</sup> Mediante ensayos en animales de experimentación, se ha observado en embriones de ratones que, en ausencia de *NKX2-5*, se produce hipoplasia tiroidea además de defectos cardíacos.<sup>9</sup> Se han detectado varias mutaciones de *NKX2-5* en pacientes con ectopia tiroidea o atireosis.<sup>8</sup> Por otra parte, se han identificado mutaciones de *NKX2-5* en pacientes con una variedad de otras anomalías cardíacas, por lo tanto, este gen puede ser uno de los factores asociados con la prevalencia de malformaciones cardíacas en niños con HC.<sup>10</sup>

#### *FOXE1*

Codifica para el factor de transcripción tiroideo 2, que regula la transcripción de tiroglobulina y tiroperoxidasa. Estudios en embriones de ratones con ausencia de este gen, desarrollan paladar hendido y atireosis o una glándula sublingual ectópica.<sup>7</sup> Hasta ahora, solo se han identificado tres mutaciones del gen en los seres humanos, todas homocigotas y en familias consanguíneas. La mutación usualmente está localizada en el dominio de unión al ácido desoxirribonucleico (ADN) del gen, lo que ocasiona que se codifique un *FOXE1* defectuoso que tiene una actividad transcripcional insignificante.<sup>11</sup> Al ser las mutaciones del *FOXE1* inusuales, se recomendaría restringir el análisis de secuenciación de esta mutación a pacientes con al menos tres elementos del síndrome de Bamforth-Lazarus, debido a que en individuos en los que se ha reportado presentan únicamente HC, los resultados obtenidos han sido negativos.<sup>12</sup>

#### *NKX2-1*

Codifica para un factor de transcripción que se ha observado se encuentra implicado en el desarrollo de la glándula tiroides y de otros órganos.<sup>13</sup> Su papel en la fisiopatología del HC fue sugerido al observarse en pacientes que tenían deleciones cromosómicas que abarcaban el *locus NKX2-1*.<sup>14</sup> Estudios posteriores encontraron mutaciones puntuales en el gen que confirmaron su implicación en el fenotipo que incluye HC y síndrome de dificultad respiratoria.<sup>15,16</sup> La mayoría de las mutaciones en el gen *NKX2-1* ocurren *de novo*, sin embargo, se han comunicado algunos casos de transmisión dominante.<sup>17</sup>

#### *GLIS3*

Gen en el que mutaciones se han asociado con pacientes con HC y diabetes neonatal permanente, junto con

restricción del crecimiento intrauterino, glaucoma congénito, fibrosis hepática y riñones poliquisticos.<sup>18</sup> Un estudio llevado a cabo en una familia consanguínea de Arabia Saudita mostró que el gen *GLIS3* presentó una inserción homocigótica en el afectado, lo que provocó un cambio de marco y una proteína truncada. En otro estudio de dos familias consanguíneas, una de Arabia Saudita y la otra gitana francesa, se encontraron distintas deleciones homocigotas en *GLIS3*, con un fenotipo tiroideo aparente de atireosis.

### **TSHR**

Gen que presenta ciertas mutaciones que pueden provocar la inactivación del receptor de TSH;<sup>19</sup> esto fue reportado por primera vez en 1995, observándose hipertirotoxinemia asintomática, con una glándula tiroidea de tamaño y captación normal de radioyodo.<sup>20</sup> Varias mutaciones del gen *TSHR* inactivante se han informado desde entonces. Se observa que los heterocigotos son estrictamente normales o pueden tener una elevación muy leve de la TSH plasmática.<sup>21</sup> El fenotipo de los homocigotos y heterocigotos compuestos es muy variable, desde hipertirotoxinemia asintomática hasta HC grave con atireosis aparente. Por lo tanto, se debe considerar la secuenciación de *TSHR* en pacientes con los fenotipos descritos antes, especialmente si existe consanguinidad de los padres o antecedentes familiares que sugieran transmisión autosómica recesiva.

### **Genes asociados con hipotiroidismo congénito con dishormonogénesis**

Varios genes se han relacionado con defectos en la biosíntesis de hormonas tiroideas, conocido como dishormonogénesis, lo que constituye un grupo de errores congénitos que causan el bloqueo total o parcial de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. De la etiología global, la dishormonogénesis representa del 10% al 20%.<sup>5</sup> Los genes que se han visto asociados se mencionan a continuación.

### **TPO**

Codifica para la peroxidasa tiroidea, que es una enzima unida a la membrana que participa en la biosíntesis de las hormonas tiroideas.<sup>22</sup> Se han descrito mutaciones de *TPO* en diversos grupos étnicos. Hasta ahora, se han identificado más de 60 mutaciones inactivadoras relacionadas con el gen *TPO*, incluidas mutaciones, errores de empalme, deleciones e inserciones de nucleótidos. Dichas mutaciones son las principales responsables de la dishormonogénesis tiroidea, y constituye uno de los defectos hereditarios más frecuentes en el HC.<sup>23</sup> Están presentes en prácticamente todos los pacientes con defectos permanentes de organificación del yodo total (TIOD, *total iodine organification defect*). Aunque, las mutaciones heterocigotas de *TPO* no provocan directamente una función tiroidea anormal, estos defectos monoalélicos pueden desempeñar un papel como factor de susceptibilidad genética en el hipotiroidismo transitorio.

### **DUOX2**

Codifica una de las oxidasas duales que se encuentra en la membrana apical de los tirocitos y genera el peróxido de hidrógeno que necesita la peroxidasa tiroidea para la incorporación de yodo a la tiroglobulina,<sup>25</sup> un paso esencial en la síntesis de la hormona tiroidea. Las mutaciones en el gen *DUOX2* son una causa de HC y ha sido descrito

en varios estudios.<sup>26</sup> Aunque la mayoría de los casos de dishormonogénesis tiroidea se heredan de manera autosómica recesiva, las mutaciones monoalélicas o múltiples de *DUOX2* también pueden conducir a HC debido a la deficiencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>27</sup> Se ha descrito que alrededor del 14.9% de los casos de HC con dishormonogénesis podrían deberse a mutaciones en el gen *DUOX2*.<sup>28</sup>

### **IYD**

Gen que codifica para una enzima involucrada, junto con NADPH, en la desyodación reductora de la monoyodotirosina y la diyodotirosina, que son los subproductos de la producción de hormona tiroidea que conducen a la formación de yoduro libre y tirosina, los cuales pueden reutilizarse en la síntesis de hormonas.<sup>29</sup> La enzima se expresa en el tirocito, el hígado y el riñón. Se han descrito mutaciones en *IYD* en varias investigaciones; en estudios *in vitro* las mutaciones bloquean la capacidad de *IYD* para deshalogenar la monoyodotirosina y la diyodotirosina.<sup>30</sup> La pérdida de actividad de *IYD* evita el "reciclaje" normal de yoduro intratiroideo y conduce a una secreción urinaria excesiva de monoyodotirosina y diyodotirosina. Dado que la deficiencia de yoduro resultante puede no manifestarse al nacer, los pacientes notificados con mutaciones bialélicas de *IYD* pueden considerarse normales en el cribado neonatal de HC.<sup>29</sup> Usualmente, estos casos acuden posteriormente a atención médica entre los 1.5 y los 8 años por las secuelas del hipotiroidismo no tratado.<sup>31</sup> El hallazgo de mutaciones del gen *TPO* en un recién nacido con HC indica que el paciente requerirá un tratamiento de por vida con hormona tiroidea.<sup>24</sup>

### **TG**

El gen codifica para producir una proteína llamada tiroglobulina, una de las proteínas más grandes del cuerpo.<sup>32</sup> Esta proteína se encuentra solo en la glándula tiroidea; la tiroglobulina se combina con el yodo y se modifica para liberar pequeñas moléculas conocidas como hormonas tiroideas.<sup>33</sup> Las hormonas tiroideas desempeñan un papel importante en la regulación del crecimiento, el desarrollo del cerebro y la tasa de reacciones químicas en el metabolismo.

El estudio del *TG* es de gran relevancia para la fisiopatología tiroidea. Se han informado mutaciones del gen *TG* humano y se han asociado con HC<sup>34</sup> y bocio simple. El *TG* también ha sido identificado como el principal gen de susceptibilidad para la enfermedad tiroidea autoinmune familiar (AITD, *autoimmune thyroid disease*), mediante análisis de ligamiento utilizando marcadores de polimorfismos.<sup>35</sup> La prevalencia de pacientes con mutaciones del gen *TG* es de aproximadamente 1 de cada 100 000 nacidos vivos. Se han descubierto cerca de cincuenta mutaciones en el gen *TG* humano.

### **SLC26A4**

Gen que codifica para una proteína llamada pendrina, la cual transporta iones cloruro, yoduro y bicarbonato a través de las membranas celulares.<sup>36</sup> La pendrina se produce en varios órganos y tejidos, en particular el oído interno y la glándula tiroidea. En la tiroidea, se cree que la pendrina transporta iones de yoduro fuera de sus células. El yoduro es necesario para la producción normal de hormonas tiroideas.<sup>37</sup> En aproximadamente el 30% de los pacientes, la dishormonogénesis está presente al nacer y se diagnostica mediante un cribado neonatal de HC. Puede ser causada por mutaciones homocigotas o heteroci-

gotas en el gen *SLC26A4*.<sup>38</sup> Aún no se ha observado una clara correlación genotipo-fenotipo; se ha propuesto que el deterioro de la función tiroidea se debe a la reducción de la organificación del yodo, lo que conduce al desarrollo de una glándula agrandada, con o sin producción alterada de hormona tiroidea.

### SLC5A5

El gen *SLC5A5* proporciona instrucciones para producir una proteína llamada importador de sodio y yoduro (NIS, *Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter*).<sup>39</sup> Esta proteína transporta yoduro, una especie química del yodo cargada negativamente, a las células de ciertos tejidos. La proteína NIS se encuentra principalmente en la glándula tiroides; está involucrada en asegurar que el yodo de la dieta se acumule en la glándula tiroides para la producción de hormonas tiroideas. Este sistema depende de que la proteína NIS se coloque en la membrana celular, por lo que puede transportar yoduro desde el torrente sanguíneo a determinadas células tiroideas llamadas células foliculares. Los cambios en la expresión o función de NIS, debido a mutaciones en el gen *SLC5A5*, causan un amplio espectro de trastornos tiroideos.<sup>3</sup> Los criterios de diagnóstico sugeridos para el defecto de transporte de yoduro incluyen: bocio pequeño o grande con hipotiroidismo o hipotiroidismo compensado, captación tiroidea reducida o ausente de radioyodo, incapacidad para concentrar yoduro en las glándulas salivales y respuesta positiva a terapia con altas dosis de yoduro.<sup>40</sup> Hasta la actualidad se han comunicado 15 mutaciones genéticas inactivadoras del gen *SLC5A5*.<sup>41,42</sup>

La nueva era de la secuenciación de próxima generación (NGS, *next-generation sequencing*) ha permitido que algunas investigaciones analizaran la importancia de estos genes de manera global; por ejemplo, un estudio demostró que alrededor del 96.8% de los pacientes con HC tenían, al menos, una variante potencialmente patogénica para los genes relacionados con dishormonogénesis (*DUOX2*, *TG*, *TPO* y *SLC26A4*), mientras que el porcentaje de variantes patogénicas fue ampliamente menor en genes relacionados con disgenesia tiroidea.<sup>43</sup> Esto contradice a un estudio anterior en el cual se encontró que entre el 80% y el 85% de la población con HC presentaba mutaciones en genes de disgenesia tiroidea, como *TSHR*, *PAX8*, *NKX2-1*, *NKX2-5* y *FOXE1*.<sup>44</sup> La discrepancia puede reflejar simplemente el hecho de que no se han generado datos suficientes, y también a que ciertos

factores de riesgo genético difieren significativamente de un grupo étnico a otro.

### Epidemiología del hipotiroidismo congénito

A nivel global, la prevalencia de HC se informa de 1 por cada 2000 a 1 por cada 4000 recién nacidos, con ciertas variaciones, de acuerdo con los estudios revisados, en la información disponible de los países sudamericanos, los cuales se resumen en la Tabla 1.

### Diagnóstico clínico

El HC es una endocrinopatía que produce la discapacidad cognitiva prevenible más frecuente en el recién nacido.<sup>53</sup> El pronóstico del desarrollo neurológico se relaciona en forma inversa con la edad de diagnóstico e inicio de tratamiento de la enfermedad. La explicación de que los síntomas del HC sean de apariencia poco pronunciada al nacer, inclusive en casos graves de hipotiroidismo bioquímico, consiste en el hecho de que las hormonas tiroideas maternas atraviesan la placenta durante el desarrollo neurológico del feto, de manera que lo protege de las manifestaciones iniciales significativas.<sup>53</sup> Entre los antecedentes patológicos durante el embarazo, hasta el 20% pueden presentar embarazo prolongado. El peso y la longitud al nacimiento son generalmente normales, aunque pueden tener mayor circunferencia craneal. Por esta razón, se han desarrollado programas de tamizaje neonatal en todo el mundo para la detección oportuna de esta afección.<sup>54</sup>

Sin embargo, en caso de que el HC no se investigue por medio de una detección sistemática, en los tres primeros meses de vida el recién nacido presentará signos de letargia; hipotonía; llanto ronco; piel seca, moteada e ictericia prolongada; lengua agrandada (macroglosia); hernia umbilical y estreñimiento.<sup>54</sup> El cuello debe examinarse en busca de bocio, y su presencia sugeriría dishormonogénesis como base del HC.<sup>24</sup>

### Tratamiento

Se ha demostrado que la introducción temprana de un tratamiento para el HC con LT4, dentro de las dos primeras semanas de vida, es esencial para asegurar un adecuado desarrollo neurológico y un normal coeficiente intelectual. La introducción del tratamiento tardío puede ir asociado con alteración del desarrollo psiconeuomotor.<sup>55,56</sup> El índice de biodisponibilidad de LT4 administrada por vía oral es, en una persona normal, de entre el 50% y el 80%.<sup>57</sup> Las elevadas dosis iniciales de LT4 promueven el desarrollo psiconeuomotor adecuado para los bebés con HC. No se han registrado efectos adversos con dosis entre 10 y 15 µg/kg/día e incluso superiores. El uso de dosis iniciales inferiores a 10 µg/kg/día de LT4 en el HC puede causar deficiencias en el desarrollo.<sup>58</sup> Es conveniente llevar a cabo una vigilancia frecuente de las dosis para asegurar que se ajusten en el tratamiento con L-tiroxina, y así evitar una infradosificación o sobredosificación que afecte negativamente las funciones neurosensoriales.<sup>58</sup>

### Conclusiones

Los artículos revisados aportan información sobre los determinantes genéticos que se han asociado con la aparición de HC. Se han identificado 12 genes involucrados y se han descrito varias mutaciones y anomalías para la disgenesia tiroidea y la dishormonogénesis. La prevalencia de HC en Sudamérica varía, con la más baja informada en Ecuador y la más alta en Bolivia. El tamizaje neona-

**Tabla 1.** Incidencia informada en varios estudios sobre el hipotiroidismo congénito en Sudamérica.

País	Incidencia	Año y estudio revisado
Venezuela	1:2977	2016 <sup>45</sup>
Colombia	1:2500	2016 <sup>46</sup>
Ecuador	1:8285	2014 <sup>47</sup>
Perú	1:1638	2007 <sup>48</sup>
Chile	1:3163	2012 <sup>49</sup>
Argentina	1:2146	2018 <sup>50</sup>
Bolivia	1:1170	2012 <sup>51</sup>
Uruguay	1:2313	2012 <sup>2</sup>
Brasil	1:3670	2007 <sup>52</sup>

tal del HC representa el método más eficaz para prevenir el retraso mental y garantizar niveles de coeficiente intelectual normales en esta población de pacientes. Su tratamiento consiste esencialmente en la administración

inicial alta de LT4; sin embargo, es conveniente llevar a cabo una vigilancia frecuente de las dosis para asegurar que estas se ajusten de manera de una infradosificación o sobredosificación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

### Bibliografía

- Patil N, Rehman A, Jialal I. Hypothyroidism. In Treasure Island (FL); 2020.
- Queiruga G, Vázquez J, Garlo P, Franca K, Soria A, Pacheco A, Corbo L. Hipotiroidismo congénito, un tema vigente: ¿Qué pasa con prematuros y gemelares? Arch Pediatr Urug 84(4):281-284, 2013.
- Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. Endocr Dev 26:60-78, 2014.
- Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. Horm Res 38(5-6):230-235, 1992.
- Albisu Aparicio MA, Ares Segura S, Pérez Yuste P, Rodríguez Arnao MD, Mayayo Dehesa E. Hipotiroidismo Congénito. Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Endocrinología Pediátrica. Libro consenso Endocrinol Pediátrica la SEEP [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.seep.es/>
- Narumi S, Araki S, Hori N, Muroya K, Yamamoto Y, Asakura Y, et al. Functional characterization of four novel PAX8 mutations causing congenital hypothyroidism: new evidence for haploinsufficiency as a disease mechanism. Eur J Endocrinol 167(5):625-632, 2012.
- Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. Nat Genet 19(4):399-401, 1998.
- Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab 91(4):1428-1433, 2006.
- Biben C, Weber R, Kesteven S, Stanley E, McDonald L, Elliott DA, et al. Cardiac septal and valvular dysmorphogenesis in mice heterozygous for mutations in the homeobox gene Nkx2-5. Circ Res 87(10):888-895, 2000.
- Fagman H, Nilsson M. Morphogenetics of early thyroid development. J Mol Endocrinol 46(1):R33-42, 2013.
- Castanet M, Park S-M, Smith A, Bost M, Léger J, Lyonnet S, et al. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. Hum Mol Genet 11(17):2051-2059, 2002.
- Tonacchera M, Banco M, Lapi P, Di Cosmo C, Perri A, Montanelli L, et al. Genetic analysis of TTF-2 gene in children with congenital hypothyroidism and cleft palate, congenital hypothyroidism, or isolated cleft palate. Thyroid 14(8):584-588, 2004.
- 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 TTF-1. J Clin Invest 96(2):781-785, 1995.
- Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. N Engl J Med 338(18):1317-1318, 1998.
- Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martiné U, Schönberger W, Koo E, et al. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. J Clin Invest 109(4):469-473, 2002.
- Krude H, Schütz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. J Clin Invest 109(4):475-480, 2002.
- Doyle DA, Gonzalez I, Thomas B, Scavina M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1. J Pediatr 145(2):190-193, 2004.
- Dimitri P, Habeb AM, Gurbuz F, Millward A, Wallis S, Moussa K, et al. Expanding the clinical spectrum associated with GLIS3 mutations. J Clin Endocrinol Metab 100(10):E1362-1369, 2015.
- Vassart G, Parmentier M, Libert F, Dumont J. Molecular genetics of the thyrotropin receptor. Trends Endocrinol Metab 2(4):151-156, 1991.
- Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Brief report: resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. N Engl J Med 332(3):155-160, 1995.
- Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, Romoli R, Boldrighini B, Vigone MC, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 87(6):2549-2555, 2002.
- Knobel M, Medeiros-Neto G. An outline of inherited disorders of the thyroid hormone generating system. Thyroid 13(8):771-801, 2003.
- Rodrigues C, Jorge P, Soares JP, Santos I, Salomão R, Madeira M, et al. Mutation screening of the thyroid peroxidase gene in a cohort of 55 Portuguese patients with congenital hypothyroidism. Eur J Endocrinol 152(2):193-198, 2005.



24. Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C. Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 19(5):501-505, 2002.
25. Targovnik HM, Esperante SA, Rivolta CM. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to thyroglobulin mutations. *Mol Cell Endocrinol* 322(1-2):44-55, 2010.
26. Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, Nishikura N, Matsui K, Ota Y, et al. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. *J Clin Endocrinol Metab* 93(11):4261-4267, 2008.
27. Moreno JC, Visser TJ. New phenotypes in thyroid dysmorphogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations. *Endocr Dev* 10:99-117, 2007.
28. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJE, van Trotsenburg ASP, Baas F, de Vijlder JJM, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 347(2):95-102, 2002.
29. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Léger A, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med* 358(17):1811-1818, 2008.
30. Afink G, Kulik W, Overmars H, de Randamie J, Veenboer T, van Cruchten A, et al. Molecular characterization of iodotyrosine dehalogenase deficiency in patients with hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 93(12):4894-4901, 2008.
31. Hirsch HJ, Shilo S, Spitz IM. Evolution of hypothyroidism in familial goitre due to deiodinase deficiency: report of a family and review of the literature. *Postgrad Med J* 62(728):477-480, 1986.
32. Ieiri T, Cochaux P, Targovnik HM, Suzuki M, Shimoda S, Perret J, et al. A 3' splice site mutation in the thyroglobulin gene responsible for congenital goiter with hypothyroidism. *J Clin Invest* 88(6):1901-1905, 1991.
33. Cortés JMR, Zerón HM. Genetics of thyroid disorders. *Folia Med (Plovdiv)* 61(2):172-179, 2019.
34. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Thyroglobulin gene mutations in congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 75(5):311-321, 2011.
35. Tomer Y, Greenberg DA, Concepcion E, Ban Y, Davies TF. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 87(1):404-407, 2002.
36. Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 17(4):411-422, 1997.
37. Busi M, Castiglione A, Taddei Masieri M, Ravani A, Guarani V, Astolfi L, et al. Novel mutations in the SLC26A4 gene. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76(9):1249-1254, 2012.
38. Chen J, Wei Q, Yao J, Qian X, Dai Y, Yang Y, et al. Identification of two heterozygous deafness mutations in SLC26A4 (PDS) in a Chinese family with two siblings. *Int J Audiol* 52(2):134-138, 2013.
39. Pohlenz J, Rosenthal IM, Weiss RE, Jhiang SM, Burant C, Refetoff S. Congenital hypothyroidism due to mutations in the sodium/iodide symporter. Identification of a nonsense mutation producing a downstream cryptic 3' splice site. *J Clin Invest* 101(5):1028-1035, 1998.
40. Soler Arias EA, Castillo VA, Garcia JD, Fyfe JC. Congenital dysmorphogenic hypothyroidism with goiter caused by a sodium/iodide symporter (SLC5A5) mutation in a family of Shih-Tzu dogs. *Domest Anim Endocrinol* 65:1-8, 2018;
41. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 31(2):195-212, 2017.
42. Nicholas AK, Serra EG, Cangul H, Alyaarubi S, Ullah I, Schoenmakers E, et al. Comprehensive screening of eight known causative genes in congenital hypothyroidism with gland-in-situ. *J Clin Endocrinol Metab* 101(12):4521-4531, 2016.
43. Fan X, Fu C, Shen Y, Li C, Luo S, Li Q, et al. Next-generation sequencing analysis of twelve known causative genes in congenital hypothyroidism. *Clin Chim Acta* 468:76-80, 2017.
44. Liu S, Chai J, Zheng G, Li H, Lu D, Ge Y. Screening of HHEX mutations in Chinese children with thyroid dysgenesis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 8(1):21-25, 2016.
45. Roche DG, Danielis Y, Herrera M, Elizabeth C, Angela L, Temprana D, et al. Detección temprana de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria a través del cribado neonatal en el estado Cojedes. *Arch Venez Pueric Pediatr* 79(1):3-7, 2016.
46. Ojeda-Rincón SA, Gualdrón-Rincón ÉF, Sarmiento-Villamizar DF, Parada-botello NS, Rubio-Guerrero GR. Retraso mental prevenible?: Un desafío para la medicina preventiva. *Méd UIS* 29(1):53-60, 2016.
47. Ortiz Rubio A, Villacís Guerrero B, Jara Muñoz E, Narváez Olalla A, Prócel Egúez P. Evaluación del desempeño del Programa Nacional de Tamizaje Metabólico Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Enero a noviembre 2014. *Rev Ecuat Med Eugenio Espejo* 4(5):27-34, 2015.
48. Huerta-Sáenz L, Del Águila C, Espinoza O, Falen-Boggio J, Mitre N. Tamizaje nacional unificado de hipotiroidismo congénito en el Perú: un programa inexistente. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 32(3):579-585, 2015.
49. Grob L F, Martínez-Aguayo A. Hipotiroidismo congénito: un diagnóstico que no debemos olvidar. *Rev Chil Pediatr* 83(5):482-491, 2012.
50. Testa G, Signorino M, Soberero G, Boyanovsky A, Collet I, Muñoz L, et al. Etiología y evolución de recién nacidos con hipotiroidismo congénito y glándula eutópica. *Rev Argent Endocrinol Metab* 55(1):30-39, 2018.
51. Hoyos D, Ortiz L, Jijena JM, Justiniano F, Frias M, Cuenca S, et al. Recién nacidos en el hospital regional San Juan de Dios y Hospital Obrero N° 7 C.N.S. Tarija, Bolivia. *Ventana Científica* 1(4):27-34, 2012.
52. Borrajo GJC. Newborn screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis* 30(4):466-481, 2007.
53. LaFranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis* 33(Suppl 2):S225-233, 2010.
54. Smith I, Fuggle PW, Tokar S, Chapple J. Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: relationship between biochemical severity and early clinical features. *Arch Dis Child* 67(1):87-90, 1992.
55. Grütters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 8(2):104-113, 2011.
56. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano M, Jenni OG, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early highdose treatment. *Pediatr Res* 6(2):242-248, 2009.
57. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 99(2):363-384, 2014.
58. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 147(6):768-774, 2005.

**Información relevante**

## Genética del hipotiroidismo congénito

### Respecto al autor

**Alberto Bustillos.** Bioquímico por la Universidad Técnica de Ambato; Máster en Biotecnología Molecular y PhD en Biotecnología, Universidad de Barcelona, España (2012-2017). Profesor Investigador de la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Experiencia en el área de la genética y la epigenética de enfermedades.

### Respecto al artículo

Los artículos revisados aportan información sobre los determinantes genéticos que se han asociado con la aparición de hipotiroidismo congénito. La prevalencia de hipotiroidismo congénito en Sudamérica varía, la más baja de la cual se informó en Ecuador, y la más alta en Bolivia.

El tamizaje neonatal del hipotiroidismo congénito representa el método más eficaz para prevenir el retraso mental.

### El autor pregunta

Diferentes estudios han descrito varias mutaciones en al menos 12 genes que han sido asociados con hipotiroidismo congénito. La prevalencia de hipotiroidismo congénito a nivel global es de 1 por cada 2000 a 1 por cada 4000 recién nacidos.

¿Cuáles son los genes principalmente asociados con la disgenesia tiroidea?

- A** PAX8, NKX2-5, FOXE1, NKX2-1, GLIS3, TSHR.
- B** TPO, DUOX2, IYD, TG, SLC26A4, SLC5A5.
- C** FOXE1, NKX2-1, SLC26A4, SLC5A5, TPO, DUOX2.
- D** FOXE1, NKX2-1, GLIS3, TPO, DUOX2, IYD.
- E** GLIS3, TSHR, TPO, DUOX2, IYD, TG.

**Corrobore su respuesta:** [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/165203](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/165203)

### Palabras clave

hipotiroidismo congénito, genes, epidemiología, tratamiento, genética

### *Keywords*

*congenital hypothyroidism, genes, epidemiology, therapeutics, genetic*

### Lista de abreviaturas y siglas

HC, hipotiroidismo congénito; TSH, hormona estimulante de la tiroides; GWAS, estudios de asociación de genoma completo; SNP, polimorfismo de nucleótido único; ADN, ácido desoxirribonucleico; TIOD, defectos permanentes de organificación del yodo total; AITD, enfermedad tiroidea autoinmune familiar; NIS, simportador de sodio y yoduro; NGS, secuenciación de próxima generación.

### Cómo citar

Bustillos A, Marizande F, Zavala Calahorrano A. Genética del hipotiroidismo congénito. *Salud i Ciencia* 24(5):238-44, Mar-Abr 2021.

### *How to cite*

*Bustillos A, Marizande F, Zavala Calahorrano A. The genetics of congenital hypothyroidism. *Salud i Ciencia* 24(5):238-44, Mar-Abr 2021.*

### Orientación

Diagnóstico, Epidemiología, Tratamiento

### Conexiones temáticas

