

## AVANCES EN TIROIDES

# Diagnóstico molecular del hipotiroidismo congénito primario

## Molecular Diagnosis of Primary Congenital Hypothyroidism

Diego Yeste<sup>1,2,5,6</sup>, Mónica Fernández-Cancio<sup>1,2</sup>, Laura Soler-Colomer<sup>5</sup>, María Clemente<sup>1,2,5,6</sup>, Noelia Baz-Redón<sup>1,2</sup>, Ariadna Campos-Martorell<sup>1,5,6</sup>, Núria Camats-Tarruella<sup>1,2</sup>, Núria González-Llorens<sup>5</sup>, Eduard Mogas<sup>5</sup>, Cristina Aguilar-Riera<sup>5</sup>, Elena García-Arumí<sup>3,4,7</sup>, María Antolín<sup>3,4,7</sup>

<sup>1</sup> Growth and Development Group, Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>2</sup> CIBERER, ISCIII, Madrid

<sup>3</sup> Department of Clinical and Molecular Genetics and Rare Disease, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>4</sup> Medicine Genetics Group, VHIR, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>5</sup> Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

<sup>6</sup> Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra

<sup>7</sup> Research Group on Neuromuscular and Mitochondrial Diseases, Vall d'Hebron Research Institute

### Resumen

El hipotiroidismo congénito (HC) es el trastorno endocrino más prevalente que afecta a los recién nacidos, y puede causar importantes alteraciones en el neurodesarrollo si no se detecta y trata de forma precoz y adecuada. La prevalencia del HC en nuestro medio es de 1:1.500 recién nacidos vivos. El HC puede clasificarse en primario y central (secundario o terciario). El HC primario se caracteriza por niveles bajos de  $T_4$  libre y  $T_3$ , y niveles elevados de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y se clasifica tradicionalmente en dos grupos conocidos como disgenesia tiroidea (DT) y dishormonogenia tiroidea (DHT). La DT representa entre el 60 y el 65% de los casos primarios de HC e incluye diversos patrones atípicos de desarrollo de la glándula tiroides, como agenesia, ectopia, hipoplasia ortotópica y hemiagenesia, aunque en apenas un 10% de los casos se identifican mutaciones en el gen que codifica el receptor de la TSH (*TSHR*) o en genes que codifican factores de transcripción fun-

damentales para el desarrollo de la glándula tiroides. Las DHT representan aproximadamente el 35-40% de los casos de HC primario y están determinadas por defectos genéticos en la biosíntesis de hormonas tiroideas que habitualmente se transmiten de forma autosómica recesiva. En estos pacientes se identifica una glándula tiroidea *in situ* normal o aumentada de tamaño. El conocimiento cada vez más preciso de los procesos y actividades enzimáticas que intervienen en la síntesis de las hormonas tiroideas ha permitido identificar distintos factores de transcripción y proteínas específicamente implicados en la regulación de la hormonogenia tiroidea. La expresión clínica de las DHT es muy amplia, con formas clínicas que van desde el hipotiroidismo subclínico hasta el desarrollo de bocio. Sin embargo, la base molecular del HC primario sigue siendo incierta en un porcentaje significativo de los pacientes. En esta revisión se resumen y analizan los genes publicados como causales que desempeñan un papel en la fisiología tiroidea normal y los fenotipos de los pacientes que presentan variantes patogénicas en dichos genes. Finalmente, se describen nuevos mecanismos genómicos potenciales en su génesis.

**Palabras clave:** hipotiroidismo congénito, disgenesia tiroidea, dishormonogenia tiroidea, genética, diagnóstico molecular.

### Correspondencia:

Diego Yeste

Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, P.º Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona.

Tel.: 93 489 32 63

E-mail: diego.yeste@vallhebron.cat

## Summary

Congenital hypothyroidism (CH) is the most prevalent endocrine disorder affecting newborns and can cause significant neurodevelopmental impairments if not detected and treated early and properly. The prevalence of CH in our population is 1 in 1,500 live births. CH can be classified as primary or central (secondary or tertiary). Primary CH is characterized by low levels of free T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> and elevated levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), and it is traditionally classified into two groups, known as thyroid dysgenesis (TD) and thyroid dyshormonogenesis (TDH). TD accounts for between 60 and 65% of primary CH cases and includes various atypical patterns of thyroid gland development, such as athyreosis, ectopia, orthotopic hypoplasia, and hemiagenesis. However, mutations are identified in the *TSHR* gene or in genes that encode transcription factors essential for thyroid gland development in only about 10% of cases. TDH accounts for approximately 35-40% of cases of primary CH. In these patients, a normally located thyroid gland of normal or increased size is usually identified. TDH is due to genetic defects in thyroid hormone biosynthesis that are usually inherited in an autosomal recessive manner. The increasingly precise knowledge of the processes and enzymatic activities involved in thyroid hormone synthesis has made it possible to identify various transcription factors and proteins specifically involved in the regulation of thyroid hormonogenesis. The clinical expression of TDH is very broad, with clinical forms ranging from subclinical hypothyroidism to the development of goiter. However, the molecular basis of primary CH remains uncertain in a significant percentage of patients. This review summarizes and analyzes the reported genes that play a role in normal thyroid physiology and the phenotypes of patients who have pathogenic variants in these genes. Finally, potential new genomic mechanisms implicated in the thyroid development are described.

**Keywords:** congenital hypothyroidism, thyroid dysgenesis, thyroid dyshormonogenesis, genetics, molecular diagnosis.

## Introducción

El hipotiroidismo congénito (HC) se define como el déficit de hormonas tiroideas presente desde el nacimiento. Puede ser de causa central o primaria. El HC primario o tiroideo es la causa más frecuente de HC, con una prevalencia estimada de un caso entre 1.660 a 4.000 recién nacidos vivos según las series<sup>(1-3)</sup>. En nuestra unidad de endocrinología pediátrica, que es el centro de referencia para el programa de detección precoz del HC y enfermedades metabólicas hereditarias en Cataluña, hemos observado una prevalencia de 1 de cada 1.500 recién nacidos vivos. Este tipo de hipotiroidismo se debe a defectos en el desarrollo de la glándula –agenesia o disgenesia tiroidea (DT)– o a

alteraciones de la biosíntesis de hormonas tiroideas por bloqueo enzimático parcial o total –dishormonogénia tiroidea (DHT)–. El HC primario también se puede clasificar en permanente o transitorio. El HC permanente se refiere a aquel en el que la deficiencia hormonal requiere un tratamiento para toda la vida y el transitorio al que presenta una deficiencia hormonal temporal, que se diagnostica en el nacimiento, pero que se recupera a un estado eutiroideo, normalmente en los primeros meses o años de vida<sup>(4)</sup>.

Los pacientes con HC debido a disgenesia tiroidea pueden tener defectos en genes relacionados con el desarrollo embriológico de la glándula tiroidea y ser causa de ectopia, hipoplasia, hemiagenesia o agenesia. Las bases moleculares de la DT no son bien conocidas<sup>(4-6)</sup> y en menos de un 10% de los pacientes se identifica su causa genética. Al menos cuatro genes que codifican factores de transcripción están claramente implicados en la disgenesia tiroidea: los factores de transcripción tiroidea (TTF) *paired box 8 (PAX8)*, *TTF-2 (FOXE1)*, *TTF-1 (NKX2-1)* y *GLIS3*; así como el gen que codifica para el receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH) (*TSHR*). Los TTF se expresan en etapas tempranas de la embriogénesis, mientras que el *TSHR* es de expresión más tardía en el desarrollo. Estos cinco factores no solo están involucrados en el desarrollo de la glándula, sino también en la actividad funcional de la glándula madura<sup>(4,6)</sup>. Los TTF también se expresan en otros órganos durante la embriogénesis, como el riñón y los pulmones, por lo que algunas variantes patógenas en estos genes provocan fenotipos sindrómicos que se asocian con su expresión tisular. Las variantes de estos genes se heredan principalmente de forma autosómica dominante<sup>(1,5,6)</sup>.

Los pacientes con HC por DHT presentan una glándula tiroidea *in situ* normal o aumentada de tamaño. Estos pacientes presentan variantes patológicas de herencia autosómica recesiva en alguno de los genes que intervienen en la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Entre ellos, el gen de la tiroglobulina (Tg) (*TG*), la tiroperoxidasa tiroidea (*TPO*), *DUOX2*, *DUOX2A2*, *SLC26A4 (Pendrina)*, *SLC5A5 (NIS)*, *IYD* y *SLC26A7*, mientras que algunas variantes monoalélicas en *DUOX2* y *DUOX2A2* se han relacionado con HC transitorio<sup>(5,6)</sup>.

En nuestra experiencia, en la confirmación del diagnóstico del HC, el 82,6% de los casos son hipotiroidismos permanentes; el 6,4%, hipotiroidismos transitorios; y el 11% restante corresponde a falsos positivos. Con relación a los hipotiroidismos permanentes, las DT representan el 42,7% de los casos y las DHT el 39,9% restante. Los cambios metodológicos en la dosificación de la TSH y la reducción de sus puntos de corte acontecidos en los últimos años parecen justificar el incremento observado en la prevalencia del HC y, en particular, de las DHT<sup>(7)</sup>.

Los avances recientes en técnicas genéticas utilizando secuenciación del exoma o de genoma completo han proporcionado nuevos conocimientos sobre la genética del HC con la identificación de nuevos genes candidatos y fenotipos tiroideos. Además, la identificación de un genotipo específico puede, a largo plazo, influir en el tratamiento y el manejo de estas condiciones. Las técnicas genéticas tienen como objetivo mejorar el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico del HC, y se recomienda efectuarlas en pacientes con disgenesia tiroidea familiar o dishormonogenia. Para algunos pacientes específicos con HC se debe ofrecer asesoramiento genético para establecer la herencia y el riesgo de recurrencia<sup>(2,6)</sup>.

### Causas genéticas de las disgenesias tiroideas

La causa más frecuente de DT es la ectopia tiroidea. Esta condición representa dos tercios del HC disgenético. El otro tercio restante corresponde a hipoplasias y agencias tiroideas<sup>(8,9)</sup>. La incidencia de disgenesia tiroidea familiar no es habitual, por lo que siempre se ha considerado una enfermedad esporádica debida a causas no genéticas, como factores ambientales, o a eventos fortuitos durante la embriogénesis. Se han detectado pocos casos familiares de DT y se ha notificado discordancia hasta en gemelos monocigotos. Como comentamos previamente, al menos cuatro genes que codifican factores de transcripción y el gen del receptor de la TSH están claramente implicados en la DT<sup>(10,11)</sup>. En la tabla 1 se muestran los principales genes implicados en la DT y su clínica asociada.

### Defectos en el gen TITF-2 (FOXE1) (OMIM #2418509)

El factor de transcripción tiroideo 2, codificado por FOXE1, regula la expresión de genes específicos tiroideos y es esencial para la formación de la glándula y

su migración. Es el principal implicado en una red de factores de transcripción y cofactores que inician la diferenciación del tejido tiroideo. También es un elemento muy importante para el mantenimiento de la glándula diferenciada, ya que es esencial para regular la expresión de otros genes específicos de la tiroides. Esta proteína reconoce las secuencias promotoras de los genes de la TG y la TPO regulando su expresión bajo el estímulo de la TSH. Estudios de experimentación animal han demostrado que este gen tiene un papel crítico en el desarrollo embriológico de la tiroides, ya que ratones *knockout* homocigotos presentan DT grave<sup>(12,13)</sup>.

### Defectos en el gen TITF-1 (NKX2-1) (OMIM #610978)

El gen *NKX2-1* codifica para TITF-1, el cual es un factor de transcripción esencial en la embriogénesis del cerebro (ganglios basales e hipotálamo), de la glándula tiroidea y del pulmón. Las variantes patogénicas de este gen se relacionan con alteraciones tiroideas, pulmonares y neurológicas con diferentes grados de afectación, sin una clara correlación genotipo-fenotipo. La tríada clásica de HC, síndrome de deficiencia de surfactante e hipotonía que evoluciona a coreoatetosis fue descrita por primera vez en pacientes con deleciones de *NKX2-1*. Las variantes patogénicas en *NKX2-1* pueden ocurrir *de novo* o ser familiares con herencia autosómica dominante. Aproximadamente la mitad de los pacientes presenta HC leve o hipertiropinemia, por lo que algunos de estos pacientes no son identificados por los programas de cribado neonatal. Un porcentaje elevado de los pacientes muestra una morfología y topografía de la tiroides normal o hipoplasia, aunque se ha descrito agenesia en casos aislados. Este factor también tiene un rol destacado en el control transcripcional de genes específicos de la tiroides, como TG y TPO<sup>(14-17)</sup>.

Tabla 1. Genes implicados en la disgenesia tiroidea.

Gen	Locus	Herencia	Proteína	Fenotipo	Enfermedades/ trastornos asociados
<i>TSHR</i>	14q31	AD/AR	Receptor de TSH	Variable (glándula <i>in situ</i> a hipoplasia)	
<i>NKX2-1</i>	14q13	AD	Factor de transcripción	Variable	Coreoatetosis Distrés respiratorio del NN
<i>FOXE1</i>	9p22	AR	Factor de transcripción	Atireosis Hipoplasia grave	Fisura palatina, atresia coanal, pelo ralo
<i>NKX2-5</i>	5q35.1	?	Factor de transcripción	Variable (glándula <i>in situ</i> a hipoplasia)	Cardiopatía congénita
<i>GLIS3</i>	9p24.2	AR	Factor de transcripción	HC +/- bocio	Diabetes del NN, riñón poliquistico, glaucoma, colestasis, anomalías esqueléticas...
<i>PAX8</i>	2q14.1	AD	Factor de transcripción	Variable	Anomalías renales y tracto urogenital

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; HC: hipotiroidismo congénito; NN: neonato; TSH: tirotropina.

### Defectos en el gen *PAX8* (OMIM #218700)

Este gen pertenece a la familia de factores de transcripción *PAX* (*Paired Box*). La familia de genes *PAX* desempeña un papel importante en la formación de tejidos y órganos durante el desarrollo embrionario y en el mantenimiento de la función normal de algunas células después del nacimiento. Con relación a la glándula tiroidea, este factor es necesario para la supervivencia de las células precursoras de la tiroides y desempeña un papel específico temprano en la regulación del desarrollo tiroideo y en su diferenciación funcional y organogenia (desde la diferenciación de células endodérmicas pluripotentes hasta la glándula tiroidea funcional), tanto en embriones humanos como de ratón. Además, en la tiroides diferenciada, *PAX8* es esencial en la síntesis de hormonas tiroideas al regular la expresión de *TG*, *TPO* y el importador sodio/yodo (*NIS/SLC5A5*) en sinergia con *TTF-1/NKX2-1*. Por lo tanto, este factor de transcripción desempeña roles duales en el desarrollo y en la función de la glándula tiroidea. También se expresa en tejidos no tiroideos, incluidos el sistema urogenital, las células de los islotes pancreáticos y células linfoides. Su expresión es la más temprana de los TTF, junto con *TTF-1/NKX2-1*, y se mantiene durante todas las etapas del desarrollo y en la edad adulta. Los individuos con variantes en *PAX8* presentan un fenotipo clínico y bioquímico variable, incluso dentro de la misma familia. Así, los pacientes con defectos en *PAX8* pueden presentar un amplio rango de gravedad de hipotiroidismo, desde estados de hipertirotropinemia leve hasta HC grave, y también de anomalías estructurales, que van desde glándula tiroidea eutópica de tamaño normal hasta hipoplasia y agenesia. Además, algunos pacientes pueden presentar agenesia renal unilateral y anomalías en el tracto urogenital. Los ratones *knockout* homocigotos para *Pax8* presentan ausencia completa de células foliculares tiroideas<sup>(18-20)</sup>.

### Defectos en el gen *GLIS3* (OMIM #610199)

El factor de transcripción *GLIS3* es un miembro de la familia de proteínas con dedo de cinc similares a Gli, que se expresan en el riñón, la tiroides, el páncreas endocrino, el hígado y el timo. Un síndrome genético raro que combina afectación del páncreas, el hígado, el riñón y la tiroides fue descrito por primera vez en una familia saudí consanguínea en 2003, pero el gen responsable no fue identificado hasta 2006, cuando se detectaron mutaciones bialélicas en *GLIS3* en pacientes con diabetes neonatal, HC, retraso del crecimiento, enfermedad hepática y renal, glaucoma y osteopenia<sup>(16)</sup>. Recientemente se han descrito fenotipos más amplios con nuevas características sindrómicas. Las mutaciones en el gen *GLIS3* causan HC. *GLIS3* es también un regulador clave de la biosíntesis de hormonas tiroideas mediada por TSH/TSHR y de la proliferación de las células foliculares tiroideas. El fenotipo tiroideo comprende predominantemente glán-

dula tiroidea *in situ* o hipoplasia, mientras que se ha reportado un paciente con atireosis<sup>(21-24)</sup>.

### Defectos en el gen del receptor de la TSH (*TSHR*) (OMIM #275200)

La TSH controla la función y el crecimiento de la glándula tiroidea mediante la regulación de los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico a través de la unión con su receptor específico (*TSHR*). La proteína G es el intermediario que cumple la función de transducción entre el receptor y la activación de la adenilciclasa. El gen que codifica el *TSHR* solo se expresa durante el desarrollo tardío del feto, motivo por el cual las mutaciones inactivadoras pueden causar hipoplasia, pero no ectopia ni agenesia de la glándula y/o una disfunción de la actividad de la tiroides. Por lo tanto, el espectro fenotípico es amplio y va desde estados de HC grave hasta la hipertirotropinemia leve. De hecho, los defectos en este gen se asocian con una sensibilidad reducida de las células foliculares tiroideas al estímulo por TSH que determina estados de resistencia a la tirotropina. El grado de resistencia a la tirotropina puede depender del tipo, la ubicación y la dosis alélica de las mutaciones en *TSHR*. Los individuos con variantes patogénicas en *TSHR* presentan niveles séricos de TSH elevados, ausencia de bocio, glándula tiroidea de tamaño normal o hipoplásica y concentraciones séricas normales o bajas de las hormonas tiroideas. Se han descrito más de 250 variantes patogénicas del *TSHR* a lo largo de su secuencia. Las variantes bialélicas patogénicas determinan un fenotipo de HC más grave. Los estudios en ratones *knockout* homocigotos para *Tshr* ponen de relieve que la actividad del *TSHR* no tiene una función definida en la organogenia tiroidea, pero sí que se precisa para la expresión de la actividad funcional de *TPO* y *NIS*<sup>(25-27)</sup>.

### Nuevos genes que pueden incrementar la susceptibilidad a desarrollar disgenesia tiroidea

La penetrancia variable es una característica común del HC mediado genéticamente, particularmente en la DT, y no excluye la causalidad. Esta situación puede estar relacionada con la naturaleza de la variante genética, la capacidad de otros genes para compensar el defecto, el trasfondo genético y los factores ambientales, como la deficiencia de yodo, todo lo cual puede ser difícil de evaluar e interpretar en ensayos *in vitro*. Por este motivo, se utiliza el término de genes de 'susceptibilidad' para los genes con un papel claramente definido en la biología tiroidea y que presentan variantes de penetrancia variable afectando a un número reducido de familias con variantes genéticas en *CDCA8*, *TUBB1* y *JAG1*. Las mutaciones heterocigotas de *DUOX2* y *DUOX2* también se pueden clasificar como factores de susceptibilidad basándose en la frecuencia alélica relativamente alta de variantes genéticas *DUOX2* demostradas como patogénicas y

de penetrancia variable. Sin embargo, se puede argumentar que, bajo ciertas circunstancias (por ejemplo, antecedentes genéticos familiares y deficiencia de yodo en la población), estas variantes en genes de susceptibilidad pueden tener un efecto causal. Los genes descritos más recientemente (*TRPC4AP*, *GBP1*, *EIF4B* y *NTN1*) se denominan asociados o candidatos a HC debido a la escasez de publicaciones que describan mutaciones en casos de HC por DT<sup>(6)</sup>.

### Causas genéticas de la dishormonogenia tiroidea

La síntesis de las hormonas tiroideas tiene lugar en la unidad funcional de la glándula: el folículo tiroideo. Los folículos tiroideos se disponen alineados en una monocapa de células epiteliales polarizadas conectadas de forma compacta, también llamadas tirocitos, que se organizan en estructuras quísticas esferoidales irregulares de tamaño variable. El interior del folículo, que se conoce también con el nombre de coloide debido a la alta cantidad de proteínas que contiene, está compuesto principalmente por Tg yodada. Esta proteína está en contacto directo con la membrana apical de los tirocitos y encarada al lumen folicular. El exterior del folículo está delimitado por la membrana basolateral, que está en contacto con los capilares sanguíneos. El complejo mecanismo que da lugar a la hormonogenia tiroidea tiene como sustrato principal e indispensable el yodo y se basa en el correcto funcionamiento de las diferentes proteínas

localizadas en el tirocito, los genes que las codifican y los factores de transcripción que regulan a estos últimos<sup>(28)</sup>.

La DHT es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que se producen a consecuencia del bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. Como se ha mencionado anteriormente, en nuestro centro, la incidencia de la DHT en el HC permanente es el doble (32,1%) de la que se describe en la bibliografía y se transmite, en general, de forma autosómica recesiva. Esta condición genera HC con bocio, aunque este pocas veces se detecta en el diagnóstico del recién nacido.

El conocimiento cada vez más preciso de los procesos y actividades enzimáticas que intervienen en la síntesis de las hormonas tiroideas ha permitido identificar un buen número de factores de transcripción y de proteínas específicamente implicados en la regulación de la hormonogenia tiroidea y que, hasta la actualidad, se concretan en los siguientes (Figura 1):

- Defectos en la captación y transporte de yodo (gen *NIS/SLC5A5*).
- Defectos en el transporte de yodo de la membrana apical (síndrome de Pendred) (gen *PDS/SLC26A*).

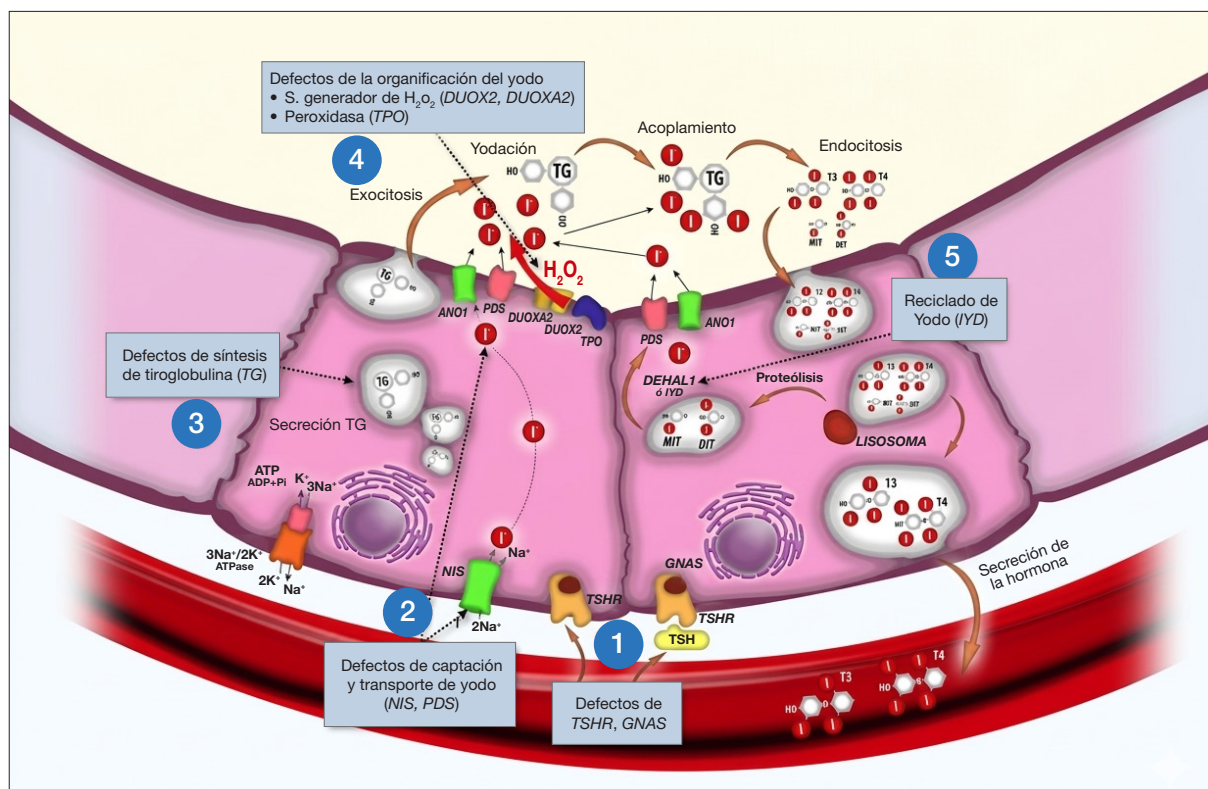


Figura 1. Genes implicados en la dishormonogenia tiroidea.

- Defectos en la síntesis de Tg (gen *TG*).
- Defectos de organificación del yodo (genes *TPO*, *DUOX2* y *DUOX2A2*).
- Defectos en el reciclado del yodo o desyodación de yodotirosinas (gen *IYD/DEHAL1*).

En la tabla 2 se muestran los principales genes implicados en la DHT y su clínica asociada.

#### Defectos en el gen *SLC5A5* (*NIS*) (OMIM # 274400)

El gen *SLC5A5/NIS* codifica una proteína simpotadora de sodio y de yodo localizada a nivel de la membrana basal del tirocito. Los neonatos con defectos en este gen presentan hipotiroidismo asociado a una disminución en la captación glandular de radioyodo. Estos pacientes pueden presentar bocio difuso o nodular, aunque, en la mayoría de los casos, la glándula es de tamaño normal y el bocio es de aparición más tardía. El gen *NIS* también se expresa en tejidos extratiroideos, como la glándula mamaria lactante, la mucosa gástrica y salival, las glándulas lagrimales, el conducto nasolagrimal y el plexo coroides. En las células foliculares, *NIS* es activado por la acción de la TSH e inhibido por sustancias competitivas como el perclorato y el tiocianato. La transcripción del gen *NIS* depende de la presencia y actividad de varios factores de transcripción que incluyen la proteína PAX8 y la proteína NKX2-1, los cuales se unen a la región promotora del gen estimulando su transcripción<sup>(29,30)</sup>.

#### Defectos en el gen transportador del yodo *SLC26A4* (pendrina) (OMIM # 274600)

La transferencia del yoduro en la membrana apical del tirocito está mediada al menos parcialmente por un transportador dependiente de cloro. El gen *PDS/SLC26A4* codifica esta proteína transportadora, denominada pendrina. Los defectos en el transporte de yodo o síndrome de Pendred se caracterizan por sordera neurosensorial y bocio. Recientemente, se ha identificado un nuevo transportador de yodo a este nivel, denominado anoctamina1 (gen *ANO1*; OMIM:610108), que parece mediar el transporte del yodo de manera independiente a la pendrina. Una vez que el yoduro (I<sup>-</sup>) se encuentra en el citoplasma de la célula folicular, debe ser trasladado a la membrana apical para ser transportado al coloide, proceso que se denomina eflujo de I<sup>-</sup>, ya que su paso a través de dicha membrana se efectúa a favor de gradiente. Comparado con la captación de I<sup>-</sup>, el eflujo de I<sup>-</sup> es un proceso menos conocido y las moléculas efectoras están menos caracterizadas. Se ha detectado expresión de este gen en las células foliculares tiroideas, en el sistema endolinfático del oído interno y en la corteza renal. También se expresa en otros órganos, como la placenta, el pulmón, la mama, la próstata y los testículos, aunque su función en estos está menos establecida. El factor de transcripción TITF-1 (*NKX2-1*) regula la expresión del gen *SLC26A4* de forma positiva. La Tg también ejerce el mismo efecto sobre el gen de la pendrina, al contrario de lo que sucede con la regulación negativa que la Tg ejerce sobre otros genes tiroideos, como *TSHR*, *NIS*, *TPO*, *PAX8*, *NKX2-1* y *FOXE1*. Las variantes patogénicas bialélicas de este gen causan el

Tabla 2. Genes implicados en la dishormonogenia tiroidea.

Gen	Locus	Herencia	Proteína	Defecto	Fenotipo
<i>TSHR</i>	14q31	AR	Receptor de TSH	Receptor de TSH	Hipertirotrópinemia eutiroidea Hipoplasia tiroidea
<i>GNAS1</i>	20q13	AR	GNAS	Prot Gα	Se asocia a pseudohipoparatiroidismo
<i>NIS (SLC5A5)</i>	19p13	AR	Cotransportador de Na/I <sup>-</sup>	Transportador basal de I <sup>-</sup>	HC +/- bocio
<i>PDS (SLC26A4)</i>	7q31	AR	Pendrina	Transportador apical de I <sup>-</sup>	Síndrome de Pendred HC grave por déficit de organificación
<i>TG</i>	8q24	AR	Tiroglobulina	Síntesis de TG	HC +/- bocio
<i>TPO</i>	2p25	AR, DUP	Tiroperoxidasa	Defecto de organificación de I <sup>-</sup>	HC grave o parcial
<i>DUOX2</i>	15q15	AR AD	DUOX2	Generación de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Defecto de organificación	HC grave y permanente HC transitorio y moderado HC permanente y moderado
<i>DUOX2A2</i>	15q15	AR AD	Factor madurador de DUOX2	- Transición desde RE-Golgi - Localización de DUOX2 en la membrana	HC permanente
<i>DEHAL1 (IYD)</i>	6q24	AR	Yodotirosina devodinasa	Desyodación	Asintomático HC leve o grave

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; DUP: disomía uniparental, HC: hipotiroidismo congénito.

síndrome de Pendred, que se caracteriza por sordera en todos los pacientes e hipotiroidismo de intensidad variable, bocio y defectos en la organificación del I<sup>-</sup> en la mayoría de ellos. Sin embargo, los individuos con variantes bialélicas en el gen de la pendrina y que conservan una ingesta de yodo adecuada tienen un fenotipo de HC leve o incluso nulo, hecho que indica que el flujo de I<sup>-</sup> a través de la membrana apical se realiza de manera independiente a la pendrina a través de otros canales<sup>(31-34)</sup>.

#### Defectos en el gen de la tiroglobulina (TG) (OMIM # 274700)

La Tg es la proteína más abundante en la glándula tiroidea y sus funciones principales son dos: actuar como sustrato para la biosíntesis de hormonas tiroideas y almacenar formas inactivas de yodo y hormonas tiroideas producidas por el tirocito y secretadas hacia el coloide folicular. Además de su función de soporte o matriz para la síntesis de hormonas tiroideas, la Tg es el principal reservorio de hormonas tiroideas y de yodo del organismo. Los defectos en la síntesis de Tg están determinados por deleciones o variantes patogénicas en el gen *TG* o por expresión reducida del factor de transcripción TITF-1 (*NKX2-1*), e implican tanto problemas de cantidad como de síntesis anómala. La dishormonogénesis debida a variantes del gen *TG* da lugar a HC con una incidencia estimada de 1 de 67.000 a 1 de 100.000 recién nacidos. Las manifestaciones clínicas son muy amplias y varían desde el HC moderado o grave a bocios eutiroideos que se pueden manifestar en la edad adulta. Hasta la fecha, se han identificado aproximadamente 230 variantes patogénicas del gen *TG* humano asociadas con DHT. Dado que éstas son heredadas de manera autosómica recesiva, los pacientes tienen genotipos homocigotos o heterocigotos compuestos. Por lo general, la concentración plasmática de Tg es baja, especialmente en relación con las concentraciones de TSH. La gammagrafía muestra captación alta (debido a la inducción de la expresión del *NIS* por la estimulación de la TSH) en una glándula tiroidea típicamente agrandada<sup>(35-38)</sup>.

#### Defectos en el gen de la tiroperoxidasa (TPO) (OMIM # 274500)

La TPO se considera la enzima clave en la hormonogénesis tiroidea. Es la encargada de la oxidación del I<sup>-</sup>, necesaria para la yodación de los residuos tirosínicos de la Tg. Esta enzima también es fundamental para el acoplamiento oxidativo de las yodotirosinas para formar las yodotironinas T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>. La regulación de la expresión del gen *TPO* está controlada por factores de transcripción específicos de la tiroidea, como son el PAX8, el TITF-1 y el TITF-2. Las variantes patogénicas de *TPO* frecuentemente causan DHT, y la frecuencia estimada de portadores de variantes patogénicas (0,44%) es similar a la de *TG* (0,46%), aunque la pre-

valencia puede variar según la etnia de la población. Las variantes patogénicas suelen ser bialélicas y con frecuencia están asociadas a HC graves, a menudo con bocios multinodulares. La captación de yoduro tiroideo suele estar aumentada, pero las variantes patogénicas de *TPO* dan lugar a una organificación del yoduro deteriorada, representando la causa más común del defecto total de organificación de yoduro con liberación superior al 90% del radioyodo intratiroideo acumulado durante una prueba de descarga con perclorato. Las variantes patogénicas heterocigotas de *TPO* y las que mantienen una función catalítica residual pueden causar defectos parciales de organificación del yoduro e hipotiroidismo más leve o bocio eutiroideo progresivo con una proporción elevada de FT<sub>3</sub>:FT<sub>4</sub>. Se han descrito más de 180 variantes patogénicas en *TPO*, de las cuales pocas se han caracterizado molecular y funcionalmente y pueden dar lugar a un plegamiento y una inserción en la membrana alterados y/o una actividad catalítica afectada. Se cree que para causar HC es necesaria la supresión de la actividad total de TPO a menos del 15%, mientras que los portadores de variantes monoalélicas con una actividad total de TPO aproximada del 50% presentan función tiroidea normal y las variantes en *TPO* con actividad total residual inferior al 30% pueden causar hipotiroidismo leve o bocio eutiroideo progresivo, con una proporción elevada de FT<sub>3</sub>:FT<sub>4</sub><sup>(39,40)</sup>.

#### Defectos en los genes *DUOX2* (OMIM#607200) y *DUOXA2* (OMIM#274900)

El peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), generado por oxidasas, es esencial para la yodación de los residuos de tirosilo de la Tg y la posterior biosíntesis de hormonas tiroideas en el lumen folicular de la glándula tiroidea por la TPO. Se han descrito dos oxidasas NADPH homólogas, las oxidasas duales 1 y 2 (*DUOX1* y *DUOX2*, respectivamente), y sus factores de maduración (*DUOXA1* y *DUOXA2*), como el sistema peroxidasa en la glándula tiroidea. La dimerización de *DUOX-DUOXA* es necesaria para el correcto plegamiento de la proteína y la translocación desde el retículo endoplásmico hasta la membrana plasmática. En la tiroidea humana, el transcrito *DUOX2* se expresa de dos a cinco veces más que *DUOX1*. Como se mencionó anteriormente, *DUOX2* es necesario para la generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y la biosíntesis de hormonas tiroideas. Por lo tanto, se han descrito variantes patogénicas en *DUOX2* que pueden causar defectos de yodación parciales o totales. Los pacientes con defectos en *DUOX2* muestran niveles significativamente más altos de TSH y de Tg, y niveles más bajos de T<sub>4</sub> libre. La gammagrafía de estos pacientes presenta una alta captación de yodo con un defecto de yodación parcial del 10-90% en la prueba de descarga de perclorato. Se han descrito tanto herencias autosómicas recesivas como autosómicas dominantes en pacientes con variantes candidatas de *DUOX2*. En primer lugar, las variantes monoalélicas de *DUOX2* se relacionaron con HC transitorio y mo-

derado, y se ha postulado que las variantes bialélicas podrían asociarse con formas permanentes (graves o leves) de HC. Sin embargo, estudios posteriores no mostraron correlación entre el genotipo de los pacientes y su fenotipo en términos de valores bioquímicos de hormonas y duración del HC (es decir, transitorio o permanente). De hecho, se han relacionado tanto las mutaciones monoalélicas y bialélicas de *DUOX2* con el HC permanente o transitorio. Esta variabilidad en el fenotipo de los pacientes con variantes en *DUOX2* también se ha descrito entre miembros de la misma familia<sup>(41-44)</sup>. Vigone *et al.* describieron el primer caso familiar de pacientes con HC y defectos en *DUOX2*: dos hermanos con el mismo genotipo y diferencias fenotípicas relevantes que se atribuyeron a factores ambientales (alta carga de yodo en uno de los hermanos)<sup>(45)</sup>.

#### Defectos en el gen que regula el reciclado o desyodación de yodotirosinas (*IYD* o *DEHAL1*) (OMIM # 274800)

Los defectos en el reciclado del yodo están causados por las alteraciones de la deshalogenasa tiroidea, enzima que desyoda los productos yodados intermedios que se producen tras la síntesis de Tg, las mono- y diyodotirosinas (MIT y DIT), lo cual permite que el yodo liberado pueda ser reutilizado para un nuevo ciclo de síntesis hormonal. Clínicamente, los pacientes con alteraciones en el gen *IYD* o *DEHAL1* pueden presentar hipotiroidismo grave, retraso mental, bocio y concentraciones circulantes elevadas de TSH y de yodotirosinas, con la aparición de estas últimas en la orina. Sin embargo, estos defectos pueden escapar al cribado neonatal del HC. La Tg yodada, que transporta T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, DIT y MIT, se almacena en el lumen folicular de la célula tiroidea. Las hormonas tiroideas, antes de ser liberadas a la circulación sanguínea a través de la membrana basolateral, se deben separar de la Tg mediante proteólisis. La proteólisis de la Tg libera T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub>, pero, además, las yodotirosinas MIT y DIT. Aunque la cantidad de yodotirosinas en la Tg es mucho mayor que la de yodotirosinas, estas se liberan a la circulación sanguínea en muy escasas proporciones. Estas yodotirosinas son desyodadas en el tirocitos con el fin de generar una sustancial fuente de I<sup>-</sup> intratiroideo y así reutilizarlo para una nueva síntesis de hormonas tiroideas. El reciclaje del yodo es un sistema complejo que la glándula tiroidea ha generado para reducir la pérdida de un elemento que es usualmente escaso. La yodotirosina deshalogenasa 1 (*DEHAL1*) es la enzima responsable del reciclaje del I<sup>-</sup> y actúa a través de la desyodación de MIT y DIT. Esta acción es muy importante, porque genera una gran fuente de yodo intratiroideo que se puede reutilizar para la síntesis de hormonas tiroideas. *DEHAL1* se expresa mayoritariamente en el tejido tiroideo, pero también, con mucha menos intensidad, en el riñón y la tráquea. La proteína *DEHAL1* se encuentra de forma predominante en la membrana apical de los tirocitos, con su dominio

catalítico encarado hacia la superficie extracelular de dicha membrana. Este hecho sugiere que esta enzima realiza un rápido reciclaje del yodo muy cerca del lugar donde este se organifica. La importancia del reciclaje del yodo se confirmó cuando se puso de relieve que variantes homocigotas en el gen *DEHAL1* causaban bocio en estados de deficiencia relativa de yodo<sup>(46,47)</sup>.

Un elevado porcentaje de los pacientes diagnosticados de HC en el cribado neonatal presentan un perfil sugestivo de DHT basándose en criterios clínicos, hormonales y gammagráficos (Tabla 3), pero pocos estudios han analizado de forma sistemática el defecto molecular en estos pacientes. Nuestro grupo ha efectuado un estudio prospectivo de los pacientes con sospecha de DHT procedentes del programa de cribado neonatal del HC en los últimos 10 años. En este trabajo se ha analizado a 144 pacientes pediátricos (81 varones y 63 mujeres) mediante técnicas de secuenciación masiva utilizando un panel de genes relacionados con la DHT (*ANO1*, *DUOX1*, *DUOX2*, *DUOXA2*, *IYD*, *PAX8*, *TG*, *TPO*, *TSHR*, *SLC26A4* y *SLC5A5*). En un total de 73 pacientes (50,7%) se han identificado variantes en homocigosis o heterocigosis compuesta en alguno de los genes estudiados que podrían explicar su fenotipo. Veintidós pacientes (15,3%) presentan variantes en heterocigosis simple y nueve (6,2%) presentan variantes heterocigotas en más de un gen. Sin embargo, en 40 pacientes (27,8%) no se ha identificado ninguna variante en los genes estudiados que justifiquen el fenotipo de DHT. En nuestra población, los genes causales más frecuentes son *DUOX2* y *TG* (15,6%, cada uno), seguidos de *TPO* (11,1%), *PAX8* (7,4%) y *TSHR* (3,7%). Asimismo, se ha correlacionado el genotipo con el fenotipo hormonal de estos pacientes, y se ha observado que el 83% de los pacientes portadores de variantes genéticas presenta un hipotiroidismo más grave y de carácter permanente al efectuar la reevaluación diagnóstica. Por el contrario, los pacientes sin variantes patogénicas presentan un HC permanente solo en el 14%. En el transcurso de estos últimos años nuestro grupo ha profundizado en el estudio y análisis de las características del fenotipo clínico con relación al gen afectado y las variantes genéticas halladas, y ha diseñado estudios funcionales con objeto de determinar su potencial patogenicidad<sup>(20,27,38,44)</sup>. Otro de los objetivos de este estudio ha sido identificar las variables que podrían ser de utilidad para predecir el carácter permanente o transitorio del HC, concluyendo que el único parámetro que permite diferenciar ambos fenotipos es la dosis de levotiroxina que precisan los pacientes durante su evolución. Los puntos de corte óptimos de la dosis de levotiroxina, basados en el máximo índice de Youden, fueron los siguientes: 3,88 µg/kg/día a los seis meses de vida, 3,24 µg/kg/día al año de vida; 2,88 µg/kg/día a los 2 años de vida, 2,75 µg/kg/día a los 3 años de vida y 2,11 µg/kg/día a los 4 años de vida. En nuestra experiencia, el estudio genético en la mayoría de los pacientes con DHT per-

Tabla 3. Ecografía, gammagrafía y niveles séricos de tiroglobulina en la orientación diagnóstica del hipotiroidismo congénito primario.

Defecto	Ecografía	Gammagrafía	Tiroglobulina sérica
<b>Disgenesia tiroidea</b>			
<b>Atireosis aparente</b>	No tiroides	No captación	Detectable ( $\geq 2$ ng/mL)
<b>Atireosis verdadera</b>	No tiroides	No captación	Indetectable
<b>Ectopia</b>	No tiroides o tiroides ectópica visible	Captación en la glándula ectópica	Variable
<b>Hipoplasia <i>in situ</i></b>	Tiroides eutópica pequeña	Captación baja en la glándula eutópica	Normal o baja
<b>Hemiagenesia</b>	Hemitiroides	Hemitiroides	Normal
<b>Dishormonogenia</b>			
<b>NIS/SCL5A5</b>	Aumentado de tamaño	Captación ausente o muy disminuida	Elevada
<b>TPO</b>	Aumentado de tamaño	Captación elevada/test perclorato +	Muy elevada
<b>DUOX2/DUOX2</b>	Aumentado de tamaño	Captación elevada/test perclorato +	Elevada
<b>TG</b>	Normal/aumentado de tamaño	Captación elevada/test perclorato normal	Baja (normal o elevada si defecto cualitativo)
<b>Síndrome de Pendred (SCL26A4)</b>	Normal/aumentado de tamaño	Captación elevada/test perclorato +	Elevada
<b>Mutaciones inactivadoras de TSHR</b>	Normal o pequeña	Captación disminuida/ausente	Normal o baja
<b>Hipotiroidismo congénito transitorio</b>			
<b>Exceso agudo de yodo</b>	Normal eutópico	No captación	Normal o baja
<b>Deficiencia crónica de yodo</b>	Aumentado de tamaño	Captación ávida	Elevada
<b>Anticuerpos bloqueantes maternos</b>	Normal o pequeño	Captación disminuida o ausente	Normal o baja

mite predecir la evolución clínica de estos pacientes y tomar decisiones sobre la necesidad o el momento de realizar la reevaluación diagnóstica. Además, se ha constatado, mediante el estudio de cosegregación familiar, que las variantes son heredadas de los progenitores y no *de novo*, por lo que el estudio genético en los progenitores de estos pacientes es de utilidad para realizar un diagnóstico y un tratamiento precoces en la descendencia futura.

En resumen, nuestro conocimiento de las bases moleculares del HC ha avanzado de forma muy significativa en el transcurso de estas últimas décadas con la identificación de nuevos genes implicados tanto en el desarrollo de la glándula tiroidea como en la biosíntesis de las hormonas tiroideas. Sin embargo, a pesar de estos avances, una causa genética identificable para el HC solo es evidente en alrededor del 50% de los casos de DHT y en el 5-10% de los casos de DT. No obstante, es previsible que, en el futuro, el empleo más generalizado de los paneles de genes de alto rendimiento, la secuenciación del exoma y genoma completo y el análisis funcional de las nuevas varian-

tes genéticas descritas hará posible la identificación de nuevos genes y fenotipos clínicos. También está por establecer si la combinación de diferentes variantes patógenas en distintos genes con expresividad y penetrancia variables (oligogenicidad) podría justificar la amplia variabilidad de la expresión fenotípica de la función y la morfología tiroidea entre los miembros de las familias afectadas y su aparición esporádica. Finalmente, se reconoce ampliamente que determinados factores ambientales, como el estado de yodo, pueden desempeñar un papel modulador en el desarrollo del HC en el contexto de variantes genéticas particulares. Una evaluación más amplia del papel de los factores ambientales, incluidos los disruptores químicos que alteran de por sí el sistema endocrino y su posible interacción con determinadas variantes genéticas, merece investigarse en el futuro<sup>(48-52)</sup>.

## Bibliografía

1. Peters C, van Trotsenburg ASP, Schoenmakers N. Diagnosis of endocrine disease: congenital hy-

- pothyroidism: update and perspectives. *Eur J Endocrinol* 2018; 179: R297-317.
2. Cavarzere P, Mancioffi V, Battiston R, Lupieri V, Morandi A, Maffei C. Primary congenital hypothyroidism: a clinical review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025; 16: 1592655.
  3. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P. Genetics of primary congenital hypothyroidism. *Pediatr Endocrinol Rev* 2018; 15: 200-15.
  4. Van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, Rohrer T, Peters C, Fugazzola L, 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* 2021; 31: 387-419.
  5. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev* 2014; 26: 60-78.
  6. Stoupa A, Carré A, Polak M, Szinnai G, Schoenmakers N. Genetics of primary congenital hypothyroidism: three decades of discoveries and persisting etiological challenges. *Eur Thyroid J* 2025; 14: e240348.
  7. Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I. The increased incidence of congenital hypothyroidism: Fact or fancy? *Clin Endocrinol* 2011; 75: 806-10.
  8. Fagman H, Nilsson M. Morphogenesis of the thyroid gland. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 323: 35-54.
  9. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development* 2017; 144: 2123-40.
  10. Fernández LP, López-Márquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11 : 29-42.
  11. Narumi S, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. Transcription factor mutations and congenital hypothyroidism: systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1981-5.
  12. Trueba SS, Augé J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic J, Czernichow P, et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 455-62.
  13. Carré A, Castanet M, Sura-Trueba S, Szinnai G, Van Vliet G, Trochet D, et al. Polymorphic length of FOXE1 alanine stretch: evidence for genetic susceptibility to thyroid dysgenesis. *Hum Genet* 2007; 122: 467-76.
  14. 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* 1998; 19: 399-401.
  15. 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* 1998; 338: 1317-8.
  16. 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* 2002; 109: 475-80.
  17. 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* 2002; 109: 469-73.
  18. Pasca di Magliano M, Di Lauro R, Zannini M. Pax8 has a key role in thyroid cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci (U S A)* 2000; 97: 13144-9.
  19. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998; 19: 83-6.
  20. Camats N, Baz-Redón N, Fernández-Cancio M, Clemente M, Campos-Martorell A, Jaimes N, et al. Phenotypic variability of patients with PAX8 variants presenting with congenital hypothyroidism and eutopic thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e152-70.
  21. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. *Nat Genet* 2006; 38: 682-7.
  22. Kim YS, Nakanishi G, Lewandoski M, Jetten AM. GLIS3, a novel member of the GLIS subfamily of Krüppel-like zinc finger proteins with repressor and activation functions. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: 5513-25.
  23. Jetten AM. GLIS1-3 transcription factors: critical roles in the regulation of multiple physiological processes and diseases. *Cell Mol Life Sci* 2018; 75: 3473-94.
  24. Taha D, Barbar M, Kanaan H, Williamson Balfe J. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism

- dism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? *Am J Med Genet A* 2003; 122A: 269-73.
25. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004; 25: 722-46.
26. Persani L, Calebiro D, Cordella D, Weber G, Gelmini G, Libri D, et al. Genetics and phenomics of hypothyroidism due to TSH resistance. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 72-82.
27. Yeste D, Baz-Redón N, Antolín M, Garcia-Arumí E, Mogas E, Campos-Martorell A, et al. Genetic and functional studies of patients with thyroid dysmorphogenesis and defects in the TSH receptor (TSHR). *Int J Mol Sci* 2024; 25: 10032.
28. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 458: 6-15.
29. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31: 195-212.
30. Szinnai G, Lacroix L, Carré A, Guimiot F, Talbot M, Martinovic J, et al. Sodium/iodide symporter (NIS) gene expression is the limiting step for the onset of thyroid function in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 70-6.
31. Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G, Amzel LM, Carrasco N. The sodium/iodide symporter (NIS): molecular physiology and preclinical and clinical applications. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 261-89.
32. Ladsous M, Vlaeminck-Guillem V, Dumur V, Vincent C, Dubrulle F, Dhaenens CM, et al. Analysis of the thyroid phenotype in 42 patients with Pendred syndrome and nonsyndromic enlargement of the vestibular aqueduct. *Thyroid* 2014; 24: 639-48.
33. Li YL, Gong FY, Dang ZY, Xiong W, Zhang MD, Wang YX, et al. Analysis of clinical characteristics of thyroid phenotype in Pendred syndrome based on multiple databases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023; 27: 5390-6.
34. Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31: 213-24.
35. Zhang X, Young C, Morishita Y, Kim K, Kabil OO, Clarke OB, et al. Defective thyroglobulin: cell biology of disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 13605.
36. Coscia F, Taler-Vercic A, Chang VT. The structure of human thyroglobulin. *Nature* 2020; 578: 627-30.
37. Siffo S, Adrover E, Citterio CE, Miras MB, Balbi VA, Chiesa A, et al. Molecular analysis of thyroglobulin mutations found in patients with goiter and hypothyroidism. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 473: 1-16.
38. Fernández-Cancio M, Antolín M, Clemente M, Campos-Martorell A, Mogas E, Baz-Redón N, et al. Clinical and molecular study of patients with thyroid dysmorphogenesis and variants in the thyroglobulin gene. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 15: 1367808.
39. Cangul H, Aycan Z, Olivera-Nappa A, Saglam H, Schoenmakers NA, Boelaert K, et al. Thyroid dysmorphogenesis is mainly caused by TPO mutations in consanguineous community. *Clin Endocrinol* 2013; 79: 275-81.
40. Bakker B, Bikker H, Vulsma T, de Randamie JS, Wiedijk BM, De Vijlder JJ. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in The Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3708-12.
41. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJE, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002; 347: 95-102.
42. Muzza M, Fugazzola L. Disorders of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31: 225-40.
43. Dufort G, Larrivé-Vanier S, Eugène D, De Deken X, Seebauer B, Heinimann K, et al. Wide spectrum of DUOX2 deficiency: from life-threatening compressive goiter in infancy to lifelong euthyroidism. *Thyroid* 2019; 29: 1018-22.
44. Baz-Redón N, Antolín M, Clemente M, Campos A, Mogas E, Fernández-Cancio M, et al. Patients with thyroid dysmorphogenesis and DUOX2 variants: molecular and clinical description and genotype-phenotype correlation. *Int J Mol Sci* 2024; 25: 8473.
45. Vigone MC, Fugazzola L, Zamproni I, Passoni A, Di Candia S, Chiumello G, et al. Persistent mild hypothyroidism associated with novel sequence variants of the DUOX2 gene in two siblings. *Hum Mutat* 2005; 26: 395.
46. Moreno JC, Visser TJ. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to iodotyrosine deiodinase (DEHAL1) gene mutations. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 91-8.
47. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Lèger A, et al. Mutations in the iodo-

tyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1811-8.

48. Oliver-Petit I, Edouard T, Jacques V, Bournez M, Cartault A, Grunenwald S, et al. Next-generation sequencing analysis reveals frequent familial origin and oligogenism in congenital hypothyroidism with dysmorphogenesis. *Front Endocrinol* 2021; 12: 657913.

49. Stoupa A, Kariyawasam D, Jabot-Hanin F, Nguyen-Quoc A, Hanein S, Rabeony T, et al. Digenic inheritance mode in congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis: HYPOTYGEN translational cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2025; 110: e3489-502.

50. Stoupa A, Kariyawasam D, Muzza M, de Filippis T, Fugazzola L, Polak M, et al. New genetics in congenital hypothyroidism. *Endocrine* 2021; 71: 696-705.

51. Stoupa A, Al Hage Chehade G, Chaabane R, Kariyawasam D, Szinnai G, Hanein S, et al. High diagnostic yield of targeted next-generation sequencing in a cohort of patients with congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Front Endocrinol* 2020; 11: 545339.

52. Larrivé-Vanier S, Jean-Louis M, Magne F, Bui H, Rouleau GA, Spiegelman D, et al. Whole-exome sequencing in congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Thyroid* 2022; 32: 486-95.