

# Dishormonogénesis tiroidea de genética no filiada en familia con tres hermanos afectos

Thyroid dishormonogenesis of unknown genetics in a family with three affected siblings

María Fabregat Farran<sup>1</sup>, Mónica Baeta Viu<sup>1</sup>, Carlota Bruch Molist<sup>1</sup>, Raquel Corripio Collado<sup>1</sup>, JC Moreno Navarro<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Parc Taulí Hospital Universitari. Instituto de investigación e innovación Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona (España)

<sup>2</sup> Laboratorio Molecular de Tiroides. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

## 1. Motivo de consulta

Recién nacido varón de 4 días valorado por endocrinología pediátrica por hipotiroidismo congénito.

## 2. Antecedentes familiares

Padres sanos de origen marroquí consanguíneos (primos hermanos). Hermanos de 17 y 11 años diagnosticados a los 8 meses y 2 meses de edad, respectivamente, de hipotiroidismo congénito en Marruecos. El mayor presenta discapacidad intelectual. Ambos hermanos presentan nódulos < 1 cm en la ecografía de tiroides. No hay antecedentes de bocio. Familia consumidora de sal marina. Residen en España desde 2008 (Figura 1).

## 3. Antecedentes personales

Tercera gestación. Embarazo bien controlado. Serologías negativas. Ecografías normales. Parto eutócico a las 41,4 SG con PAEG (3.100 g). Talla: 49 cm; PC: 33 cm. Cribado auditivo correcto (72 horas de vida). A las 48 horas de vida se cursa analítica sérica, coincidiendo con el cribado neonatal y dados los antecedentes familiares, que muestra una tirotrópina (TSH) de 881 mUI/mL y una T<sub>4</sub> libre de 0,15 ng/dL (1,8-4,1).

Correspondencia:  
María Fabregat Farran  
E-mail: mariafabregatfarran@gmail.com

Con la sospecha de hipotiroidismo congénito, se inicia tratamiento con levotiroxina con 30 µg/día. Antes del inicio del tratamiento se extrae una muestra para

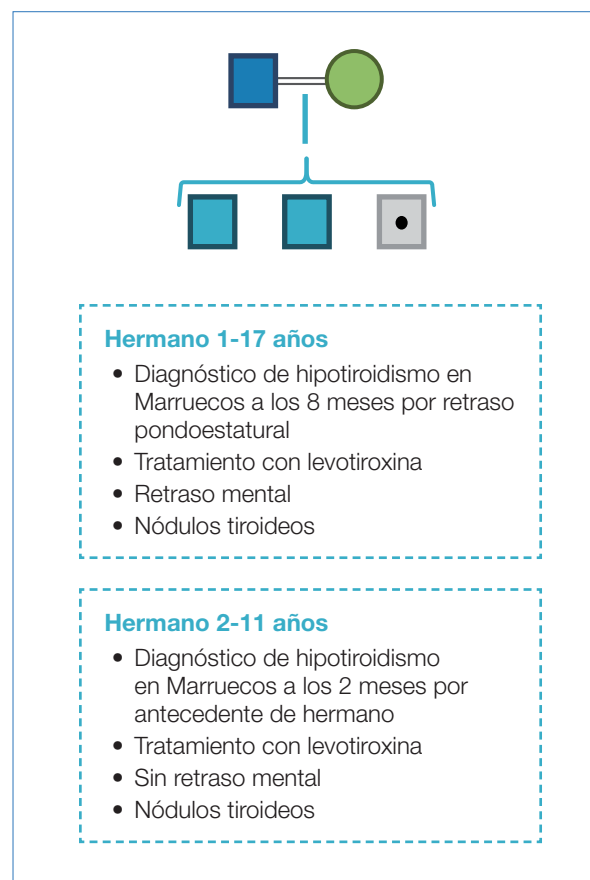


Figura 1. Antecedentes familiares.

ampliar el estudio: tiroglobulina > 300 ng/mL (0,83-68), anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina negativos. Se realiza una ecografía de tiroides que muestra tiroides ortotópica y algo aumentada de tamaño, y una radiografía de rodilla que es normal. Sospechando una dishormonogénesis, y para descartar su causa más común, el déficit en la actividad de la peroxidasa tiroidea, se realiza una gammagrafía con  $I^{123}$  y la prueba de perclorato, que es positiva, y se confirma así una alteración de la organificación de yodo. El paciente persiste asintomático en todo momento.

#### 4. Exploración física

Paciente con fenotipo normal, sin bocio. Sin hallazgos relevantes en el resto de la exploración física.

#### 5. Exploraciones complementarias

##### Primera analítica (realizada a las 48 horas de vida):

- Tirotropina (TSH): 881,4 mUI/L;  $T_4$  libre: 0,15 ng/dL; y tiroglobulina (ultrasensible) > 300.
- Anticuerpos antirreceptor de TSH < 0,1 mUI/mL; anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO) < 5 UI/mL; y anticuerpos antitiroglobulina (TG): 15,57 UI/mL.
- Calcio: 10,5 mg/dL; fósforo: 6,5 mg/dL; fosfatasa alcalina: 237 U/L; parathormona (PTH): 29 pg/mL; y 25-OH vitamina D total: 30,43 ng/mL.
- Yoduros en orina 1 micción 174 ( $\mu$ g/g crea)  $\mu$ g/24 horas.

##### Ecografía de tiroides (realizada a los 4 días de vida):

- Heterogeneidad del parénquima glandular con aumento de tamaño de los dos lóbulos y de la vascularización en todo el parénquima glandular, sugestivo de tiroiditis (Figura 2).
- LTD: 1,1 × 1 cm (AP × T). LTE: 1,3 × 1,4 cm (AP × T). Sin evidencia de lesiones nodulares.

##### Captación de tiroides con $I^{123}$ y test de perclorato (realizada a los 8 días de vida):

- Se realiza administración de  $I^{123}$  por vía oral, con medición de captaciones tiroideas a las 2,5 horas normal. Posteriormente se administran 30 mg de perclorato potásico por vía oral y se obtienen captaciones tiroideas secuenciales cada 15 minutos, durante 1,5 horas. Captaciones tiroideas a las 2,5

horas preperclorato del 45,68% y a los 60 minutos posperclorato del 33,07%, lo que representa un descenso del 12,61%. El resultado del test es positivo al haber un descenso igual o superior al 10%. Conclusión: test de perclorato positivo, lo que indica alteración de la organificación tiroidea de yodo (Figura 3).

##### Estudio genético:

- **GEN DEHAL1.** Se identifica un cambio en el exón 6 del gen de la deshalogenasa tiroidea (*DEHAL1*), c.737A/G (p.Arg246Gln), presente en el padre, el paciente y el hermano 1. Este cambio es heterocigoto en los tres miembros en los que se encuentra presente. El análisis de esta mutación en el exón 6 a través de distintos programas predice una posible patogenicidad y relación causal con el fenotipo de hipotiroidismo.
- **GEN TPO.** Se identifica en el hermano 1 un cambio de aminoácido p.I 448V. Este polimorfismo probablemente no esté relacionado con la enfermedad.
- **GEN DUOX2.** En el estudio de *DUOX2* se identificaron varios polimorfismos de nucleótidos simples (p.H678R, p.R701Q y p.S.1067L) en el paciente que no cosegregan con el fenotipo hipotiroideo.

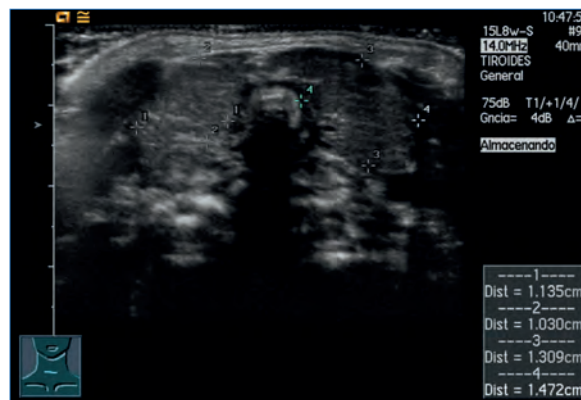


Figura 2. Ecografía de tiroides realizada a los 4 días de vida que muestra una tiroides ortotópica con leve aumento de tamaño y de la vascularización.



Figura 3. Test del perclorato positivo. Disminución de la captación del  $I^{123}$  del 45,68% al inicio del estudio al 33,07% una hora después de la administración del perclorato.

## 6. Aproximación diagnóstica

El diagnóstico de hipotiroidismo primario se confirma al demostrar la disminución de los niveles de la hormona tiroidea sérica y los niveles elevados de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Ante un paciente con hipotiroidismo congénito, el primer paso debe ser descartar una disgenesia tiroidea (agenesia, ectopia o hipoplasia), puesto que representa hasta el 80% de los casos aproximadamente. La etiopatogenia es multifactorial, aunque existen factores genéticos específicos que se han descrito como causantes de disgenesia tiroidea monogénica, como *TSHR*, *PAX8*, *NKX2-1*, *FOXE1* y *NKX2-5*. En nuestro paciente, la ecografía mostraba una tiroides ortotópica.

Descartada la disgenesia de tiroides, otras posibles causas serían un error innato del metabolismo de las hormonas tiroideas (dishormonogénesis) o deficiencia de yodo, poco probable en nuestro paciente, dado que la familia era consumidora de sal marina y tenía una yoduria correcta.

La dishormonogénesis tiroidea es un tipo de hipotiroidismo congénito primario que consiste en un bloqueo total o parcial de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Constituye el 10-20% de la etiología global del hipotiroidismo congénito. Suele presentar un patrón autosómico recesivo.

Para hacer el diagnóstico diferencial de las diferentes dishormonogénesis, el primer paso es valorar la captación tiroidea de yodo. Una captación disminuida sugeriría o bien un defecto de captación y transporte del yodo (producido por defectos en la proteína NIS), o bien una insensibilidad a la acción de la TSH (bien por defectos en el receptor de la TSH, bien por mutación de *GNAS1*, que produce una disminución del 50% de la funcionalidad de Gsa, una proteína de señalización esencial que actúa en la vía de la PTH y de otras hormonas, como la TSH).

Una captación normal o aumentada, como en el caso de nuestro paciente (véase el apartado 'Exploraciones complementarias'), sugiere o bien un déficit de desyodasas, un defecto de TG o un defecto de organificación. Para discernir entre estas tres opciones, es necesaria la realización de la prueba de perclorato. Tanto en el defecto de TG como en el déficit de desyodación de las desyodasas, el test de perclorato es negativo, y es positivo en los defectos de la organificación.

El test de perclorato se realiza tras haber administrado una dosis trazadora de yodo de manera que este es captado por el tirocito. En los defectos de la organificación, existe una incapacidad para unir este yodo a la TG, de modo que aumenta la cantidad de yodo

libre. Al administrar el perclorato, éste compite con el yodo e inhibe su transporte fuera del tirocito, aumentando aún más el yodo intratiroideo hasta producirse una descarga masiva. Esta descarga debe ser de > 10% del yodo radioactivo total de la glándula para que el test sea positivo, y es > 90 % en los defectos totales. En el caso de nuestro paciente, el test de perclorato fue positivo, al producirse una descarga parcial del 12,61% del yodo radiactivo tras la administración del perclorato (véase apartado 'Exploraciones complementarias'), lo que es sugestivo de un defecto en la organificación del yodo. Hay síndromes tiroideos en los que el defecto de organificación es parcial, como el síndrome de Pendred (alteración a nivel del gen *PDS/SLC26A4*, que codifica la pendrina), en el que el test del perclorato es también positivo, pero el síndrome cursa con hipoacusia neurosensorial (*PDS* se expresa también en la cóclea), que no estaba presente en nuestro paciente.

Los defectos en la organificación del yodo pueden deberse a un fallo en la enzima tiroperoxidasa (TPO) (causa más frecuente de dishormonogénesis) o a defectos en el sistema generador de peróxido de hidrógeno. Los defectos de TPO se deben a defectos del gen que codifica *TPO* (cromosoma 2), y sus anomalías producen bocio e hipotiroidismo primario de intensidad variable, con una incidencia de 1/40.000. En el caso de los defectos en la producción de peróxido de hidrógeno, sus mutaciones se producen a nivel de la oxidasa tiroidea *DUOX2* o *DUOX2A2*, dan lugar a fenotipos muy heterogéneos de hipotiroidismo permanentes o transitorios y su incidencia es mucho más baja. Como hemos ido comentando, los genes actualmente conocidos implicados en las dishormonogénesis son los siguientes:

- Insensibilidad a la acción de la TSH: genes *RTH* y *GNAS1*.
- Defectos de captación y transportador de yodo: gen *NIS/SLC5A5*.
- Defectos en la organificación del yodo: genes *TPO* (cromosoma 2), *DUOX2*, *DUOX2A2* y *SLC26A4/PDS*.
- Defectos en la síntesis de tiroglobulina: gen *TG*.
- Síndrome de Pendred: gen *PDS/SLC26A4*.
- Defectos en las desyodasas: gen *IYD/DEHAL1*.

En el caso de nuestra familia, se estudiaron los genes *DEHAL1*, *DUOX2* y *TPO*. En *DEHAL1* se identificó un cambio en heterocigosis en el hermano 1, en el paciente y en el padre (p.Arg246Gln = c.737A/G), que 2/4 programas de predicción de patogenicidad clasifican de posiblemente patogénico. En el estudio de *DUOX2* del paciente se identificaron polimorfismos de nucleó-

tidos simples (p.H678R, p.R701Q y p.S.1067L), que no cosegregan con el fenotipo hipotiroideo. El estudio de *TPO* fue normal (véase el apartado 'Exploraciones complementarias'). Por tanto, aunque estas alteraciones podrían ser causantes de enfermedad en nuestro paciente y su familia, la causa genética no queda bien establecida, y podrán beneficiarse de nuevos estudios a medida que se vayan detectando nuevas mutaciones implicadas en esta vía.

## 7. Aproximación terapéutica

El tratamiento sustitutivo con levotiroxina es de elección, con dosis iniciales entre 10 y 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , con el objetivo de aumentar el nivel de  $T_4$  sérica por encima de 130 nmol/L tan pronto como sea posible. Con esta dosis inicial, la TSH sérica suele normalizarse en 2-4 semanas.

En el caso de nuestro paciente se inició levotiroxina con una dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y se fue ajustando tratamiento según los niveles de TSH y  $T_4$  libre. A los 10 días se habían normalizado por completo los niveles de TSH.

## 8. Seguimiento de la evolución

Un seguimiento continuo de laboratorio durante la primera infancia es esencial para garantizar unos resultados cognitivos óptimos. Se recomienda medir la TSH sérica y la  $T_4$  libre cada 1-2 meses los 6 primeros meses de vida, cada tres meses entre los 6 meses y los 3 años de vida, y, posteriormente, si se realizan cambios, a las cuatro semanas de dichos cambios.

Pueden darse resultados neurocognitivos inferiores en los niños que comienzan después de los 30 días de edad o con dosis de levotiroxina inferiores a las recomendadas, como es el caso del hermano 1 del paciente, que presenta un retraso cognitivo moderado, probablemente debido al inicio del tratamiento a los 8 meses de vida.

El pronóstico de los niños con tratamiento temprano es excelente, con un cociente intelectual normal, como en el caso de nuestro paciente, en el que se realizaron controles mensuales durante los primeros 6 meses de vida. Actualmente tiene 7 años de vida, está asintomático y presenta controles de TSH y  $T_4$  libre dentro de la normalidad, con tratamiento sustitutivo con levotiroxina 88  $\mu\text{g}/\text{día}$  y con un correcto rendimiento académico.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Bibliografía

1. 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.
2. Kostopoulou E, Miliordos K, Spiliotis B. Genetics of primary congenital hypothyroidism-a review. *Hormones (Athens)* 2021; 20: 225-36.
3. Tritou I, Vakaki M, Sfakiotaki R, Kalaitzaki K, Raisaki M. Pediatric thyroid ultrasound: a radiologist's checklist. *Pediatr Radiol* 2020; 50: 563-74.
4. Stoupa A, Kariyawasam D, Polak M, Carré A. Genetics of congenital hypothyroidism: Modern concepts. *Pediatr Investig* 2022; 6: 123-34.
5. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr* 2019; 15: 124-34.