



10 - HIPOFUNCIÓN TIROIDEA GESTACIONAL: IDENTIFICACIÓN DE GENES CANDIDATOS POR NGS

T. Esquivel^a, A. Iglesias^a, A.C. Barreda^b, R. Barrio^b, M.Á. de los Santos^c, B. Lecumberrí^d, M.de la Calle^e, I. Velasco^f, C. Álvarez^d y J.C. Moreno^a

^aLaboratorio de Tiroides del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM); ^bServicio de Endocrinología Pediátrica; ^cServicio de Endocrinología y Nutrición; ^eServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. ^dServicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Jerez. Cádiz. España. ^fServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de Riotinto. Huelva. España.

Resumen

Introducción: La hipofunción tiroidea gestacional (HTG) es una patología frecuente. Su etiología se atribuye exclusivamente a la deficiencia de yodo, pero se desconoce su posible componente genético. El objetivo de este estudio es comprobar si variantes genéticas en factores de transcripción tiroideos (PAX8, NKX2.1, FOXE1) o en proteínas implicadas en la síntesis de hormonas tiroideas (TG, TPO, DUOX2, NIS, PDS, DEHAL1), pueden causar hipotiroidismo materno y en el producto de la gestación.

Métodos: Cohorte de 32 mujeres con HTG (TSH elevada -criterios ATA- y/o T4L en rangos locales bajos), anticuerpos antitiroideos negativos y suplementadas con yodo durante el embarazo. Se secuenció el ADN a través de un panel dirigido de secuenciación masiva (NGS) de diseño propio con 390 genes tiroideos (Illumina NextSeq500). Las variantes se filtraron por frecuencia poblacional (MAF < 1%), predicción *in silico* de patogenicidad y co-segregación familiar fenotipo-genotipo por PCR y secuenciación Sanger.

Resultados: Se identificaron 5 mutaciones patogénicas: 3 en *DUOX2* (p.S965fsX994, p.A1277G, p.P303R en 8 mujeres, 1 en *TPO* (p.H770fsX791) y 1 en *DEHAL1* (p.105_106del). Adicionalmente, 13 variantes con alta predicción patogénica: 3 en *DUOX2* (c.3516-8C > A, p.V1514L; p.R929W); 5 en *TG* (p.G67S, 1p.R1066H, p.P2420R, p.L1063M y p.F2526L) en 4 mujeres; 1 en *TPO* (p.R491C); 1 en *PDS* (p.L597S) y tres variantes en *NIS* (p.G288S), *PAX8* (p.T356M) y *KCNE2* (p.T8A) en la misma mujer. Todos los cambios se presentaban en heterocigosis. Las mutaciones de *DUOX2* se han demostrado patogénicas en ensayo funcional de generación de peróxido de hidrógeno (H₂O₂). 7/32 tuvieron hijos con hipotiroidismo o hipertirotropinemia neonatales, 4 detectados por cribado neonatal.

Conclusiones: La HTG no autoinmune se asocia a defectos parciales en genes de la hormonosíntesis tiroidea. Los resultados indican una asociación con hipotiroidismo congénito borderline o de expresión posterior al periodo neonatal.