



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

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

<sup>a</sup>Laboratorio de Tiroides del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM); <sup>b</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica; <sup>c</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición; <sup>e</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. <sup>d</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Jerez. Cádiz. España. <sup>f</sup>Servicio 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 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). 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.