

## Fisiopatología del hipotiroidismo congénito primario

E. VICENS-CALVET, M. CLEMENTE Y A. CARREÑO

Unidad de Endocrinología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.

### PHYSIOPATHOLOGY OF PRIMARY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

In most countries the prognosis of congenital hypothyroidism (CH) has changed dramatically since the introduction of units for the early screening and follow-up of this endocrine disorder. However, the etiological factors involved have not yet been well characterized. In transitory CH the main causes are iodine overload in the fetus due to antiseptic brushing with povidone-iodine, maternal transfer during delivery and in the neonatal period (the Wolf-Chaikoff effect), immaturity of the hypothalamus-pituitary system leading to thyroid function deficiency in premature infants, especially if abnormalities are present, and a relative deficiency of iodine in formula milk. In definitive CH the main etiological factors are mutations in transcription factors and in the enzyme complex required for the formation of thyroid hormones (dysmorphogenesis). Currently, a series of transcription factors are known – FOXE 1 (TITF 2), NK X2.1 (TITF 1), PAX 8 and Shh (in mice) – whose mutations give rise to thyroid dysgenesis, although these mutations explain only a small percentage of them. Within dysmorphogenesis, mutations of most of the enzyme disorders that occur both in the basal and apical borders of thyroid cells and that cause CH in normally located glands are well known. Definitive CH is no longer considered a simple embryo disorder or malformation and is currently of great interest in molecular biology to determine the network of genes required for normal thyroid function.

*Key words:* Congenital hypothyroidism. Transitory congenital hypothyroidism. Definitive congenital hypothyroidism. Dysmorphogenesis.

El pronóstico del hipotiroidismo congénito ha cambiado radicalmente desde la instauración en la mayoría de países de las unidades de cribado precoz y seguimiento de esta endocrinopatía. Sin embargo, sus factores etiológicos aún son poco conocidos.

En el hipotiroidismo congénito transitorio, las causas principales son, durante el parto, la sobrecarga yodada que puede experimentar el feto por pincelaciones antisépticas con povidona yodada y la vía materna, y en el período de recién nacido (fenómeno de Wolf-Chaikoff), la inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario que condiciona una deficiencia de funcionalismo del tiroides del prematuro, más aun si se trata de un prematuro patológico, y una relativa deficiencia de yodo en las fórmulas de la leche.

En el hipotiroidismo congénito definitivo las principales etiologías son las mutaciones que ocurren en los factores de transcripción y en el complejo enzimático preciso para la formación de hormonas tiroideas (dishormonogénesis).

Hoy se conocen una serie de factores de transcripción: FOXE 1 (TITF 2), NK X2.1 (TITF 1), PAX 8 y Shh (en ratones) cuyas mutaciones son causa de las disgenesias tiroideas, aunque expliquen sólo un pequeño porcentaje de ellas.

Dentro de las dishormonogénesis están bien estudiadas las mutaciones de la mayoría de los trastornos enzimáticos que ocurren tanto en el borde basocelular como en el apical del tirocito, y que ocasionan un hipotiroidismo congénito con glándula normosituada.

El hipotiroidismo congénito definitivo ha pasado de ser considerado como una simple embriopatía o malformación a una entidad de gran interés en los estudios de biología molecular para conocer el entramado de genes que son precisos para el normal funcionamiento de la glándula.

*Palabras clave:* Hipotiroidismo congénito. Potiroidismo congénito transitorio. Hipotiroidismo congénito definitivo. Dishormonogénesis.

### INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es la endocrinopatía más frecuente en la infancia, con una incidencia anual en España de 1/2.500-3.000 recién nacidos (RN). Su interés sanitario reside en que su cribado sistemático en todos los RN ha hecho posible prevenir no sólo las deficiencias somáticas que estos niños presentaban, sino también las temibles secuelas de la subnormalidad<sup>1</sup>.

El HC reúne todas las características para ser objeto de un programa de cribado sistemático: la frecuencia elevada antes mencio-

Correspondencia: Dr. E. Vicens-Calvet. Unidad de Endocrinología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España. Correo electrónico: evicens@vodafone.es

Manuscrito recibido el 27-09-2004; aceptado para su publicación el 4-04-2005.

**TABLA 1. Etiología del hipotiroidismo congénito primario transitorio**

Sobrecarga yodada. Efecto Wolf-Chaikoff Aplicación tópica de povidona yodada Contraste yodado en cateterismos cardíacos Medicación yodada a la madre durante el embarazo Prematuridad Inmadurez tiroidea asociada a disfunción hipotálamo-hipofisaria Deficiencia de yodo en leche de fórmula en el prematuro y recién nacido a término Anticuerpos bloqueadores maternos Mutación en heterocigosis de la oxidasa THOX2 Causas desconocidas
--

**TABLA 2. Etiología del hipotiroidismo congénito primario definitivo**

Disgenesia tiroidea. Mutaciones de los factores de transcripción Gen <i>FOXE 1</i> (TITF 2) Gen <i>KX2.1</i> (TITF 1) Gen <i>PAX 8</i> Gen <i>Shh</i> (en ratones) Tiroides normotópico. Dishormonogénesis Mutaciones en el borde basocelular del tirocito Gen intercambiador $\text{Na}^+/\text{I}^-$ (proteína NIS) Gen receptor TSH Mutaciones en el borde apical del tirocito Gen de las oxidasas Gen de la tiroperoxidasa Gen de la pendrina Gen de la tiroglobulina Gen de las desyodasas
---

nada, la medicación poco costosa y de fácil administración, un seguimiento relativamente fácil en unidades especializadas y resultados excelentes. A pesar de estas premisas, se conoce aún poco de la etiología del HC, entidad que, hasta el siglo pasado, se catalogaba de malformación, trastorno embriológico o simplemente idiopática.

Hoy sabemos, sin embargo, que genes con expresión en tiroides se han encontrado mutados o deletados en pacientes con HC, pero el porcentaje de enfermos de los que conocemos su etiología molecular es muy bajo y apenas llega al 5% de todos los casos sometidos a este tipo de estudios<sup>2</sup>, ya que desconocemos aún una serie de proteínas cruciales tanto para desarrollo embriológico del tiroides como para el normal funcionamiento de la glándula adulta, por lo que el número de mutaciones hallado es bajo.

En la actualidad, también conocemos una serie de sustancias, fármacos, tóxicos o situaciones biológicas que pueden lesionar, inhibir o ser causa de inmadurez de la función tiroidea en el período neonatal que dan lugar a un HC transitorio.

Como en la mayoría de países occidentales, en España el diagnóstico del HC se realiza por los programas de cribado sistemático y seguimiento en el período neonatal; la sintomatología es prácticamente inexistente (salvo una ictericia neonatal persistente, en la mayoría de los casos). Es conveniente, por tanto, que ante un cuadro hormonal sugestivo de hipotiroidismo en un RN, el clínico tenga presente las principales

sustancias, medicaciones o trastornos embriológicos y enzimáticos que lo pueden haber ocasionado.

El transcurso de la exposición se entenderá siempre que se hable de HC primario, excepto en algunas situaciones de HC transitorio donde puede coexistir una enfermedad central.

## CLASIFICACIÓN

Establecido el diagnóstico de HC en la unidad de confirmación y seguimiento debido a persistencia de valores elevados de tirotrópica (TSH), y bajos de tiroxina ( $T_4$ ) total y libre (los valores de normalidad deben ser los propios de cada centro), el clínico debe tener presente que aquel trastorno bioquímico puede ser transitorio o permanente. Por tanto, el HC se divide en 2 grandes apartados: HC transitorio (tabla 1) y HC definitivo (tabla 2).

### Hipotiroidismo congénito transitorio (tabla 1)

#### Efecto Wolff-Chaikoff

Tanto el tiroides fetal como el del RN son extraordinariamente sensibles a las variaciones de concentraciones de yodo plasmático, y cuando éstas aumentan se inhibe la síntesis de hormonas tiroideas (HT), lo que puede conducir a una simple hipertirotrópinemia o a un hipotiroidismo transitorio por fallo del “escape” en el llamado efecto Wolff-Chaikoff.

Fue Plumer, en 1923, el primero en observar que la administración de una cantidad elevada de yodo bloqueaba la función tiroidea. En 1948, Wolff et al<sup>3</sup> demostraron que la organificación del yoduro y, por tanto, la síntesis de HT se inhibía cuando en una sobrecarga aguda de yodo los valores plasmáticos de  $T_4$  alcanzaban cierto valor crítico. Desde entonces, se conoce como “efecto de agudo de Wolff-Chaikoff”. Posteriormente se observó que este efecto era transitorio y duraba como máximo 50 h, y luego se reanudaba la síntesis de HT. Es el llamado “escape” al efecto Wolff-Chaikoff. Se postuló inicialmente que se debía a la acumulación de ciertos compuestos yodados muy complejos sin conocerse con certeza su origen.

Los trabajos de Eng et al<sup>4</sup> han demostrado que la sobrecarga de yodo provoca una marcada disminución de la síntesis del ARNm de la proteína denominada intercambiadora o *symporter*  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (NIS), así como un acortamiento de su vida media, con lo que se bloquea el paso de yodo a través de la membrana basocelular, evitando una excesiva formación de HT, y que posteriormente el “escape” se produce cuando el yoduro intratiroideo alcanza un umbral mínimo. En este punto se produciría una *down regulation* (menos sensibilidad del NIS a altas concentraciones de yoduro), lo que permitiría nuevamente su activación como receptor en la membrana y una nueva formación de HT.

Este “escape” funciona muy bien en la edad adulta pero el “fallo al escape” es causa de hipotiroidismo transitorio en el RN.

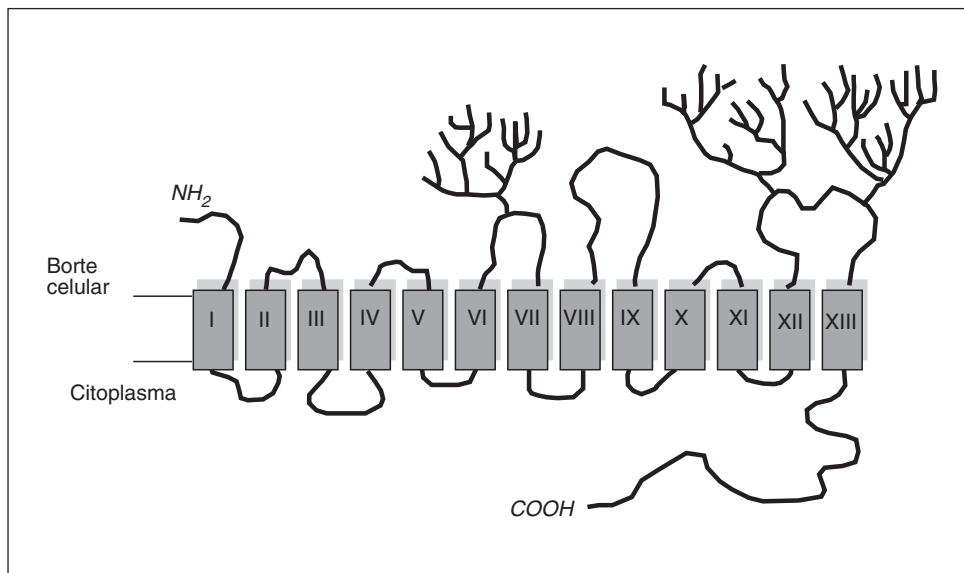


Fig. 1. Estructura de la proteína NIS del gen intercambiador Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>. (Modificada de Dohan et al<sup>6</sup>.)

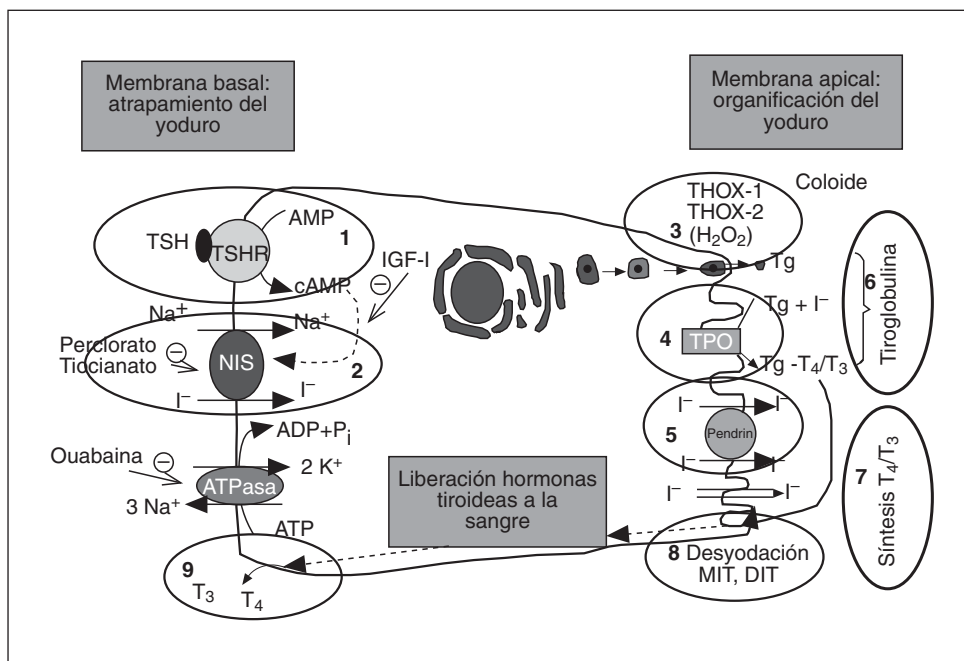


Fig. 2. Esquema de la función del tirocito. Membrana basal: 1) receptor TSH; 2) Intercambiador Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>. Membrana apical: 3) síntesis H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; 4) oxidación del yoduro (TPO); 5) acción de transporte de la pendrina; 6, 7) incorporación del yodo a la tiroglobulina, y 8, 9) desyodación de MIT y DIT y paso a la sangre de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>. TSH: tirotropina; TSHR: receptor de TSH; AMP: adenosín monofosfato; NIS: proteína intercambiadora o symporter Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>; ADP: adenosín difosfato; THOX: proteína oxidasa tiroidea; TPO: tiroperoxidasa; Tg: tiroglobulina; T<sub>4</sub>: tiroxina; T<sub>3</sub>: triyodotironina. (Modificada de Spitzweig et al<sup>5</sup>.)

**Simporter o intercambiador N<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>**

Se trata de una glucoproteína de membrana con 13 dominios transmembranosos compuesta de 643 aminoácidos y un peso molecular aproximado de 70-90 kDa debido a diferentes valores de glucosilación (fig. 1). El extremo terminal NH<sub>2</sub> es extracelular y el COOH, citoplasmático. En el hombre, el gen se ha localizado en 9p12-13. El NIS pertenece a la familia *symporter/solutor* (SSF TC n.º 2.A.21 de acuerdo con el Transport Classification System)<sup>5,6</sup> y cotransporta el ión yoduro (I<sup>-</sup>) contra gradiente electroquímico, por tanto activamente, junto con 2 iones de sodio (N<sup>+</sup>). Este transporte

activo está generado por un sistema sensible a la ouabaina y es inhibido por el tiocianato y perclorato (fig. 2).

Aunque inicialmente se creyó que la proteína NIS era específica del tiroides, posteriormente se ha observado que se expresa también en otros tejidos, como la glándula mamaria durante la lactancia, la mucosa gástrica, los conductos lagrimales, etc.

La TSH regula su expresión no sólo estimulando la transcripción y la síntesis *de novo*, sino que hay evidencia de una regulación postranscripcional. Pholenz et al<sup>7</sup> han demostrado que la TSH sería requerida para la colocación (*targeting*) del NIS en el borde basocelular (fig. 3). Sin su estímulo, el NIS se encuentra re-

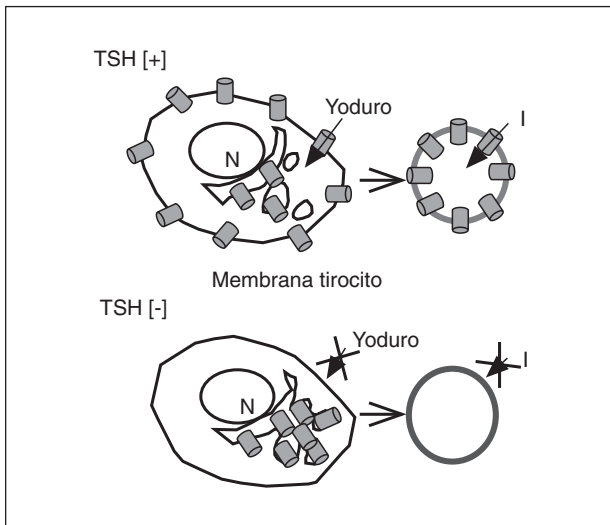


Fig. 3. Esquema para demostrar la organización del intercambiador  $Na^+/I^-$  en la membrana basocelular bajo la acción de la tirotropina (TSH). (Modificada de Dohan et al<sup>6</sup>.)

distribuido en el citoplasma del tirocito y es incapaz de ejercer su función de transporte.

La proteína NIS desempeña un papel importante en las etiologías del HC pues, como hemos visto, está implicada en el HC transitorio que se produce por fallo del “escape” del efecto Wolff-Chaikoff y también en HC definitivo, debido a las mutaciones inactivantes que puede presentar su molécula, que se consideran más adelante.

### Causas de sobrecarga yodada

El yodo en el período perinatal se utiliza bajo 2 conceptos: como antiséptico y como contraste en cateterismos. Más raramente, la sobrecarga de yodo que sufre un feto está determinada por una medicación yodada utilizada por la madre.

El yodo, como antiséptico, se utiliza bajo la forma de polivinil-pirrolidona yodada (povidona yodada), y es la causa conocida más frecuente de HC transitorio. Este compuesto es un polímero de transporte fácilmente dissociable que libera yodo. Se ha demostrado su absorción a través de la piel tanto en el niño como en el adulto, ya que se observa un importante aumento de la yoduria después de las pincelaciones con povidona yodada<sup>8-10</sup>.

Las principales fuentes de sobrecarga cuando se utiliza la povidona yodada como antiséptico son:

- Vía placentaria: pincelaciones para desinfectar ciertas zonas maternas en el parto (zona abdominal en cesáreas, zona perineal en episiotomías, etc.)<sup>11</sup>.

- Cordón umbilical: cura de herida con povidona yodada (debe utilizarse siempre alcohol de 70°)<sup>12,13</sup>.

- Lactancia materna, durante los primeros días, si se ha utilizado povidona yodada durante el período neonatal en las 2 circunstancias anteriores.

- Vía cutánea en el RN: pincelaciones para colocación de catéteres en las UCI, lavados mediastínicos después de cirugía cardíaca, etc.<sup>14</sup>.

La notificación a los padres de un posible HC debido a esta iatrogenia cuando se utiliza en el período neonatal inmediato ocasiona un gran impacto emocional, revisado por algunos autores<sup>15</sup>.

Por otra parte, la povidona yodada se utiliza como contraste en el RN en cateterismos cuando las cardiopatías congénitas requieren tratamiento quirúrgico inmediato, lo que significa una importante sobrecarga yodada que bloquea el tiroides del niño<sup>16-20</sup>. Según Cerro et al<sup>21</sup> esta situación se agrava si el RN tiene una malformación asociada como en el caso del síndrome de Down.

El problema se complica aún más cuando, en el postoperatorio, el niño permanece en la UCI y se administran fármacos como dopamina y cortisona que actúan inhibiendo la secreción de TSH, lo que origina un hipotiroidismo central con valores bajos de TSH, pieza fundamental en el diagnóstico del HC primario. Por todo ello, es imprescindible establecer protocolos que comprendan determinaciones de TSH,  $T_4$  total,  $T_4$  libre, triyodotironina ( $T_3$ ) reversa (rT3) y yoduria en el pre y en el postoperatorio para el seguimiento de la función tiroidea.

Toda esta problemática fue abordada en un documento de consenso sobre utilización de compuestos yodados en el período neonatal publicado por el Departament de Sanitat i Seguritat Social de la Generalitat de Catalunya, en 1998<sup>22</sup>.

El uso de clorhexidina como antiséptico es la mejor alternativa, aunque uso aún está poco establecido. Por otra parte, cuando se utiliza povidona yodada su actuación debe ser mínima, seguida a los pocos minutos de un lavado con alcohol de 70°.

El HC transitorio por sobrecarga yodada de la madre cuando, durante el embarazo, recibe una medicación con yodo (p. ej., procesos respiratorios) es poco frecuente. En esta circunstancia, aunque la madre no presente ninguna sintomatología, el paso transplacentario al feto puede ocasionar un bocio en ocasiones voluminoso (diferente sensibilidad del tiroides del adulto y del feto a la sobrecarga yodada)<sup>23</sup> (figs. 4-6), que dificulta la deglución del líquido amniótico y es causa de hidramnios. El diagnóstico debe hacerse por cordocentesis analizando las concentraciones muy elevadas de TSH y bajas de HT, y el tratamiento, además de la interrupción de la medicación materna, consiste en amniocentesis, con la administración de tiroxina que el feto va deglutiendo paulatinamente. El diagnóstico diferencial debe establecerse siempre con las dishormonogénesis graves, que pueden también ocasionar un bocio importante intraútero.

### Prematuridad

El trastorno de la función tiroidea más frecuente en el recién nacido pretérmino (RNPT) es la hipotiroxemia transitoria, asociada a valores de TSH anormal-



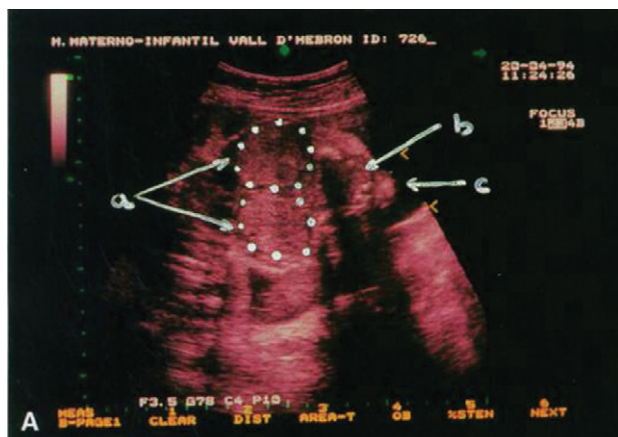


Fig. 4. Bocio por ecografía durante el embarazo de una madre que se automedicaba para procesos respiratorios con un compuesto yodado. Fenómeno de Wolf-Chaikoff; a) bocio; b) arcada dentaria; c) nariz. (Tomada de Vicens-Calvet et al<sup>23</sup>.)

mente bajos y de etiología multifactorial (inmadurez del eje hipotálamo-hipófisario-tiroideo, tratamiento con dopamina y corticoides, cese de la transferencia materna de hormonas tiroideas, y déficit o exceso de yodo). La incidencia de la hipotiroxinemia transitoria



Fig. 5. Aspecto del niño de la fig. 4 al nacer, donde aún se aprecian el bocio y signos clínicos de hipotiroidismo. (Tomada de Vicens-Calvet et al<sup>23</sup>.)

varía en las diferentes series publicadas, y es más frecuente en los RNPT de menor edad gestacional. Los RNPT sanos de 30 a 36 semanas de gestación presentan una función tiroidea similar a la de los RN a término sanos; sin embargo los RNPT de 30 a 36 semanas, cuando presentan enfermedad, pueden desarrollar hipotiroxinemia<sup>24</sup>. En los RNPT de menos de 30 semanas de gestación, la incidencia de la hipotiroxinemia es mayor, aunque algunos RNPT, incluso de edades gestacionales inferiores a 27 semanas, son capaces de mantener una función tiroidea comparable a la de los RNPT sanos de 30 a 35 semanas de gestación<sup>25</sup>. Por otra parte, el hipotiroidismo primario transitorio debido a sobrecarga yodada es más frecuente en los RNPT que en los RN a término<sup>26,27</sup>.

En la actualidad, es motivo de controversia el papel que desempeña el aporte yodado en la función tiroidea de los RNPT<sup>28</sup>. La hipotiroxinemia transitoria de la prematuridad se asocia con concentraciones de TSH inapropiadamente bajas, lo que indica una deficiente función hipotálamo-hipófisario-tiroidea, pero se desconoce si además el aporte yodado insuficiente puede también contribuir a las bajas concentraciones de hormonas tiroideas. Diferentes estudios muestran que el aporte de yodo que reciben los RNPT es inferior a los 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  recomendados<sup>29</sup>, especialmente en aquellos que reciben nutrición parenteral o lactancia artificial<sup>30</sup>. Ares et al<sup>30</sup> encuentran que las concentraciones séricas de  $T_4$  libre y  $T_3$  en los RNPT se correlacionan



Fig. 6. Desaparición del bocio y aspecto clínico completamente normal a los 3 meses de nacer. (Tomada de Vicens-Calvet et al<sup>23</sup>.)

con el aporte de yodo con independencia de la edad gestacional, y los valores plasmáticos de las hormonas tiroideas son inferiores en los RNPT que reciben menor aporte de yodo.

Diversos trabajos muestran que el aumento de la suplementación del yodo de la lactancia artificial mejora la función tiroidea del RNPT<sup>31</sup>, pero otras publicaciones no encuentran mejoría en la función tiroidea al aumentar el aporte yodado de la alimentación enteral del RNPT<sup>32</sup>. Esto podría explicarse por la incapacidad de estos RN de retener el yodo ingerido (menor capacidad tiroidea para organificar el yodo), por lo que un incremento del aporte de yodo no necesariamente puede corregir este déficit en esta población.

Por otra parte, los RNPT (incluso de menos de 1.500 g) son capaces de responder tanto al déficit como a la sobrecarga de yodo con elevaciones de la TSH, pero este aumento puede ser tardío. Por lo que el hipotiroidismo primario transitorio puede ir acompañado de un retraso en la elevación de los valores de TSH no detectado hasta varias semanas tras el nacimiento<sup>33</sup>. Por ello, se recomienda repetir el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito entre las 2 y las 6 semanas de vida en los RNPT de menos de 30 semanas de gestación y en los de 30 a 36 semanas que presenten patología.

#### Anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH

Estos anticuerpos, poco frecuentes en los trastornos inmunitarios maternos, pueden pasar al feto y ser causa de HC transitorio. Como su paso placentario ocurre después de la semana 16 de la gestación no intervienen en el desarrollo del tiroides fetal, que siempre se encuentra normosituado y con morfología normal por ecografía<sup>34</sup>.

#### Deficiencia de oxidasa (THOX-2)

Se comenta en el apartado "Deficiencia de oxidasa. Sistema generador de peróxido de hidrógeno".

#### Hipotiroidismo congénito definitivo (tabla 2)

Para que el tiroides del RN funcione con normalidad, es preciso que haya superado 2 fases. En la primera, la glándula, cuyo esbozo inicial se descubre en el *foramen coecum* de la base de la lengua, debe haber migrado hasta la región anterior del cuello y desarrollado sus 2 lóbulos, es decir, debe haber logrado una situación y una morfología adecuadas. Posteriormente –o al mismo tiempo– colocado ya in situ, sus células, los tirocitos, deben poseer el equipamiento enzimático preciso para la síntesis de hormonas tiroideas y su salida al torrente circulatorio.

Los factores que gobiernan o influyen en el desarrollo normal embriológico son los que peor se conocen. Sin embargo, se ha aislado ya en la actualidad una serie de factores de transcripción (genes que regulan la expresión de otros) cuyas mutaciones ocasionan cier-

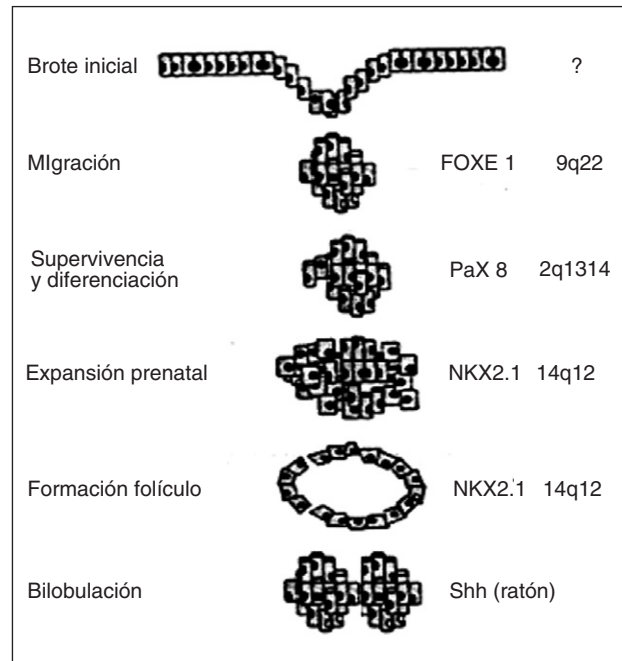


Fig. 7. Probable secuencia de la acción de los factores de transcripción conocidos en la diferenciación del tiroides. (Modificada de Moreno<sup>2</sup>.)

tas *disgenesias tiroideas* (agenesia, hipoplasia, hemitiroides y ectopia).

El sistema enzimático del tirocito es, en cambio, mucho mejor conocido, y sus mutaciones, las llamadas *dishormonogénesis*, están en la actualidad muy bien catalogadas. Aproximadamente del 80 al 85% de los casos de HC definitivo corresponden a trastornos del desarrollo y sólo un 15% a defectos enzimáticos de la célula tiroidea<sup>35</sup>.

#### Trastornos del desarrollo. Mutaciones de los factores de transcripción

Los factores de transcripción (FT) mejor conocidos involucrados en el HC son FOXE 1 (TITF-2), NKX2.1 (TITF-1) y PAX 8<sup>36-38</sup>. Sus mutaciones no sólo son causa de disgenesia tiroidea sino que, además, por su condición de FT, coexiste una patología asociada de genes que dependen de ellos pero que se expresan en otras partes del embrión. La secuencia en el tiempo y espacio de estos FT está poco determinada.

Se conocen aún poco los factores responsables del "brote" inicial del primordio tiroideo desde el intestino anterior del embrión, de la expansión prenatal<sup>39,40</sup> y de la formación de los folículos. La figura 7 da una idea de la posible secuencia de actuación.

**FOXE 1 (TITF-2).** El gen se ha localizado en 9q22. Se le atribuye la regulación transcripcional de genes implicados en la migración del brote inicial y de diversos procesos embriológicos de la línea media. En la especie humana causa agenesia o hipoplasia del tiroides y una afección asociada que comprende el pala-

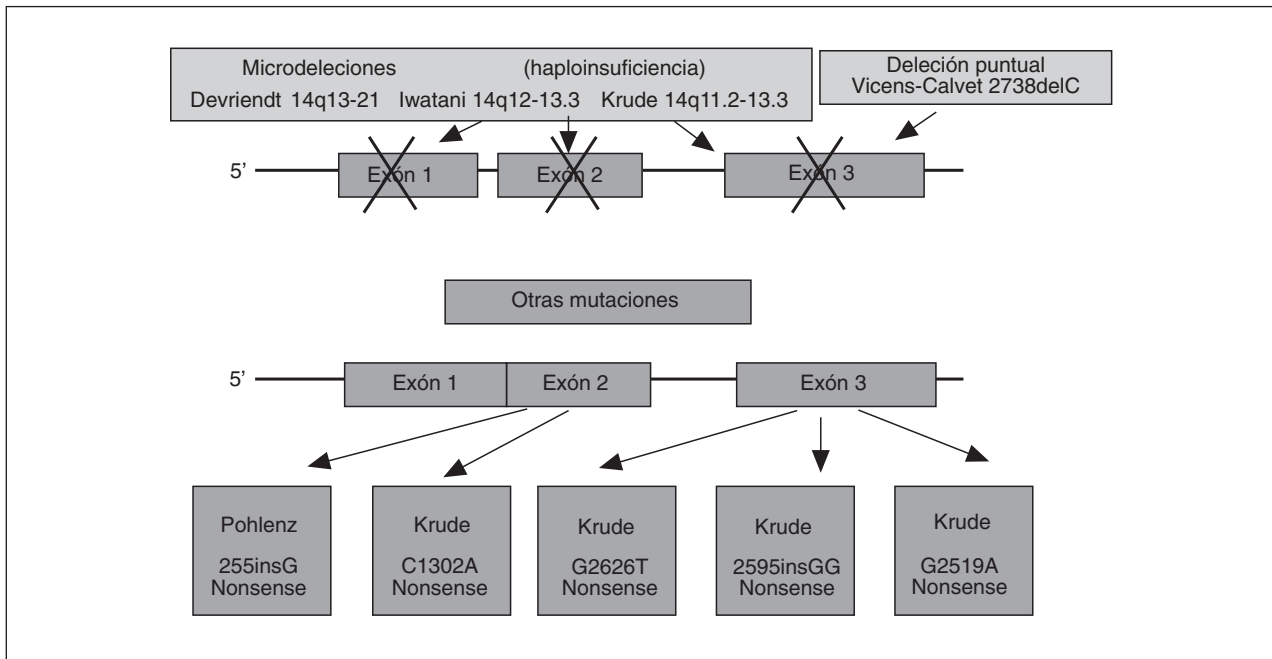


Fig. 8. Mutaciones descritas en el gen NKX2.1. (Tomada de Vicens-Calvet et al<sup>57</sup>.)

dar partido, el labio leporino, el pelo rizado y el retraso psicomotor. Es el llamado síndrome de Bamforth<sup>37</sup>. Clifton-Bligh et al<sup>41</sup> han descrito a 2 hermanos con mutación homocigota *missense* (Ala65Val). Sus padres, heterocigotos, eran portadores sanos. Es una causa rara de HC.

**PAX 8.** El gen se ha localizado en 2q12-14. Este FT regula la transcripción de genes implicados en la supervivencia y diferenciación de las células tiroideas en migración. El aspecto del tiroides es hipoplásico o ectópico, con apariencia quística por ecografía. Se han descrito varios casos en heterocigosis, y por tanto, la herencia es autosómica dominante. En los casos descritos por Macchia et al<sup>42</sup>, un enfermo era heterocigoto para la sustitución C → T creando un *stop codon* TGA. El otro caso tenía una sustitución G → A en heterocigosis con mutación sin sentido (R31H). Congdon et al<sup>43</sup> han descrito más recientemente un caso de disgenesia con mutación en heterocigosis G → A (Q40P). La madre, con la misma mutación, tenía una glándula normotópica y sólo un discreto hipotiroidismo, lo que indica una gran variabilidad de expresión. La intensidad del hipotiroidismo puede oscilar entre grave y moderada. No se han descrito casos hasta la actualidad con patología asociada<sup>44</sup>.

**NKX2.1 (TTF-1).** El ratón que presenta la doble deleción NKx2.<sup>-/-</sup> padece ausencia de tiroides, pulmones, hipófisis y graves defectos cerebrales. El heterocigoto NKx2.1<sup>-/</sup> presenta hipertirotrópinemia y movimientos incoordinados.

Basado en este grave fenotipo, este gen suscitó el interés de los científicos como candidato del HC. Los estudios iniciales de Lapi et al<sup>45</sup> y Perna et al<sup>46</sup> en, 1978,

fueron poco demostrativos, pero posteriormente, en 1998, Devriendt et al<sup>47</sup> describieron el primer caso de un niño con “hipotiroidismo compensado”, ataxia, hipotonía y distrés respiratorio, con una microdeleción 14q11.2-13.3 que incluía el *locus* del TTF1 (NKX2.1). Desde entonces se han descrito 8 casos con la tríada antes señalada, aunque en alguno de ellos la expresión no es completa.

Actualmente se conoce que el gen que codifica NKX2.1 se halla situado en el brazo largo del cromosoma 14 (14q.13) y está compuesto de 3 exones y 2 intrones, y se transcribe en diferentes órganos<sup>47-52</sup>.

En el tiroides participa en la regulación de genes que codifican la tiroglobulina, la tiroperoxidasa y el receptor de la TSH. En el sistema nervioso central es de gran importancia durante la etapa de desarrollo de los ganglios basales, *pallidum*, etc., aunque su importancia disminuye posteriormente, y en el aparato respiratorio el producto de gen se ha demostrado en el pulmón en vías de desarrollo, en el epitelio respiratorio donde actúa como mediador de las proteínas surfactantes A, B, C y en las células de la clara.

La mayoría de los casos descritos contienen microdeleciones de todo el gen: Devriendt et al<sup>47</sup>: 14q13-21; Iwatani et al<sup>53</sup>: 14q12-13.3, y Krude et al<sup>54,55</sup>: 14q11.2-13.3, y se produce un estado haploinsuficiencia. En otros casos existen mutaciones en el exón 2 sin sentido (*nonsense*) (Pohlenz et al<sup>56</sup>: 255insG, Krude et al: C1302A), o en el exón 3, también *nonsense* (Krude et al<sup>54</sup> 2595insGG; C2519A) o con sentido cambiado (*missense*), G2626T (fig. 8). Las 2 hermanas observadas por los autores<sup>57</sup> presentaban una deleción puntual, 2738delC en el exón 3 (fig. 9), como la madre



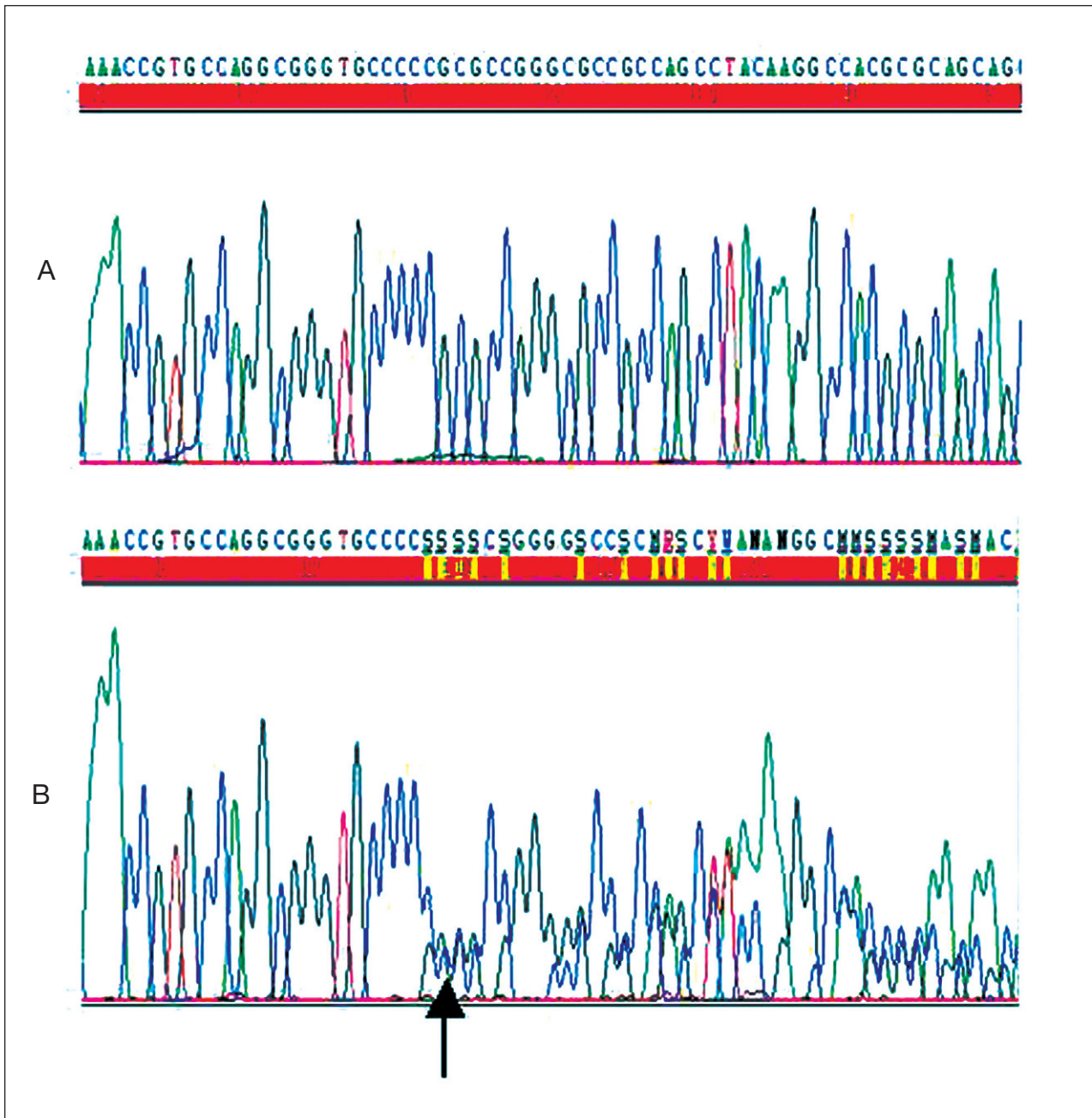


Fig. 9. A) Secuencia del exón 3 del gen NKX2.1 en un individuo normal; B) las 2 hermanas con mutación 2738delC que ocasionaba un error en el marco de lectura (frameshift). (Tomada de Vicens-Calvet et al<sup>57</sup>.)

(fig. 10), con cuadro clínico de HC discreto, y tiroides normotópico hipofuncionante con aparición de movimientos coreoatetósicos hacia los 18 meses. No existía patología pulmonar. La madre sólo había padecido hipotiroidismo durante el embarazo y la abuela, ya fallecida, corea.

Mutaciones del mismo gen han sido comunicadas en la corea hereditaria benigna (CHB) que tiene comienzo en la infancia, pero que no es progresiva, a diferencia de la corea de Huntington. Comienza hacia los 5 años y alcanza su máxima gravedad entre los 10

y los 20 años, y mejora o desaparece prácticamente en la edad adulta. Se han descrito numerosos casos en diversas familias<sup>58,59</sup>. En 2000, De Vries et al<sup>60</sup> ubicaron la CHB en el 14q12-22. Por tanto, las mutaciones en 14q13 pueden ser causa de la tríada antes descrita o sólo de CHB, aunque algunos casos habrían padecido hipotiroidismo moderado asociado<sup>59</sup>.

Es de gran interés para el clínico el hecho de que estos casos de HC, pese un tratamiento temprano y correcto, comienzan a presentar movimientos coreoatetósicos a los 2 o 3 años de edad, lo que se atribuye sin



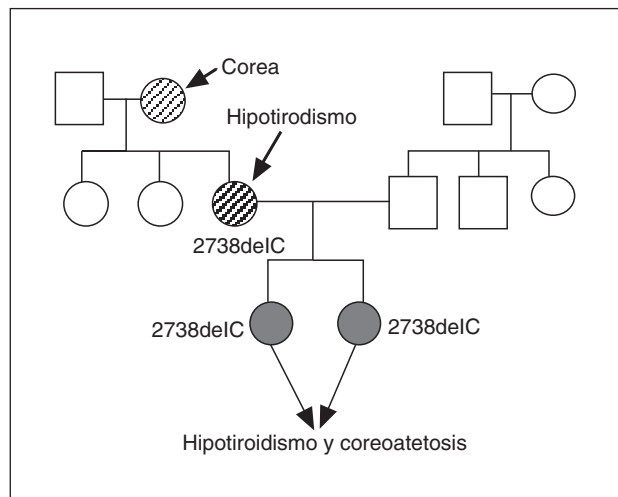


Fig. 10. Árbol genealógico de la familia con mutación 2738delC. (Tomada de Vicéns-Calvet et al<sup>57</sup>.)

fundamento a una terapéutica incorrecta. Como dice Krude et al<sup>54</sup>: “En algunos raros casos, una patología subyacente impide obtener resultados satisfactorios”. Por tanto, el pronóstico de estos niños no es malo y probablemente mejorarán con la edad, como en el caso de la CHB. En la actualidad no se ha detallado la situación en la edad adulta de ningún caso con esta mutación.

**SONIC HEDGEHOG (Shh).** Se trata de un factor de transcripción en el ratón análogo a otro existente en la mosca drosófila y que se expresa en múltiples tejidos y órganos, entre ellos el primordio tiroideo. En una reciente publicación, Fagman et al<sup>39</sup> han demostrado que en los ratones con doble delección de Shh, el primordio tiroideo se expresa normalmente, aunque el inicio de la migración se entorpece. Posteriormente, el tiroides fetal es incapaz de formar una glándula bilobulada y se forma una masa única predominante en el lado izquierdo de la línea media. Ello indicaría que el Shh regula la simetría y la lobulación de la glándula y, por tanto, es responsable de la situación lateral del hemitiroides. Schrupf et al<sup>40</sup> han demostrado que esta anomalía tiroidea en el ratón se acompaña de defecto de lateralización de las arterias carótidas.

### Dishormonogénesis

El mantenimiento de los valores normales de HT en sangre es fruto de un complejo mecanismo que tiene lugar en las células del folículo tiroideo con 2 objetivos fundamentales: en primer lugar, captar la cantidad suficiente del yodo –bien escaso en la naturaleza– que ingerimos en la alimentación y seguidamente incorporar este yodo a una molécula orgánica para sintetizar  $T_4$  y  $T_3$ .

El primer proceso se realiza en el borde basocelular de la célula tiroidea (el que se halla en contacto con la sangre) y el segundo en el borde apical (borde interno de la célula que contacta con la sustancia coloide).

**Borde basocelular.** Dos glucoproteínas de membrana son imprescindibles para el proceso que clásicamente se ha llamado *atrapamiento del yoduro*, que permite concentrar el  $I^-$  unas 20 a 40 veces más que en la sangre: el receptor de TSH y la proteína NIS.

1. **Mutaciones inactivantes del receptor de la TSH.** La TSH es la hormona que regula globalmente la función tiroidea. Actúa a través de su receptor (TSHR) (fig. 2.1) que es una glucoproteína y pertenece al grupo de receptores acoplados a proteínas G como los de la hormona luteinizante (LH)/gonadotropina coriónica humana (hCG) y hormona foliculoestimulante (FSH) (fig. 11). Tiene una característica estructura en serpiente con 7 dominios transmembranosos, una larga porción aminoterminal que es extracelular y otra más corta citoplasmática<sup>61</sup>. El gen se ha localizado en el cromosoma 14 y presenta 10 exones, que codifican la porción extracelular y 9 intrones que codifican para los dominios transmembranosos y citoplasmáticos. Anteriormente, como se ha comentado en el apartado “*Symporter* o intercambiador  $N^+/I^-$ ” una de sus funciones en el borde basocelular era estimular la síntesis de NIS y, por tanto, impulsar el proceso captación contra gradiente del  $I^-$  (fig. 2.1).

Se han detectado, al menos, en 15 familias mutaciones en homocigosis con pérdida de función del receptor y generando, por tanto, un cuadro de HC. Cuatro de ellas se han identificado en más de 1 familia: C390W (Francia y Alemania), A553T (Bélgica e Inglaterra); P126A (Francia e Inglaterra) y W546X (Inglaterra y Gales). En otros casos, la mutación W546X se ha encontrado en combinación heterocigótica con R109Q, A553T y C390W<sup>62-66</sup>. El cuadro clínico en estos niños consiste en la alteración hormonal propia del HC con ausencia de captación por gammagrafía, pero con glándula hipoplásica normosituada por ecografía.

Excepcionalmente, en el caso de que la mutación ocasione sólo un TSHR parcialmente funcional (R109Q), puede existir únicamente una hipertirotropinemia. También Jordan et al<sup>64</sup> ha detectado, en familiares heterocigóticos de la mutación grave W546X, valores elevados de TSH indicativos de un hipotiroidismo subclínico.

2. **Mutaciones inactivantes del *symporter*  $Na^+/I^-$ .** La patología de la proteína NIS en el HC comprende 2 situaciones (fig. 2.2 y fig. 3). En la primera ya comentada en “*Symporter* o intercambiador  $N^+/I^-$ ” la falta del “escape” en el efecto Wolf-Chaikoff da lugar a un HC transitorio<sup>5,6</sup>. En la segunda, las mutaciones inactivantes a lo largo de su molécula ocasionan los denominados defectos de transporte del yoduro (*iodide transport defects* [ITD]) y dan lugar a HC definitivos que clásicamente se definen con estas características: bocio con hipotiroidismo franco o moderado; pequeña o nula captación en un tiroides normosituado, y ninguna captación en la mucosa gástrica y glándulas salivales, tejidos en los que también se expresa el NIS. De todas maneras, el cuadro clínico, sobre todo la presencia de bocio, puede variar al parecer según el tipo de mutación.

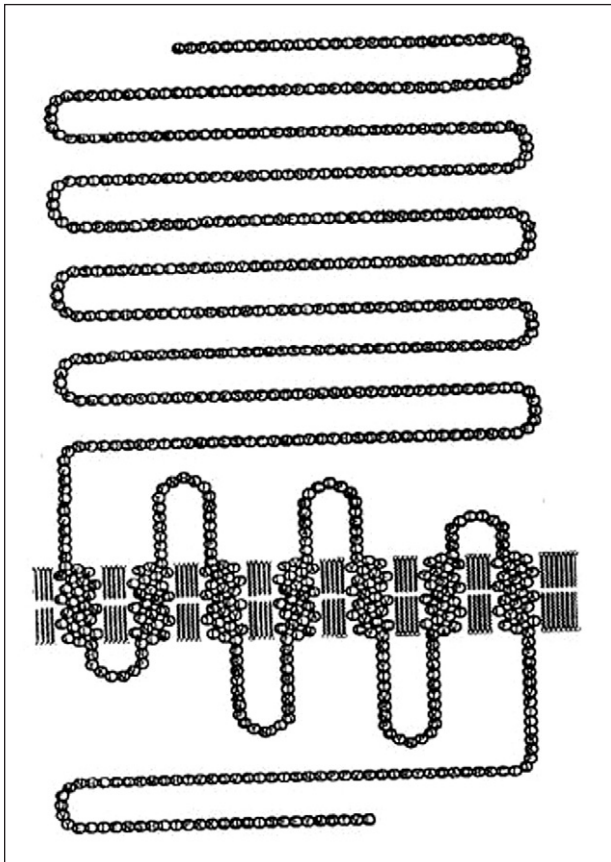


Fig. 11. Estructura del receptor de la tirotropina (TSH). (Modificada de Gagné et al<sup>63</sup>.)

El primer caso de ITD fue descrito por Federman, en 1958, pero la base molecular del defecto no se conoció hasta la clonación del NIScDNA por Dai et al<sup>66</sup>, en 1996; fue Fujiwara et al<sup>67</sup>, 9 meses más tarde, quien describió en un paciente con HC y antecedentes de consanguinidad el cambio de base adenina → citosina en el codón 354 con el resultado de la sustitución de treonina por prolina (T354P) en el noveno dominio transmembranoso con pérdida de función. La misma mutación fue hallada en otros casos de Japón. En algunos de ellos la mutación era en heterocigosis, por lo que se demostró que se trataba de un heterocigótico doble con otra mutación coexistente, V59E. En la actualidad se han descrito más de 58 casos pertenecientes a 33 familias. Las principales mutaciones halladas han sido: V59E, G93R, Q267E, C272X, T354P, G395R, fS515X (*frameshift* ocasionando un *stop codon*) Y531X y G543E<sup>69-72</sup>.

A pesar de todas las mutaciones descritas, se conoce poco el mecanismo intrínseco que origina el defecto de transporte, aunque Pohlenz et al<sup>7</sup> han sido capaces de demostrar que la ausencia de localización (*targeting*) del NIS en la membrana basocelular sería la causa del ITD en 2 tipos de mutación (Q267E y S515X) (fig. 3). Recientemente, Kosugi et al<sup>73</sup> han descrito el caso de

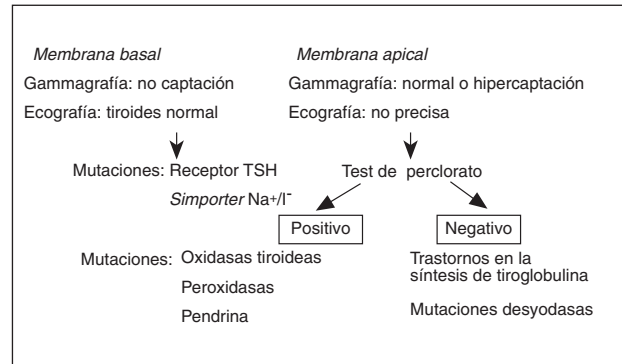


Fig. 12. Algoritmo diagnóstico en las dishormonogénesis. TSH: tirotropina.

2 hermanos en una familia española con una extensa deleción de 6.192 pares de bases que incluía los exones 3-7, en la que se supone existe también un defecto de *targeting*.

**Borde apical. Defectos de organificación del yoduro.** Después de su camino a través del citoplasma de la célula tiroidea, el I<sup>-</sup> llega al borde apical donde se suceden una serie de procesos que aún no se conocen totalmente. El paso del I<sup>-</sup> a la interfase célula-sustancia coloide es un proceso denominado *flujo del I<sup>-</sup>* (*I<sup>-</sup> efflux*), mediado por la proteína pendrina y por el recientemente identificado transportador apical del I<sup>-</sup> (*apical I<sup>-</sup> transporter [AIT]*)<sup>74</sup>. Posteriormente, gracias al aporte de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por las oxidasas, el I<sup>-</sup> es oxidado a I por las tiroperoxidasas, uniéndose a los residuos de tirosina de la tiroglobulina (“sitios hormonogénicos”) (*organificación del yoduro*), para formar yodotirosinas. La tiroglobulina yodada se acumula extracelularmente en el coloide y en respuesta a las necesidades del organismo ocurre un proceso de proteólisis y endocitosis, por el que se liberan T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> que pasan al torrente circulatorio. Como ya es conocido, una parte no segregada de ellas se metaboliza a I<sup>-</sup> más tirosina por las deshalogenasas y se recupera I<sup>-</sup> para una nueva síntesis de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> (círculo interno del yodo). Todos estos procesos están estimulados por la TSH.

Diversas mutaciones inactivantes pueden ocurrir en cada uno de las enzimas que intervienen en la organificación del yoduro ocasionando un cuadro clínico de HC cuyas características más relevantes son: grados variables de disfunción tiroidea en el RN, desde cuadro clínico típico leve de HC, por gammagrafía tiroidea normotópica hipercaptante acompañado o no de bocio según la precocidad del diagnóstico y la intensidad del bloqueo metabólico, y test de descarga de perclorato positivo cuando el I<sup>-</sup> no se ha incorporado aún a la tiroglobulina y negativo cuando la tiroglobulina está yodada (fig. 12).

1. Mutaciones del gen de la tiroperoxidasa (TPO). Son la causa más frecuente de dishormonogénesis. Según la serie holandesa de Bakker et al<sup>75</sup>, la incidencia estimada sería 1/60.000 RN. La TPO es una hemopro-

teína glucosilada específica del tiroides de 110 kDa y está unida a la membrana apical del tirocito. El gen de la TPO contiene 17 exones con un tamaño de 150 kb y está localizado en el cromosoma 2 (2p25) (fig. 2.5). La forma clínica más frecuente es el defecto total de organificación del yoduro, cuyas características son: cuadro bioquímico de HC grave; glándula normotópica con hipercaptación; test de descarga de perclorato positivo; la presencia de bocio dependerá de la intensidad del bloqueo de acuerdo con la mutación y la herencia autosómica recesiva, con un importante número de heterocigotos compuestos<sup>76,77</sup> (fig. 2.4).

En la serie holandesa de 46 casos de defecto total de organificación del yoduro, el tipo de mutaciones halladas fueron: *frameshift* (cambio del marco de lectura), 57%; *missense*, 22%; error de empalme (*splicing*), 7%, y *nonsense*, 6%. La mayoría de mutaciones se hallan en los exones 8, 9 y 10.

Para Bakker et al<sup>75</sup>, la situación respecto la actividad de la TPO en la desyodasa es de todo o nada, sean los afectos homocigotos o heterocigotos compuestos. Sin embargo, en otro tipo de mutaciones del gen de la tiroperoxidasa<sup>78</sup>, algunos autores y con un cuadro clínico de hipotiroidismo leve y diagnóstico tardío en la infancia o adolescencia han descrito casos de *defecto parcial de organificación del yoduro*. También en el síndrome de Pendred el defecto de organificación es parcial, aunque en este caso la mutación se halla en el gen del síndrome de Pendred y no en la tiroperoxidasa. Es posible, por tanto, la existencia de mutaciones que afecten sólo parcialmente la actividad de la tiroperoxidasa.

2. Deficiencia de oxidasa. Sistema generador de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). La generación de  $H_2O_2$  es un paso crucial para síntesis de HT. El  $H_2O_2$  es utilizado como sustrato por la TPO en la incorporación de I a la tiroglobulina (fig. 2.3). Actualmente están ya identificados los genes que codifican las proteínas oxidasa tiroidea 1 (THOX-1) y 2 (THOX-2) responsables de este sistema y que se expresan en la membrana apical del tirocito. Los genes de THOX-1 y THOX-2 contienen 33 exones con una extensión de 36 y 22 kb, respectivamente, y están situados en el brazo largo del cromosoma 15.

Recientemente, Moreno et al<sup>79</sup> en un estudio sobre 8 casos de HC con tiroides in situ, en los cuales se habían eliminado las otras etiologías, han detectado en THOX-2 una mutación en homocigosis, C1300T, cuyos padres eran portadores y 3 casos de mutaciones en heterocigosis: C2056T, C2101T y 2895-98del. Uno de los progenitores era siempre portador. Las características de estos casos son: glándula normotópica con captación normal y test de descarga de perclorato positivo, y en homocigosis hipotiroidismo grave al diagnóstico en el RN, pero en los casos de heterocigosis el hipotiroidismo era más leve. Al reevaluar posteriormente estos niños al cabo de unos años, en el caso en homocigosis persistía el hipotiroidismo, pero en los otros 3 con mutación heterocigótica pudo suprimirse

el tratamiento. Ello representaría la primera demostración de que el hipotiroidismo congénito transitorio puede estar genéticamente determinado y que una dishormonogénesis puede ser causa de un hipotiroidismo congénito transitorio.

Es, por tanto, de sumo interés seguir la evolución de los casos de hipotiroidismo congénito transitorio, pues alguno de ellos puede ser originado por este tipo de mutación y en ocasiones de mayores necesidades de HT, como la pubertad o el embarazo, ser preciso reinstaurar transitoriamente un tratamiento con tiroxina.

3. Pendrina. Síndrome de Pendred. La proteína pendrina es el producto del gen del síndrome de Pendred (*7q31*). Es un cotransportador de  $Cl^-/I^-$  a través de la membrana apical, aunque su papel no está completamente establecido (fig. 2.5). En todo caso, el proceso es por difusión pero contra gradiente electroquímico como en el caso de NIS. El gen de la pendrina se expresa en el tiroides y en el oído en la cóclea y conductos endolinfáticos. Debido a esta expresión en diversos órganos, sus características son: hipotiroidismo por dishormonogénesis con test de descarga de perclorato positivo; bocio, aunque no es esencial para el diagnóstico, ya que sólo se halla en el 50% de los casos descritos y ocurre cuando el diagnóstico se realiza tardíamente en la infancia o adolescencia y sordera neurosensorial<sup>80-82</sup>. La primera malformación asociada en la sordera neurosensorial fue la cóclea tipo Maldini, en la que existe una cóclea rudimentaria con una sola cavidad; sin embargo, las anomalías más comúnmente halladas posteriormente y consideradas como diagnósticas son: el ensanchamiento del acueducto vestibular (esencial) y las malformaciones en el saco endolinfático y conducto endolinfático caracterizadas gracias a los estudios con RM. Parece representar el 10% de todos los casos de sordera neurosensorial hereditaria congénita. Se han descrito numerosas mutaciones de gen que ocasionan el síndrome de Pendred, y existen muchas variedades fenotípicas, pero el mecanismo íntimo por el que se produce la dishormonogénesis no está bien establecido.

4. Defectos en la síntesis de tiroglobulina. En el hombre, el gen de la tiroglobulina está localizado en el cromosoma 8 (8q24.2-24.3), y es uno de los mayores conocidos: 300 kb y 42 exones (figs. 2.6, 2.7). Su gran tamaño ha dificultado notablemente la investigación de sus alteraciones moleculares. Se han descrito en la actualidad más de 100 casos de bocio no endémico, pero familiar debidos a defectos en la síntesis de tiroglobulina. Sus características diagnósticas son: bocio voluminoso por gammagrafía y ecografía dependiendo del tipo de mutación y edad al diagnóstico (fig. 13), ya que muchos de ellos se han diagnosticado tardíamente sin conocerse cuáles habían sido los valores del cribado neonatal; tiroides en situación y captación normales con test de descarga de perclorato negativo, ya que el yodo se ha incorporado a la tiroglobulina, aunque su estructura sea anómala, y cuadro bioquímico de hipotiroidismo con valores muy bajos de tiro-





Fig. 13. Bocio multinodular por trastorno en la síntesis de la tiroglobulina. (Cortesía del Dr. D. Yeste.)

globulina. Según Grütters et al<sup>83</sup>, los valores muy bajos de tiroglobulina son los únicos valorables, ya que una tiroglobulina anormal puede ser inmunorreactiva.

Los primeros casos se diagnosticaron en adultos y adolescentes por bocio familiar no endémico en los que el estudio del tejido extirpado demostró diversas mutaciones algunas muy bien estudiadas: una delección del exón 4 en el tejido bocioso provocando una ausencia de residuo 130 donador de tirosina (“sitio hormonogénico”); en otro caso, el fragmento predominante en el bocio tenía una delección de 171 nucleótidos (3.567-4.737), debido a una transición de citosina a tiamina creando un codon *stop*<sup>84-87</sup>.

Posteriormente, se han ya diagnosticado casos de bocio por esta enfermedad tanto en el RN, un caso debido a *stop* codon en arginina 273, o a uno con diagnóstico y tratamiento intraútero en 2 embarazos sucesivos. Los niños eran heterocigotos dobles (exón 9 del padre 1143delC y exón 38 de la madre mutación *missense* R2223H)<sup>88</sup>.

En otros casos raros la deficiencia de tiroglobulina se ha atribuido a una baja expresión del factor de transcripción NKX2.1 antes mencionado<sup>89</sup> y a una acumulación de tiroglobulina intracelular incapaz de alcanzar el borde apical simulando una enfermedad de depósito (*reticulum storage disease*)<sup>90</sup>. En España, Corral et al<sup>91-93</sup> han hallado una mutación *missense* en

el exón 10 (glutamina a histidina) en 25 de 56 casos de 3 familias con bocio no endémico.

5. Deficiencia de desyodación/desyodasas. Después de la yodación, la tiroglobulina es incorporada desde la substancia coloide al interior de la célula donde es objeto de proteólisis por enzimas lisosómicas generándose T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, DIT y MIT. Estos 2 últimos compuestos son desyodados para generar un aporte interno de yodo (figs. 2.8 y 2.9). Según recientes estudios, la yodotirosina deshalogenasa (DEHAL1) es una proteína transmembrana que se localizaría en el borde apical del tirocito<sup>94-96</sup> donde ocurriría la desyodación (fig. 2.7). Recientemente, Moreno et al<sup>97</sup> han identificado el gen de DEHAL1 en 6p24, contiene 6 exones con una amplitud de 32 kb, y Gnidehou et al, aún más recientemente<sup>98</sup>, han identificado claramente esta enzima como una proteína de membrana localizada en la parte apical del tirocito. Por tanto, la desyodación ocurre en el borde apical, de forma que DEHAL1 pertenece al apartado “Borde apical. Defectos de organización del yoduro”, que engloba las enzimas del borde apical. No se han publicado aún las mutaciones específicas causantes del defecto.

Las características clínicas son: presencia de bocio con captación elevada de yodo con test de descarga de perclorato negativo, pero desaparición rápida del yodo radiactivo a las 24 h y concentración elevada de MIT y DIT en la orina, que sirve de valor diagnóstico; su expresión clínica depende del aporte de yodo en la dieta. No se conocen los valores hormonales en el cribado neonatal.

## COMENTARIO FINAL

Los factores etiológicos que condicionan el HC están siendo estudiados por importantes grupos de investigadores. En el apartado de las disgenesias, en el que hace sólo pocos años los conocimientos eran muy rudimentarios –se les denominaba *malformaciones*– empieza a conocerse un gran número de factores de transcripción que controlan, durante períodos críticos de la embriogénesis, el desarrollo de la glándula para que ésta pueda desarrollar todo su potencial. Este terreno ofrece una gran complejidad y pese a la mayor incidencia su fisiopatología es la peor conocida.

Quizá esta falta de información sea debida a que en los centros de cribado y seguimiento se presta únicamente atención al diagnóstico y tratamiento precoces –cosa fundamental– y al seguimiento somático y psicomotor, según las pautas más adecuadas, pero en cambio la selección de enfermos para los estudios de biología molecular (p. ej., el test de perclorato en el momento del diagnóstico) se realizaba hasta la actualidad en contadas ocasiones. Hoy es posible realizarlo, aunque no sistemáticamente.

Otro aspecto muy importante es el hecho de que, hasta la presente generación, debido al diagnóstico tardío, los adultos con HC presentaban siempre un im-



portante grado de subnormalidad, y estaban ya destinados a vivir bajo la protección familiar y sin posibilidades de vida sexual normal y, por tanto, descendencia. Con la mejoría del sistema sanitario han alcanzado una vida adulta normal, con posibilidades de creación de una familia y reproducción. La aparición, sin duda, de HC en los niños de los padres afectados de la presente generación impulsará los estudios genéticos, ambientales, etc., para conocer el origen del hipotiroidismo congénito así como el tipo de herencia, portadores, etc. Será un campo que se desarrollará ampliamente en un futuro próximo.

Tampoco esta enfermedad se ha beneficiado de la inestimable ayuda de la industria farmacéutica, ya que la medicación es de fácil síntesis y bajo precio, y no se precisan posteriores investigaciones para mejorar los resultados que dependen más de la estructura sanitaria del país que de una nueva aportación farmacológica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vicens-Calvet E, Bargadá M. Cribado, diagnóstico definitivo y seguimiento del hipotiroidismo congénito. *Endocrinol Nutr.* 2002;49:84-7.
- Moreno JC. Fundamentos moleculares del hipotiroidismo congénito. *An Pediatr.* 2004;60 Supl 2:36-41.
- Wolf J, Chaikoff IL, Goldberg RC, Meier JR. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology.* 1949;45:504-13.
- Eng PHK, Cardona GR, Fang S-H, Previti M, Alex S, Carrasco N, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effects is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid protein. *Endocrinology.* 1999;140:3404-10.
- Spitzweg C, Morris JC. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:559-74.
- Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation and medical significance. *Endocrine Rev.* 2003;24:48-77.
- Pohlentz J, Duprez L, Weiss RE, Vassart G, Refetoff S, Costagliola S. Failure of membrane targeting causes the functional defect of two mutant sodium iodide symporter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2366-9.
- Chabrolle JP, Rossier A. Goiter an hypothyroidism in the newborn after cutaneous absorption of iodine. *Arch Dis Child.* 1978;53:495-8.
- Vicens-Calvet E, Albisu MA. Iatrogenia per povidona iodada. *Pediatría Catalana.* 1998;58:312-4.
- Gordon CM, David H, Rowitch DH, Mitchell ML, Kohane IS. Topical iodine and neonatal hypothyroidism. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:1339.
- Arena J, Eguileor I, Emparanza J. Repercusión sobre la función tiroidea del RN a término de la aplicación de povidona iodada en el muñón umbilical. *An Esp Pediatr.* 1985;23:562-8.
- Arena Ansoategui J, Emparanza Knörr JJ, San Millán Vege MJ, Garrido Cheroles A, Eguileor Gurtubai I. Sobrecarga yodada al recién nacido por utilizar PVP-iodada para la preparación perineal materna en el parto vaginal. *An Esp Pediatr.* 1989;30:23-6.
- Chun P, Chen W, Wu KW. Povidone-iodine in umbilical cord care interferes with neonatal screening for hypothyroidism. *Eur J Pediatrics.* 1994;153:756-8.
- Chamoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, Pardou A, Van Thi HV, Ermans AM, et al. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overload mothers. *Arch Dis Child.* 1988;63:1207-10.
- Bodegard G, Fyrö K, Larsson A. Psychological reactions in 102 families with a newborn who has falsely positive screening test for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand.* 1983;Supl 304:1-21.
- Mainwaring RD, Lamberti JJ, Billman GF, Nelson JC. Suppression of the pituitary thyroid axis after cardiopulmonary bypass in the neonate. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:1078-82.
- Brogan TV, Bratton SL, Lynn AM. Thyroid function in infants following cardiac surgery: comparative effects of iodinated and noniodinated topical antiseptics. *Crit Care Med.* 1997;25:1583-7.
- Bettendorf M, Schmidt KG, Tiefenbacher U, Grulich-Henn J, Heinrich UE, Shönberg DK. Transient secondary hypothyroidism in children after cardiac surgery. *Pediatr Res.* 1997;41:375-9.
- Linder N, Sela B, German B, Davidovitch N, Kuint J, Hegesh J, et al. Iodine an hypothyroidism in neonates with congenital heart disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77:F239-F40.
- Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE, Heinrich UE. Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2000;356:529-53.
- Cero Martín MJ, Fernández Ruiz A, García-Guereta L, Benito Bartolomé F, Rubio Vidal MD, Ares Segura S, et al. Alteraciones en la función tiroidea en niños con cardiopatía congénita tras la realización del cateterismo con contrastes yodados. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:517-24.
- Document de Consens sobre utilització d'antiseptics en l'etapa perinatalògica. Barcelona: Publicacions de la Direcció General de Salut Pública. Generalitat de Catalunya; 1998.
- Vicens-Calvet E, Potau N, Carreras E, Bellart J, Albisu MA, Carrascosa A. Diagnosis and treatment in utero of goiter with hypothyroidism caused by iodide overload. *J Pediatr.* 1998;133:147-8.
- Ruiz-Cuevas P. Estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en recién nacidos prematuros de 30-36 semanas de gestación [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2003.
- Clemente M. Estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en 117 recién nacidos pretérmino de menos de 30 semanas de edad gestacional [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2003.
- Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, et al. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr.* 1997;131:434-9.
- Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F70-2.
- Fisher DA. The hypothyroxinemia of prematurity [editorial]. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1701-3.
- Recommendations on iodine nutrition for mothers and infants in Europe. En: Delange F, Dunn JT, Glinoe D, editors. Iodine deficiency disorders in Europe: a continuing concern. New York: Plenum Press; 1993. p. 471-8.
- Ares S, Héctor F, Escobar-Morreale JQ, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, et al. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1704-12.
- Ares S, Morreale de Escobar G, Quero J. Lactancia artificial y deficiencia de yodo en el niño prematuro. *An Esp Ped.* 1999; Supl 125:47-51.
- Rogahn J, Ryan S, Wells J, Fraser B, Squire C, Wild N, et al. Randomised trial of iodine intake and thyroid status in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83:F86-F90.

33. Mandel JM, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birth-weight infant. *Thyroid*. 2000;10:693-5.
34. Connors MH, Styne DM. Transient neonatal "athyreosis" resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. *Pediatrics*. 1986;78:287-90.
35. Calaciura F, Miscio G, Coco A, Leonardi D, Cisternino C, Regalbutto C, et al. Genetics of specific phenotypes of congenital hypothyroidism: a population-based approach. *Thyroid*. 2002;12:945-51.
36. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Ambrugger P, Grüters A. Molecular pathogenesis of neonatal hypothyroidism. *Horm Res* 2000;53 Suppl 1:12-8.
37. Grüters A, Biebermann H, Krude H. Neonatal thyroid disorders *Horm Res*. 2003;Suppl 1:24-9.
38. De Vilijder JJM. Primary congenital hypothyroidism: defects in iodine pathways. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:247-56.
39. Fagman H, Grande M, Gritli-Linde A, Nilsson M. Genetic deletion of sonic hedgehog causes hemigenesis and ectopic development of the thyroid in mouse. *Am J Pathol*. 2004;164:1865-72.
40. Schruppf P, Haufs N, Schwabe G, Mundios S, Grüters A, Krude H. Disturbed co-development of thyroid gland and cervical arteries as a new model for thyroid dysgenesis [resumen]. *Horm Res*. 2004;62 Suppl 2:7.
41. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutations of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature Gen*. 1998;18:399-401.
42. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, et al. *PAX8* mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nature Gen*. 1998;19:83-5.
43. Congdon T, Nguyen LQ, Nogueira CR, Habiby RL, Modeiros-Neto G, Kopp P. A novel mutation (Q40P) in *PAX8* associated with congenital hypothyroidism and thyroid hypoplasia: Evidence for phenotypic variability in mother and child. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3962-7.
44. Damante G. Thyroid defects due to *PAX8* gene mutations. *Eur J Endocrinol*. 1998;139:563-6.
45. Lapi P, Macchia PE, Chiovato L, Biffali E, Moschini L, Larizza D, et al. Mutations encoding thyroid transcription factor-1 (TTF-1) are not a frequent cause of congenital hypothyroidism (CH) with thyroid dysgenesis. *Thyroid*. 1997;7:383-7.
46. Perna MG, Civitareale D, De Filippis V, Sacco M, Cisternino C, Tassi V. Absence of mutations in the gene encoding thyroid transcription factor (TTF-1) in patients with thyroid dysgenesis. *Thyroid*. 1997;7:377-81.
47. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, De Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;338:1317-8.
48. Guazzi S, Price M, De Felice M, Damante G, Mattei MG, Di Lauro R. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays novel DNA binding specificity. *EMBO J*. 1990;9:3631-9.
49. Kimura S, Hara Y, Pineau T, Fernández-Salguero P, Fox CH, Ward JM, et al. The *t/erp* null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain and pituitary. *Gens Dev*. 1996;10:60-9.
50. Hishinuma A, Kuribayashi T, Kanno Y, Onigata K, Nagashima K, Ieiri T. Sequence analysis of thyroid transcription factor-1 gene reveals absence of mutations in patients with thyroid dysgenesis but presence of polymorphisms in the 5' flanking region and intron. *Endocr J*. 1998;45:563-7.
51. Seidman JG, Seidman C. Transcription factor haploinsufficiency: when half a loaf is not enough. *J Clin Invest*. 1999;103:451-5.
52. Li C, Cai J, Pan Q, Minoio P. Two functionally distinct forms of NKX2.1 protein are expressed in the pulmonary epithelium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;270:462-8.
53. Iwatani N, Mabe H, Devrient K, Kodama M, Mücke T. Deletion of *NKX2.1* encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr*. 2000;137:272-6.
54. 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.
55. Krude H, Biebermann H, Jung H, Lafferty T, Bergmann P, Grüters A. NKX2-1/TTF-1 mutations beyond the thyroid: the extended phenotype, evidence for dominant transmission and new cases. *Horm Res*. 2002;58 Suppl 2:12-3.
56. 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.
57. Vicens-Calvet E, Pérez de Narclaus G, Potau N, Bilbao JR, Carrascosa A, Martul P, et al. Two sisters with choreoathetosis and hypothyroidism due to human NKX2.1 haploinsufficiency [resumen]. *Horm Res*. 2003;60 Suppl:110.
58. Haerer AF, Currier RD, Jackson JF. Hereditary non-progressive chorea of early onset. *Neurology*. 1966;16:307-10.
59. Breedveld GJ, Van Dongen JWF, Danesino C, Guala A, Percy AK, Dure LS, et al. Mutations in TITF-1 are associated with benign hereditary chorea. *Hum Mol Genet*. 2002;11:971-9.
60. De Vries BBA, Arts WFM, Breedveld, GJ, Hoogeboom JJM, Niermeijer MF, Heutink P. Benign hereditary chorea of early onset maps to chromosome 14q. *Am J Human Genet*. 2000;66:136-42.
61. Pasckhe R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med*. 1997;337:1675-81.
62. Abramowics MJ, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest*. 1997;99:3018-24.
63. Gagné N, Parma J, Deal C, Vassart G, Van Vliet G. Apparent congenital athyreosis contrasting with normal plasma thyroglobulin levels and associated with inactivating mutations in the thyrotropin receptor gene: are athyreosis and ectopic thyroid distinct entities. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1771-5.
64. Jordan A, Williams N, Gregory JW, Evans C, Owen M, Ludgate M. The W546X mutation of the thyrotropin receptor gene: Potential major contributor to thyroid dysfunction in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1002-5.
65. Mayayo E, Santisteban P, Vicens-Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. 2.ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 647-700.
66. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature*. 1996;379:458-9.
67. Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai S, et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter. *Nature Genet*. 1997;16:124-5.
68. Kaminsky SM, Levy O, Salvador C, Dai G, Carrasco N. Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter activity is present in membrane vesicles from thyrotropin-deprived non -I<sup>-</sup>-transporting cultured thyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:3789-93.
69. Matsuda A, Kosugi S. A homozygous missense mutation of the sodium/iodide symporter gene causing iodide transport defect. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3966-71.
70. Kogai T, Endo T, Saito T, Miyazaki A, Kowaguchi A, Onaya T. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL cells. *Endocrinology*. 1997;138:2227-32.

71. Ryu K, Tong Q, Jhiang S. Promoter characterization of the human Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3247-51.
72. Eng PHK, Cardona GR, Previti M, Chin WW, Braverman LE. Regulation of the sodium iodide symporter by iodide in FRTL-5 cells. Eur J Endocrinol. 2001;144:139-44.
73. Kosugi, S, Okamoto H, Tamada A, Sánchez-Franco F. A novel peculiar mutation in the sodium/iodide symporter gene in Spanish siblings with iodide transport defect. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3830-6.
74. Rodríguez AM, Peron B, Lacroix L, Caillou B, Leblanc G, Schulumberger M, et al. Identification and characterization of a putative human iodide transport located at the apical membrane of thyrocytes. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:3500-3.
75. Bakker B, Bikker H, Vulmsa T, De Randamie JSE, Wiedijk M, DeVijlder JJM. Two decades of screening of congenital hypothyroidism in the Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update) J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3708-12.
76. Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, et al. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. J Clin Invest. 1992;90:1200-4.
77. Santos CLS, Bikkert H, Rego KGM, Nascimento A, Tambascia M, De Vijlder JJM, et al. A novel mutation in the TPO gene in goitrous hypothyroid patients with iodide organification defect. Clin Endocrinol (Oxf). 1999;51:165-72.
78. De Vijlder JJM, Vulmsa T. Hereditary metabolic disorders causing hypothyroidism. En: Braverman LE, Utiger RD, editors. The thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2000. p. 733-42.
79. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJE, Van Trotsenburg P, Baas F, Vijlder JJM, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. N Engl J Med. 2002;347:95-1002.
80. Fugazzola L, Mannavola D, Cerutti N, Maghine M, Pagella F, Bianchi P, et al. Molecular analysis of the Pendred's syndrome gen and magnetic resonance imaging studies of the inner ear are essential for the diagnosis of true Pendred's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2469-75.
81. Yong AM, Goh SS, Zhao Y, Eng PHK, Koh LKH, Khoo DHC. Two Chinese families with Pendred's syndrome-radiological imaging of the ear and molecular analysis of the Pendrin gen. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:3907-11.
82. González-Trevino O, Arseven OK, Ceballos CJ, Vives VI, Ramírez RC, Gómez VV, et al. Clinical and molecular analysis of three Mexican families with Pendred's syndrome. Eur J Endocrinol. 2001;144:585-93.
83. Grüters A, Finke R, Krude H, Meinhold H. Etiological grouping of permanent congenital hypothyroidism with thyroid gland in situ. Horm Res. 1994;41:3-9.
84. 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. 1991;88:1901-5.
85. Targovnik HM, Varela V, Frechtel GD, Cerrote GE, Copelli SE, Propato FV, et al. Molecular genetics of hereditary thyroid diseases due to a defect in the thyroglobulin or thyroperoxidase synthesis Braz J Med Biol Res. 1994;27:2745-57.
86. Targovnik HM, Madeiros-Neto G, Varela V, Cochaux P, Wajchenberg BL, Vassart G. A nonsense mutation causes human hereditary congenital goiter with preferential production of a 171-nucleotide-deleted thyroglobulin ribonucleic acid messenger. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77:210-5.
87. Van de Graaf SAR, Ris-Talpers C, Veeboer GJM, Cammenga M, Santos C, Targovnik HM, Vijlder JM, et al. A premature stopcodon in thyroglobulin messenger RNA results in familial goiter and moderate hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998;84:2537-42.
88. Caron P, Moya CM, Malet D, Gutnisky VJ, Chabarde V, Rivolta CM, et al. Compound heterozygous mutations in the thyroglobulin gene (1143delC and 6725G→A [R2223H]) resulting in fetal goitrous hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3546-53.
89. Acebron 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. 1995;96:781-5.
90. Madeiros-Neto G, Kim PS, Yoo SE, Vono J, Targovnik HM, Camargo R, et al. Congenital hypothyroid goiter with deficient thyroglobulin. Identification of an endoplasmic reticulum storage disease with induction of molecular chaperones. J Clin Invest. 1996;98:2838-44.
91. Corral J, Martín C, Pérez R, Sánchez I, Mories MT, San Millán JL, et al. Thyroglobulin gene point mutation associated with non-endemic simple goiter. Lancet. 1993;341:462-4.
92. Pérez-Centeno C, González-Sarmiento R, Mories MT, Corral J, Miralles-García JM. Thyroglobulin exon 10 gene point mutation in a patient with endemic goiter. Thyroid. 1996;6:423-7.
93. González-Sarmiento R, Corral J, Mories MT, Corrales JJ, Miguel-Velado E, Miralles-García JM. Monoallelic deletion in the 5' region of the thyroglobulin gene as a cause of sporadic non-endemic simple goiter. Thyroid. 2001;11:789-3.
94. Hirsch HJ, Shilo S, Spitz IM. Evolution of hypothyroidism in familial goiter due to deiodinase deficiency: report of a family and review of the literature Post Med J. 1986;62:477-80.
95. Ismail-Beigi F, Rahimoifar M. A variant of iodotyrosine-desahaloxygenase deficiency. Clin Endocrinol Metab. 1997;44:499-506.
96. Kleinhaus N, Faber J, Kahana L, Schneer J, Scheinfeld M. Euthyroid hyperthyroxinemia due to generalized 5'-deiodinase defect. Clin Endocrinol Metab. 1988;66:684-8.
97. Moreno JC, Keijsers R, Gestel D, Gijhuis-Pederson L, Vijlder JJM, Ris-Stappers C. Cloning and characterization of the human thyroid dehalogenase [resumen]. Horm Res. 2003;60:2.
98. Gnidehou S, Caillou B, Talbot M, Ohayon R, Kaniewski J, Noel-Hudson MS, et al. Iodotyrosine dehalogenase (DEHAL1) is a transmembrane protein involved in the recycling of iodide close the thyroglobulin iodination site. FASEB J. 2004;18:1574-6.