

Bibliografía

- Breil T, Lorz C, Choukair D, Mitnacht J, Inta I, Klose D, et al. Clinical features and response to treatment of prolactinomas in children and adolescents: a retrospective single-centre analysis and review of the literature. *Horm Res Paediatr.* 2018;89:157–65.
- Eren E, Yapıcı Ş, Çakır ED, Ceylan LA, Sağlam H, Tarım Ö. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3:65–9.
- Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HP, Eng C. Somatic and occult germ-line mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. *Cancer Res.* 2000;60:6822–5.
- Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Gibbs RA, et al., 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature.* 2010;467:1061–73.
- Panizza E, Ercolino T, Mori L, Rapizzi E, Castellano M, Opocher G, et al. Yeast model for evaluating the pathogenic significance of SDHB SDHC and SDHD mutations in PHEO-PGL syndrome. *Hum Mol Genet.* 2013;22:804–15.
- Saskóí É, Hujber Z, Nyíró G, Likó I, Mátyási B, Petóvári G, et al. The SDHB Arg230His mutation causing familial paraganglioma alters glycolysis in a new *Caenorhabditis elegans* model. *Dis Model Mech.* 2020;13:dmm044925.
- Guerrero Pérez F, Lisbona Gil A, Robledo M, Iglesias P, Villabona Artero C. Pituitary adenoma associated with pheochromocytoma/paraganglioma: A new form of multiple endocrine neoplasia. *Endocrinol Nutr.* 2016;63:506–8.

Soraya Lanes Iglesias^{a,*}, Alba Megido Armada^a,
Luis Antonio Castaño González^b,
Edelmiro Luis Menéndez Torre^b e Isolina Riaño Galán^b

^a Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^b Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sorayalanes@gmail.com
(S. Lanes Iglesias).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.12.005>
2530-0164/ © 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mutación de IGSF1 como causa de hipotiroidismo central aislado



IGSF1 mutation as a cause of isolated central hypothyroidism

El hipotiroidismo es una entidad muy frecuente caracterizada por un déficit de producción de hormonas tiroideas. Casi todos los casos son de origen primario, es decir, originados por alteraciones en la glándula tiroides.

El hipotiroidismo central presenta una incidencia de 1 de cada 16.000-30.000 habitantes. Consiste en una deficiencia de hormonas tiroideas como resultado de una disfunción a nivel del hipotálamo, la hipófisis o de la circulación portal hipotálamo-hipofisaria. Cursa con disminución de hormona liberadora de tirotropina (TRH), tirotropina (TSH) o ambas. La TSH puede estar disminuida, inapropiadamente normal para el nivel de tiroxina o incluso levemente elevada, ya que, en ocasiones, se sintetizan formas de TSH con escasa actividad biológica¹.

El hipotiroidismo central se observa la mayoría de las veces en el contexto de un panhipopituitarismo. El hipotiroidismo central aislado es una entidad muy infrecuente, con una prevalencia estimada de 1 de cada 65.000 personas, siendo sus causas principales mutaciones genéticas y, por tanto, congénitas. La primera descripción fue la que afecta a la subunidad beta de la TSH (TSHB). Posteriormente se describieron otras como las de receptor de TRH, miembro 1 de la superfamilia de las inmunoglobulinas (IGSF1), transducina beta tipo 1X (TBL1X) y sustrato del receptor de insulina 4 (IRS4)^{1,2}. De todas ellas, la más frecuente es el déficit de IGSF1; fue descrita por primera vez en el año 2012 y recientemente se ha visto que constituye hasta un 38% de los casos de hipotiroidismo central

aislado³, estimándose una incidencia de 1 cada 100.000 habitantes/año².

Presentamos el caso de un varón de 18 años remitido a la consulta de Endocrinología por hipotiroidismo. Refería clínica de astenia progresiva e intolerancia al frío. Como antecedentes familiares se reseñaban tiroiditis autoinmune en la madre y en el abuelo materno con hipotiroidismo central aislado e hiperparatiroidismo primario. A nivel analítico destacaban T4L 0,48 mcg/dL (0,54-1,4) y TSH 1,11 mUI/mL (0,38-5,3). La ecografía tiroidea fue anodina y los anticuerpos antiperoxidasa negativos. El resto de las hormonas basales hipofisarias fueron normales. Se etiquetó como un hipotiroidismo central aislado y se inició tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Se realizó una RMN hipofisaria, con hallazgo de silla turca parcialmente vacía, al igual que su abuelo.

Revisando la historia clínica, vemos que tuvo un seguimiento en Pediatría por talla baja, con diagnóstico de retraso constitucional del crecimiento y desarrollo a los 14 años, aunque con un volumen testicular en el límite superior de la normalidad (25 ml).

Teniendo en cuenta la tendencia a la macroorquidia y el antecedente del abuelo materno con hipotiroidismo central aislado se sospechó un déficit de IGSF1, realizándose el estudio genético específico mediante la técnica Next Generation Sequencing (NGS) de toda la región codificante y de las regiones intrónicas flanqueantes de los genes IGSF1, FOXE1, NKX2-5, PAX8 y TSHR asociados a hipotiroidismo. Dicho estudio resultó positivo para la mutación en IGSF1 (NM_001170961.1:c.2431_2432del p.(Met811Glufs*)). Tras estos hallazgos, se informó al médico responsable del seguimiento ambulatorio del abuelo, pero se desconoce si este aceptó someterse al estudio genético.

El déficit de IGSF1 presenta una herencia ligada al cromosoma X y cursa de forma principal con hipotiroidismo central aislado congénito de gravedad variable (TSH vari-

able, T4L baja y T3L baja) y macroorquidismo. Asimismo, se puede acompañar de un desarrollo puberal disarmónico con incremento del tamaño testicular adecuado, pero con un retraso en el incremento de LH y FSH puberal y, secundariamente, de testosterona, lo que conlleva un estirón puberal más tardío.

Por otro lado, también se asocia a obesidad y a trastorno por déficit de atención, estas 2 incluso pese a un tratamiento sustitutivo correcto temprano. Otros déficits hormonales asociados son el de prolactina o el de hormona de crecimiento, así como en algunos casos se han objetivado niveles séricos de testosterona bajos en adultos, si bien esto no parecía repercutir en la fertilidad. Por último, se ha publicado un caso en el que se describía una asociación a nistagmo congénito por una mutación en el gen FRMD7, la cual se explica debido a que dicho gen se encuentra en un locus cercano al gen IGSF1 en el brazo largo del cromosoma X⁴.

Aunque sabemos que el déficit de IGSF1 causa hipotiroidismo central, no está clara su fisiopatología. IGSF1 codifica una glucoproteína transmembrana que se expresa en la bolsa de Rathke, en la hipófisis y en el testículo, indicando que IGSF1 está involucrado en la regulación de TRH o en la secreción de TSH, desempeñando probablemente un papel en la señalización paracrina hipofisaria. El déficit de IGSF1 se traducirá en una disminución de TSH debido a una disminución de la señalización de TRH a nivel de las células tirotropas. Se necesitan más estudios para dilucidar los mecanismos fisiopatológicos que producen el macroorquidismo, así como un peso incrementado en recién nacidos o un aumento del IMC^{1,2}.

Esta entidad se encuentra infradiagnosticada, debido a la dificultad de detección en recién nacidos, ya que en la mayoría de los programas de screening neonatal solo se incluye la medición de TSH. Además, el grado de hipotiroidismo puede ser muy variable, no existiendo una clara correlación entre el genotipo y fenotipo, por lo que en muchos casos los pacientes no van a presentar un cuadro clínico florido, ni siquiera en edad adulta². No existe acuerdo con respecto a la necesidad de realizar screening neonatal específico debido por una parte a la baja incidencia, y por otra, a que muchos pacientes no van a presentar afectación del neurodesarrollo al cursar de forma muy leve. Sin embargo, parece estar justificado el screening en familiares de portadores de mutación en IGSF1, ya que nos ayuda a diagnosticar a otros afectados y predecir otros déficits de hormonas hipofisarias⁵.

Como conclusión, ante un hipotiroidismo central aislado debemos descartar mediante un estudio genético la presencia de mutaciones o deleciones en el gen IGSF1, especialmente ante el hallazgo concomitante de macroorquidia, incluso en pacientes en edad adulta.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses en la redacción de este artículo.

Bibliografía

1. Tajima T, Nakamura A, Oguma M, Yamazaki M. Recent advances in research on isolated congenital central hypothyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2019;28:69–79, <http://dx.doi.org/10.1297/cpe.28.69>.
2. Joustra SD, van Trotsenburg AS, Sun Y, Losekoot M, Bernard DJ, Biermasz NR, et al. IGSF1 deficiency syndrome: A newly uncovered endocrinopathy. *Rare Dis*. 2013;1:e24883, <http://dx.doi.org/10.4161/rdis.24883>.
3. Cherella CE, Wassner AJ. Update on congenital hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27:63–9, <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000520>.
4. Reynaert N, Braat E, de Zegher F. Congenital nystagmus and central hypothyroidism. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015:7, <http://dx.doi.org/10.1186/s13633-015-0003-5>.
5. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol*. 2015;227:R51–71, <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0341>.

Julia Costas Eimil* y Paula Sánchez-Sobrino

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: julia.costas.eimil@sergas.es (J. Costas Eimil).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.01.009>
2530-0164/ © 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.