

## TEMA PEDIÁTRICO

## Bases moleculares del hipotiroidismo congénito

Dra. Estefanía Pinzón-Serrano, Dra. Verónica Morán-Barroso, Dra. Ninel Coyote-Estrada

---

*Departamento de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Genética,  
Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.*

**Resumen**

Las alteraciones endocrinológicas constituyen parte importante de la consulta pediátrica, la más frecuente es el hipotiroidismo congénito, grave problema de salud pública que requiere de diagnóstico neonatal. Los avances en el estudio molecular han permitido discernir las alteraciones en los procesos de organogénesis y hormonogénesis que lo producen. Se describen las principales alteraciones moleculares relacionadas con: diferenciación tiroidea, síntesis hormonal, hipotiroidismo central y con su acción periférica. El estudio de las alteraciones moleculares abre posibilidades interesantes, pues a partir del conocimiento preciso de los procesos fisiopatológicos y moleculares podrá realizarse en forma precoz el diagnóstico y manejo de estos pacientes, previniendo las secuelas que genera esta enfermedad.

**Palabras clave.** Hipotiroidismo congénito; mutaciones; NKX2.1; FOXE1; PAX8; dishormonogénesis.

---

Solicitud de sobretiros: Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso,  
Depto. de Genética, Hospital Infantil de México, Federico Gómez,  
Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P.  
06720, México,  
D. F., México.

Fecha de recepción: 07-07-2006.

Fecha de aprobación: 30-11-2006.

Las alteraciones en la función tiroidea son la causa más común de enfermedad endocrinológica, afectando pacientes de todas las edades y presentando una gran variabilidad de cursos clínicos, con un espectro que va desde cuadros asintomáticos hasta falla multisistémica y en algunos casos neoplásicos, la muerte. El diagnóstico temprano, sumado al manejo adecuado de las asociaciones sindrómicas de las que se acompañen las alteraciones tiroideas, permiten que el pronóstico en general sea favorable.

Uno de los aspectos más recientes e interesantes, estudiado en referencia a las alteraciones tiroideas, es el abordaje molecular, ya que estos estudios han permitido dilucidar cada vez más cuál es la asociación entre las alteraciones genéticas de los trastornos tiroideos con sus manifestaciones clínicas y, en su caso, con el patrón de herencia observado. Lo anterior permite diagnosticar precozmente ciertas alteraciones y facilita al clínico, tanto el estudio familiar como el asesoramiento genético implicado, además de correlacionar cuáles son las estructuras cuya formación y función estos genes regulan de manera habitual en el desarrollo normal.

Entre los padecimientos tiroideos, se han descrito las bases moleculares del carcinoma de tiroides con mayor claridad, permitiendo investigar su asociación con otras neoplasias endocrinas, lo que ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con este tipo de padecimientos. En entidades nosológicas como el hipotiroidismo aún no existe un patrón de herencia bien definido, si bien, los estudios publicados a la fecha han encontrado asociación familiar o una relación de base genética con cada uno de los eventos que pueden generar hipotiroidismo clínico tales como eventos de diferenciación glandular, síntesis hormonal, o regulación pituitaria de la función tirotrópica.

El objetivo de la presente revisión es documentar las alteraciones moleculares descritas en la literatura con relación a enfermedad tiroidea, hacien-

do especial énfasis en el hipotiroidismo congénito, por considerar que se pueden inferir nuevos puntos de estudio molecular que podrían, incluso, correlacionar la presentación del hipotiroidismo con otro tipo de enfermedades (por ejemplo cardíacas). Lo anterior teniendo en cuenta que el hipotiroidismo congénito es el padecimiento endocrinológico más frecuente en la infancia y el estudio en profundidad de esta alteración permitirá mejorar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los niños potencialmente afectados.

### *Glándula tiroides, su embriología y función*

La glándula tiroides, ubicada en la región anterior del cuello, es uno de los órganos endocrinos más activos del organismo; su embriogénesis está estrechamente relacionada con el tracto gastrointestinal, teniendo la misma capacidad de metabolizar yodo e incorporarlo en procesos orgánicos como lo pueden hacer las glándulas salivales y gástricas, aunque en estas últimas no se requiere la estimulación por tirotrópica (TSH).

El primordio tiroideo aparece hacia el primer mes de gestación, al engrosarse el suelo faríngeo que posteriormente se transforma en divertículo, deja a su paso el conducto tirogloso, se desplaza progresivamente en sentido caudal para dar origen a una estructura bilobulada que hacia el tercer mes de la gestación se diferenciará a estructuras tubuliformes y posteriormente tubulares, que se llenarán de coloide, dando forma hacia la semana 29 a la glándula tiroidea propiamente dicha, que tendrá la capacidad de sintetizar tiroglobulina. La hipófisis podrá formar y segregar TSH desde las semanas 10 a 12, madurando este proceso en las semanas 18 a 26, cuando la hormona liberadora de tirotrópica (TRH) es efectiva para la síntesis de TSH.<sup>1,2</sup>

Las tasas de producción y degradación fetales de tiroxina ( $T_4$ ) son más elevadas en la vida fetal (en unidades relacionadas con masa corporal) que las observadas en el adulto durante los dos primeros años de vida; su adecuada función es vital para

el crecimiento y el neurodesarrollo.<sup>1-3</sup> El yodo es indispensable para la síntesis de hormonas tiroideas, calculándose sus requerimientos básicos en 50-60 µg/día; se absorbe en el sistema gastrointestinal, distribuyéndose en diversos órganos que comparten con la tiroides el mecanismo transportador del yodo, pero se reserva a esta última la capacidad de sintetizar hormonas tiroideas bajo la estimulación de la TSH.<sup>4</sup> La disponibilidad del yodo es muy variable dependiendo de su ingesta, de la ubicación geográfica y de las costumbres dietarias. Considerando al aporte de yodo como un factor externo en la síntesis de hormonas tiroideas, probablemente es éste el elemento menos relacionado con alteraciones genéticas como causa de hipotiroidismo congénito, si bien las variaciones en la ingesta pueden modificar el cuadro clínico.

La síntesis de hormonas tiroideas se realiza a través de la captación diaria de yodo y la formación de tiroglobulina, la cual contiene residuos específicos de tirosina, los que son yodados en la porción apical de la célula tiroidea hasta formar mono y diyodotirosina (MIT, DIT). Finalmente, la enzima tiroperoxidasa (TPO) acopla dos moléculas de DIT o una molécula de DIT y una de MIT, dando origen a la tetrayodotironina (T<sub>4</sub>) o la triyodotironina (T<sub>3</sub>) respectivamente, las cuales son posteriormente almacenadas en forma de coloide o como parte de la molécula de tiroglobulina.<sup>5</sup>

Para que la síntesis de hormonas tiroideas se complete, además de TPO y tiroglobulina, es necesario que se expresen otras proteínas, entre ellas los factores de transcripción tiroidea 1 y 2 (TTF-1 ó NKX2.1 y TTF-2 ó FOXE1) y PAX 8. Se requiere también de la integridad en la estructura del receptor de TSH y la acción de las hormonas tiroideas sobre el órgano blanco. La suma de estos elementos permite una adecuada expresión hormonal.<sup>6</sup>

El hipotiroidismo congénito puede ser el resultado de alteraciones genéticas (objetivo de esta revisión) así como también por factores externos o ambientales, entre ellos: infecciosos, medicamentosos y otros que son descritos en el cuadro 1.

### *Entidades que pueden cursar con alteración de la función tiroidea*

Los padecimientos incluidos en este rubro son muchos, y su clasificación es compleja pues ésta puede relacionarse con la sintomatología (hiper o hipotiroidismo), etapa de inicio (congénita, adquirida), el lugar de afección del eje (primario,

#### **Cuadro 1. Entidades que cursan con alteración de la función tiroidea**

##### Congénitas

- Hipotiroidismo congénito
  - Disgenesias
  - Dishormonogénesis

##### Adquiridas

- Tiroiditis linfocítica crónica (Hashimoto)
- Enfermedad de Graves Basedow
- Hipotiroidismo de origen central
- Bocio
- Nódulo tiroideo

##### Infecciosas

- Tiroiditis infecciosa

##### Neoplásicas

- Cáncer medular de tiroides (neoplasia endocrina múltiple tipo 2)
- Cáncer folicular
- Cáncer papilar

##### Síndromes

- Síndrome de Pendred
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Síndrome de Bamforth

##### Medicamentosas

Amiodarona, hierro, carbonato de calcio, colestiramina, hidróxido de aluminio gel, sucralfate, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, rifampicina

##### Misceláneas

- Embarazo
- Tiroidectomía o cirugía del cuello
- Terapia con yodo radiactivo
- Radioterapia externa
- Exposición a bifenilos polibrominados o policlorinados, y resorcinol
- Síndrome nefrótico
- Enfermedad sistémica

##### Periféricas

- Resistencia a hormonas tiroideas

secundario o terciario), etc. En el cuadro 1 se han referido las alteraciones que más frecuentemente se relacionan con distiroidismo para ampliar posteriormente el marco genético y molecular implicado en estos padecimientos.

**Hipotiroidismo congénito**

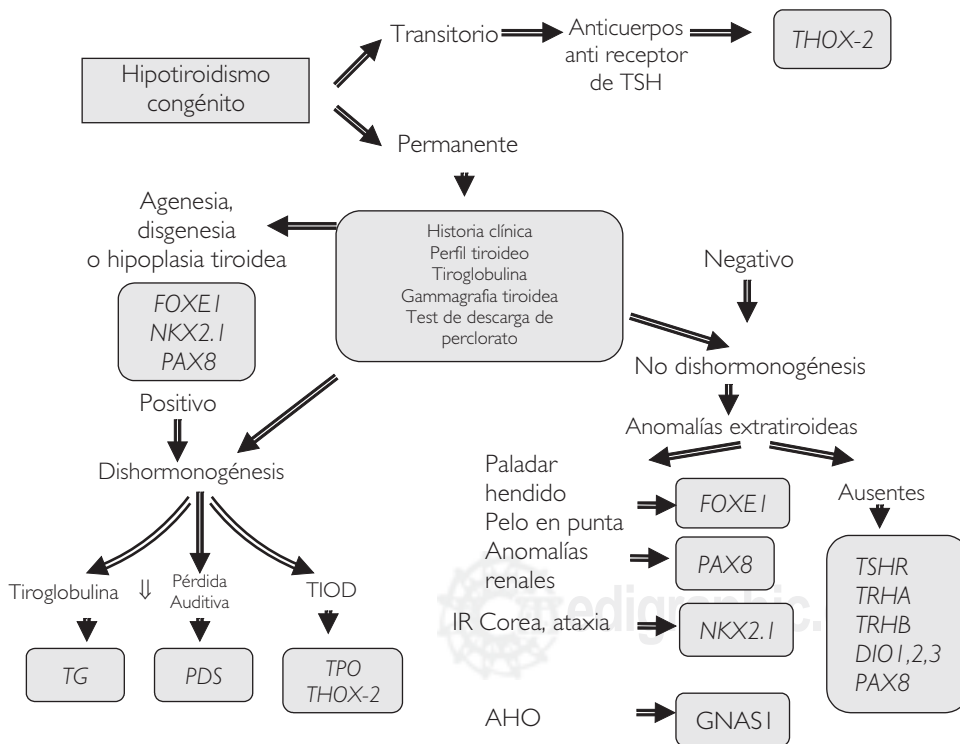
El hipotiroidismo es la más frecuente de las enfermedades endocrinas, siendo el congénito el de mayor frecuencia en su presentación, con una incidencia global de 1 en 3 000 a 4 000 nacidos vivos.<sup>3,7</sup> Es causado por malformaciones de la glándula o por defectos en la síntesis hormonal. Dentro de las primeras, se encuentran los defectos en su desarrollo embriológico, correspondiendo 85% de los casos a las disgenesias tiroideas, incluyéndose la agenesia, la hipoplasia y la ectopia. La segunda causa de hipotiroidismo congénito corresponde a las dishormonogénesis y son las alteraciones en la organificación del yodo las más frecuentes. En algunos de estos casos se

ha encontrado relación con alteraciones en las proteínas NKX2.1, FOXE1, PAX-8 y GS $\alpha$ .<sup>7</sup> En relación a esta última (codificado por GNAS 1), GS $\alpha$ , se incluye el grupo de trastornos a nivel del receptor para TSH; si bien es cierto que no se ha definido una correlación sindromática clara, sí se ha demostrado una alteración a nivel molecular, pues recientemente se describió una mutación en el gen *THRB* (receptor  $\beta$  de hormonas tiroideas) capaz de producir hipotiroidismo.<sup>7</sup>

**Alteraciones moleculares relacionadas con disgenesia tiroidea**

Los tres principales factores de transcripción implicados en la génesis de la glándula tiroidea son:

- FOXE1 (Forkhead box E1), también llamado FKHL15 y TTF-2
- NKX2.1, también conocido como TITF-1 y T/EBP (thyroid enhanced binding protein)
- PAX-8



**Figura 1.** Algoritmo propuesto para investigar las bases genéticas del hipotiroidismo congénito indicándose los genes asociados a cada uno de los procesos. AHO: osteodistrofia hereditaria de Albright; GNAS: gen estimulante de la proteína GS $\alpha$ ; NIS: gen relacionado con la bomba sodio-yodo; Pax-8: gen Pax-8; PDS: pendrina; TG: tiroglobulina; THOX2: oxidasa tiroidea; TIOD: defecto total de la organificación; NKX2.1: gen TITF-1; FOXE1: gen TITF-2; TPO: gen de tioperoxidasa; TSHR: gen para receptor de TSH. Modificado de referencia 6.

*FOXE1*. Gen localizado en el cromosoma 9q22, consistente en un solo exon. Se expresa desde el día 9.5 de gestación<sup>7</sup> en la bolsa de Rathke, estructuras faríngeas y folículos pilosos, codificando una fosfoproteína relacionada en la diferenciación embriológica y especificación regional, por lo que está implicada en la agenesia o en la hipoplasia tiroidea.<sup>8</sup> Mutaciones en este gen causan el síndrome de Bamforth (OMIM #241850), el cual se caracteriza por agenesia tiroidea y defectos de la línea media (paladar hendido, atresia de coanas o epiglotis bífida).<sup>9</sup> Se han descrito pacientes homocigotos para mutaciones en *FOXE1*, si bien con fenotipo menos severo, en quienes se sugiere una pérdida parcial en la función de la proteína.<sup>7,9</sup>

*NKX2.1*. Factor de transcripción homeobox de la familia génica NK-2, correlacionado con la familia de los genes NK-2/vnd (*ventral nervous system defects*) de *Drosophila*. La superfamilia de genes homeobox codifica proteínas reguladoras de transcripción que actúan en puntos críticos de la ontogenia y el desarrollo. *NKX2.1* está localizado en el cromosoma 14q12-21, comprende tres exones que codifican una proteína de 42 kDa.<sup>7</sup> El gen del marcador neuroepitelial Nestina, se supone es blanco de *NKX2.1*, pudiendo ser un efector a través del cual este último gen juega un papel importante en la organogénesis del cerebro anterior.<sup>7,8,10</sup> Mutaciones monoalélicas de este gen se han encontrado en pacientes con hipotiroidismo familiar con relación a la disgenesia tiroidea, la ectopia o la hipoplasia de la glándula tiroidea.<sup>11</sup>

El gen *NKX2.1* está implicado también en enfermedad respiratoria y algunos autores sugieren que el hipotiroidismo congénito secundario a alteraciones en este nivel, permanece subclínico durante la infancia y es debido a haploinsuficiencia.<sup>11,12</sup> Es interesante hacer notar que en el reporte de Doyle y col.,<sup>12</sup> se asocia el hipotiroidismo congénito con ataxia y coreoatetosis, sugiriendo un patrón de herencia autosómica dominante. De la misma manera, si bien es cierto que hasta ahora no se ha encontrado una relación directa de alteración molecular

entre hipotiroidismo y cardiopatías congénitas, con relación a genes de la familia NKX, por lo menos en un modelo de análisis en peces zebra<sup>13</sup> se ha encontrado la expresión temprana del gen *nkx2.1a* en el endodermo adyacente al corazón, lo cual ha despertado el interés científico en correlacionar estas entidades; pues igualmente ha sido descrito en ratones la expresión de *nkx2.5* (gen homeobox implicado en el desarrollo cardiaco) en el primordio tiroideo.<sup>14</sup>

Mutaciones en *NKX2.5* han sido reportadas en malformaciones cardiacas en humanos;<sup>15</sup> al analizar este gen en 241 pacientes con hipotiroidismo congénito, en cuatro de ellos se identificaron mutaciones sin sentido, en quienes pese a tener tiroides presente, ésta se encontraba hipoplásica, demostrando así un papel antes desconocido de *NKX2.5* en la organogénesis tiroidea.<sup>16,17</sup> Debido a que la falta de expresión adecuada de *NKX2.3*, *NKX2.5* y también de *NKX2.6* en tiroides, no necesariamente se correlaciona con alteración clínica, probablemente algún otro miembro de esta familia génica podría estar supliendo su función.<sup>18</sup> La presentación de cardiopatía con organogénesis anormal tiroidea sugiere la necesidad de estudiar sistemáticamente la morfología y la función tiroidea en todos los pacientes en quienes se sospeche cardiopatía congénita causada por mutaciones en alguno de los genes miembros de las familias génicas descritas, ya que la predominancia clínica de la enfermedad de base pudiese enmascarar o restar importancia a la alteración tiroidea por ser ésta de curso subclínico.<sup>14,17,19</sup>

*PAX-8*. Gen que codifica un factor de transcripción, compartido con *Drosophila*; tiene un papel clave en el desarrollo embriogénico de los mamíferos. Su locus se encuentra en el cromosoma 2q12-q14 y consta de 11 exones. En lo referente a tiroides, se ha determinado su papel en la diferenciación y proliferación celular. Mutaciones en *PAX 8* se han relacionado con hipotiroidismo congénito con patrón de herencia autosómica dominante en al menos cuatro familias y en dos casos esporá-



dicos, refiriéndose en ocasiones a tiroides de tamaño normal que posteriormente se hizo hipoplásica.<sup>9,20,21</sup> En referencia a esto último, es interesante considerar la posibilidad de que la hipoplasia tardía sea debida al papel que tiene *PAX8* en la expresión de TPO y por ende el consecuente defecto en la organificación hormonal.

Hay otros genes expresados durante el desarrollo de la glándula tiroidea y analizados en ratón (existiendo su contraparte en humanos) como *Hhex*, *Tshr*, y *Fgfr2*, que no se ha demostrado tengan un papel fundamental en la enfermedad tiroidea y que por lo tanto no se incluyen en esta revisión.<sup>18</sup>

#### *Alteraciones moleculares relacionadas con dishormonogénesis tiroidea*

Las alteraciones que a continuación se describen están relacionadas con la multiplicidad de las vías comprometidas en la síntesis de hormonas tiroideas, como son:<sup>8</sup>

- Pobre respuesta a la TSH: principalmente por alteraciones en el gen *TSH*, el cual interactúa con su receptor para dar inicio al metabolismo tiroideo a través de la activación de proteínas G. Se han descrito mutaciones inactivadoras bialélicas en pacientes con insensibilidad parcial a la TSH. También se ha implicado al gen *GNAS1* relacionado con la transducción de señal por estimulación de adenilatociclasa. Mutaciones en *GNAS1* se han descrito en diversas entidades endocrinológicas, ya que su expresión puede variar siendo tanto bialélica como presentando regulación por mecanismos de impronta genómica.<sup>7,22</sup>
- Defectos en el transporte del yodo de la membrana basal: mutaciones en el gen *SLC5A5*<sup>7</sup> causan alteraciones en la función del transporte del yodo, conocido también como NIS (*sodium-iodine symporter*), produciéndose hipotiroidismo grave o moderado y en algunos casos, bocio eutiroideo.

- Defectos en la síntesis de tiroglobulina: algunos casos de hipotiroidismo congénito se han relacionado con mutaciones en el gen *TG*, demostrándose un patrón de herencia autosómica dominante. Probablemente sea una de las alteraciones moleculares que más frecuentemente modifique su presentación clínica por factores ambientales (grado de ingesta y disponibilidad geográfica de yodo).
- Defectos en la organificación del yodo: por alteraciones en la función del gen de la tiroperoxidasa (TPO) cursa con hipotiroidismo clínico y la prueba de descarga de perclorato superior al 90% del yodo después de la administración de perclorato confirma el diagnóstico. También está implicado el peróxido de hidrógeno, ya que éste es necesario para la incorporación del yodo a la tiroglobulina y el acoplamiento de las tirosinas por la vía de la TPO, encontrándose mutaciones en los genes *THOX1* y *THOX2* en estos pacientes.<sup>23</sup>
- Defectos en el transporte del yodo a la membrana basal: relacionados con el gen *SLC26A4*, comúnmente denominado “*pendrina*” o *PDS*. El síndrome de Pendred (OMIM#274600) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por bocio, hipotiroidismo clínico o subclínico y sordera neurosensorial en grado variable. La variabilidad en la presentación del hipotiroidismo probablemente está relacionada con la existencia de otros factores capaces de transportar el yodo a la membrana basal.
- Defectos en la deshalogenasa: clínicamente se pueden manifestar como hipotiroidismo congénito o a través de pérdida anormal de MIT y DIT en la orina. Las bases moleculares de este defecto son aún motivo de estudio.<sup>8</sup>

#### *Alteraciones moleculares relacionadas con hipotiroidismo de causa central*

Se manifiesta clínicamente como hipotiroidismo, también conocido como hipotiroidismo secunda-

rio y terciario, cuya causa se encuentra a nivel de pituitaria o a nivel de hipotálamo, respectivamente; tiene una presentación aproximada de 1:20 000 recién nacidos. Varios linajes celulares participan en los procesos de diferenciación de estas glándu-

las, por lo que el hipotiroidismo puede asociarse a otras deficiencias hormonales.

Para que se produzcan las hormonas tiroideas se requiere por lo menos de la integridad de cua-

**Cuadro 2. Alteraciones moleculares que cursan con hipotiroidismo**

Función de la proteína	<i>Gen</i>	Locus	Herencia	OMIM	
Diferenciación de la glándula tiroides	<i>FOXE1</i>	9q22	AR	602617	
	<i>PAX8</i>	2q12-q14	AD	167415	
	<i>NKX2.1</i>	14q12-q21	AD	600635	
Síntesis de hormonas tiroideas	<i>TSHR</i>	14q31	AR AR-AD*	275200	
	<i>GNAS1</i>	20q13	AD	103580	
	<i>SLC5A5</i>	19p13	AR	6001843 600044**	
	<i>TG</i>	8q24	AR AD**	188450	
	<i>TPO</i>	2p25	AR	274500	
	<i>SLC26A4</i>	7q31	AR	274600 605646	
	<i>THOX2</i>	15q15	AR*** AD**** AR-AD*****	607200 606759 274800	
	Hipotiroidismo de origen central	<i>HESX1</i>	3p21	AR	601802
		<i>LHX3</i>	9q34	AR	600577
<i>PROP1</i>		5q	AR	601538	
<i>POU1F1</i>		3p11	AR AD	173110	
<i>TRH</i>		3q13	-	275120	
<i>TRHR</i>		8q23	AR	188545	
<i>CGA</i>		6q12	-	118850	
<i>TSHB</i>		1p13	AR	188540	
Disponibilidad y acción en tejidos de las hormonas tiroideas		<i>THRA</i>	17q11	No reportada	190120
		<i>THRB</i>	3p24	AR	190160
	<i>Transportadores de hormonas tiroideas</i>	-	No descrito	-	
	<i>DIO1</i>	1p33	No reportado	147892	
	<i>DIO2</i>	14q24	No reportado	601413	
	<i>DIO3</i>	14q32	No reportado	601038	

\*Cursa con hipertirotropinemia eutiroides. \*\*Cuando se asocia con bocio eutiroides. \*\*\*Cursa con hipotiroidismo grave. \*\*\*\*Cursa con hipotiroidismo moderado o transitorio. \*\*\*\*\*Relacionado con defecto en deshalogenasa. DIO: yodotironin desyodinasas; OMIM: acceso a la base de datos: *Online Mendelian Inheritance in Man* [www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM)

tro factores: HESX1, LHX3, PROP1 y POU1F1, exceptuando este último factor cuyas alteraciones pueden presentar tanto patrón de herencia autosómica dominante como recesiva, las mutaciones de estos genes tiene un patrón de herencia autosómica recesivo; sus loci se encuentran relacionados en el cuadro 2.

#### *Alteraciones moleculares relacionadas con hipotiroidismo periférico*

Se incluyen en éste la resistencia a las hormonas tiroideas<sup>24</sup> y la resistencia del órgano blanco,<sup>25</sup> generando ambas ausencia de los efectos fisiológicos esperados, pese a la adecuada producción y distribución de los productos. En este punto están implicados los receptores de hormonas tiroideas TSHR A y B cuyos loci se encuentran referidos en el cuadro 2.

Por otra parte, se puede encontrar disminución de la disponibilidad intracelular de las hormonas tiroideas por alteraciones en el mecanismo de las desyodinasas, especialmente DIO1 y 2 encargadas de la conversión de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>.

Finalmente, es motivo de reciente estudio el papel que tienen los disruptores endocrinos, sus-

tancias químicas capaces de mimetizar a las hormonas tiroideas sin cumplir su función y cuyo origen es a partir de los compuestos químicos generados en la industria.<sup>26</sup> La predisposición genética y la susceptibilidad para presentar hipotiroidismo por esta causa no están aún bien definidas.

#### Conclusión

Las alteraciones moleculares descritas en la literatura con relación a la enfermedad tiroidea, particularmente en el caso del hipotiroidismo congénito, son variadas y son parte de una compleja interacción entre diferentes actores. El estudio sistemático de las alteraciones moleculares y la correlación clínica (genotipo-fenotipo) abren posibilidades interesantes para realizar el análisis molecular al considerar que podrían inferirse nuevas alteraciones en los mecanismos tiroideos normales y sus afecciones. Lo anterior seguramente permitirá anticipar el momento del diagnóstico, mejorar su seguimiento y optimizar el tratamiento de los niños afectados por éste, el más frecuente de los trastornos endocrinológicos tiroideos.

---

### MOLECULAR BASES OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

The endocrinological disorders constitute an important percentage of the pediatric consultations. The most frequently endocrinopathy is congenital hypothyroidism, which is considered a public health problem. Newborn screening is mandatory in Mexico. The advances in the molecular field have allowed differentiating among the alterations caused by this disease with especial relevance in the organogenesis and homonogenesis. In this review, the main molecular alterations are analyzed, describing their relationship with thyroid cellular differentiation, hormonal synthesis, central origin hypothyroidism and peripheral tissues target. The study of the molecular abnormalities open new possibilities as to the precise knowledge of the physiopathological and molecular processes. A better and earlier diagnosis and management of this pathology may arise, which in turn will prevent the severe sequelae that congenital hypothyroidism causes.

**Key words.** Congenital hypothyroidism; mutations; NKX2.1; FOXE1; PAX8; dysmorphogenesis.



## Referencias

1. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Mechanisms of disease: Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1072-8.
2. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med.* 1991; 324: 532-6.
3. Roberts C, Laderson P. Hypothyroidism. *Lancet.* 2004; 363: 793-803.
4. Dorantes L. Biosíntesis de las Hormonas Tiroideas en: Programa de Actualización Continua en Pediatría, Academia Mexicana de Pediatría. México: Intersistemas SA de CV; 2005. p. 191-3.
5. Reed-Larsen P, Davies T, Schlumberger M. Fisiología. Yodo, síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. En: Williams, editor. Tratado de endocrinología. España: Elsevier; 2003. p. 366-7.
6. Ching-Wan L, On-Kei C, Sui-Fan T, Chi-Chung S, Sau-Cheung T. DNA-based diagnosis of thyroid hormone resistance syndrome: A novel THRB mutation associated with mild resistance to thyroid hormone. *Clin Chim Acta.* 2005; 358: 55-9.
7. Park SM, Chatterje VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005; 42: 379-89.
8. Moreno JC, Vijlder JJM, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Genetic basis of hypothyroidism: recent advances, gaps and strategies for future research. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14: 318-26.
9. Clifton-Bligh RJ. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet.* 1998; 19: 399-401.
10. Castanet M, Park S, Smith A, Bost M. A novel lost-of-function in TTF.2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 2051-9.
11. Lonigro R, Donnini D, Zappia E, Damante G, Bianchi M, Guazzi S. Nestin is a neuroepithelial target gene of thyroid transcription factor-1, a homeoprotein required for fore-brain organogenesis. *J Biol Chem.* 2001; 276: 47807-13.
12. Iwatani N, Mabe H, Devrient K, Kodama M, Mücke T. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor -1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr.* 2000; 137: 272-6.
13. Doyle D, Gonzalez I, Thomas B, Scavina M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of Nkx2-1. *J Pediatr.* 2004; 145: 190-3.
14. Rohr K, Concha M. Expression of nk2.1a during early development of the thyroid gland in zebrafish. *Mech Dev.* 2000; 267-70.
15. Tanaka M, Wechsler SB, Lee IW, Yamasaki N, Lawitts JA, Izumo S. Complex modular cis-acting elements regulate expression of the cardiac specifying homeobox gene *Csx/Nkx2.5*. *Development.* 1999; 126: 1439-50.
16. Reamon-Buettner S, Hecker H, Spanel-Borowski K, Cratz s, Kuenzel E, Borlak J. Novel NKX2-5 mutations in diseased heart tissues of patients with cardiac malformations. *Am J Pathol.* 2004; 164: 2117-25.
17. Dentice M, Morisco C, Vitale M, Rossi G, Fenzi G, Salvatore D. The different cardiac expression of the type 2 iodothyronine deiodinase gene between human and rat is related to the differential response of the *dio2* genes to Nkx-2.5 and GATA-4 transcription factors. *Mol Endocrinol.* 2003; 17: 1508-21.
18. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1428-33.
19. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev.* 2004; 25: 722-46.
20. Hiroi Y, Kudoh S, Monzen K, Ikeda Y, Yazaki Y, Nagai R, et al. *Tbx5* associates with *Nkx2-5* and synergistically promotes cardiomyocyte differentiation. *Nat Genet.* 2001; 28: 375-80.
21. Vilain C, Rydlewski C, Duprez L, Heinrichs C, Abramowicz, Malvaux P, et al. Autosomal dominant transmission of congenital thyroid hypoplasia due to loss-of-function mutation of PAX8. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 234-8.
22. Meeus L, Gilbert B, Rydlewski C, Parma J, Roussie AL, Abramowicz M, et al. Characterization of a novel loss of function mutation of PAX8 in a familial case of congenital hypothyroidism with in-place, normal-sized thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4285-91.
23. Duprez L, Parma J, van Sande J, Rodien P, Sabine C, Abramowicz M, et al. Pathology of the TSH receptor. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999; 12 Supl 1: 295-302.
24. Moreno J. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2002; 347: 95-102.
25. Yen P. Molecular basis of resistance to thyroid hormones. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14: 327-33.
26. Lamerson JL. Molecular mechanism in end-organ resistance. *Growth Hormon IGF Res.* 2004; 14: S45-S50.
27. Zoeller RT. Environmental chemicals as thyroid hormone analogues: New studies indicate that thyroid hormone receptors are targets of industrial chemicals? *Mol Cell Endocrinol.* 2005; 242: 10-5.