

**Denise Perone**  
**Silvânia S. Teixeira**  
**Sueli A. Clara**  
**Daniela C. dos Santos**  
**Célia R. Nogueira**

Departamento de Clínica Médica,  
Disciplina de Endocrinologia e  
Laboratório de Biologia Molecular  
da Faculdade de Medicina -  
UNESP – Botucatu, SP.

### RESUMO

Hipotireoidismo congênito (HC) afeta cerca de 1:3000 a 1:4000 recém-nascidos (RN). Numerosos genes são essenciais, tanto para o desenvolvimento normal do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide quanto para a produção hormonal, e estão associados ao HC. Cerca de 85% do hipotireoidismo primário é denominado disgenesia tireoidiana e evidências sugerem que mutações nos fatores de transcrição (TTF2, TTF1 e PAX-8) e no gene do receptor de TSH podem ser responsáveis pela doença. Os defeitos hereditários da síntese hormonal podem ser devidos a mutações nos genes NIS (*sodium-iodide symporter*), pendrina, tireoglobulina (TG), peroxidase (TPO). Mais recentemente, mutações no gene THOX-2 têm sido descritas para defeitos na organificação. O hipotireoidismo central afeta cerca de 1:20.000 RN e tem sido associado com mutações nos fatores transcricionais hipofisários (POU1F1, PROP1, LHX3, HESX1). A síndrome de resistência periférica ao hormônio tireoidiano é uma doença rara que cursa com hipotireoidismo em alguns tecidos e, frequentemente, está associada a mutações autossômicas dominantes no receptor beta (TR). (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:62-69)

**Descritores:** Hipotireoidismo congênito; Disgenesia tireoidiana; PAX-8; Dishormonogênese

### ABSTRACT

#### Genetic Aspects in Congenital Hypothyroidism.

Congenital hypothyroidism (CH) affects between 1:3,000 and 1:4,000 newborns. Many genes are essential for normal development of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis and hormone production, and are associated with CH. About 85% of primary hypothyroidism is called thyroid dysgenesis and evidence suggests that mutations in transcription factors (TTF2, TTF1, and PAX-8) and TSH receptor gene could be responsible for the disease. Genetic defects of hormone synthesis could be caused by mutations in the following genes: NIS (*sodium-iodide symporter*), pendrin, thyroglobulin (TG), peroxidase (TPO). Recently, mutations in the THOX-2 gene have also been related to organification defects. Central hypothyroidism affects about 1:20,000 newborns and has been associated with mutations in pituitary transcriptional factors (POU1F1, PROP1, LHX3, and HESX1). The syndrome of resistance to thyroid hormone is rare, implies a hypothyroidism state for some tissues and is frequently associated with dominant autosomal mutations in the beta-receptor (TR). (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:62-69)

**Keywords:** Congenital hypothyroidism; Thyroid dysgenesis; PAX-8; Dishormonogenesis

**H**IPOTIREOIDISMO CONGÊNITO (HC) é a uma doença que, em regiões Iodo-suficientes, afeta cerca de 1:3000 a 1:4000 recém-nascidos, sendo a principal causa de retardo mental (1). O hipotireoidismo primário (HP) pode ser permanente ou transitório. Cerca de 85% do HP perma-

Recebido em 15/10/03  
Aceito em 25/11/03

nente é decorrente de defeitos na formação glandular durante a embriogênese e é denominado disgenesia tireoidiana (DT) (2). A DT inclui a hemiagenesia e agenesia (20-42%), o tecido tireoidiano ectópico (35-42%) e a hipoplasia tireoidiana (24-36%). A DT ocorre, na maioria dos casos, de forma esporádica, e evidências sugerem que mutações nos fatores de transcrição (TTF2, TTF1 e PAX-8) muitas vezes são responsáveis pela doença. Os casos de hipoplasia têm sido associados com mutações no gene do PAX-8 e/ou no gene do receptor de TSH. Os defeitos hereditários da síntese hormonal (dis-hormonogênese) ocorrem em 10% dos casos. Os 5% restantes resultam da transferência de anticorpos maternos para a criança (3). O hipotireoidismo central decorre da falta de estímulo do TSH na glândula tireóide e é devido à malformação ou disfunção hipofisária ou hipotalâmica (4) e tem sido associado com mutações nos fatores transcripcionais hipofisários (POU1F1, PROP1, LHX3, HESX1) e mutações no TSH beta. A síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano (SRHT) é uma doença rara e que cursa com hipotireoidismo em alguns tecidos. Neste artigo, focaremos os genes responsáveis pelo HC e daremos maior ênfase à DT, relatando os achados moleculares desenvolvidos no laboratório de Biologia Molecular da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da UNESP, Botucatu.

## HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO

### Disgenesia Tireoidiana

Na grande maioria dos casos, a DT é esporádica, mas, em aproximadamente 2%, é familiar (5). A procura de uma etiologia genética para essa doença de caráter essencialmente esporádico fundamenta-se no fato de o sexo feminino ser duas a três vezes mais afetado do que o masculino, na elevada associação a outras malformações e na descoberta da importância dos fatores transcripcionais para o desenvolvimento da tireóide (6).

A tireóide é a primeira glândula endócrina que surge durante o desenvolvimento embrionário. Sua organogênese tem início a partir do espessamento endodérmico (divertículo tireóideo) mediano no assoalho da faringe primitiva. Este divertículo move-se caudalmente e se posiciona em situação cervical final por volta da sétima semana de gestação. As células foliculares, responsáveis pela biossíntese hormonal, derivam quase exclusivamente do primórdio tireóideo. Sua diferenciação começa quando a migração se completa. Evidências sugerem que os fatores de transcrição FOXE1 (*forkhead box E1* – também conhecido como FKHL15, TITF-2 e TTF2), o NKX2.1 (também conhecido como TITF-1 e TTF1) e PAX-8, são indispensáveis à evolução glandular, seja do ponto de vista migratório como proliferativo (7) (tabela 1).

Tabela 1. Desenvolvimento da Glândula Tireóide, genes expressos e correlação fenótipo com genótipo mutado.

A	Organogênese		Células primordiais indiferenciadas	Migração	Proliferação das células precursoras	Diferenciação funcional	Expansão das células diferenciadas
B	Expressão Gênica	TTF1	+	+	+	+	+
		TTF2	+	+	+	+	+
		PAX-8	+	+	+	+	+
		TSHR	-	-	+	+	+
		TG, TPO	-	-	-	+	+
C	Fenótipo esperado na ausência de expressão dos genes acima		Agenesia	Agenesia Ectopia	Agenesia	Bócio Hipoplasia	Hipoplasia
D	Mutações descritas relacionadas ao fenótipo		-	PAX-8	TTF2	TSHR, PAX-8 TG, TPO	TSHR PAX-8

Etapas da organogênese e diferenciação.

Observamos os genes expressos no momento da organogênese e diferenciação. A Tireoglobulina e a Tireoperoxidase (TG, TPO) aparecem somente quando a migração da glândula está completa.

Evidencia o fenótipo clínico esperado se a morfogênese parar na etapa indicada em (A).

Indica os genes mutados descritos na literatura em relação ao fenótipo relacionado no quadro (C).

O gene FOXE1, localizado no cromossomo 9q22, é membro de uma família de proteínas que se liga ao DNA por meio de um domínio *forkhead*. Durante o desenvolvimento embrionário, o FOXE1 é expresso na tireóide, na bolsa de Rathke, nas estruturas da faringe e folículos do cabelo (8). Em humanos, mutações nos dois alelos têm sido encontradas em casos raros denominados de síndrome de Bamforth, cujo fenótipo é caracterizado por agenesia tireoidiana e defeitos na formação da linha média que incluem palato fendido (9-11). O TTF2 está também envolvido no controle transcricional dos genes da tireoglobulina (TG) e da tireoperoxidase (TPO) (12).

O gene TTF1, localizado no locus 14q12-q21, codifica uma proteína de 42kDa que se liga ao DNA por meio de uma sequência definida como *homeodomain* (fatores transcricionais que têm uma sequência bem conservada de 61 aminoácidos, o *homeobox*). No rato, o mRNA Ttf1 aparece na faringe no 9º dia embrionário antes de iniciar a migração dos precursores da célula folicular da tireóide. TTF1 é também expresso no pulmão, no cérebro e na hipófise anterior (13). Na glândula adulta, o TTF1 é um fator transcricional para o gene da TG, da TPO e do receptor de TSH (rTSH) (14). Dois estudos envolvendo 61 (15) e 15 (16) pacientes com DT não identificaram mutação nesse gene. Relato subsequente de um recém-nascido com síndrome de dificuldade respiratória severa, tireóide de localização normal, concentração de TSH elevada e deleção heterozigótica do cromossomo 14q13 sugeriu que a haploinsuficiência para o TTF1 poderia ser a causa para o prejuízo da maturação pulmonar e da função da tireóide (17). Esse conceito foi fortalecido com a detecção da deleção heterozigótica do cromossomo 14q12-13.3 em duas irmãs com consangüinidade, com HC e com doença respiratória aguda e recorrente (18). Mais recentemente, foram publicadas as descobertas de mutações *missense* ou *frameshift* ou deleção cromossomal em pacientes com hipertireotropinemia, doenças respiratórias neonatal e ataxia, mostrando a forte associação de mutações nesse fator transcricional e o fenótipo de déficit neurológico e doença respiratória neonatal (19,20).

O gene do PAX-8, localizado no locus 2q12q14, é expresso no divertículo tireóideo, no cérebro e no rim. Na tireóide, esse fator transcricional está envolvido no desenvolvimento glandular e na expressão dos genes da TG e da TPO (21). As mutações descritas na literatura (22-24) revelam uma variabilidade nos achados bioquímicos e nas características fenotípicas entre os pacientes (tabela 2). Mutações em um único alelo do gene do PAX-8 são suficientes para gerar o HC em humanos. Por outro lado, ratos hete-

rozigóticos para este gene não apresentam fenótipo patológico (21). Nós descrevemos uma mutação heterozigótica no gene do PAX-8 em um paciente com HC e com hipoplasia da glândula tireóide, e a mesma mutação foi encontrada na mãe da paciente que não tinha o fenótipo de HC. A penetrância incompleta ou a presença de mutações em outros genes PAX-8 poderiam ser a base molecular desses achados (23). Dados não publicados do nosso grupo não evidenciaram mutação no gene do PAX-8 em 15 pacientes portadores de HC por agenesia da glândula.

O gene do rTSH localiza-se no cromossomo 14q31. O receptor é responsável pela intermediação das ações do TSH no crescimento, metabolismo e funções celulares, com o objetivo final de síntese e secreção hormonais. A responsividade ao TSH biologicamente ativo pode estar prejudicada devido a alterações moleculares no seu receptor, denominadas de resistência ao TSH. Total insensibilidade ao TSH resultará em uma glândula tireóide hipoplásica e síntese e secreção reduzidas dos hormônios tireoidianos (25). Na resistência parcial, a concentração de TSH está elevada, porém os níveis hormonais periféricos estão normais, uma condição chamada de hipertireotropinemia eutireoidiana (26). Nesses pacientes, o tamanho da tireóide é normal ou aumentado. Mutações inativantes (com perda de função) homozigóticas ou heterozigóticas compostas no receptor de TSH têm sido encontradas em vários pacientes com hipotireoidismo e hipoplasia (26-29), e uma mutação homozigótica no quarto segmento transmembranoso do receptor foi descrita no modelo experimental de camundongos da linhagem *hyt*, que apresenta hipotireoidismo severo e glândula com localização normal e hipoplásica (30). A tabela 3 resume todas as mutações do gene do receptor do TSH descritas até o momento (26,27,31-37). Dados do nosso laboratório evidenciaram a presença do polimorfismo, anteriormente descrito por De Roux e cols. (38), no exon 7, no códon 187 do gene do receptor do TSH, em 13 pacientes portadores de hipoplasia. Esse códon codifica a asparagina e essa codificação pode ocorrer pela trinca AAT ou AAC. Encontramos que, em 5 pacientes, a asparagina foi codificada pelo códon homozigótico AAT, em 2 pacientes a codificação da asparagina ocorreu pelo códon homozigótico AAC, e 6 apresentaram o padrão heterozigótico AA.

#### Dis-hormonogênese da Glândula Tireóide

Dis-hormonogênese refere-se, principalmente, a defeitos em proteínas envolvidas diretamente na síntese de HT e, clinicamente, esses pacientes apresentam bócio.

Tabela 2. Resumo de mutações do gene do PAX-8, registradas na literatura.

Códon	Aminoácido normal	Aminoácido mutado	Fenótipo	Expressão da tireoglobulina	Ocorrência	Referências
31	Arg	His	Hipoplasia	Não dosada	Esporádico	22
40	Gln	Pro	Hipoplasia	Normal	Esporádico	23
57	Cys	Tyr	Hipoplasia	Normal	Familiar	24
			Hipoplasia	Normal	Familiar	
62	Leu	Arg	Rudimento cístico	Normal	Familiar	22
108	Arg	STOP	Ectopia com Hipoplasia	Elevada	Esporádico	22

Podemos observar, entre as diversas mutações descritas, a ausência de associação com o fenótipo apresentado pelo paciente, com a expressão da tireoglobulina e com o tipo de ocorrência.

Tabela 3. Resumo das mutações no gene do receptor do TSH, descritas na literatura.

Códon	Aminoácido Normal	Aminoácido Mutado	Referências Bibliográficas
41	Cys	Ser	31
109	Arg	Glu	32
162	Pro	Ala	26,31
167	Ile	Asn	26
324	Gln	STOP	31
390	Cys	Trp	31,33
390	deleção de 18pb	419 STOP	33
410	Asp	Asn	31
450	Arg	His	34
477	Thr	Ile	35
498	Gly	Ser	34
525	Phe	Leu	31
546	Trp	STOP	31,32
553	Ala	Thr	27
609	Arg S	TOP	36
655	Val	STOP	37
Sítio doador de <i>splice</i> intron 6		Transversão G C	37

#### Defeito no Transportador de Iodeto na Membrana Basal

O transporte de iodeto na membrana basal é realizado pelo NIS (*sodium-iodide symporter*), gene SLC5A5 no locus 19p13. Mutações homozigóticas e heterozigóticas compostas têm sido descritas para pacientes com hipotireoidismo associado ao prejuízo na captação de iodeto (39).

#### Defeito no Transportador de Iodeto na Membrana Apical

O transporte de iodeto na membrana apical é realizado pela pendrina, gene SLC26A4 no locus 7q31 (40). Mutações nesse gene causam a síndrome de Pendred, uma doença autossômica recessiva definida pela tríade surdez neurosensorial congênita, bócio e teste do per-

clorato parcialmente positivo (41). Apenas uma pequena porcentagem de pacientes apresenta hipotireoidismo congênito (42). A maioria dos pacientes é eutireoideia, pelo menos sob condições de ingestão normal de iodo. Além disso, a prevalência de bócio parece ser menor, mesmo na presença de mutação no gene em regiões ricas em iodo (43). O padrão de hereditariedade da síndrome é autossômico recessivo e, provavelmente, sua patogênese está vinculada a mutações no gene (44-47).

#### Defeitos na Síntese da TG

A TG pode ser considerada como um pró-hormônio e é fundamental para a síntese hormonal e para o armazenamento de iodo e hormônios tireoidianos. Seu gene está no locus 8q24 e contém 48 exons (48). Mutações

nesse gene têm sido descritas em seres humanos e em modelos animais (49,50). Quando não tratados, os pacientes, tipicamente, apresentam bócio desde a infância. Dependendo da severidade da doença, os pacientes são hipotireóides, hipotireóides subclínicos ou eutireóides. A concentração sérica de TG pode ser baixa, normal ou elevada. A captação de iodo radioativo é elevada. Geralmente é transmitida por herança autossômica recessiva, embora tenha sido relatada uma família com transmissão autossômica dominante (51). A literatura relata o modelo animal de ratos *cog/cog*, com defeito na TG e bócio, nos quais a TG alterada fica retida no retículo endoplasmático (52). Mais recentemente, foi descrito o modelo animal de camundongo *rdw/rdw* com mutação na TG e sem bócio (53,54). O mecanismo pelo qual esses animais não apresentam bócio não está totalmente esclarecido, mas esses modelos servem para evitar a generalização de que HC sem bócio, em humanos, sempre é devido à hipoplasia ou mutação no rTSH.

#### Defeitos na Organificação de Iodeto

O gene da TPO encontra-se no locus 2p25. O hipotireoidismo por defeito total na organificação de iodeto incide em cerca de 1:66.000 recém-nascidos, e foram descritas mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas para este gene (55). Para diagnosticar o defeito na organificação do iodeto, realiza-se o teste do perclorato. Este teste consiste na capacidade que esse composto tem de deslocar o I<sup>-</sup> da captação de iodeto. Assim, classicamente é relatado que, após a administração de uma dose marcada de iodeto radioativo, administra-se o perclorato. Realiza-se a captação inicial de iodo radioativo e, em indivíduos normais, verifica-se que a administração do perclorato não libera mais que 5% do iodo radioativo acumulado anteriormente. Por outro lado, nos pacientes portadores de defeito de organificação, ocorre, após a administração do perclorato, uma imediata e completa liberação do radioiodo intratireoídiano acumulado. Uma descarga maior que 50% indica um defeito completo de organificação, enquanto uma descarga entre 20 a 50% indica um defeito parcial de organificação (56). A literatura também relaciona mutações no gene da TPO com o diagnóstico de defeito parcial na organificação de iodeto (57).

Recentemente, duas NADPH oxidases, THOX1 e THOX2 (também denominadas de LNOX ou DUOX) foram clonadas (58). O gene THOX2 encontra-se no locus 15q21. Mais recentemente, foi descrita uma mutação homozigótica no gene THOX2 que gerou um códon de terminalização em um paciente com severo hipotireoidismo por defeito na

organificação. O mesmo autor descreve, nesse gene, três diferentes mutações que levam à perda de função e monoalélicas em três pacientes com hipotireoidismo leve e com descarga de perclorato entre 40 e 66% (59).

#### HIPOTIREOIDISMO CENTRAL

Defeitos genéticos no desenvolvimento e função da hipófise podem resultar em várias formas de deficiência pituitária hormonal combinada (DPHC). Esses pacientes apresentam deficiência de produção e secreção de um ou mais hormônios produzidos na hipófise anterior, podendo incluir o TSH. A DPHC tem sido documentada em pacientes que apresentam mutações nos fatores transcricionais hipofisários (POUIF1, PROP1, LHX3, HESX1) (60-64). Mutações no POUIF1, também conhecido com PIT1, encontrado no locus 3p11, resultam em deficiência de GH, PRL e TSH, e, dependendo da localização da mutação, o modelo de transmissão é recessivo ou dominante (60). O PROP1, também conhecido como "Profeta do PIT1", que encontra-se no locus 5q, é um fator de transcrição para o PIT1 e sua inativação recessiva resulta na deficiência de GH, PRL, TSH, LH e FSH. Os pacientes que foram descritos com as mesmas ou com diferentes mutações no PROP1 mostraram um fenótipo variável (65). A alteração mais frequentemente encontrada é a deleção em uma repetição AG:301-302delAG. Essa mutação leva à formação de uma proteína truncada no códon 109 (66). Mutações recessivas no fator transcricional LHX3, encontrado no locus 9q3.4, também causam deficiência de todos os hormônios da hipófise anterior, com exceção do ACTH, e esses pacientes apresentam rigidez da espinha cervical e diminuição na capacidade de girar a cabeça (62). Mutações homozigóticas no HESX-1 (também chamado de RPX/bolsa de Rathke *homeobox*), que se encontra no locus 3q21, têm sido associadas a uma síndrome com hipoplasia do nervo óptico e agenesia de estruturas da linha média do cérebro (63,64).

O hipotireoidismo congênito causado por mutações na sub-unidade do TSH é uma desordem genética rara, com herança autossômica recessiva. Até o momento, 5 mutações foram evidenciadas na literatura (67).

#### Resistência Periférica

A resistência ao hormônio tireoídiano (RHT) é um distúrbio hereditário caracterizado por resposta diminuída dos tecidos alvos às concentrações de T<sub>3</sub>, que,

em condições normais, seriam excessivas (68). Os portadores são geralmente identificados por apresentarem níveis de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> persistentemente elevados e de TSH normais na ausência de doenças sistêmicas intercorrentes, de uso de drogas ou de alterações nas proteínas séricas transportadoras de hormônio tireoidiano. Os pacientes apresentam fenótipo variável, incluindo bócio, clínica de hipertireoidismo ou hipotireoidismo, atraso na idade óssea, hiperatividade e déficit de atenção. Frequentemente está associado a mutações autossômicas dominantes no receptor beta para hormônio tireoidiano (TR $\beta$ ) (68). Em uma família com RTH, foi relatada a perda de ambos os alelos do gene do TR $\beta$  (69). Nosso grupo estudou 5 pacientes com RTH, evidenciando a presença da mutação R320L no códon 320 do éxon 9 em um dos pacientes. Essa mutação havia sido descrita anteriormente por Adams e cols (70). Os outros 4 pacientes não apresentaram mutação nos 10 exons de TR $\beta$  seqüenciados. Recentemente, outros autores descreveram casos de RTH sem mutação no TR $\beta$ , indicando a possibilidade de mutações em outros genes, tais como receptor de ácido retinóico, TR $\alpha$  e em coativadores (71).

#### AGRADECIMENTOS

À FAPESP, processos 99/03570-3, 01/08808-0, 01/13111-8.

À NUPAD (Núcleo de Apoio de Pesquisa Diagnóstico) – Universidade Federal de Belo Horizonte, MG.

#### REFERÊNCIAS

- Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:364-72.
- Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diab* 1997;105:19-23.
- Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2009-14.
- LaFranchi S. Recent developments in pediatric thyroidology. *Thyroid Today* 1998;21:1-13.
- Vulsma T, Vijlder JJM. Thyroid disease in newborns, infants and children. In: Wass JA, Shalet SM, editors. *Endocrinology and diabetes*. Oxford: University Press; 2002.p.532-44.
- Devos H, Rodd C, Gagne N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2502-6.
- Kambe F, Seo H. Thyroid-specific transcription factors. *Endocr J* 1997;44:775-84.
- Moreno JC, Vijlder JJM, Vulsma T, Ris-Stalpers C. Genetic basis of hypothyroidism: recent advances, gaps and strategies for future research. *Endocrinol Metab* 2003;14:318-26.
- Dathan N, Parlato R, Rosica A, De Felipe M, Di Lauro R. Distribution of the *tif2/foxe1* gene product is consistent with an important role in the development of foregut endoderm, palate, and hair. *Dev Dyn* 2002;224:450-6.
- Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet* 1998;19:399-401.
- Castanet M, Park SM, Smith A, Bost M, Léger J, Lyonnet S, et al. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Human Mol Genet* 2002;11:2051-9.
- Zannini M, Avantaggiato V, Biffali E, Arnone MI, Sato K, Pischetola M, et al. TTF-2, a new forkhead protein, shows a temporal expression in the developing thyroid which is consistent with a role in controlling the onset of differentiation. *EMBO J* 1997;16:185-97.
- Kimura S, Hara Y, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Fox CH, Ward JM, et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes* 1996;10:60-9.
- Damante G, DiLauro R. Thyroid-specific gene expression. *Biochim Biophys Acta* 1994;1218:255-66.
- Lapi P, Macchia PE, Chiovato L, Biffali E, Moschini L, Larizza D, et al. Mutations in the gene encoding thyroid transcription factor-1 (TTF-1) are not a frequent cause of congenital hypothyroidism (CH) with thyroid dysgenesis. *Thyroid* 1997;7:325-6.
- Perna MG, Civitareale D, De Filippis V, Sacco M, Cisternino C, Tassi V. Absence of mutations in the gene encoding thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in patients with thyroid dysgenesis. *Thyroid* 1997;7:377-81.
- Devriendt K, Vanhole C, Matthis G, De Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;338:1317-18.
- Iwatani N, Mabe H, Devriendt K, Kodama M, Miike 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.
- Pohlentz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martine U, Schonberger W, Koo E, et al. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neural defects in humans and mice. *J Clin Invest* 2002;109:469-73.
- Krude H, Schutz B, Biebermann H, von Moers A, Schnabel D, Neitzel H, et al. Choreoathetosis hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2 haploinsufficiency. *J Clin Invest* 2002;109:475-80.
- Mansouri A, Chowdhury k, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland require Pax-8 gene function. *Nat Genet* 1998;19:87-90.

22. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, et al. *PAX8* mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998;19:83-6.
23. Congdon T, Nguyen LQ, Nogueira CR, Habiby RL, Medeiros-Neto G, Kopp P. A novel mutation (Q40P) in Pax-8 associated with congenital hypothyroidism and thyroid hypoplasia: evidence for phenotypic variability in mother and child. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3962-7.
24. Vilain C, Rydlewski C, Laurence D, Heinrichs C, Abramowics M, Malvaux P, et al. Autosomal dominant transmission of congenital thyroid hypoplasia due to loss-of-function mutation of PAX8. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;86:234-8.
25. Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinology* 2002;143:2019-24.
26. Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med* 1995;332:155-60.
27. Abramowicz MJ, Duprez I, 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.
28. Refetoff S, Sunthornthepvarakul T, Gottschalk M, Hayashi Y. Resistance to thyrotropin and other abnormalities of the thyrotropin receptor. *Recent Prog Hormone Res* 1996;51:97-122.
29. Kopp P. The TSH receptor and its role in thyroid disease. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:1301-22.
30. Stein SA, Oates EL, Hall CR, Grumbles RM, Fernandez LM, Taylor NA, et al. Identification of a point mutation in the thyrotropin receptor of the *hyt/hyt* hypothyroid mouse. *Mol Endocrinol* 1994;8:129-38.
31. De Roux N, Misrahi R, Brauner R, Houang M, Carel J, Granier M, et al. Four families with loss of function mutations of the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4229-35.
32. Clifton-Bligh RJ, Gregory JW, Ludgate M, John R, Persani L, Asteria C, et al. Two novel mutations in the thyrotropin (TSH) receptor gene in a child with resistance to TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1094-100.
33. Bierbmann H, Shüneberg T, Krude H, Schlytz G, Gudrmann T, Grüters A. Mutations of the human thyrotropin receptor gene causing thyroid hypoplasia and persistent congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3471-80.
34. Nagashima T, Murakami M, Onigata K, Morimura T, Nagashima K, Mori M, et al. Novel inactivating missense mutations in the thyrotropin receptor gene in Japanese children with resistance to thyrotropin. *Thyroid* 2001;11:551-9.
35. Tonacchera M, Agretti P, Pinchera A, Rosellini V, Perri A, Collecchi P, et al. Congenital hypothyroidism with impaired thyroid response to thyrotropin (TSH) and absent circulating thyroglobulin: evidence for a new inactivating mutation of the TSH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1001-8.
36. Tiosano D, Pannain S, Vassart G, Parma J, Gershoni-Baruch R, Mandel H, et al. The hypothyroidism in an inbred kindred with congenital thyroid hormone and glucocorticoid deficiency is due to a mutation producing a truncated thyrotropin receptor. *Thyroid* 1999;9:887-94.
37. 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.
38. De Roux N, Misrahi M, Chatelain N, Gross B, Milgrom E. Microsatellites and PCR primers for genetic studies and genomic sequencing of the human TSH receptor gene. *Mol and Cell Endocrinol* 1996;117:253-6.
39. De la Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 2000;80:1083-105.
40. Sheffield VC, Kraiem Z, Beck JC, Nishimura D, Stone EM, Salameh M, et al. Pendred syndrome maps to chromosome 7q21-34 and is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification. *Nat Genet* 1996;12:424-6.
41. Pendred V. Deaf-mutism and goitre. *Lancet* 1896;2:532.
42. Gonzalez TO, Karamanoglu AO, Ceballos C, Vives V, Ramirez R, Gomez VV, et al. Clinical and molecular analysis of three Mexican families with Pendred's syndrome. *Eur J Endocrinol*;144:1-9.
43. Gausden E, Armour JA, Coyle B, Coffey R, Hochberg Z, Pembrey M, et al. Thyroid peroxidase: evidence for disease gene exclusion in Pendred's syndrome. *Clin Endocrinol* 1996;44:441-6.
44. Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997;17:411-22.
45. Coyle B, Reardon W, Herbrick JA, Tsui LC, Gausden E, Lee J, et al. Molecular analysis of the PDS gene in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 1998;7:1105-12.
46. Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman TB, Green ED, et al. A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1998;18:215-7.
47. Van Hauwe P, Everett LA, Coucke P, Scott DA, Kraft ML, Ris-Stalpers C, et al. Two frequent missense mutations in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 1998;7:1099-104.
48. Mendive FM, Rivolta CM, Moya CM, Vassart G, Targovnik HM. Genomic organization of the human thyroglobulin gene: the complete intron-exon structure. *Eur J Endocrinol* 2001;145:485-96.
49. Medeiros-Neto G, Targovnik HM, Vassart G. Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism. *Endocr Rev* 1993;14:165-83.
50. Rubio IGS, Knobel M, Nascimento AC, Santos CL, Tonio-lo JV, Medeiros-Neto G. Hipotireoidismo congênito: Recentes avanços em genética molecular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46:391-401.
51. De Vijlder JJM, Baas F, Koch CAM, Kok K, Gons M. Autosomal dominant inheritance of a thyroglobulin abnormality suggests cooperation of subunits in hormone formation. *Ann Endocrinol* 1983;44:36.

52. Kim PS, Arvan P. Endocrinopathies in the family of endoplasmic reticulum (ER) storage diseases: disorders of protein trafficking and the role of ER molecular chaperones. *Endocr Rev* 1998;19:173-202.
53. Hishinuma A, Furudate S, Oh-Ishi M, Nagakubo N, Namatame T, Leiri T. A novel missense mutation (G2320R) in thyroglobulin causes hypothyroidism in rdw rats. *Endocrinology* 2000;141:4050-5.
54. Kim PS, Ding M, Menon S, Jung CG, Cheng JM, Miyamoto T, et al. A missense mutation G2320R in the thyroglobulin gene causes non-goitrous congenital primary hypothyroidism in the WIC-rdw rat. *Mol Endocrinol* 2000;14:1944-53.
55. Bakker B, Bikker H, Vulsma T, de Randamie JS, Wiedijk BM, De Vijlder JJ. Two decades of screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an update). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3708-12.
56. Al-Jurayyan N, El-Desouki M. Transient iodine organification defect in infants with ectopic thyroid glands. *Clin Nucl Med* 1997;22:13-6.
57. Kotani T, Umeki K, Kawano J, Suganuma T, Hishimura A, leiri T, et al. Partial iodide organification defect caused by a novel mutation of the thyroid peroxidase gene in three siblings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:198-206.
58. De Deken X, Wang D, Many MC, Costagliola S, Libert F, Vassart G, et al. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *J Biol Chem* 2000;275:23227-33.
59. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102.
60. Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science* 1992;257:1115-8.
61. Wu W, Cogan JD, Pfäffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998;18:147-9.
62. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, et al. Mutations in HLX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000;25:182-6.
63. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 1998;19:125-33.
64. Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, McNay D, Warne G, Zacharin M, et al. Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet* 2001;10:39-45.
65. Fück C, Deladoey J, Rutishauser K, Eble A, Marti U, Wu W, et al. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormonal deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of Arg->Cys at codon 120 (R120C). *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3727-34.
66. Nogueira CR, Sabacan L, Jameson JL, Medeiros-Neto G, Kopp P. Combined pituitary hormone deficiency in an inbred Brazilian kindred associated with a mutation in the PROP-1 gene. *Mol Genet Metab* 1999;67:58-61.
67. Sertedaki A, Papadimitriou A, Voutetakis A, Dracopoulou M, Maniati-Christidi M, Dacou-Voutetakis C. Low TSH congenital hypothyroidism: identification of a novel mutation of the TSH  $\alpha$ -subunit gene in one sporadic case (C85) and of mutation 49stop in two siblings with congenital hypothyroidism. *Pediatr Res* 2002;52:935-40.
68. Refetoff S, Weiis RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;14:348-99.
69. Takeda K, Sakuri A, DeGroot LJ, Refetoff S. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor- $\beta$  gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:49-55.
70. Adams M, Matthews C, Collingwood TN, Tone Y, Beck-Peccoz P, Chatterjee K. Genetic analysis of 29 kindreds with generalized and pituitary resistance to thyroid hormone. *J Clin Invest* 1994;94:505-15.
71. Pohlenz J, Weiss RE, Macchia PE, Pannain S, Lau IT, Ho H, et al. Five new families with resistance to thyroid hormone not caused by mutations in the thyroid hormone receptor  $\beta$  gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3919-28.

**Endereço para correspondência:**

Célia Regina Nogueira  
UNESP – Faculdade de Medicina  
Departamento de Clínica Médica  
Distrito de Rubião Júnior s/nº  
18618-000 Botucatu, SP  
e.mail: nogueira@fmb.unesp.br