

# UMA MUTAÇÃO RECORRENTE NO GENE TSHB RESULTANDO EM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO CENTRAL NÃO DETECTÁVEL NA TRIAGEM NEONATAL

A recurrent mutation in TSHB gene underlying central congenital hypothyroidism undetectable in neonatal screening

Maria de Fátima Borges<sup>a,\*</sup> , Horacio Mario Domené<sup>b</sup> , Paula Alejandra Scaglia<sup>p</sup> , Beatriz Hallal Jorge Lara<sup>a</sup> , Heloísa Marcelina da Cunha Palhares<sup>a</sup> , Andréia Vasconcelos Aguiar Santos<sup>a</sup> , Amanda Lacerda Ferreira Gonçalves<sup>a</sup> , Marília Matos Oliveira<sup>a</sup> , Alessandra Bernadete Trovó de Marqui<sup>a</sup> 

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever o caso de um paciente com hipotireoidismo congênito central (HCC) por conta de uma mutação recorrente no gene *TSHB*, bem como realizar um estudo genético de sua família.

**Descrição do caso:** Relato de caso de um menino de 5 meses de idade com diagnóstico tardio de HCC isolado, em quem a análise molecular foi realizada 12 anos depois e detectou uma mutação recorrente (c.373delT) no gene *TSHB*. Os pais e a irmã eram portadores do alelo mutante.

**Comentários:** A mutação c.373delT já foi relatada em pacientes do Brasil, da Alemanha, da Bélgica, dos Estados Unidos, da Suíça, da Argentina, da França, de Portugal, do Reino Unido e da Irlanda. Em resumo, nosso caso e outros relatados na literatura reforçam a teoria de que essa mutação pode ser uma causa comum de deficiência isolada de TSH. A deficiência isolada de TSH não é detectada na triagem neonatal com base na dosagem de TSH, representando um desafio clínico. Portanto, quando possível, o estudo genético molecular é indicado. A identificação dos afetados e dos portadores permite o diagnóstico, o tratamento e o aconselhamento genético adequado.

**Palavras-chave:** Hipotireoidismo congênito; Tireotropina subunidade beta; Mutação; Triagem neonatal.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the case of a patient with central congenital hypothyroidism (CCH) due to a recurrent mutation in the *TSHB* gene, as well as to conduct a genetic study of his family.

**Case description:** It is presented a case report of a 5-month-old boy with a delayed diagnosis of isolated CCH in whom the molecular analysis was performed 12 years later and detected a recurrent mutation (c.373delT) in *TSHB* gene. The parents and sister were carriers of the mutant allele.

**Comments:** The c.373delT mutation has previously been reported in patients from Brazil, Germany, Belgium, United States, Switzerland, Argentina, France, Portugal, United Kingdom and Ireland. In summary, our case and other ones reported in the literature support the theory that this mutation may be a common cause of isolated TSH deficiency. Isolated TSH deficiency is not detected by routine TSH-based neonatal screening, representing a clinical challenge. Therefore, when possible, molecular genetic study is indicated. Identification of affected and carriers allows the diagnosis, treatment and adequate genetic counseling.

**Keywords:** Congenital hypothyroidism; Thyrotropin, beta subunit; Mutation; Neonatal screening.

\*Autor correspondente. E-mail: [borgmf@uol.com.br](mailto:borgmf@uol.com.br) (M.F. Borges).

<sup>a</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

<sup>b</sup>Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Recebido em 19 de abril de 2018; aprovado em 10 de junho de 2018; disponível on-line em 21 de maio de 2019.

## INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo congênito central (HCC; OMIM#275100)   uma doena rara que causa a biossíntese inadequada dos hormônios da tireoide devido à estimulao anormal de uma glândula tireoide normal pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH). A maioria dos pacientes com HCC tem níveis baixos de tiroxina livre e níveis inadequadamente baixos ou normais de TSH, embora alguns tenham níveis ligeiramente elevados de TSH. Rotineiramente, a triagem neonatal para hipotireoidismo congênito na maioria dos países ocidentais é baseada na deteco de níveis elevados de TSH, e recém-nascidos com HCC podem não ser identificados.<sup>1</sup>

O HCC pode ser isolado ou ocorrer como componente de deficiências hormonais hipofisárias combinadas (maioria dos casos).<sup>1</sup> Uma revisão recente descreveu as causas genéticas conhecidas de hipotireoidismo central isolado e déficits combinados de hormônios hipofisários associados à deficiência de TSH.<sup>1</sup> Portanto, o (aqui o correto é o porque se refere a hipotireoidismo) HCC pode ser causado por mutaoes em fatores de transcrio conhecidos, como POU1F1, PROP1, HESX1, LHX3, LHX4, SOX3 e OTX2, que estão implicados no desenvolvimento e diferenciao hipofisários.<sup>2</sup> O hipotireoidismo central isolado   uma entidade rara, com uma incidência estimada de 1:65.000, e pode ocorrer como resultado de defeitos nos genes que controlam a via biossintética do TSH, compreendendo mutaoes nos genes *TSHB*, *TRHR* e *IGSF1*.<sup>1,3</sup>

O HCC não é diagnosticado em programas de rastreamento de hipotireoidismo congênito baseados em TSH na maioria dos países do mundo. Assim, o diagnóstico genético, permitindo a identificao de parentes afetados nas famílias, é fundamental para o diagnóstico e tratamento imediato da doena.

O objetivo deste estudo foi descrever um paciente com HCC devido a uma mutao recorrente no gene *TSHB*, bem como realizar um estudo genético de sua família.

## RELATO DE CASO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de  tica da UFTM (CAAE: 84250518.0.0000.5154). Um termo de consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes.

Paciente do sexo masculino, branco, natural de Uberaba, Minas Gerais, filho de pais consanguíneos (primos de primeiro grau), nasceu p s-termo (43 semanas) por cesariana, sem complicaoes neonatais, pesando 4.080 g e medindo 53 cm. Possuía cartão de vacinao atualizado e teste de triagem neonatal normal (TSH=7  $\mu$ UI/L; valor de referência [VR] $\leq$ 10  $\mu$ g/dL; T4 total=11  $\mu$ g/dL; RV=10–18  $\mu$ g/dL).

O paciente foi internado no Servio de Emergência Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFTM aos 5 meses e 3 dias de idade apresentando apetite diminuído, choro, inchao e sonolência com durao de um dia. A mãe também relatou constipao

desde os 20 dias de idade, dificuldade de suco, hipotonia generalizada e alteraoes no desenvolvimento neuropsicomotor, incluindo dificuldade em estabilizar e movimentar a cabea.

Durante o exame físico, o paciente apresentou estado geral normal com pele pálida, sem febre, pele e cabelos secos, palato ogival, nariz em sela, macroglossia, infiltrao subcutânea, ausculta pulmonar e cardíaca inalterada e testículos t picos. O peso do paciente foi de -2,1 desvios-padrão e seu comprimento foi de -3,6 desvios-padrão do valor apropriado para a idade. Os exames laboratoriais confirmaram o diagnóstico de hipotireoidismo central (TSH=1,6 mUI/mL; VR=0,38–4,50 mUI/mL e T4 livre=0,1 ng/dL; VR=0,8–2,3 ng/dL). O paciente também apresentava baixo nível de T3 total (40 ng/dL; VR=53–205 ng/dL) e anticorpos negativos contra tireoide. Os níveis de glicose, cortisol, prolactina e hormônio de crescimento (GH) estavam dentro da normalidade (glicose=55 mg/dL; cortisol=12,1  $\mu$ g/dL; VR=5–25  $\mu$ g/dL; prolactina=22,4 ng/mL; VR=5–18,5 ng/mL; GH=0,9 ng/mL; VR $\geq$ 5 ng/mL). Um exame ultrassonográfico da tireoide mostrou uma tireoide t pica e hipoplásica, e os resultados da tomografia computadorizada da cabea foram normais.

A terapia com levotiroxina foi iniciada com uma dose de 10  $\mu$ g/kg/dia, com ajustes subsequentes da dose durante o acompanhamento. O paciente evoluiu com resoluo completa dos sinais e sintomas de hipotireoidismo central, mas com hiperatividade e comprometimento cognitivo. Apresentou altura e desenvolvimento puberal normais. Atualmente, aos 22 anos, atinge a altura final de 179 cm, superando a altura-alvo (172 cm), peso de 116 kg,  ndice de massa corporal (IMC) de 36,2 kg/m<sup>2</sup>, circunferência abdominal de 118 cm e, portanto, desenvolveu síndrome metabólica.

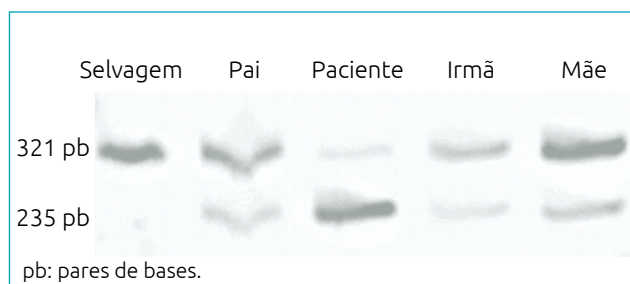
A análise molecular foi realizada em colaborao com pesquisadores argentinos (HMD e PAS), Buenos Aires, e conduzida 12 anos após a suspeita clínica. Foram realizados a extrao de ácido desoxirribonucleico (DNA) de leucócitos de sangue periférico, reao em cadeia da polimerase (PCR) e análise de polimorfismo de comprimento de fragmento de restrio (RFLP), de acordo com métodos descritos em outras publicaoes.<sup>4</sup> A mutao recorrente c.373delT, identificada no paciente, introduz um sítio de restrio SnaBI no exon 3 do gene *TSHB*. O exon 3 foi amplificado por PCR a partir de DNA genômico (tamanho do amplicon = 321 pb) e digerido com SnaBI. Os produtos foram resolvidos por eletroforese em gel de poliacrilamida, mostrando dois fragmentos digeridos de 235 e 86 pb (não mostrado) para o alelo mutante, enquanto o alelo selvagem permanece não digerido. O paciente era homozigoto para a mutao. Um estudo molecular foi realizado pela primeira vez no paciente e, depois de confirmar a mutao, os pais e a única irmã foram includidos. Também foi coletado sangue periférico de seus pais e única irmã, que demonstraram ser portadores heterozigotos do alelo mutante e apresentaram concentraoes normais de TSH e T4 livre, com três fragmentos de 321, 235 e 86 pb (Figura 1).

## DISCUSSÃO

O HCC isolado é uma variante rara do hipotireoidismo congênito, a maioria dos casos está associada a mutações no gene *TSHB* (OMIM#188540), e a hereditariedade é autossômica recessiva.<sup>1</sup>

O gene *TSHB*, localizado no braço curto do cromossomo 1 (1p13.2), possui três exons, dois dos quais codificam uma proteína de 138 aminoácidos.<sup>5,6</sup> Foram relatadas nove mutações diferentes no gene *TSHB*, todas com manifestações clínicas. Uma revisão detalhada de todas as mutações prévias do gene *TSHB* foi apresentada por Pappa et al.<sup>7</sup>

No presente estudo, uma análise molecular realizada quando o paciente tinha 12 anos apresentou uma mutação recorrente no gene *TSHB*, indicando seu caráter homocigoto. Os pais (primos de primeiro grau) e a irmã eram heterocigotos para a mutação c.373delT. A análise molecular é importante porque ajuda a estender o aconselhamento genético a outros membros da família.



**Figura 1** A análise molecular do ácido desoxirribonucleico genômico identificou uma deleção homocigótica de um par de bases no exon 3 do gene *TSHB* que cria um novo sítio de restrição para o *Sna*BI. O alelo selvagem permaneceu não digerido (321 pb), enquanto o alelo mutante foi cortado em dois fragmentos de 235 pb (como mostrado na figura) e 86 pb (não mostrado). Nosso paciente é homocigoto para essa mutação. Ambos os pais e sua irmã são heterocigotos.

A mutação do gene *TSHB* relatada mais frequentemente é uma deleção de um único nucleotídeo (c.373delT), resultando em uma mudança na matriz de leitura que leva a uma mudança de cisteína 125 para valina (p.C125V). A nomenclatura para esta mutação foi atualizada para p.C125Vfs\*10 (NM\_000549.4:c.373delT) e segue as diretrizes mais recentes do Comitê de Nomenclatura de Genes HUGO (*HUGO Gene Nomenclature Committee* — HGNC) para incluir o peptídeo sinal de 20 aminoácidos do gene *TSHB*, de forma que a anotação possa diferir daquela citada nos artigos originalmente publicados. Esta mutação, localizada no exon 3 do gene *TSHB*, foi identificada pela primeira vez em 1996<sup>8</sup> e foi descrita originalmente como c.313delT (mudança de proteína: C105Vfs114X). Os autores realizaram estudos funcionais e mostraram que é a mudança de aminoácidos de cisteína para valina no códon 125, ao invés da eliminação subsequente de 13 resíduos carboxiterminais do gene *TSHB*, que prejudica a função do TSH mutante.<sup>8</sup> Nosso estudo é o segundo a identificar essa mutação em pacientes brasileiros com HCC.

A mutação c.373delT foi relatada anteriormente em pacientes da Alemanha,<sup>9-13</sup> Estados Unidos<sup>14-16</sup> (Tabela 1), Brasil,<sup>8</sup> Bélgica,<sup>17</sup> Suíça,<sup>18,19</sup> Portugal,<sup>19</sup> França,<sup>19,20</sup> Argentina,<sup>4,18,21</sup> Reino Unido e Irlanda<sup>22</sup> (Tabela 2). A ocorrência da mesma mutação em famílias e/ou pacientes de diferentes origens étnicas indica que ela pode ser prevalente na população.

Um estudo anterior sugeriu efeitos fundadores genéticos no HCC causados por essa mutação.<sup>11</sup> Outro estudo recente com análise de haplótipos para investigar um efeito fundador foi realizado em casos com mutações idênticas (c.373delT).<sup>22</sup> Ambos os estudos reforçaram a teoria de um efeito fundador para a mutação c.373delT do gene *TSHB*.<sup>11,22</sup> De acordo com Deladoëy et al., a mutação c.373delT foi a alteração mais frequente causadora do HCC (13 de 22; 59%) e ocorreu principalmente em famílias não

**Tabela 1** Estudos realizados na Alemanha e nos Estados Unidos que descrevem pacientes afetados e portadores da mutação c.373 delT do gene *TSHB*, recorrente em pacientes com hipotireoidismo congênito central.

Autor	País	Sujeitos
Doeker et al. <sup>9</sup>	Alemanha	bebê de 5 meses de idade com pais não consanguíneos propósito – homocigoto para a mutação pais não afetados, avó paterna e avô materno – heterocigotos
Biebermann et al. <sup>10</sup>	Alemanha	primeiro filho de pais aparentemente sem parentesco
Brumm et al. <sup>11</sup>	Alemanha	três famílias não consanguíneas afetadas: família A (dois pacientes), família B (um paciente, publicado anteriormente) e família C (dois pacientes) pais - portadores heterocigotos
Partsch et al. <sup>12</sup>	Alemanha	menina de 2 anos de idade com pais não consanguíneos
Grünert et al. <sup>13</sup>	Alemanha	criança do sexo feminino - homocigota para a mutação e pais caucasianos não consanguíneos (heterocigotos)
McDermott et al. <sup>14</sup>	Estados Unidos	dois irmãos adultos
Felner et al. <sup>15</sup>	Estados Unidos	duas irmãs de ascendência escocesa-irlandesa
Morales et al. <sup>16</sup>	Estados Unidos	paciente heterocigoto composto - mutações nos códons 57 e 125

**Tabela 2** Estudos realizados em outros país que descrevem pacientes afetados e portadores da muta o c.373 delT do gene *TSHB*, recorrente em pacientes com hipotireoidismo congênito central.

Autor	País	Sujeitos
Medeiros-Neto et al. <sup>8</sup>	Brasil	Duas famílias com parentesco (família A: seis filhos; família B: dois filhos) com pais consanguíneos Membros afetados: 4 (família A: 3; família B: 1) Portadores da muta�o: 5 (família A: 2; família B: 3)
Heinrichs et al. <sup>17</sup>	Bélgica	Uma menina de 7 anos
Delado�y et al. <sup>18</sup>	Su�a e Argentina	Tr�s famílias argentinas sem parentesco Duas famílias su�as sem parentesco
Karges et al. <sup>19</sup>	Quatro países europeus	Uma criança - heterozigoto composto para 145C→T (Q49X) e c.373delT (C125Vfs134X) (França) Cinco pacientes - muta�o homozigótica c.373delT (Su�a: 1, Alemanha: 2 e Portugal: 2)
Ramos et al. <sup>20</sup>	França	Uma família: três irmãos afetados
Domené et al. <sup>4</sup>	Argentina	Oito crianças afetadas (três meninos e cinco meninas): homozigotos para a muta�o, originários de sete famílias sem parentesco (nove pais - portadores)
Baquedano et al. <sup>21</sup>	Argentina	Um menino: heterozigoto composto para c.313delT e c.323G>A (C88Y) Pai e mãe não afetados (pais não consanguíneos): portadores heterozigotos dos alelos mutantes c.313delT e C88Y, respectivamente
Nicholas et al. <sup>22</sup>	Reino Unido e Irlanda	Quatro casos: três famílias sem parentesco Família 1: dois irmãos - homozigotos para a muta�o c.373delT Família 2: criança afetada - heterozigoto composto para c.373delT e c.1-4389_417*195delinsCTCA Família 3: probando - correto: heterozigoto composto para c.373delT e c.2T>C, p.Met1?

relacionadas e não consanguíneas (12 de 13; 92%).<sup>18</sup> Domené et al. sugerem a investiga o da muta o c.373delT, dada a sua prevalência e a simplicidade da técnica (digestão enzimática) para fazer um diagnóstico definitivo.<sup>4</sup> Outro estudo, publicado em 2011, descreveu uma menina com hipotireoidismo central isolado com a mesma muta o encontrada em nosso paciente e propôs uma investiga o diagnóstica sistemática para o HCC para reduzir o atraso no diagnóstico em pacientes com essa condi o.<sup>13</sup>

Conforme descrito na literatura, o teste de triagem neonatal apresenta níveis elevados de TSH no hipotireoidismo congênito primário, enquanto as concentra es normais de TSH e as concentra es diminuídas de T4 livre atrasam o diagnóstico em recém-nascidos com HCC. O paciente descrito no presente relato foi diagnosticado aos 5 meses de idade, após exibir manifesta es clínicas de mixedema, embora a triagem neonatal tenha incluído T4 total em limite inferior aos dos padrões de referência. O diagnóstico tardio resultou em comprometimento do desenvolvimento neuromotor e cognitivo. Um estudo recente<sup>22</sup> mostrou que o atraso do neurodesenvolvimento, após diagnóstico e tratamento tardios, estava presente em três casos de HCC (P1a, P2 e P3). Em contraste, o irmão mais novo da família 1 (P1b) desenvolveu-se normalmente após diagnóstico e tratamento genético desde o nascimento.<sup>22</sup> Esses autores e nossos dados mostram que o diagnóstico e o tratamento tardios do hipotireoidismo central grave

nesses casos resultam em atraso do neurodesenvolvimento. A inclusão de tiroxina (T4) e da globulina de liga o a tiroxina (TBG) ou tiroxina livre (FT4) na triagem de hipotireoidismo congênito (HC), juntamente com a averigua o de casos genéticos possibilitando a interven o terapêutica precoce, poderiam prevenir tais sequelas.<sup>22</sup>

Uma revisão recente resumiu os insights sobre as consequências estruturais e moleculares da muta o p.C125Vfs\*10 do gene *TSHB*, que está associada   deficiência isolada de TSH.<sup>23</sup> Embora o Cys125Val mutante pareça influenciar negativamente a estrutura do TSH e a atividade biológica, algumas questões ainda precisam ser esclarecidas.<sup>23</sup>

Em resumo, nosso caso e outros relatados na literatura reforçam a teoria de que essa muta o possa ser uma causa comum de deficiência isolada de TSH. A deficiência isolada de TSH não é detectada pela triagem neonatal baseada em TSH, representando um desafio clínico. Portanto, quando possível, o estudo genético molecular é indicado. A identifica o dos indivíduos afetados e portadores permite o diagnóstico, o tratamento, e o aconselhamento genético adequado.

## Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol*. 2015;227:R51-71.
2. Kelberman D, Dattani MT. Role of transcription factors in midline central nervous system and pituitary defects. *Endocr Dev*. 2009;14:67-82.
3. Tajima T, Nakamura A, Morikawa S, Ishizu K. Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19:117-21.
4. Domené HM, Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Iorcansky S, Herzovich VC, Papazian R, et al. The C105fs114X is the prevalent thyrotropin beta-subunit gene mutation in Argentinean patients with congenital central hypothyroidism. *Horm Res*. 2004;61:41-6.
5. Wondisford FE, Radovick S, Moates JM, Usala SJ, Weintraub BD. Isolation and characterization of the human thyrotropin beta-subunit gene. Differences in gene structure and promoter function from murine species. *J Biol Chem*. 1988;263:12538-42.
6. Tatsumi K, Hayashizaki Y, Hiraoka Y, Miyai K, Matsubara K. The structure of the human thyrotropin beta-subunit gene. *Gene*. 1988;73:489-97.
7. Pappa T, Johannesen J, Scherberg N, Torrent M, Dumitrescu A, Refetoff S. A TSH $\beta$  variant with impaired immunoreactivity but intact biological activity and its clinical implications. *Thyroid*. 2015;25:869-76.
8. Medeiros-Neto G, Herodotou DT, Rajan S, Kommareddi S, Lacerda L, Sandrini R, et al. A circulating, biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. *J Clin Invest*. 1996;97:1250-6.
9. Doeker BM, Pfäffle RW, Pohlenz J, Andler W. Congenital central hypothyroidism due to a homozygous mutation in the thyrotropin beta-subunit gene follows an autosomal recessive inheritance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1762-5.
10. Biebermann H, Liesenkötter KP, Emeis M, Oblanden M, Grüters A. Severe congenital hypothyroidism due to a homozygous mutation of the betaTSH gene. *Pediatr Res*. 1999;46:170-3.
11. Brumm H, Pfeufer A, Biebermann H, Schnabel D, Deiss D, Grüters A. Congenital central hypothyroidism due to homozygous thyrotropin beta 313 Delta T mutation is caused by a Founder effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4811-6.
12. Partsch CJ, Riepe FG, Krone N, Sippell WG, Pohlenz J. Initially elevated TSH and congenital central hypothyroidism due to a homozygous mutation of the TSH beta subunit gene: case report and review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114:227-34.
13. Grünert SC, Schmidts M, Pohlenz J, Kopp MV, Uhl M, Schwab KO. Congenital Central Hypothyroidism due to a Homozygous Mutation in the TSH $\beta$  Subunit Gene. *Case Rep Pediatr*. 2011;2011:369871.
14. McDermott MT, Haugen BR, Black JN, Wood WM, Gordon DF, Ridgway EC. Congenital isolated central hypothyroidism caused by a "hot spot" mutation in the thyrotropin-beta gene. *Thyroid*. 2002;12:1141-6.
15. Felner EI, Dickson BA, White PC. Hypothyroidism in siblings due to a homozygous mutation of the TSH-beta subunit gene. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:669-72.
16. Morales AE, Shi JD, Wang CY, She JX, Muir A. Novel TSHbeta subunit gene mutation causing congenital central hypothyroidism in a newborn male. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:355-9.
17. Heinrichs C, Parma J, Scherberg NH, Delange F, Van Vliet G, Duprez L, et al. Congenital central isolated hypothyroidism caused by a homozygous mutation in the TSH-beta subunit gene. *Thyroid*. 2000;10:387-91.
18. Deladoëy J, Vuissoz JM, Domené HM, Malik N, Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, et al. Congenital secondary hypothyroidism due to a mutation C105Vfs114X thyrotropin-beta mutation: genetic study of five unrelated families from Switzerland and Argentina. *Thyroid*. 2003;13:553-9.
19. Karges B, LeHeup B, Schoenle E, Castro-Correia C, Fontoura M, Pfäffle R, et al. Compound heterozygous and homozygous mutations of the TSH beta gene as a cause of congenital central hypothyroidism in Europe. *Horm Res*. 2004;62:149-55.
20. Ramos HE, Labedan I, Carré A, Castanet M, Guemas I, Tron E, et al. New cases of isolated congenital central hypothyroidism due to homozygous thyrotropin beta gene mutations: a pitfall to neonatal screening. *Thyroid*. 2010;20:639-45.
21. Baquedano MS, Ciaccio M, Dujovne N, Herzovich V, Longueira Y, Warman DM, et al. Two novel mutations of the TSH-beta subunit gene underlying congenital central hypothyroidism undetectable in neonatal TSH screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E98-103.
22. Nicholas AK, Jaleel S, Lyons G, Schoenmakers E, Dattani MT, Crowne E, et al. Molecular spectrum of TSH $\beta$  subunit gene defects in central hypothyroidism in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86:410-8.
23. Kleinau G, Kalveram L, Köhrle J, Szkudlinski M, Schomburg L, Biebermann H, et al. Minireview: insights into the structural and molecular consequences of the TSH- $\beta$  mutation C105Vfs114X. *Mol Endocrinol*. 2016;30:954-64.