

Η σημασία της γενετικής διερεύνησης στο συγγενή υποθυρεοειδισμό με συνοδές νευροαναπτυξιακές εκδηλώσεις. Περιγραφή περιστατικού.

Κωστοπούλου Ειρήνη, Φάκου Παρασκευή, Γιαννακόπουλος Αριστείδης, Ευθυμιάδου Αλεξάνδρα, Χρύσης Διονύσιος
Μονάδα Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Πάτρα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ

Ο συγγενής υποθυρεοειδισμός (ΣΥ) αποτελεί την πιο συχνή ενδοκρινική διαταραχή της νεογνικής ηλικίας. Η ταυτοποίηση πιθανής γενετικής αιτιολογίας βοηθά στην παρακολούθηση των ασθενών με ΣΥ με σκοπό την πρόληψη ή έγκαιρη αντιμετώπιση μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Το γονίδιο *NKX2-1* (*NK2 homeobox 1*) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 14q13.3 και κωδικοποιεί έναν κρίσιμο μεταγραφικό παράγοντα για την εμβρυική ανάπτυξη του θυρεοειδούς, του εγκεφάλου και των πνευμόνων¹. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η κατανόηση της αξίας του γενετικού ελέγχου σε περιπτώσεις ΣΥ που συνοδεύονται από επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις, καθώς και της γενετικής/φαινοτυπικής ετερογένειας, ώστε να προληφθούν μελλοντικές νευροαναπτυξιακές ή άλλες επιπτώσεις.

ΥΛΙΚΟ

Περιγράφεται ασθενής με ΣΥ από ηλικίας 6 εβδομάδων και ακολούθως καθυστέρηση λόγου και αδρής κινητικότητας, με συνοδό χοραιοαθέτωση διαγνωσθείσα σε ηλικία 18 μηνών. Γεννήθηκε μετά από 37 εβδομάδες λόγω πρόωρων συσπάσεων και με ΒΓ 2800 γρ. Λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας κατά τη γέννηση το νεογέννητο δέχθηκε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής για 3 24ωρα. Σε ηλικία 9 ετών διαπιστώθηκε ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε ηλικία 4^{9/12} ετών η ασθενής υποβλήθηκε σε γονιδιακή ανάλυση με τη μέθοδο αλληλούχισης του DNA.

Γονίδιο	Μετάγραφο	Εξώνιο	DNA	Πρωτεΐνη	Κατάσταση αλληλίου	Ταξινόμηση παραλλαγής
<i>NKX2-1</i>	NM_001079668.3	3	c.598C>T	p.Gln200Ter	Ετερόζυγη	Παθογόνος PVS1, PM2, PP3

Κλινική εικόνα

- ✓ Αναπνευστική δυσχέρεια (νεογνική ηλικία)
- ✓ Συγγενής υποθυρεοειδισμός
- ✓ Καθυστέρηση λόγου
- ✓ Καθυστέρηση αδρής κινητικότητας, ευρεία βάση βάδισης, χοραιοαθετωσική βάδιση
- ✓ Ανεπαρκής πρόσληψη βάρους-ύψους

Πίνακας 1. Κλινικά συμπτώματα

Πίνακας 2. Αποτέλεσμα γονιδιακού ελέγχου

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναγνωρίστηκε παθογόνος de novo ετερόζυγη παραλλαγή στο εξώνιο 3 του γονιδίου *NKX2-1* (c.598C>T), που δεν αναγνωρίστηκε στους γονείς και δεν έχει περιγραφεί προηγουμένως στη βιβλιογραφία. Η παραλλαγή οδηγεί σε πρόωρο τερματισμό της πρωτεϊνικής αλληλουχίας και απώλεια 200 αμινοξέων της φυσιολογικής πρωτεΐνης. Παθογόνες παραλλαγές του γονιδίου *NKX2-1* κληρονομούνται με αυτοσωματικό επικρατή χαρακτήρα και σχετίζονται με μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων, όπως η καλοήθης κληρονομική χορεία, η χοραιοαθέτωση, ο συγγενής υποθυρεοειδισμός, η αναπνευστική δυσχέρεια νεογνού και ο καρκίνος θυρεοειδούς. Υποφυσιακή ανεπάρκεια έχει επίσης περιγραφεί.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αναγνώριση παραλλαγής στο γονίδιο *NKX2-1* έθεσε την ακριβή αιτιολογική διάγνωση, συνέδεσε τις διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις και συνέβαλε καθοριστικά στη βέλτιστη μακροχρόνια παρακολούθηση και πολυεπιστημονική αντιμετώπιση της ασθενούς. Αναδεικνύεται η σημασία του γενετικού ελέγχου σε περιπτώσεις ΣΥ, ιδιαιτέρως επί παρουσίας συνοδών εκδηλώσεων, για την καλύτερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας, και την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των ενδεχόμενων συννοσηροτήτων κι επιπλοκών.

REFERENCES

1. Carmona-Hildago et al. *NKX2-1-Related Disorders Guideline Working Group. Systematic review of thyroid function in NKX2-1-related disorders: Screening and diagnosis.* PLoS One. 2024;19(7):e0303880.