

Un raro caso di Sindrome Cervello-Polmone-Tiroide

A case of Brain-Lung-Thyroid Syndrome

Maria Teresa Loverro¹, Francesco Carella², Valentina Tranchino², Alessandra Pisani¹, Mariateresa De Sario¹, Lucia Grazia Tricarico¹, Antonella Strippoli², Doriana Amato², Fabio Cardinale²

¹ Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari

² UOC di Pediatria ad indirizzo Pneumo-Allergologico, AUO Policlinico di Bari, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari

Corrispondenza: Maria Teresa Loverro **e-mail:** m.loverro2@gmail.com

Riassunto: F., nato a termine, ha presentato grave distress respiratorio alla nascita con necessità di intubazione e ventilazione meccanica per circa 24 ore e CPAP per le successive 48 ore. Sin dai primi mesi di vita, F. ha presentato tosse catarrale e infezioni polmonari ricorrenti, per cui ha eseguito indagini diagnostiche approfondite, senza arrivare ad alcuna diagnosi. All'età di due anni, il ritardo dello sviluppo psicomotorio e l'ipotonia risultavano evidenti, per cui eseguiva RM encefalo ed indagini genetiche senza evidenze patologiche di rilievo. All'età di 5 anni, a F. veniva diagnosticata la Corea Benigna Ereditaria. Ad ottobre 2020, all'età di 6 anni e mezzo, per la persistenza della sintomatologia respiratoria e delle anomalie neurologiche, veniva eseguita l'analisi dell'esoma, che evidenziava una mutazione *de novo* in eterozigosi a carico del gene NKX2-1/TTF1, sul cromosoma 14: mutazione descritta in letteratura come associata alla sindrome cervello-tiroide-polmone. Inoltre F. ha sviluppato un lieve ipotiroidismo subclinico, caratterizzato da ipertireotropinemia e produzione di ormoni tiroidei (FT4 ed FT3) nella norma. È quindi importante sottolineare come una storia di distress respiratorio neonatale, di infezioni polmonari ricorrenti e di tosse cronica, possa in realtà sottendere un quadro sindromico complesso.

Parole chiave: tosse cronica, distress respiratorio neonatale, coreo atetosi, ipotiroidismo subclinico.

Summary: Brain-lung-thyroid syndrome is an autosomal dominant disease, caused by mutation in NK2 homeobox1 gene (KNX2-TTF1), a transcription factor involved in the brain, lung and thyroid development. About 50 cases of this syndrome have been reported in literature and only 50% of these cases present the full triad of symptoms (hypothyroidism, chorea and respiratory distress syndrome). Our patient was born at term and presented respiratory distress at birth, so he required intubation and mechanical ventilation for 24 hours. Since the first month of life, he presents chronic cough, bronchial asthma, and a history of recurrent pulmonary infections. Thyroid neonatal screening was negative. At two years of life, he showed a postural and psychomotor development delay and hypotonia; at 5 years of age, paroxysmal choreoathetosis has been diagnosed. In October 2020 exome sequencing has been performed and a heterozygous *de novo* mutation of the gene NKX2 on the chromosome 14 has been described. Furthermore, he presents a subclinical hypothyroidism, characterized only by hyperthyrotropinemia (6,59 mUI/L). The thyroid ultrasound shows a normal gland with a nodule on the left lobe. The intriguing aspect of the present case is the suggestion that a chronic cough could be the first symptom of this rare syndrome.

Keywords: chronic cough, neonatal respiratory distress, coreoathetosis, subclinical hypothyroidism.

CASO CLINICO

Il nostro paziente (F.) è unicogenito, nato a termine della gravidanza (EG 37 settimane) da parto cesareo d'urgenza per gestosi materna. Alla nascita F. ha presentato distress respiratorio, per cui è stato intubato e ricoverato presso Unità di Terapia Intensiva Neonatale, ove ha necessitato di assistenza con ventilazione meccanica per circa 24 ore. Successivamente F. è stato estubato per miglioramento della dinamica respiratoria e ventilato in modalità CPAP per le successive 48 ore di vita. Il piccolo alla nascita presentava un peso di 3,050 Kg e veniva stato sottoposto allo *screening* neonatale su Guthrie Card per le patologie metaboliche, comprensivo di ipotiroidismo congenito, che risultava nella norma. Ha ricevuto allattamento materno per circa 3 mesi e divezzamento dal quinto mese, ben tollerato.

Nella storia familiare del piccolo non è risultata alcuna patologia.

Sin dal primo trimestre di vita, F. presentava tosse catarrale per circa 15-20 giorni al mese, talvolta associata a febbre e/o *wheezing* a cadenza mensile, soprattutto durante il periodo invernale, con miglioramento parziale della sintomatologia nei mesi estivi. Veniva inoltre riferita rinorrea persistente, a volte purulenta, associata a russamento notturno, in assenza di episodi di apnea. F. veniva quindi sottoposto al test del sudore, risultato negativo (Cl: 12 mEq/L); venivano inoltre eseguiti dosaggio delle immunoglobuline e radiografia del torace, che risultavano entrambi nella norma.

A quasi due anni di vita, il paziente mostrava un netto peggioramento del ritardo nello sviluppo posturo-motorio e dell'ipotonia, già presenti dall'età di tre mesi; per tale motivo veniva eseguita risonanza magnetica dell'encefalo, che evidenziava esclusivamente la presenza di una cisti aracnoidea in fossa cranica posteriore, la cui rimozione non veniva ritenuta opportuna dal neurochirurgo. Per l'alterazione dello sviluppo motorio, venivano inoltre eseguite alcune indagini genetiche per la sindrome dell'X fragile, la SMA e un CGH-array, che risultavano tutti nella norma.

A 3 anni di vita F. continuava a presentare tosse cronica associata a processi bronco-pneumonici, per cui, nel sospetto di una discinesia ciliare primitiva o una patologia bronchiectasica primitiva, venivano eseguite indagini ematochimiche comprensive di linfocitogramma e dosaggio delle sottoclassi IgG, intradermoreazione secondo Mantoux ed una nuova radiografia (RX) del torace (nella norma); la rilevazione di NO nasale è risultata *borderline* (narice destra 248 ppb, narice sinistra 228 ppb); *brushing* nasale per lo studio della *clearance* (morfologia ciliare normale nel 65% dei campioni; frequenza media 10,7 Hz); ultrastruttura ciliare (quadro *borderline* per la presenza di significativa percentuale, 23,5%, di alterazione della coppia centrale associata ad alterazioni secondarie di tipo flogistico).

A 4 anni, per la persistenza della sintomatologia e per la mancanza di una diagnosi, il paziente veniva sottoposto a valutazione otorinolaringoiatrica, spirometria, tomografia computerizzata (TC) del torace, tutti risultati nella norma, e a genetica per Discinesia Ciliare Primaria (DCP), che risultava positiva per variante in eterozigosi di DNAH5, associata a discinesia ciliare primitiva trasmessa con modalità autosomica recessiva.

All'età di cinque anni veniva posta diagnosi di Disturbo di Movimento di tipo Coreoatetotico di probabile natura non lesionale, associato a disgrafia, difficoltà nella coordinazione motoria e deficit dell'equilibrio.

Ad ottobre 2020, all'età di 6 anni e mezzo, veniva eseguito sequenziamento dell'esoma con identificazione di una mutazione *de novo* in eterozigosi a carico del gene Thyroid Transcription Factor 1 (NKX2-1/TTF1), sul cromosoma 14: mutazione descritta in letteratura come associata alla sindrome cervello-tiroide-polmone.

Inoltre al piccolo veniva diagnosticato un ipotiroidismo subclinico, caratterizzato da valori di FT4 normale (0,95 ng/dl) e ipertireotropinemia (6,59 mUI/L), con anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi negativi (1). All'ecografia della tiroide la ghiandola appariva in sede, morfo-dimensionalmente nei limiti della norma, ad ecostruttura finemente disomogenea, con presenza di disomogenea formazione nodulare a livello del terzo medio del lobo sinistro.

DISCUSSIONE

La sindrome cervello-polmone-tiroide è una patologia genetica a trasmissione autosomica dominante, causata da una mutazione nel gene NKX2 homeobox 1 (NKX2-TTF1), che è un fattore di trascrizione coinvolto nello sviluppo dei suddetti organi (polmone, tiroide e cervello). Fino al 2017 circa 104 casi di pazienti con mutazione del gene NKX2-1 sono descritti in letteratura (2) e solo il 50% di questi presenta l'interessamento di tutti e tre gli organi con la relativa sintomatologia associata (ipotiroidismo, corea e alterazioni dell'apparato respiratorio) (Figura 1). Il nostro caso rientra in quel 50% dei pazienti con mutazione del gene NKX2 che presenta la triade completa di sintomi (3).

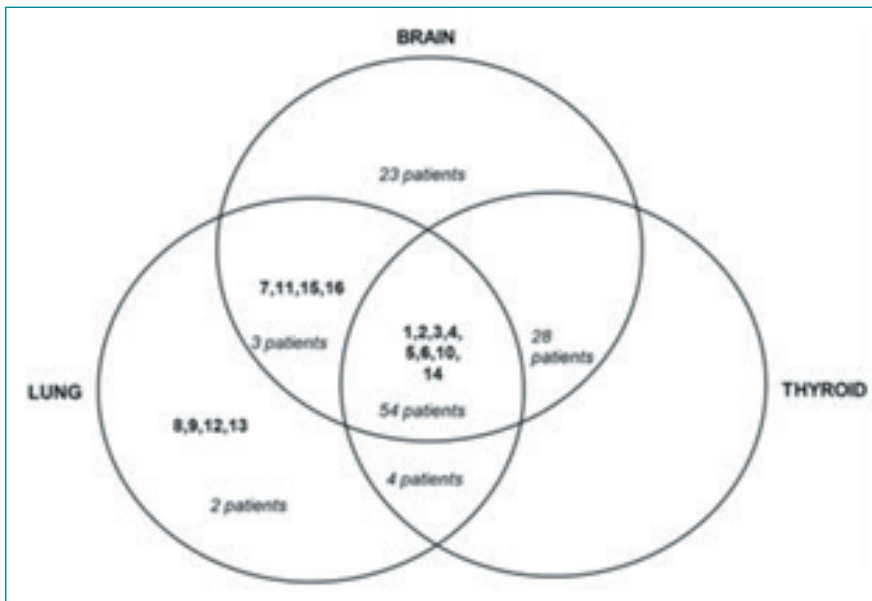


Fig. 1: Distribuzione dei 105 casi pubblicati fino al 2017 in relazione alla sintomatologia presentata.

lo alveolare, questo gene in parte controlla l'omeostasi delle proteine A, B e C del surfattante (4) e questo spiegherebbe uno dei tipici sintomi di questa sindrome: il distress respiratorio neonatale, soprattutto in neonati a termine. Sono state descritte in letteratura diverse manifestazioni della patologia polmonare in questa sindrome: tosse cronica, polmoniti ricorrenti, fibrosi polmonare, presenza di rantoli, *wheezing*, asma bronchiale, ipossiemia, ricorrente pneumotorace, insufficienza respiratoria, oltre il distress respiratorio alla nascita (tachipnea, rientramenti gemitto, alitamento delle pinne nasali, apnee e dispnea) (5). Alla TC polmonare la maggior parte dei pazienti presenta alterazioni varie come aspetto a vetro smerigliato, consolidamenti, atelettasie e fibrosi (6).

Poiché spesso i pazienti con questa sindrome hanno anche problemi neurologici, al posto dei test funzionali (spirometria, 6 minute walking test), sarebbe preferibile usare l'emogasanalisi e la pulsossimetria, in associazione alla TC polmonare, per monitorare il corso della patologia.

Infine, per quanto riguarda il trattamento, i corticosteroidi rimangono la prima scelta in pazienti con interessamento polmonare (7); non ci sono studi sull'efficacia dei macrolidi né sull'uso di idrossiclorochina.

La mortalità in pazienti con questa sindrome è maggiormente correlata con l'interessamento polmonare (16-24%) (8).

L'ipotiroidismo in questi pazienti è subclinico (9), caratterizzato da alterazione della tireotropina (TSH) con normale produzione di ormoni tiroidei, in particolare FT4. Inoltre lo *screening* neonatale potrebbe risultare

La mutazione presente in eterozigosi nel nostro paziente è una mutazione *de novo* e questo giustifica l'anamnesi familiare muta.

Il gene NKX2 homeobox 1 si trova a livello del cromosoma 14 (locus 14q13) ed è composto da 3 esoni e due introni (Figura 2); inizialmente questo gene sembrava esclusivamente correlato ad una proteina nucleare promotrice del gene della tireoglobulina, ma in studi successivi si è visto che questo gene è espresso anche a livello del cervello e del polmone. In particolare a livello

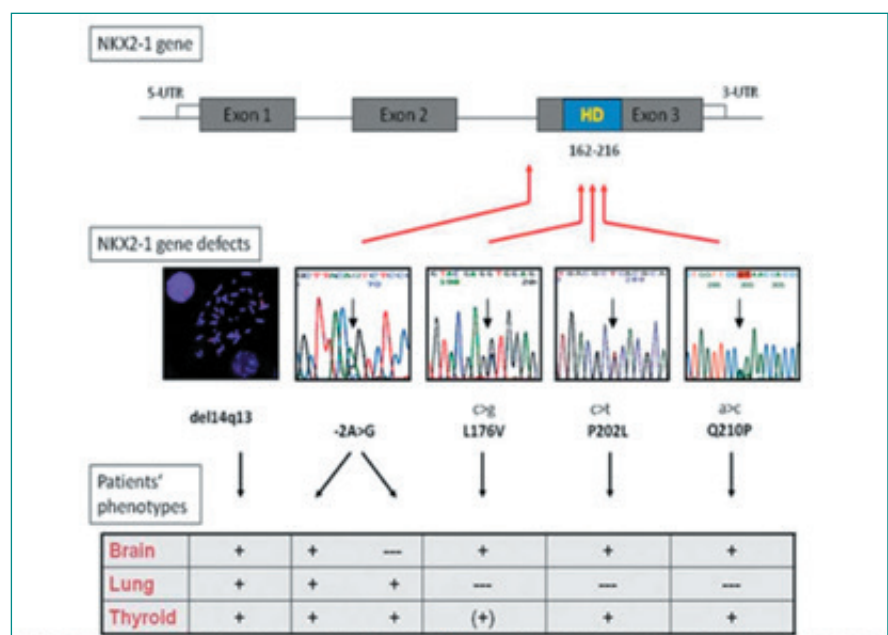


Fig. 2: Analisi del cromosoma 14q13 con tecnica FISH, delezione del gene NKX2-1 e correlazione con fenotipo.

negativo (10) poiché il valore di TSH è solo lievemente aumentato; all'eventuale rivalutazione potrebbe essere considerato quindi una ipertireotropinemia transitoria ed essere classificata come falso-positivo (11).

Nell'ambito dei sintomi neurologici, i pazienti affetti presentano caratteristicamente ritardo nello sviluppo motorio, ipotonia, corea, mioclono, atassia, cadute improvvise e disturbi psichiatrici; la sindrome neurologica associata è definita Corea Benigna Ereditaria, perché è una patologia tipicamente non progressiva (12). Il linguaggio e la capacità di relazione di solito non sono alterati in questi pazienti (13).

CONCLUSIONE

Un aspetto molto interessante del nostro caso clinico è che la presenza nel paziente di tosse cronica associata a storia di distress respiratorio alla nascita in neonato a termine e infezioni polmonari ricorrenti, possa in realtà nascondere una sindrome molto rara.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Williamson S, Kirkpatrick M, Greene S, et al. *A novel mutation of NKX2-1 affecting 2 generations with hypothyroidism and choreoathetosis: part of the spectrum of brain-thyroid-lung syndrome*. J Child Neurol. 2014 May;29(5):666-9.
- (2) Guillot L, Carré A, Polak M, et al. *NKX2-1 mutations leading to surfactant protein promoter dysregulation cause interstitial lung disease in "Brain-Lung-Thyroid Syndrome"*. Hum Mutat. 2010 Feb;31(2):E1146-62.
- (3) Carré A, Szinnai G, Léger J, et al. *Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case*. Hum Mol Genet. 2009 Jun 15;18(12):2266-76.
- (4) Besnard V, Xu Y, Whitsett JA. *Sterol response element binding protein and thyroid transcription factor-1 (Nkx2.1) regulate Abca3 gene expression*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007 Dec;293(6):L1395-405.
- (5) Nattes E, Lejeune S, Dubus JC, et al. *Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations*. Respir Med. 2017 Aug;129:16-23.
- (6) LeMoine BD, Browne LP, Galambos C, et al. *High-resolution computed tomography findings of thyroid transcription factor 1 deficiency (NKX2-1 mutations)*. Pediatr Radiol. 2019 Jun;49(7):869-875.
- (7) Bush A, Cunningham S, Schwerk N, et al. *European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children*. Thorax. 2015 Nov;70(11):1078-84.
- (8) Hamvas A, Deterding RR, Cole FS, et al. *Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1*. Chest. 2013 Sep;144(3):794-804.
- (9) Nettore IC, Mirra P, Scola RH, et al. *Identification and functional characterization of a novel mutation in the NKX2-1 gene: comparison with the data in the literature*. Thyroid. 2013 Jun;23(6):675-82.
- (10) Shetty VB, Kiraly-Borri C, Bikker H, et al. *NKX2-1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: a case series of four patients*. J Pediatr Endocrinol Metab. 2014 Mar;27(3-4):373-8.
- (11) Villafuerte B, Natera-de-Benito D, Allende LM, et al. *The Brain-Lung-Thyroid syndrome (BLTS): A novel deletion in chromosome 14q13.2-q21.1 expands the phenotype to humoral immunodeficiency*. Eur J Med Genet. 2018 Jul;61(7):393-398.
- (12) Ferrara AM, De Michele G, Filla A, et al. *A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea*. Thyroid. 2008 Sep;18(9):1005-9.
- (13) de Gusmao CM, Kok F, Casella EB, et al. *Benign hereditary chorea related to NKX2-1 with ataxia and dystonia*. Neurol Genet. 2015 Dec 22;2(1):e40.