

***Kurzinformation***  
***zur humangenetischen Untersuchung***  
**"brain-thyroid-lung"-Syndrom (MIM ID #610978)**  
**(Chorea, Hypothyreoidismus und Atemnot)**  
**infolge einer NKX2-1-Haploinsuffizienz (MIM ID #600635)**

Der "thyroid transcription factor 1" (auch als TTF-1, NKX-2.1/NKX2-1 oder T/EBP bezeichnet) gehört zu einer Familie von Transkriptionsfaktoren, die eine Homeodomäne besitzen. Mit dieser binden die Proteine an DNA-Sequenzen der von ihnen regulierten Gene. NKX2-1 wird zuerst am Tag 32 in der Schilddrüsenknospe und in den Hirnregionen exprimiert, aus denen sich später der Hypothalamus entwickelt. Ab der 11. Woche der Entwicklung ist die NKX2-1-mRNA auch im Lungenepithelium nachweisbar.

In den Thyreozyten bindet NKX2-1 an den Promotor des Thyreoglobulin (TG)-, des Schilddrüsen-Peroxidase (TPO)-, des TSH-Rezeptor (TSHR)- und des Pendrin (PDS)-Gens und steigert deren Transkription. Außerdem ist das Protein für das Überleben der Thyreozyten-Vorläuferzellen essentiell. In der Lunge wird NKX2-1 in den Alveolar-Epithelzellen Typ II synthetisiert und bindet an die Promotoren der ebenfalls in diesen Zellen exprimierten SFTPA-, SFTPB-, SFTPC- und SFTPD-Gene, die für die entsprechenden Surfactant-Proteine kodieren. Im Gehirn ist NKX2-1 nur im Hypothalamus exprimiert und spielt eine Rolle in der Differenzierung und Wanderung von Interneuronen. Hierbei handelt es sich um zwischengeschaltete Nervenzellen, die auch als Schaltneurone oder Zwischenneurone bezeichnet werden und zumeist Bestandteil eines reflektorischen Regelkreises sind.

Entsprechend diesem Expressionsmuster führt eine NKX2-1-Defizienz zu der Trias einer angeborenen, benignen Chorea, eines kongenitalen Hypothyreoidismus und einer Lungenerkrankung. In der englischsprachigen Literatur wird sie deshalb als "brain-thyroid-lung syndrome" bezeichnet. Allerdings können ein oder auch zwei dieser drei Kardinalsymptome fehlen. Die Lungenaffektionen in Form eines Atemnotsyndroms des Neugeborenen (IRDS), einer wiederholten Lungenentzündung oder einer chronischen interstitiellen Lungenerkrankung fehlen dabei wahrscheinlich am häufigsten. Von den 46 bislang in der Literatur beschriebenen Patienten aus insgesamt 28 Familien zeigten 50 % das komplette Spektrum der Erkrankung, 30 % hatten ein "brain-thyroid"-Syndrom und 13 % nur eine isolierte Chorea. Insgesamt gesehen hatten 93 % dieser Patienten neurologische Probleme, 87 % einen kompensierten oder manifesten Hypothyreoidismus, und nur 54 % wiesen ein IRDS und/oder rekurrende Infektionen der Lunge auf (Carré et al. 2009. Hum. Genet. 18: 2266-2276).

Die nicht-progressive benigne hereditäre Chorea (BHC) entwickelt sich im Mittel im Alter von zwei Jahren. Die MRI-Untersuchungen zeigten in 7 der 39 Fälle pathologische Ergebnisse, so z. B. eine zerebrale Atrophie, eine zystische Zellmasse in der Sella, eine Hyperdensität des Cerebellums oder eine Agenesie des Corpus callosum.

Die TSH-Werte sind entsprechend den morphologischen Veränderungen der Schilddrüse erhöht. Die Patienten mit einer normalen Drüse wiesen TSH-Werte von im Mittel 16 µU/ml auf. Diejenigen mit einer Hypoplasie oder Hemiagenesie hatten Werte von im Mittel 49 µU/ml und die Individuen mit einer Athyreose wiesen Werte von im Mittel 582 µU/ml auf.

Die Lungenprobleme reichten von einem IRDS bei 19 von 25 Patienten bis zu häufigen, milden bis schweren Infektionen der Lunge in 6 von 25 Fällen, unter denen später auch 12 der 19 IRDS-Patienten litten. Fünf von 18 Patienten entwickelten im weiteren Verlauf eine chronische interstitielle Lungenerkrankung.

Als Ursache der Erkrankung finden sich Aminosäure-Substitutionen, Spleißstellen-Mutationen, kleine Insertionen und Deletionen einzelner Nukleotide bis hin zum Verlust des kompletten Genlokus, die die Betroffenen in heterozygoter Form tragen. Häufig handelt es sich dabei um Neumutationen. Dadurch reduziert sich die Synthese des normalen Proteins auf die Hälfte. Dies reicht jedoch nicht aus, um den normalen Phänotyp zu bewirken. Es kommt also zu einer Dominanz des mutierten Allels im haploiden („halben“) Zustand. Man spricht dementsprechend von einer Haploinsuffizienz als Ursache der Erkrankung.

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die drei Exons des NKX2-1-Gens auf Chromosom 14q13 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Läßt sich keine Mutation nachweisen, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der Exons bestimmt, um auch größere Deletionen zu erfassen.

**Zeitdauer:** ca. zwei Wochen