

## Síndrome cerebro-pulmón-tiroides en un recién nacido con delección 14q12-q21.1

### Brain-lung-thyroid syndrome in a newborn with deletion 14q12-q21.1

Milena Villamil-Osorio<sup>•a</sup>, Luz Karime Yunis<sup>b</sup>, Ligia Quintero<sup>c</sup>, Sonia Restrepo-Gualteros<sup>•a,d</sup>,  
Juan José Yunis<sup>b,e</sup>, Lina Jaramillo<sup>•f</sup>, Bertha Ines Agudelo<sup>g,h,i</sup>, Yaqueline Ladino<sup>•b,d,j</sup>

<sup>a</sup>Servicio Neumología Pediátrica, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia. Bogotá, Colombia

<sup>b</sup>Servicios Médicos Yunis Turbay y CIA. Bogotá, Colombia

<sup>c</sup>Servicio Neonatología, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, Bogotá, Colombia

<sup>d</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

<sup>e</sup>Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

<sup>f</sup>Servicio Patología, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, Bogotá, Colombia

<sup>g</sup>Clínica Comfamiliar Risaralda. Pereira, Colombia

<sup>h</sup>Facultad de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia

<sup>i</sup>Facultad de Medicina, Universidad del Quindío. Quindío, Colombia

<sup>j</sup>Servicio Genética, HOMI Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, Bogotá, Colombia

Recibido: 09 de septiembre de 2020; Aceptado: 07 de junio de 2021

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La enfermedad pulmonar intersticial implica un reto diagnóstico en pediatría, que es mayor cuando se presenta con alteración de otros sistemas. Lo anterior dado que se deben considerar otras posibilidades diagnósticas incluidas las enfermedades poco frecuentes como el Síndrome cerebro-pulmón-tiroides.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta un caso de un lactante con Síndrome cerebro-pulmón-tiroides, resaltando la importancia de la evaluación fenotípica; la alteración en conjunto de diferentes órganos orienta al diagnóstico sindromático y este lleva a la aproximación genética de la enfermedad.

#### Resumen

En recién nacidos con falla respiratoria y enfermedad pulmonar intersticial se debe realizar el abordaje del Síndrome chILD (children's Interstitial Lung Disease) descartando alteraciones del metabolismo del surfactante y el síndrome cerebro-pulmón-tiroides que se produce por variantes patogénicas en el gen *NKX2-1*. **Objetivo:** Presentar el caso clínico de un paciente con clínica de síndrome chILD, y estudio genético que informa una gran delección a nivel del cromosoma 14q12-q21.1. **Caso Clínico:** Paciente que presenta falla respiratoria al nacimiento, síndrome chILD e hipotiroidismo, por lo que se sospechó síndrome cerebro-pulmón-tiroides. Presentó además convulsiones y malfor-

#### Palabras clave:

Hipotiroidismo  
Congénito;  
Recién Nacido;  
Síndrome chILD;  
Gen NKX2-1

Correspondencia:  
Milena Villamil Osorio  
mile\_villamil1002@hotmail.com

Como citar este artículo: Andes pediatr. 2021;92(6):930-936. DOI: 10.32641/andespaeatr.v92i6.3287

maciones menores y mayores al examen físico. Su estudio genético evidenció una delección a nivel de cromosoma 14q12-q21.1 de 14.7 Mb incluido el gen *NKX2-1*. **Conclusión:** El síndrome cerebro-pulmón-tiroídes se debe considerar en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria y enfermedad pulmonar difusa (síndrome chILD), especialmente si presenta hipotonía, coreoatetosis o hipotiroidismo. El diagnóstico definitivo requiere análisis genético, más aún cuando se evidencian otras anomalías no explicadas por el síndrome sospechado.

## Abstract

In newborns with respiratory failure and interstitial lung disease, it should be approached as chILD (Childhood Interstitial Lung Disease) syndrome to rule out alterations in surfactant metabolism and brain-lung-thyroid syndrome caused by pathogenic variants in the *NKX2-1* gene. **Objective:** To present a newborn with chILD syndrome and a large deletion in chromosome 14q12-q21.1. **Clinical Case:** Newborn patient with respiratory distress since birth, chILD syndrome, and hypothyroidism, in which brain-lung-thyroid syndrome was suspected. He also presented seizures, minor and major abnormalities on physical examination. Microarray analysis revealed a 14.7 Mb deletion in the chromosome 14q12-q21.1, which includes the *NKX2-1* gene. **Conclusion:** The brain-lung-thyroid syndrome should be considered in newborns with respiratory distress syndrome and diffuse lung disease (chILD syndrome), especially if they present hypotonia, choreoathetosis, or hypothyroidism. Diagnosis confirmation requires genetic analysis, even more, when there are other abnormalities not explained by the suspected syndrome.

**Keywords:**  
Congenital  
Hypothyroidism;  
Newborn;  
chILD Syndrome;  
*NKX2-1* Gene

## Introducción

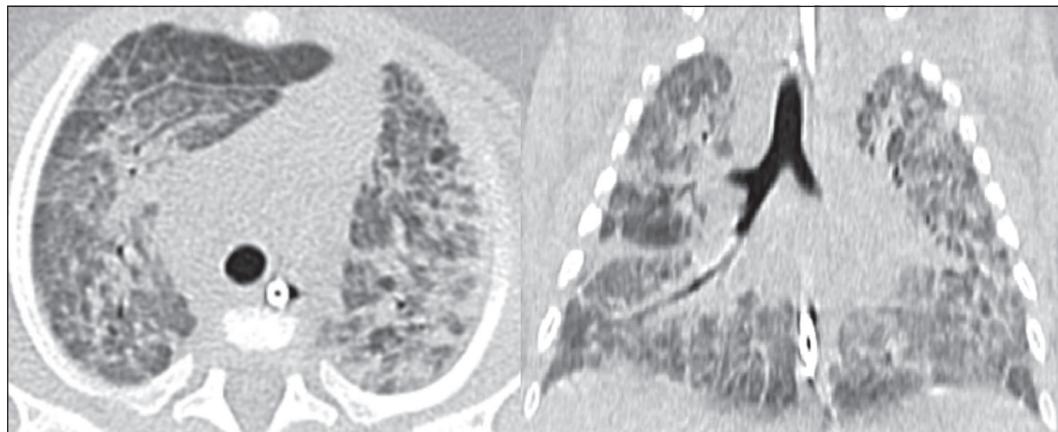
La enfermedad pulmonar intersticial en niños incluye un grupo heterogéneo de enfermedades cada vez mejor entendidas y que incluyen alteraciones en el desarrollo pulmonar de manera aislada o sindrómica. Este grupo de enfermedades comparte características clínicas, radiológicas e histológicas, que son de baja frecuencia y para diferenciarlas de la enfermedad pulmonar intersticial de los adultos se ha usado el acrónimo, síndrome chILD por sus siglas en inglés children's Interstitial Lung Disease<sup>1,2</sup>. En el caso de las presentaciones sindromáticas, hay compromiso de múltiples sistemas como se ha descrito para el Síndrome cerebro-pulmón-tiroídes (OMIM 610978), causado por variantes patogénicas en el gen *NKX2-1* que codifica el factor de transcripción tiroideo TTF1. Este factor de transcripción es un importante regulador del desarrollo embrionario pulmonar, tiroideo y del prosencéfalo<sup>3</sup>. El Síndrome cerebro-pulmón-tiroídes se caracteriza por hipotiroidismo, con grados variables de enfermedad pulmonar, que incluye síndrome de dificultad respiratoria neonatal y enfermedad pulmonar intersticial en los niños, asociado a anormalidades neurológicas como corea hereditario benigno. Esta triada clásica no siempre está presente y la severidad del compromiso tiroideo, neurológico y respiratorio varía ampliamente<sup>4</sup>. Nates y cols. describieron el fenotipo respiratorio en el 100% de sus 16 pacientes reportados con mutación del gen *NK2 Homebox1* (*NKX2-1*), 56% tenían hipotiroidismo, y 75% algún compromiso neurológico<sup>5</sup>.

Este cuadro clínico puede deberse a la presencia de variantes patogénicas en el gen *NKX2-1* o como parte de una alteración cromosómica que altere su dosis génica. Hu y col<sup>6</sup> reportaron el caso de una paciente con retardo del desarrollo, talla baja, infecciones pulmonares recurrentes, agenesia dental y Síndrome cerebro-pulmón-tiroídes, en quien se identificó una delección intersticial de novo de 3.1Mb en el cromosoma 14 (14q13.2q21.1), que abarcaba 17 genes OMIM, incluidos *NKX2-1*, *PAX9*, *FOXP1*, *NPAS3*, *RALGAP1*, *NFXB1A* y *SEC23A*. Sin embargo, su fenotipo no incluía todas las alteraciones descritas para los genes alterados, lo que evidencia que la relación genotipo-fenotipo es biológicamente individual y relacionada directamente con el tamaño de la delección y los genes involucrados, entre otros factores por lo que se requiere una evaluación completa de cada paciente.

El objetivo es reportar el caso de un paciente que presenta síntomas respiratorios severos en el período neonatal, asociado a hipotiroidismo congénito, epilepsia y la presencia de anomalías congénitas múltiples, en el cual se confirmó una delección en el cromosoma 14q12-q21.1.

## Caso Clínico

Paciente masculino hijo de padres sanos no consanguíneos, que nace a las 36 semanas, con peso de



**Figura 1.** Tomografía axial computarizada de tórax del paciente. Enfermedad pulmonar intersticial con patrón de empedrado en 4 cuadrantes, consolidación en parches en segmento apicoposterior del lóbulo superior izquierdo.

2.420 g. Al nacer necesitó reanimación cardio-pulmonar, evolucionando con hipertensión pulmonar severa y sepsis temprana. Necesitó soporte con ventilación mecánica invasiva, con dos intentos de extubación fallidos. Al mes de vida presentó crisis epilépticas, que fueron manejadas con levetiracetam. Se descartó infección del sistema nervioso central. Evoluciona tórpidaamente, con deterioro respiratorio y necesidad de aumento de parámetros ventilatorios, se amplió manejo antibiótico y recibió dosis de surfactante cuando tenía 31 días de vida.

Se realizó tomografía del tórax computarizada que mostró compromiso pulmonar en cuatro cuadrantes, con signos sugerentes de enfermedad intersticial (figura 1). Por la severidad del compromiso pulmonar se realizó broncoscopía con lavado broquioalveolar, con

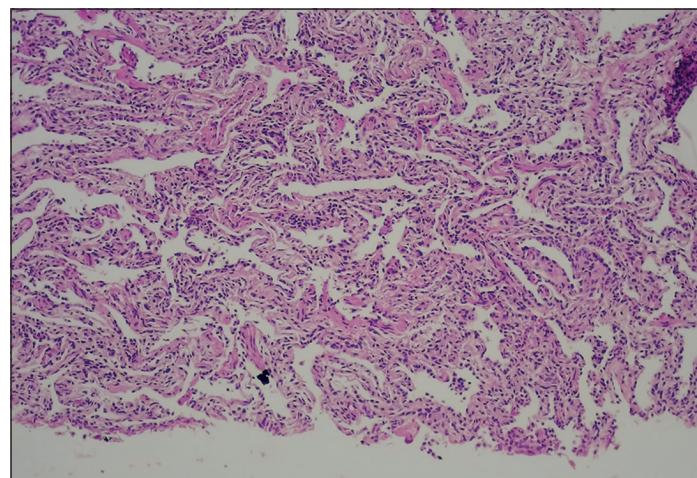
estudio del líquido-positivo para *E. coli*, negativo para infección por hongos y Citomegalovirus. Al mes y medio cursa con endocarditis bacteriana de la válvula tricúspide por *S. hominis* por lo que se inició tratamiento antibiótico.

Posteriormente presentó una vez más extubación fallida. Se evidenció traqueomalacia en nueva broncoscopía flexible por lo que se realizó una traqueostomía. Por la sospecha de enfermedad pulmonar intersticial se obtuvo biopsia pulmonar, que evidenció neumonía intersticial no específica (figura 2), y la microscopía electrónica no mostró alteraciones en los cuerpos lamelares. Ante este hallazgo no sugestivo de alteración de las proteínas del surfactante se consideró descartar el Síndrome cerebro-pulmón-tiroides, que es otra causa de síndrome chILD. En este contexto se estudió, confirmándose el hipotiroidismo.

La resonancia magnética cerebral evidenció disgenesia del cuerpo calloso y leuconecefalopatía supratentorial. Este hallazgo probablemente se relaciona con secuelas de hipoxia. El ecocardiograma mostró un ductus arterioso permeable grande de 3,9 mm sin repercusión hemodinámica, por lo que se ordenó seguimiento.

La evaluación genética describió anomalías mayores y menores con cabalgamiento de suturas, politelia, hernia umbilical, hipospadias glandular, sin microcefalia, por lo que se hizo cariotipo con resultado 46, XY, con una delección intersticial en el brazo largo del cromosoma 14 (figura 3), considerando una gran delección posiblemente de bandas q12 y q13 hasta q21.1 que incluye la región que comprende el gen *NKX2-1*, lo que explicaría las manifestaciones pulmonares del paciente, involucrando otros genes que afectarían su pronóstico. En estudios complementarios por su evolución se documentó inmunoglobulina G baja por lo que se inició reposición. También se encontró disminuido el recuento de linfocitos T CD3, CD4 y CD8.

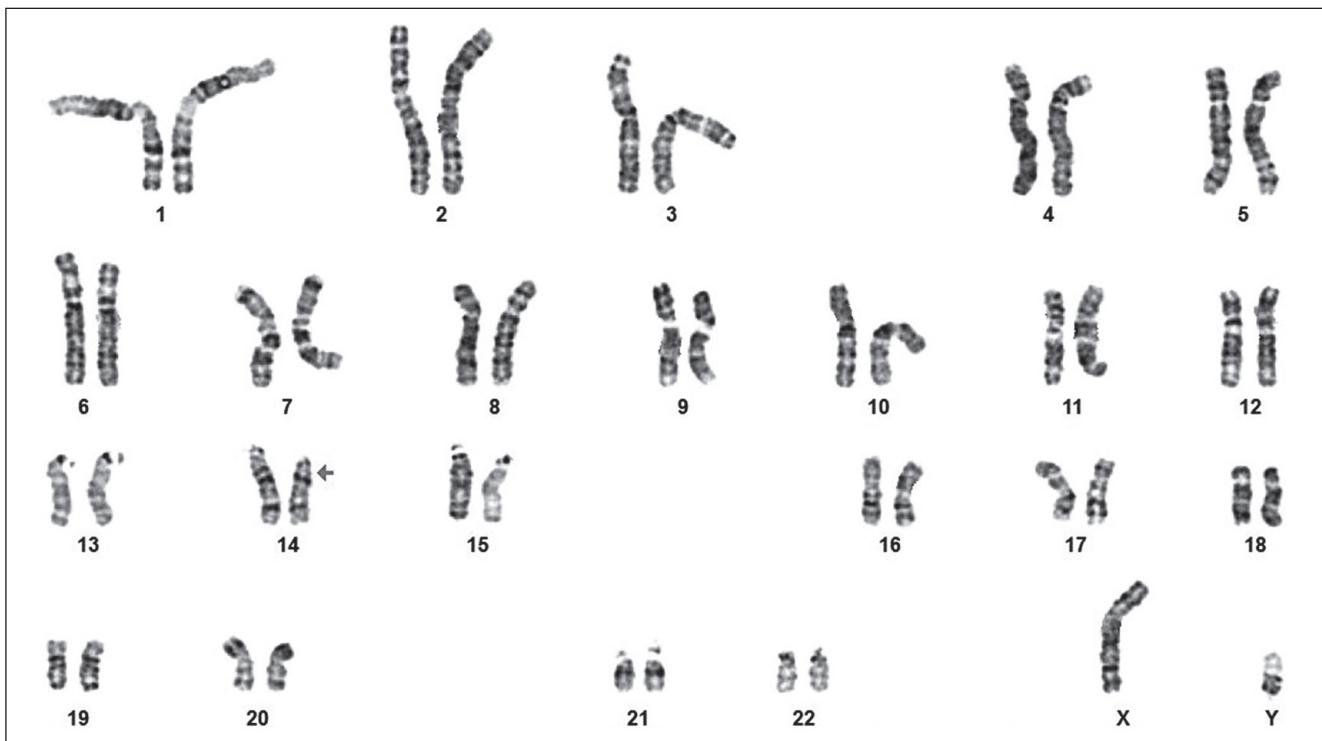
Con el consentimiento de los padres se hizo estudio



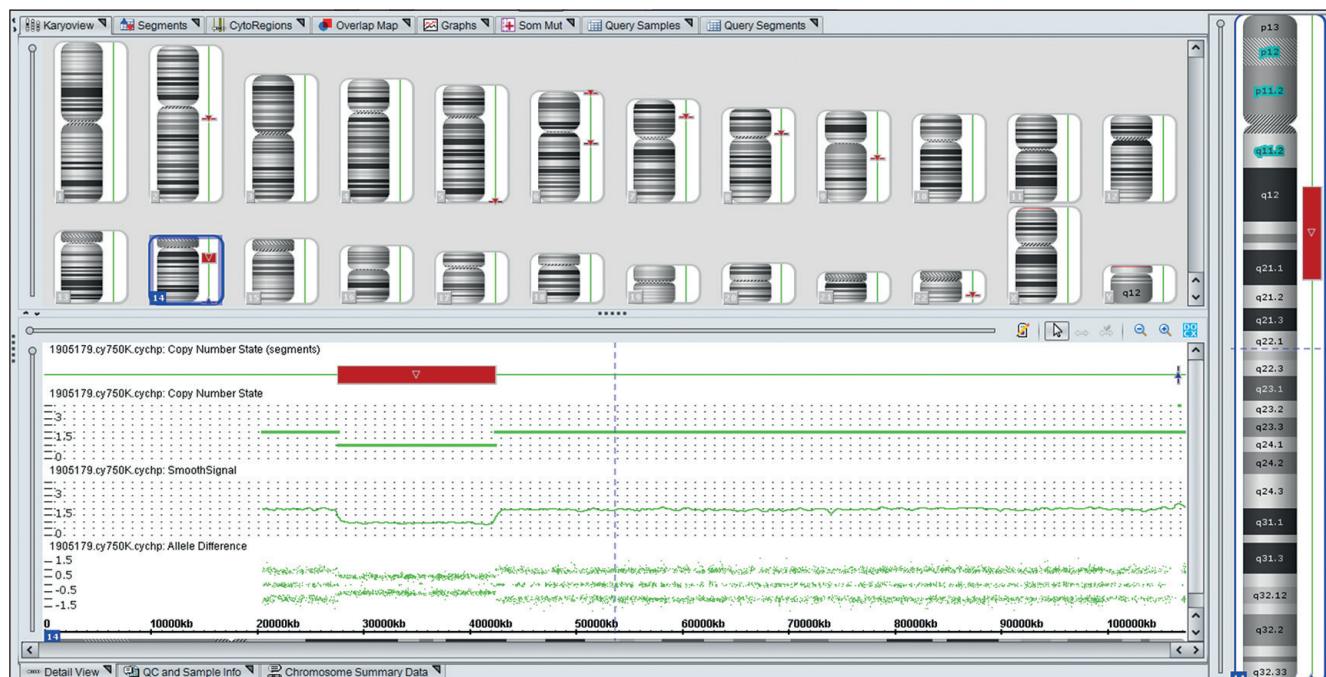
**Figura 2.** Biopsia del pulmón del paciente. Biopsia del pulmón con alvéolos colapsados, septos gruesos a expensas de tejido fibroso (confirmado con Tricrómico de Masson), y discreto infiltrado inflamatorio de predominio mononuclear linfoide. Los neumocitos tienen atipia leve. No se observan microorganismos ni depósitos anormales. (H&E 100X).

de microarreglos CytoScan 750K (Affymetrix), confirmado la delección intersticial a nivel de cromosoma 14q12-q21.1 de 14.7 Mb (arr[GRCh37] 14q12-q21.1 (27654804-42422184)x1), (figura 4), la cual involucra

74 genes, 16 de los cuales se destacan por presentar asociación patológica a la fecha (tabla 1), entre ellos el gen *TRAPPC6B* que podría explicar la epilepsia en este caso. Se continuó manejo integral y a los 5 meses de



**Figura 3.** Cariotipo Bandeo G paciente. Cariotipo Bandeo G, resolución 500 bandas, en el cual se identifica una delección parcial en el brazo largo del cromosoma 14, 46,XY,del(14)(q12q21.1).



**Figura 4.** Ideograma del paciente. Ideograma en el cual se identifica una delección en el brazo largo del cromosoma 14, arr[GRCh37] 14q12q21.1(27654804\_42422184)x1. CytoScan 750K, Affymetrix.

**Tabla 1. Resumen de los genes con descripción de patología asociada, que pueden contribuir al fenotipo de delección 14q12-q21.1. Fuente de elaboración propia**

Gen	Patología asociada	#fenotipo OMIM	Mecanismo de herencia	Localización
NKX2-1	Corea benigna hereditaria.	118700	AD	14q13.3
	Coreoatetosis, hipotiroidismo y dificultad respiratoria neonatal	610978	AD	
	Cáncer de tiroides no medular 1	188550	AD	
COCH	Sordera autosómica dominante 9	601369	AD	14q12
	Sordera autosómica recesiva	618094	AR	
FOXP1	Síndrome Rett, variante congénita	613454	AD	14q12
PRKD1	Defectos cardíacos congénitos y displasia ectodérmica	617364	AD	14q12
AP4S1	Paraplejia espástica 52, autosómica recesiva	614067	AR	14q12
NUBPL	Deficiencia del complejo mitocondrial I, tipo nuclear 21	618242	AR	14q12
CFL2	Miopatía nemalinica 7, autosómica recesiva	610687	AR	14q13.1
NFKBIA	Displasia ectodérmica e inmunodeficiencia 2	612132	AD	14q13.2
RALGAPA1	Alteración del neurodesarrollo con hipotonía, insuficiencia respiratoria neonatal y disregulación térmica.	618797	AR	14q13.2
SRP54	Neutropenia congénita severa 8, autosómica dominante	618752	AD	14q13.2
PPP2R3C	Disgenesia gonadal, facies dismórficas, distrofia retiniana y miopatía.	618419	AR	14q13.2
	Falla espermatogénica 36	618420	AD	
PSMA6	Susceptibilidad a infarto de miocardio	602855		14q13.2
PAX9	Agenesia dental, selectiva, 3	604625	AD	14q13.3
SLC25A21	Síndrome de depleción del ADN mitocondrial 18	618811	AR	14q13.3
SEC23A	Displasia crano-lenticulo-sutural	607812	AR	14q21.1
TRAPPC6B	Trastorno del desarrollo neurológico con microcefalia, epilepsia y atrofia cerebral	617862	AR	14q21.1

vida egresó para continuar manejo crónico en su domicilio. Este estudio cuenta con el consentimiento informado de los padres para la publicación de este caso.

## Discusión

Las anomalías congénitas requieren un abordaje diagnóstico basado en las características físicas y exámenes de manera conjunta, en donde el enfoque por síndromes permite realizar un manejo individual y direccional. Aunque nuestro paciente presentaba una gran delección que implica múltiples genes, su fenotipo predominante fue la falla respiratoria neonatal desde el período neonatal y los hallazgos de compromiso difuso intersticial en las imágenes orientaban al Síndrome chILD, por lo que su estudio inicial se enfocó a este síndrome. Ante los resultados de la biopsia pulmonar que descartó infección y alteración de las proteínas del surfactante, que junto con la confirmación de hipotiroidismo se orientó el diagnóstico hacia el síndrome

cerebro-pulmón-tiroides. Cerca del 80% de los pacientes con mutaciones en el gen *NKX2-1* presentan imagen de enfermedad pulmonar difusa y hace parte del grupo de enfermedades a descartar cuando se presenta el síndrome chILD<sup>7</sup>.

El gen *NKX2-1* interviene en la expresión de las proteínas del surfactante A, B y C y del transportador ABCA3 (ATP binding cassette subfamily A member 3) y su haploinsuficiencia causa el Síndrome cerebro-pulmón-tiroides<sup>8</sup>. Cuando se considera este diagnóstico basado en características clínicas e imagenológicas, varios autores plantean que se podría realizar el estudio genético evitando la biopsia pulmonar<sup>9</sup>. Sin embargo, en países en vías de desarrollo en los que estos estudios son de alto costo y baja disponibilidad, la biopsia ayuda a orientar el abordaje diagnóstico y permite, como en nuestro caso, descartar alteraciones primarias de las proteínas del surfactante, disminuyendo los diagnósticos diferenciales hacia uno más específico. En el caso presentado logramos realizar el estudio genético molecular para establecer un diagnóstico definitivo.

No todos los pacientes con Síndrome cerebro-pulmón-tiroides presentan la tríada completa. Se puede manifestar con diversos grados de severidad. Nuestro paciente no presentaba corea como han descrito otros autores<sup>4</sup>. El resto de anomalías evidenciadas se pueden atribuir al compromiso de los otros genes involucrados. La inmunodeficiencia se ha encontrado en personas con alteración del gen *NFKBIA* dado que causa alteración funcional del factor NFkB, disminuyendo la producción de interferones y citoquinas proinflamatorias, haciendo a estos pacientes más susceptibles a infecciones, como en la paciente reportada por Hu y col en quien se encontró Immunoglobulina G baja y la delección del gen *NFKBIA* se propuso como responsable de su inmunodeficiencia<sup>6</sup>. Adicionalmente Curtois y col describieron un paciente con inmunodeficiencia de células T y displasia anhidrótica ectodérmica por una mutación hipermorfica *IkB* que altera la activación de NF-kB<sup>10</sup>. Nuestro paciente tenía tanto alteración de inmunoglobulinas, como de linfocitos T que se podría explicar por la delección de *NFKBIA* y cursó con varios episodios infecciosos como la endocarditis por *S. hominis*.

El caso presentado tuvo epilepsia desde el primer mes de vida, manifestación que no se ha relacionado con la alteración del *NKX2.1*, pero sí con alteración del gen *TRAPPC6B*. Sin embargo, este compromiso puede ser multifactorial, dado que en la resonancia magnética se evidenció leucoencefalopatía supratentorial que podría relacionarse con hipoxia neonatal.

Valencia y col<sup>11</sup> reportaron 6 pacientes con mutaciones en el gen *TRAPPC6B* que manifestaron alteraciones en el neurodesarrollo caracterizados por microcefalia, epilepsia y trastorno del espectro autista.

En el seguimiento clínico de nuestro paciente es necesario evaluar otras alteraciones que se podrían presentar por los genes involucrados en la delección. La presentación de este caso clínico permite mostrar el abordaje de un paciente en el que sus manifestaciones clínicas predominantes orientaron hacia una enfermedad sindromática, pero con la evaluación multidisciplinaria y estudio molecular se pudo llegar al diagnóstico específico.

Como claves diagnósticas del Síndrome cerebro-pulmón-tiroides se debe tener en cuenta el hipotiroidismo congénito, el síndrome de dificultad respiratoria infantil y la presencia de corea hereditario benigno, sin olvidar que no todos los pacientes presentan la triada completa.

## Conclusión

La deficiencia de TTF-1 o Síndrome cerebro-pulmón-tiroides, se debe considerar en recién nacidos de término con síndrome de dificultad respiratoria o en niños con imágenes del tórax que sugieran disfunción del surfactante, especialmente si presenta hipotonía, coreoatetosis o hipotiroidismo. El diagnóstico definitivo requiere de estudios genéticos enfocados en la identificación de variaciones puntuales o delecciones involucrando el gen *NKX2-1*, que deben realizarse aún en ausencia de síntomas neurológicos o tiroideos y más aún cuando en el paciente se encuentren otras anomalías no explicadas por el síndrome sospechado. La confirmación genética permite un seguimiento más dirigido y permite realizar estudios complementarios a los progenitores, para dar asesoramiento con respecto al riesgo de recurrencia. Dada la complejidad del caso por la amplitud de la delección en nuestro paciente se requiere seguimiento y estudios para la completa caracterización del desorden.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A HOMI Fundación Hospital Pedátrico la Misericordia, Universidad Nacional de Colombia. y a la Doctora Laudy Astrid Pabón Pérez.

## Referencias

1. Gries M. Chronic interstitial lung disease in children. *Eur Respir Rev*. 2018;27:147.
2. Faououx B, Epaud R, Clément A. Clinical presentation of interstitial lung disease in children. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(2):98-100.
3. Boggaram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/Nkx2.1/TITF1) gene regulation in the lung. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2009;116(1):27-35.
4. Hamvas A, Deterding R, Wert S, et al. Heterogeneous Pulmonary Phenotypes Associated With Mutations in the Thyroid Transcription Factor Gene NKX2-1. *Chest*. 2013;144(3):794-804.
5. Nattes E, Lejeune S, Carsin A, et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir Med*. 2017;129:16-23.
6. Hu X, Liu J, Guo R, et al. A novel 14q13.1-21.1 deletion identified by CNV-Seq in a patient with brain-lung-thyroid syndrome, tooth agenesis and immunodeficiency. *Mol Cytogenet*. 2019;12:51.
7. Nathan N, Borensztajn K, Clement A. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(3):253-9.
8. Safi K, Bernat J, Keegan C, et al. Interstitial lung disease of infancy caused by a new NKX2-1 mutation. *Clin Case Rep*. 2017;5(6):739-43.
9. LeMoine B, Browne L, Liptzin D, et al. High-resolution computed tomography findings of thyroid transcription factor 1 deficiency (NKX2-1 mutations). *Pediatr Radiol*. 2019;49(7):869-75.
10. Courtois G, Smahi A, Reichenbach J, et al. A hypermorphic  $\text{IkB}\alpha$  mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency. *J Clin Invest*. 2003;112(7):1108-15.
11. Marin-Valencia I, Novarino G, Johansen A, et al. A homozygous founder mutation in TRAPPC6B associates with a neurodevelopmental disorder characterised by microcephaly, epilepsy and autistic features. *J Med Genet*. 2018;55(1):48-54.