



Eksomisekvensointi paljasti harvinaisen kilpirauhassairauden

Monivammaisuuden taustalla Allan–Herndon–Dudleyn oireyhtymä

Kilpirauhasen normaali toiminta on lapsen henkisen kehityksen ja fyysisen kasvun kulmakivi. Kuvaamme suomalaisen perheen, jossa kolmen veljeksien diagnoosi selvisi 30 vuotta kestäneiden tutkimusten jälkeen. Kaksi pojista on jo kuollut. Kolmannen, 16-vuotiaan pojan, DNA-tutkimuksessa löytyi koko X-kromosomin eksomisekvensoinnin avulla kilpirauhashormonien kuljettajaproteiinia koodaavan geenin *SLC16A2*:n eli *MCT8*:n mutaatio. Se paljasti monivammaisuuden syyksi Allan–Herndon–Dudleyn oireyhtymän.

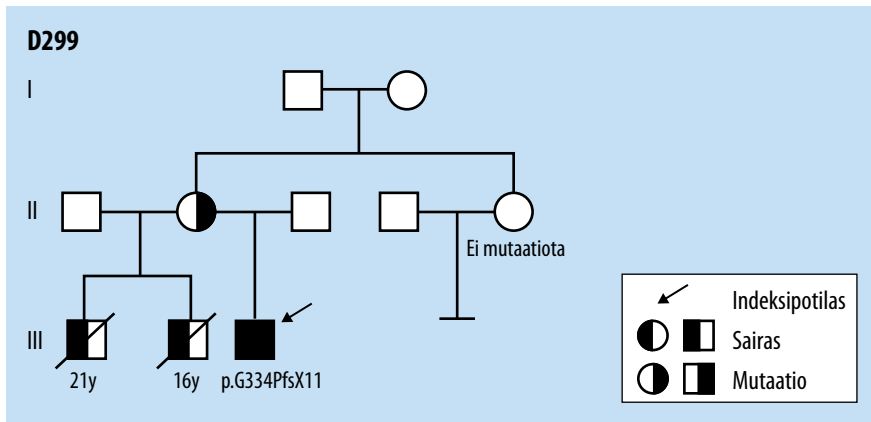
Synnyynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta oli merkittävä älyllisen kehitysvammaisuuden (kretinismen) taustasy maassamme vielä 1950-luvulla ennen kuin vastasyntyneiden kilpirauhasarvojen järjestelmällinen seulonta aloitettiin. Sen tyypioireita ovat kehitysvamman ohella pienikokoisuus, alaraajapainotteen lievä diplegia, kuulovamma, poikkeavan iso kieli, turpeat kasvot, pömppövatsaisuus, napatyry ja ummetus. Primaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta johtuu kilpirauhasen ja sekundaarinen aivolisäkkeen toimintahäiriöstä. Puutteellisen kilpirauhashormonivaikutuksen taustalla voi myös olla harvinaisia perifeerisiä mekanismeja, esimerkiksi kilpirauhashormoniresistenssi tai kilpirauhashormonin häiriintynyt kuljetus. Allan–Herndon–Dudleyn oireyhtymä aiheutuu mutaatioista kilpirauhashormonien kuljettajaproteiinia koodaavassa *SCL16A2*- eli *MCT8*-geenissä (monocarboxylate transporter 8). Se sijaitsee X-kromosomissa, ja oireyhtymä ilmenee lähes yksinomaan pojilla (1). Kantajaäidin pojalla on 50 %:n

riski saada tautimutaatio. Kantajanaiset ovat yleensä terveitä, mutta heillä saattaa esiintyä kilpirauhasongelmia. Kirjallisuuden mukaan *MCT8*-geenistä on raportoitu ainakin 45 eri mutaatiota (2).

Omat potilaat

Kolmen veljeksien diagnoosi selvisi 30 vuotta kestäneiden tutkimusten jälkeen. Kaksi pojista on jo kuollut (17 ja 21 vuoden iässä). Kolmannen, 16-vuotiaan pojan, DNA-tutkimuksessa löytyi eksomisekvensoinnin avulla *MCT8*-geenin mutaatio. Veljeksiä on kuvattu lyhyesti hiljattain englanninkielisessä artikkelissa, jossa raportoitiin useita uusia Suomessa diagnosoituja X-kromosomaalisia kehitysvammaoireyhtymiä (3). Kahdella vanhimmalla pojalla oli yhteinen isä, nuorin poika on äidin toisesta avioliitosta. Äidillä ja hänen sisarillaan ei ole pitkäaikaissairauksia. Suvussa ei ole neurologisia sairauksia eikä vammaisuutta. Äidin kilpirauhasarvot olivat normaalit.

Veljesten taudinkuva oli varsin samankaltainen. Kaikki kolme syntyivät normaalisti edenneen raskauden jälkeen laskettuun aikaan, ja syntymämitat olivat tavalliset. Noin kolmen kuukauden iässä todettiin viivästynyt psykomotorinen kehitys, ja kaikki olivat leikki-ikään mennessä monivammaisia ja -sairaita. Kehitysvamman taso oli vaikea. Liikuntavamma luokiteltiin iän ja kasvun myötä vaikeutuvaksi dystoniseksi tetraplegiaksi. Tahdonalaiset liikunnalliset taidot ilmenivät satunnaisena raajojen heilutteluna ja kommunikaatiotaidot katsekontaktina sekä hymyvasteena. Neurologisina liittämisoireina esiintyi liikehäiriöitä ja epileptisiä kohtauksia noin yksivuotiaasta. Ne ilmenivät sekä jäykistelyinä että spasmityyppisinä, usein kosketuksen tai kovan äänen provosoimina. EEG-tutkimuksissa todettiin satunnaisia paikallishäiriöitä ja eristeinen yleishäiriö. Vaste lääkehoidoille (mm. valproaatti ja bentsodiatsepiinit) jäi epäselväksi. Fyysinen olemus oli ylävartalopainotteisesti hypotoninen ja alavartalopainotteisesti spastinen. Alaraajoissa kaikilla kolmella todettiin vilkkaat, lähes klooniset heijasteet. Aivojen kuvantamistutkimuksissa



KUVA 1. *MCT8*-geenin mutaation periytyminen suvussa.

ei ilmennyt selkeitä rakenteellisia poikkeamia. Eri-ikäisenä tehdyt tutkimukset osoittivat aivokammioiden suhteen väljyyttä vanhimmalla veljeksistä (tietokone-tomografia), temporaalilohkojen heikkoa erilaistumista keskimmaisella veljellä (magneettikuvaus) ja viiveisen myelinaation nuorimmalla veljellä (magneettikuvaus). Kasvu ja fyysinen kehitys etenivät epätavallisen hitaasti. Aikuisikäisten veljesten pituus jäi huomattavasti normaalista (−4–5 SD), eikä puberteettikehitystä todettu. Kahdelle nuorimmalle tehtiin gastrostooma alipainoisuuden ja syömisongelmien vuoksi. Myös pään ympäritys jäi huomattavan pieneksi (−3 SD). Tukirakenteen poikkeamat ilmenivät kasvun myötä skolioosina, polvien nivelkontraaktuurina, lonkkaluksaationa sekä rintakehän litistymänä ja vinoutena.

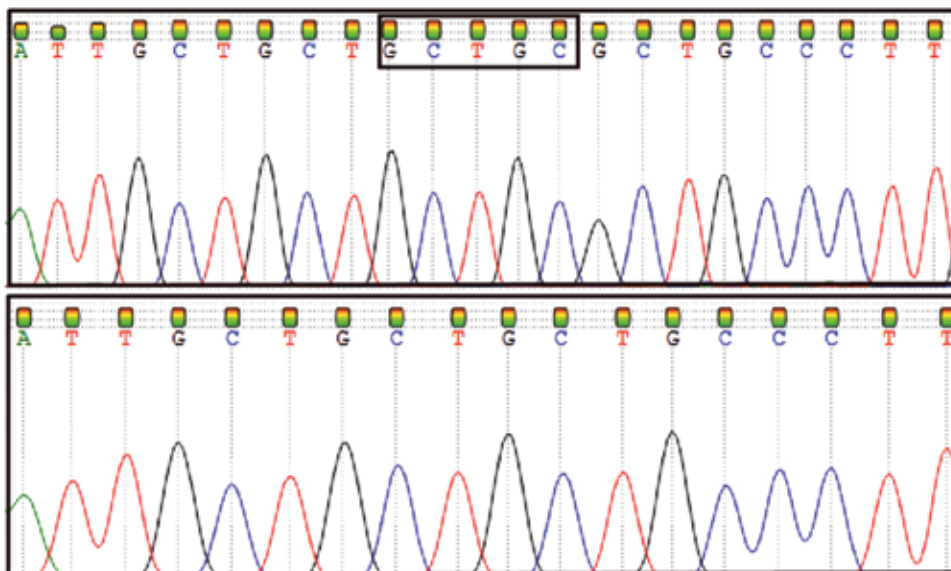
Lihaksisto oli kauttaaltaan atrofista ja kuvatut luut poroottiset. Lihasbiopsialöydös oli normaali. Hengityselinten oireet ilmenivät ahtaamina, limaisuutena ja toistuvina infektioina. Maha-suolikanavan oireista ummetus, pulauttelu ja jopa verioksentelut, refluksi sekä kuolaaminen olivat yleisimmät. Peräsuolen biopsialöydös oli kahdella vanhimmalla veljellä normaali. Kaikilla pojilla oli karsastus. Endokrinologisena poikkeavuutena kahdella nuorimmalla todettiin pieni seerumin T4V-pitoisuus mutta normaali TSH-pitoisuus. Nuorimman potilaan T4V oli 8,6 pmol/l (viitealue 9–19), T3V-pitoisuus 9 pmol/l (viitealue 2,6–5,7) ja TSH-pitoisuus 2,16 mU/l (viitealue 0,35–5). Kilpirauhashormonilääkitys ei korjannut T4V-arvoa eikä vaikuttanut potilaiden vointiin, joten lääkityksestä luovuttiin. Veljeksillä oli jonkin verran dysmorfisia piirteitä kuten yläviistot luomiraot, matalat silmäkuopat, korkea ja lyhyt nenä, matalat poskipäät, lyhyt filtrum, niukkapoimuiset korvalehdet, suulaessa leveät ja poimuttuneet alveoliharjanteet ja rakomainen keskiosa sekä osittainen 2.–3. varpaan välinen yhdysvarpaisuus (syndaktylia).

Geenitutkimus

Perheen äidillä oli kahdesta avioliitosta kolme monivammaista poikaa, joiden taudinkuva oli samanlainen (**KUVA 1**). Se herätti epäilyn X-kromosomissa eli sukupuoleen kytkeytyvästä peittyvästi periytyvästä sairaudesta. Osana yhteiseurooppalaista tutkimusprojektia, jonka tarkoituksena on tunnistaa X-kromosomissa periytyvien tautien geenejä ja mutaatioita, sekvensoimme Agilentin sirulla nuorimman potilaan DNA-näytteestä koko X-kromosomin valkuisaineita tuottavan alueen. Potilaalta löytyi uusi, viiden emäksen insertio *MCT8*-geenin kromosomissa Xq13.2 (**KUVA 2**). Mutaatio sijaitsee eksonissa 3 ja se aiheuttaa ennenaikaisen lopetuskodonin ja lyhentyneen proteiinin. Varmistimme mutaation Sanger-sekvensoinnilla Suomessa sekä tutkimme potilaan äidin ja äidin sisaren DNA:n. Potilaan äiti on mutaation kantaja. Hänen sisarellaan mutaatiota ei todettu. Mutaatiota ei löytynyt 99 suomalaiselta verenluovuttajalta, mikä viittaa siihen, että kyseessä on harvinainen mutaatio.

Pohdinta

Geneettiset ja hankinnaiset tilat voivat ilmetä varsin samankaltaisena oireyhtymänä, ja veljesten oireet sopivat hankinnaiseen CP-kehitysvammaan. Normaalit varhaisvaiheet



KUVA 2. Ylärivissä näkyy potilaan mutaatio, viiden emäksen insertio (ylimäärä), joka johtaa *MCT8*-geenin tuottaman valkuaisaineen lyhentymiseen ja puutteelliseen toimintaan. Alarivillä on normaalsekvenssi.

sekä normaalisti kuvautuvat keskushermoston rakenteet ja tietenkin koko veljessarjan oirekuva puhuvat vahvasti geneettisen taustasyyn puolesta. *MCT8*-geenin koodaama kuljetusproteiini kuljettaa tyroksiinia (T4), trijodityroniinia (T3), käänteistrijodityroniinia (rT3) ja diiodityroniinia (T2) muun muassa neuroneissa ja veriaivoesteen läpi. Se vaikuttaa myös kilpirauhashormonien eritykseen, ja potilailla on tyypillisesti verenkierrossa suurentunut T3-pitoisuus ja pienentynyt T4-pitoisuus. Sen sijaan keskushermostossa vallitsee puute sekä T3- että T4-hormonista. T3-määrittystä kannattaa pohtia, kun selvitetään etiologiaan avoimen CP-kehitysvamman taustaa (4). Veljeksillä oli paljon samoja oireita kuin synnynnäisen kilpirauhasen vajaatoiminnan vammauttamilla, mutta oireet olivat huomattavasti vaikeampiasteiset. Allan–Herndon–Dudleyn oireyhtymän taudinkuva riippuu mutaatiotyypistä. *MCT8*-geenin pysäytysmutaatiot (”nonsense-mutaatiot”) aiheuttavat valkuaisainesynteesin enneaikaisen loppumisen ja vaikeamman taudinkuvan. Vaihtomutaatiot (missense-mutaatiot), jotka aiheuttavat vain

aminohapon muuttumisen toiseksi, aiheuttavat lievemmän taudinkuvan.

Lopuksi

Kuten tapauksemme osoittaa, Allan–Herndon–Dudleyn oireyhtymä on kliinisten oireiden ja löydösten perusteella vaikea diagnosoida. Eksomisekvenssoinnilla voidaan löytää kaikki perimän valkuaisaineita tuottavan osan mutaatiot. Eksomi muodostaa 1,5 % koko perimästä. Arvioidaan, että noin 50 %:lla perheistä, joissa ilmenee kehitysvammaisuutta, syy voidaan selvittää eksomisekvenssoinnin avulla (5, 6). Tutkimus säästää perheen ja potilaan aikaa ja terveydenhuollon kustannuksia (7), auttaa tautiriskin arvioinnissa sekä hoidon ja kuntoutuksen suunnittelussa. Sen hyödyntäminen edellyttää kuitenkin yhteistyötä hoitavan lääkärin ja kliinisen genetiikan asiantuntijoiden kesken. Arvioimme, että perimän läpiluenta tulee olemaan ensisijainen tutkimusmenetelmä diagnosoitaessa potilaita, jotka ovat tuntemattomasta syystä monivammaisia. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Allan W, Herndon CN, Dudley FC. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Ment Defic* 1944;48:325–34.
2. Friesema EC, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322:107–13.
3. Philips AK, Sirén A, Avela K, ym. X-exome sequencing in Finnish families with intellectual disability – four novel mutations and two novel syndromic phenotypes. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:49.
4. Visser VE, Visser TJ. Finding the way into the brain without MCT8. *J Clin Endocr Metab* 2012;97:4362–5.
5. de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, ym. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 2012;367:1921–9.
6. Rauch A, Wieczorek D, Graf E, ym. Range of Genetic mutations associated with severe non syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *Lancet* 2012;380:1674–82.
7. Delanty N, Goldstein DB. Diagnostic exome sequencing: a new paradigm in neurology. *Neuron* 2013;80:841–3.

MARIA ARVIO, LKT, dosentti, osastonylilääkäri

Päijät-Hämeen sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymä

MIRJA SOMER, dosentti, erikoislääkäri

Norio-keskus, Helsinki

VERA KALSCHEUER, apulaisprofessori

Max Planck -instituutti, molekyyli-genetiikan osasto
Berliini

ANJU PHILIPS, diplomi-insinööri

MINNA AHVENAINEN, FM

IRMA JÄRVELÄ, LKT, dosentti, kliininen opettaja

Helsingin yliopisto, Haartman-instituutti, lääketieteellisen genetiikan osasto

SIDONNAISUUDET

Anju K. Philips: Apuraha (Finska Läkaresällskapet). Muilla kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

Summary

Exome sequencing revealed Allan–Herndon–Dudley syndrome underlying multiple disabilities

Normal function of the thyroid gland is the cornerstone of a child's mental development and physical growth. We describe a Finnish family, in which the diagnosis of three brothers became clear after investigations that lasted for more than 30 years. Two of the sons have already died. DNA analysis of the third one, a 16-year-old boy, revealed in exome sequencing of the complete X chromosome a mutation in the *SLC16A2* gene, i.e. *MCT8*, coding for a thyroid hormone transport protein. Allan–Herndon–Dudley syndrome was thus shown to be the cause of multiple disabilities.