

Ruolo della Next Generation Sequencing nella diagnosi eziologica dell'ipotiroidismo congenito con tiroide in sede

V. Di Natale¹, R. Ortolano¹, S. Menabò², I. Bettocchi¹, A. Scozzarella³, E. Candela³, S. Ferrari², A. Pession¹, A. Cassio¹

¹ Programma di Malattie Endocrino-Metaboliche, UO Pediatria, IRCCS-AOU di Bologna

² U.O. Genetica Medica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, IRCCS-AOU di Bologna

³ Scuola di Specializzazione in Pediatria - Alma Mater Studiorum Università di Bologna

*Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse

INTRODUZIONE

Il ruolo patogenetico dei fattori genetici nell'ipotiroidismo congenito (IC) è ormai ampiamente noto. La costante evoluzione delle tecniche diagnostiche nel campo della genetica medica offre oggi l'opportunità di ottenere una diagnosi eziologica in pazienti affetti da IC che presentino difetti genetici in geni target.

MATERIALI E METODI

Abbiamo condotto un'analisi genetica mediante Next Generation Sequencing (NGS) di 18 geni implicati sia nella morfogenesi che nella sintesi ormonale tiroidea.

Sono stati arruolati 41 pazienti (25 M, 16 F) con IC e tiroide in sede (TS), identificati mediante screening neonatale dal 2003 al 2015, con IC permanente dopo rivalutazione della diagnosi.

Il sequenziamento NGS è stato effettuato mediante lo strumento Ion Torrent S5-Life Technology.

Varianti alleliche (AV) con MAF <0,01 sono state incluse e classificate mediante Varsome; AV benigne e probabilmente benigne sono state escluse.

GENE	MIM	GENE	MIM	GENE	MIM
DUOX2	*606759	NKX2-1	*600635	TG	*188450
DUOX2	*612772	NKX2-5	*600584	THRA	*190120
FOXE1	*602617	PAX8	*167415	THRB	*190160
GLIS3	*610192	SLC16A2	*300095	TPO	*606765
IGSF1	*300137	SLC26A4	*605646	TSHB	*188540
IYD	*612025	SLC5A5	*601843	TSHR	*603372

RISULTATI

Sono state identificate **36 AV** in 23/41 pazienti (**56%**):

- 13 pazienti presentavano 1 AV
- 7 pazienti 2 AV
- 3 pazienti 3 AV.

I restanti 18 sono risultati wild-type (WT).

25 AV sono state riscontrate in geni implicati nella sintesi ormonale tiroidea:

- 11 (30,5%) DUOX2;
- 9 (25%) TG;
- 3 (8,3%) TPO;
- 1 SLC26A4;
- 1 SLC5A5.

10 AV in geni coinvolti nella morfogenesi tiroidea:

- 8 (22,2%) TSHR;
- 1 GLIS3;
- 1 FOXE1.

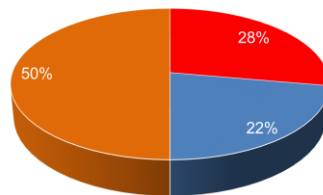
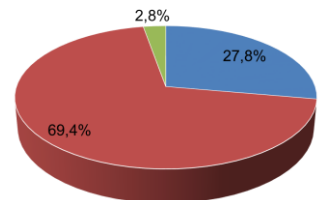
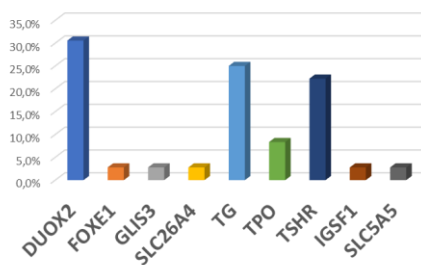
1 AV è stata identificata in un gene implicato nella funzione ipotalamo-ipofisaria

CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA ACMG

- 18/36: VUS,
- 10/36: patogenetica
- 8/36: probabilmente patogenetica.

In 7 pazienti (19.4%) abbiamo riscontrato una forma oligogenica.

In 3 pazienti è stata riscontrata un'eterozigosi composta sullo stesso gene e in tali casi è stato evidenziato un quadro di IC più severo (↑TSH, ↓fT4 alla diagnosi) rispetto ai pazienti con forma oligogenica.



■ PATHOGENIC ■ LIKELY PATHOGENIC ■ VUS

CONCLUSIONI

Nonostante la natura preliminare dei risultati, nel 56% dei pazienti con IC e TS abbiamo riscontrato almeno una AV di probabile significato patogenetico.

Attualmente sono in corso ulteriori indagini (ricerca di CNV e analisi delle regioni regolatorie) che consentiranno di aumentare la detection rate e chiarire ulteriormente i meccanismi alla base dell'IC.