

27. BÖLÜM

GENETİK OLARAK TİROİD APLAZİLERİNE YAKLAŞIM

İrmak TANAL ŞAMBEL¹

TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid morfogenez, tiroid bezinin ön barsak endoderminin anterior -posterior aksı boyunca özelleşmesi ile oluşur. Fertilizasyondan 22 gün sonra, orta hattaki plak dil tabanına yaklaşır ve bu oluşan orta tabaka ileride tiroid foliküler hücre tabakasını oluşturur. Fertilizasyondan sonraki 28. ve 48. günler arasında prekürsör tiroid hücreleri aort kesesine yakın bir yere göç eder. Burada hücreler çoğalarak genişler ve lobülasyon gerçekleşir. Dördüncü faringeal keseden köken alan ultimobronşiyal cisimler 44. gün civarı orta hat ile kaynaşarak parafoliküler ya da C hücrelere dönüşürler. Farklı kaynaklarda C hücrelerinin nöroektodermden kaynaklandığı düşünülse de C hücrelerinin anterior endodermal kökeni de olduğu bilinmektedir. Kırk sekizinci gün civarında tiroid, trakeanın anteriorundaki son yerleşim yerine ulaştığında bezin son hali oluşmaya başlar. İntrauterin 10. haftada tiroid kolloid ve folliküler hücreleri işlev kazanmaya başlar. Fertilizasyondan sonra 60. gün Tiroid Peroksidaz (TPO) ve Tiroid Stimulan Hormon Reseptör (TSHR) ekspresyonunun başlamasıyla beraber folikülogenezis de başlar. Fertilizasyonun 70. gününde son halini almış olan tiroid bezi iyot yakalama ve tiroid hormon salgılama kapasitesini geliştiren *sc-15a5* ekspresyonuna başlar. Fetal tiroid hormonu gestasyonun 11. Haftasında fetal tiroid bezinde saptanır ve gestasyonun 12. Haftasında da fetüs kanında saptanır.

TİROİD GELİŞİMİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI TRANSKRİPSİYONEL FAKTÖRLER

Tiroid bezinin morfolojik gelişimi ve bunu sağlayan faktörlerin saptanması için rat modellerinde çalışmalar yapılmıştır. Rat modellerinde tiroid bezinin gelişiminin dört transkripsiyonel faktöre bağlı olduğu saptanmıştır: *Paired box-8* (*PAX8*), *NK2 homeobox 1* (*NKX2-1*), *haemopoetically expressed homeobox* (*HHEX*) ve *forehead box E1* (*FOXE1*). Bu transkripsiyonel faktörler tiroid dışı organların gelişiminde de rol oynamaktadır. Fakat beraber ekspresyonlarının epitelyal tiroid folliküler hücreler üzerinde organogenezisi başlattığı bilinmektedir. *Fibroblast Growth Factor-2* (*FGF2*) ve *Bone Morphogenetic Protein-4* (*BMP4*) sinyal yolağına cevaben salgılanan *NKX2-1* ve

¹ Uzm. Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, tanalirmak@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J RareDis* 2010; 5:17
2. Stoppa-Vaucher S, Van Vliet G, Deladoey J. Variation by ethnicity in the prevalence of congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Thyroid* 2011; 21:13-8.
3. Brown RS, Demmer LA. The etiology of thyroid dysgenesis still an enigma after all these years. *J ClinEndocrinolMetab* 2002; 87:4069- 71.
4. Castanet M, Lyonnet S, Bonaiti-Pellie C, Polak M, Czernichow P, Leger J. Familial forms of thyroid dysgenesis among infants with congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2000, 343(6):441-442.
5. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Crisp MS, John R, Lazarus JH, et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and Choanal atresia. *NatGenet* 1998, 19(4):399-401.
6. Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, Martine U, Schonberger W, Koo E, et al. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest* 2002, 109(4):469-473.
7. Maeda Y, Dave V, Whitsett JA. Transcriptional control of lung morphogenesis. *Physiol. Rev.* 2007, 87 (1): 219-244.
8. Takuma N, Sheng HZ, Furuta Y, Ward JM, Sharma K, Hogan BL, et al. Formation of Rathke's pouch requires dual induction from the diencephalon. *Thyroid specific gene expression. Development.* 1998, 125:4835-4840.
9. Carre A, Szinnai G, Castanet M, Sura-Trueba, S, Tron E, Broutin-L'Hermite I, et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Hum. Mol. Genet.* 2009,18 (12): 2266-2276.
10. Thorwarth A, Schnittert-Hubener S, Schrupf P, Müller I, Jyrch S, Dame C, et al. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum. *J. Med. Genet.* 2014, 51 (6): 375-387
11. Al Taji E, Biebermann H, Limanova Z, Hnikova O, Zikmund J, Dame C, et al. Screening for mutations in transcription factors in a Czech cohort of 170 patients with congenital and early onset hypothyroidism identification of a novel PAX8 mutation in dominantly inherited early onset nonautoimmune hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2007, 156(5):521-529.
12. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2006, 91(4):1428-1433.
13. Vilain C, Rydlewski C, Duprez L, Heinrichs C, Abramowicz M, Malvaux P, et al. Autosomal dominant transmission of congenital Thyroid hypoplasia due to loss of function mutation of PAX8. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2001, 86:234-238.
14. Hermanns P, Shepherd S, Mansor, M, Schulga J, Jones J, Donaldson M, et al. A new mutation in the promoter region of the PAX8 gene causes true congenital hypothyroidism with thyroid hypoplasia in a girl with Down's syndrome. *Thyroid* 2014 (6): 939-944.
15. Perone D, Medeiros-Neto G, Nogueira CR, Chagas AJ, Dias VMA, Viana MF, et al. Analysis of the PAX8 gene in 32 children with thyroid dysgenesis and functional characterization of a promoter variant. *J. Pediatr. Endocr. Metabol.* 2016, 29 (2):93-201.
16. Montanelli L, Tonacchera M. Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dysgenesis due to PAX8 and TTF1 mutations. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010, 322 (1-2): 64-71.
17. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91(4): 1428-1433.
18. Van Engelen K, Mommersteeg MT, Baars MJ, Lam J, Ilgun A, van Trotsenburg AP, et al. The ambiguous role of NKX2-5 mutations in thyroid dysgenesis. *PLoSOne* 2012(12): 52685
19. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117:2290.
20. Coşkun ZÜ, Seçil M, Karagöz E. Tiroid bezi patolojilerine radyolojik yaklaşım. *Okmeydani Tıp Derg.* 2012; 28:56-70.
21. Türk Neonatoloji Derneği, Kurtoğlu S, Özön A, Tekin N, Şıklar Z, Gülcan H, et al. Gebelikte Tiroid Hastalıklarının Yenidoğana Etkileri ve TSH Yüksekliği Olan Bebeğe Yaklaşım 2019.
22. Kurtoğlu S, Direk G, Uzan Tatlı Z, Hatipoğlu N (2019). Yenidoğan döneminde geçici endokrin sorunlar. *Türk Pediatri Arşivi* 2019;54 : 3-12.