

# Mutación del gen *TITF1/NKX2-1*, asociado al síndrome cerebro-pulmón-tiroides. A propósito de un caso con ataxia e hipotiroidismo congénito, sin afectación pulmonar

*TITF1/NKX2-1* mutation, associated with brain-lung-thyroid syndrome. A case report with ataxia and congenital hypothyroidism, without lung involvement

Carmen Tembory Molina, María Coch Martínez, Sara García Guixot, Raquel Villamor Martín, Noelia Moreno Acero

*Pediatría. Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey, Madrid (España)*

## Resumen

**Introducción.** El síndrome cerebro-pulmón-tiroides es un raro trastorno que se produce por mutaciones heterocigotas o haploinsuficiencia del gen *NKX2-1*, que está localizado en la región cromosómica 14q13, y tiene un patrón de herencia autosómico dominante. Cursa con hipotiroidismo primario, alteraciones neurológicas (trastornos motores, corea, ataxia) y distrés respiratorio neonatal, aunque el espectro fenotípico es muy amplio. **Caso clínico.** Niño con hipotiroidismo primario congénito en quien, durante el seguimiento endocrinológico, se observó retraso motor, ataxia y mala coordinación, pero que nunca tuvo síntomas respiratorios. Estudios dirigidos a *NKX2-1* en nuestro paciente y sus familiares afectos mostraron una variante probablemente patogénica (c.428G>A), asociada al síndrome de cerebro-pulmón-tiroides..

**Palabras clave:** *TNKX2-1, Corea, Hipotiroidismo, Síndrome cerebro-pulmón-tiroides, Hipófisis*

## Abstract

**Introduction.** Brain-lung-thyroid syndrome is a rare disorder due to heterozygous mutations or haploinsufficiency of the *NKX2-1* gene, located in cytogenetic locus 14q13.3, with an autosomal dominant inheritance pattern. It is usually accompanied by primary hypothyroidism, respiratory distress and motor neurological disorders (chorea, ataxia, etc.), although the phenotypic spectrum is wide. **Case report.** We report the case of a child with congenital primary hypothyroidism, in whom endocrinological monitoring revealed neurological disorders, especially in the motor area, ataxia and poor coordination, without any respiratory symptoms. Genetic studies focused on *NKX2-1* conducted on our patient and his family revealed a probably pathogenic variant (c.428G>A), associated to brain-lung-thyroid syndrome.

**Key Words:** *NKX2-1, Chorea, Hypothyroidism, Brain-lung-thyroid syndrome, Pituitary*

## Introducción

El síndrome cerebro-pulmón-tiroides describe la tríada de: hipotiroidismo primario, distrés respiratorio neonatal y alteración neurológica, asociada a mutaciones heterocigotas o haploinsuficiencia del factor de transcripción *NKX2-1* (también llamado *TITF-1* o factor de transcripción de la tiroides 1). Es un trastorno raro, con patrón de herencia autosómi-

### Correspondencia:

Carmen Tembory Molina  
Pediatría  
Hospital Universitario del Sureste  
Uruguay 16, Madrid, 28016,  
Arganda del Rey, Madrid, España  
E-mail: carmentembory@hotmail.com  
E-mail: mcarmen.tembory@salud.madrid.org

ca dominante, producido por deleciones grandes o pequeñas, o mutaciones puntuales de tipo cambio de sentido o sin sentido, del gen de TITF-1 (*NKX2-1*), que está localizado en el brazo largo del cromosoma 14 (región 14q13). Este gen codifica el factor de transcripción de la tiroides 1, que interviene en la producción de la tiroglobulina, la peroxidasa tiroidea, el receptor de TSH y la pendrina, que son esenciales para la biosíntesis de las hormonas tiroideas. También regula la expresión de genes que influyen en la secreción de proteínas del surfactante pulmonar, el epitelio bronquial, así como en la organogénesis del pulmón, la tiroides y el cerebro (el prosencéfalo, especialmente los ganglios basales, la hipófisis y el hipotálamo). La penetrancia de las alteraciones es variable y existe una importante heterogeneidad fenotípica<sup>(1-5)</sup>.

Este síndrome está asociado a un amplio espectro de síntomas, que pueden presentarse en combinaciones variadas y suelen mejorar con la edad, y la esperanza de vida es normal<sup>(1,5)</sup>. La afectación neurológica se manifiesta habitualmente en el lactante como retraso del desarrollo motor e hipotonía, más tarde como ataxia, dificultad para la marcha u otras alteraciones hipercinéticas del movimiento (coreoatetosis o mioclonías), que suelen aparecer antes de los 5 años. Con menos frecuencia muestran afectación cognitiva o del lenguaje, disartria o alteraciones psiquiátricas (trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno por déficit de atención e hiperactividad)<sup>(1,4,6-11)</sup>. En general, los síntomas no son progresivos (se conocía como “corea hereditaria benigna”), aunque su curso puede no ser tan benigno<sup>(1,3,4,6,11)</sup>.

La afectación tiroidea se manifiesta como hipotiroidismo primario congénito, que abarca un rango amplio que va de un hipotiroidismo subclínico con discreta elevación de la TSH a un hipotiroidismo grave con tireosis. La afectación pulmonar, habitualmente se presenta como síndrome de distrés respiratorio neonatal, por falta de surfactante (suele requerir ventilación mecánica) o hipoplasia pulmonar, infecciones respiratorias recurrentes en los primeros años<sup>(2)</sup> (que aumentan la mortalidad), así como asma grave o enfermedad pulmonar intersticial. Con menor frecuencia, se han descrito otras anomalías, como talla baja, déficits hormonales hipofisarios o anomalías morfológicas de la región hipotálamo-hipofisaria<sup>(2,3,5)</sup>.

### Caso clínico

En este artículo presentamos a un paciente varón de 4,5 años, en seguimiento desde el periodo neonatal en endocrinología pediátrica por hipotiroidismo congénito, que a los 12 meses de edad mostraba un retraso del desarrollo motor.

### Antecedentes familiares

Fue primer hijo de padres no consanguíneos. Su madre tiene hipotiroidismo congénito primario por hipoplasia tiroidea (confirmada por gammagrafía) y recibe tratamiento sustitutivo con levotiroxina desde los 48 días de vida. Desde los dos años ha estado controlada en neuropediatría por trastorno motor en el inicio de la deambulación (descrito como caídas frecuentes), pie izquierdo zambo, marcha parapárica anadeante, *genu valgum* y maniobra de Gowers positiva (necesidad de apoyo para levantarse del suelo). Un hermano de la madre también tiene hipotiroidismo congénito y retraso psicomotor leve. En la niñez les realizaron a ambos una biopsia muscular, referida en el informe como miopatía vacuolar lipídica, por lo que se les trató con carnitina, con aparente mejoría.

Tiene una hermana más pequeña, actualmente de 3 años, que fue diagnosticada a los 7 días de vida de hipotiroidismo congénito con “tiroides *in situ*” (TSH de 136  $\mu\text{U/mL}$ ). Está siendo controlada en otro hospital, donde la tratan con levotiroxina desde el diagnóstico, y, pese al buen control de la función tiroidea, también tiene retraso motor grueso, dismetría y no consiguió la marcha independiente hasta los 27 meses. Actualmente va a fisioterapia y atención temprana. Estuvo ingresada por bronquiolitis a los 50 días de vida y por bronconeumonía a los 6 meses (precisó oxigenoterapia de alto flujo).

Además, tiene una prima (hija del tío materno) con hipotonía y retraso motor, que también recibe fisioterapia. La Figura 1 muestra el árbol genealógico.

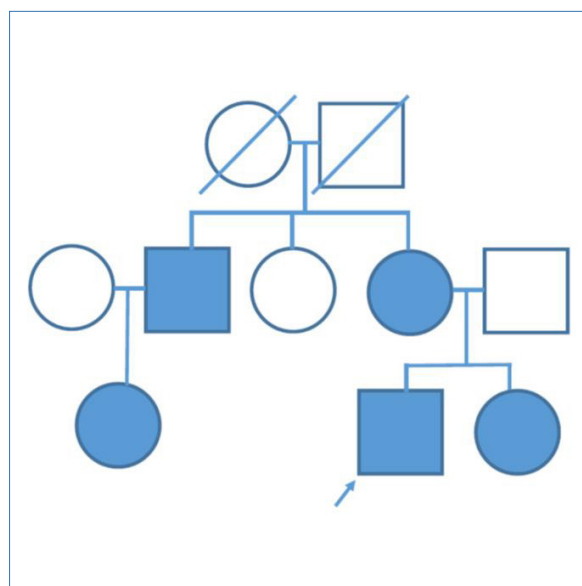


Figura 1. Árbol genealógico. Se desconoce cuál de los dos abuelos padece la enfermedad.

## Antecedentes personales

El embarazo fue normal. La madre estuvo tratada con levotiroxina durante la gestación con adecuado seguimiento endocrinológico. El parto fue a las 40 semanas + 2 días de edad gestacional, eutócico y no precisó reanimación o ingreso neonatal. El peso en el nacimiento fue de 3.910 g (p88, +1,22 DE) y la longitud de 52 cm (p81, +0,9 DE). Fue remitido a los 26 días de vida a nuestra consulta desde atención primaria por ser hijo de madre con hipotiroidismo y tener elevación de la TSH en las pruebas metabólicas, que se confirmó en el suero (TSH 14,39  $\mu$ U/mL y T<sub>4</sub> libre 1,62 ng/dL). En el estudio ecográfico neonatal se objetivó "tiroides *in situ*". Tras la confirmación del hipotiroidismo primario, se inició tratamiento con levotiroxina (precisó ajustes de dosis al peso) y actualmente toma 50  $\mu$ g/día. El cumplimiento terapéutico es bueno y los controles son adecuados durante el seguimiento (Tabla 1). Ha permanecido asintomático desde el punto de vista tiroideo, con buen desarrollo ponderoestatural, sin enfermedades relevantes, salvo un retraso del desarrollo motor que se hizo evidente hacia los 12 meses. Desde entonces se controla también en neuropediatría.

Desarrollo psicomotor: alcanzó la sedestación estable a los 11 meses y la bipedestación con apoyo a los 14 meses. A los 18 meses daba pasos con apoyo y alguno independiente (muy inestable y con claudicación), comprendía bien, emitía unas cuatro palabras referenciales y tenía jerga propia. Señalaba lo que le llamaba la atención, se interesaba por otros niños y daba objetos a los padres. A los 26 meses consiguió dar pasos independientes con patrón atáxico (aumento de la base de sustentación), pero tenía dificultad para permanecer unos segundos quieto en bipedestación sin apoyo. Hacia los 3 años mostraba hiperlordosis lumbar; para levantarse del suelo precisaba apoyo, aunque podía subir y bajar de una silla sin problema; manipulaba sin temblor y el desarrollo cognitivo parecía normal. Desde los 3,5 años está escolarizado en educación infantil con el apoyo de pedagogía terapéutica y lo-

gopedia, se relaciona con normalidad, sube y baja escalones apoyado, tiene cierta dificultad para la coordinación y tartamudea. Como no presentaba dificultades significativas en el aprendizaje, el equipo de orientación escolar no le realizó una valoración psicopedagógica. En la última revisión con 4 años y 4 meses, acudía a rehabilitación y atención temprana (psicomotricidad y logopedia) y la evolución neurológica era estable. Tiene tartamudez, pero sin disartria. Nunca ha tenido movimientos coreiformes ni distonía, por lo que no se ha planteado el tratamiento farmacológico.

Exploración física a los 4 años y 4 meses: peso de 20 kg (p87, 1,14 DE), talla de 104 cm (p39, -0,29 DE) e índice de masa corporal del 18,49% (p>99, 2,43 DE). Tiene buen estado general y coloración mucocutánea normal sin alteraciones en la piel. No presenta rasgos dismórficos ni deformidades osteoarticulares. No presenta adenopatías, ni bocio ni nódulos palpables. La auscultación cardiopulmonar es normal, y el abdomen es blando y depresible, sin visceromegalias. Los genitales externos son masculinos, las bolsas hipoplásicas, los testes de 2 cc difíciles de palpar, el izquierdo es retráctil. El pene es normal.

Exploración neurológica: buen contacto visual, buena interacción, colaborador, sin movimientos anormales; se expresa con dificultades en la pronunciación, el signo de Gowers es negativo (pasa de la sedestación en el suelo a la bipedestación sin necesitar apoyo); la marcha es basculante con aumento de la base de sustentación y presenta tendencia al *recurvatum* de las rodillas; la carrera es torpe y sin apenas levantar los pies; es capaz de saltar a poca altura con ambos pies, en vertical; se mantiene apoyado en un pie durante pocos segundos.

## Pruebas complementarias

- Función tiroidea: TSH y T<sub>4</sub> libre normales con tratamiento (Tabla 1) y adaptación de la dosis

Tabla 1. Valores de la función tiroidea y dosis de tratamiento con levotiroxina.

Edad	TSH ( $\mu$ UI/mL)	T <sub>4</sub> libre (ng/dl)	Dosis de levotiroxina ( $\mu$ g/kg)
28 días de vida	14,39	1,62	2,5
2 meses	8,07	1,7	4,3
4 meses	8,58	1,27	2,8
8 meses	2,94	1,21	2,2
2 años y 1 mes	2,97	1,25	1,8
2 años y 5 meses	11,42	1,22	2,17
3 años y 4 meses	8,59	1,14	2,2
3 años y 7 meses	10,29	1,32	2,7
4 años	2,35	1,73	2,5

de levotiroxina al peso. Desde los 3 años y 7 meses recibe 50 µg. La autoinmunidad tiroidea es negativa.

- Hemograma y bioquímica con función hepática y renal, lactato, amonio, metabolismo del calcio y hierro y gasometría normales. CPK de 200-213 U/L. El estudio de celiacía fue negativo. El resto de los ejes hormonales fueron normales, salvo el eje gonadal, que no se estudió.
- Ecografía tiroidea (1 mes de edad): se identifica una estructura con morfología y ecogenicidad compatible con glándula tiroidea en la línea media. El teórico lóbulo tiroideo izquierdo es de tamaño aproximado de 7 x 7 mm (anteroposterior x transverso) y el lóbulo tiroideo derecho de 6 x 6 mm. La vascularización de ambos lóbulos en el estudio Doppler y la ecogenicidad son homogéneas. No se identifican lesiones focales parenquimatosas. Las medidas de los lóbulos tiroideos se corresponden con un tamaño discretamente disminuido para la edad del paciente.
- Ecografía tiroidea (4 años): tiroides de posición y morfología normal con ecoestructura y ecogenicidad conservadas. En el lóbulo tiroideo izquierdo se aprecian dos quistes de 2 y 3 mm y en el lóbulo tiroideo derecho un área ecogénica de escasos milímetros. El lóbulo tiroideo derecho mide 12 x 6 x 6 mm, con un volumen aproximado de 0,2 cc. El lóbulo tiroideo izquierdo mide 9 x 5 x 18 mm con un volumen aproximado de 0,4 cc. El istmo es de 1 mm de grosor. Los ganglios laterocervicales son de tamaño no significativo y de aspecto inespecífico.

#### Al objetivar el retraso motor se añadieron los siguientes estudios complementarios

- Cariotipo 46 XY. Aminoácidos, ácidos orgánicos y glucosaminoglucanos, cobre, zinc, plomo, selenio, inmunoglobulinas y α-fetoproteína normales.
- Ecografía transfontanelar normal.
- Estudio oftalmológico, otorrinolaringológico y cardiológico normales.
- Resonancia magnética craneal (con 33 meses): en localización infratentorial no se observan alteraciones de la morfología ni de la intensidad de señal del tronco cerebral ni del cerebelo. Amígdalas cerebelosas adecuadamente posicionadas. Cuarto ventrículo de localización y tamaño normal. En localización supratentorial se observan múltiples imágenes milimétricas, menores de 5 mm, de morfología

redondeada u oval, en el cuerpo caloso, los centros semiovais y la sustancia blanca frontal, isointensas con líquido cefalorraquídeo en todas las secuencias que parecen corresponder a espacios perivasculares de Virchow-Robin dilatados de localización atípica. Aunque están descritos los espacios perivasculares dilatados en enfermedades como las mucopolisacaridosis y la adrenoleucodistrofia, no se observan en este estudio otros hallazgos de estas enfermedades ni parece el contexto clínico. Por tanto, este es un hallazgo inespecífico. No se observan alteraciones de señal de los ganglios de la base ni en el resto del parénquima de ambos hemisferios cerebrales. Tras la administración de contraste, no se observan realces patológicos. No se observan otras alteraciones significativas (Figura 2)

- CGH arrays: negativos.
- Panel de genes relacionados con ataxias congénitas: se encuentran dos variantes de significado incierto en el gen ATM asociado a ataxia-telangiectasia que, aunque podrían tener relación con el fenotipo del paciente, no parecen compatibles, dada la normalidad del resto de la analítica y pruebas complementarias (Tabla 2).

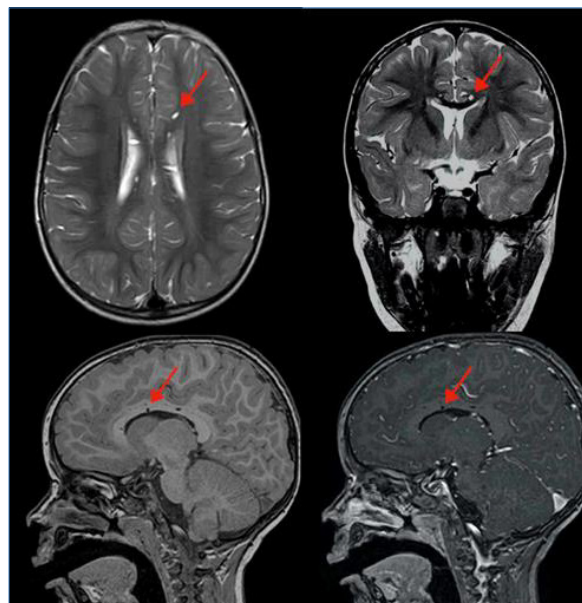


Figura 2. Resonancia magnética con contraste intravenoso. Las imágenes superiores corresponden a secuencias en T<sub>2</sub> en los planos axial y coronal. La imagen inferior izquierda corresponde a una secuencia sagital potenciada en T<sub>1</sub> y la imagen inferior derecha en T<sub>1</sub> con contraste. Se ven lesiones puntiformes en el cuerpo caloso que en T<sub>1</sub> y en T<sub>2</sub> tienen una señal similar al líquido cefalorraquídeo y no realzan tras administrar gadolinio intravenoso.

Tabla 2. Panel de genes relacionados con ataxias hereditarias, dos mutaciones de significado incierto.

Gen	RefSeq	Alteración nucleotídica	Alteración aminoacídica	Exón	Hom/Het/Hemi*	Localización cromosómica	Ref.	Significado clínico*
ATM	NM_000051.3	c.2572T>C	p.Phe858Leu	17/63	Het	chr11:108138003	1-2	Conflictiva
ATM	NM_000051.3	c.6795C>T	p.Phe2265Phe	43/63	Het	chr11:108196259	-	Conflictiva

- Estudio genético dirigido para *NKX2-1*: se identifica una variante probablemente patogénica en el gen *NKX2-1* (MIM\*600635), asociada a síndrome cerebro-pulmón-tiroideo, que presenta un patrón de herencia autosómico dominante y penetrancia variable. Este gen codifica para un factor de transcripción (TITF-1), que se expresa durante el desarrollo temprano en la región tiroidea y pulmonar, y el prosencéfalo (ganglios basales e hipotálamo).

La mutación c.428G>A del gen *NKX2-1* está en heterocigosis, es de tipo sin sentido y está localizada en el exón 2. El cambio nucleotídico hace que aparezca un codón de parada en el ARN mensajero. Como resultado, origina una proteína truncada de 142 aminoácidos de longitud (la de referencia tiene 402 aminoácidos). Esto puede activar la degradación del ARN mensajero, produciendo su eliminación y generando haploinsuficiencia del gen.

La variante no se encuentra descrita en dbSNP o en ClinVar y no aparece registrada en las bases de datos de frecuencia poblacional consultadas. Sin embargo, aparece citada en una publicación (NM\_003317.3:c.338G>A), que describe dos miembros de una familia con retraso motor, trastorno del movimiento mixto-mioclono, distonía, corea, hipotiroidismo y déficits de las hormonas hipofisarias<sup>(3)</sup>. En la base de datos HGMD (Human Gene Mutation Database), esta mutación, descrita como c.428G>A, p.Trp143Ter (NM\_001079668.3) o como c.338G>A, p.Trp113Ter (NM\_003317.4), consta como referenciada en tres publicaciones<sup>(3,11,12)</sup>. Según los criterios de ACMG, la variante encontrada en nuestro caso se clasifica como patogénica. Los cinco programas de análisis *in silico* utilizados (DANN, GERP; LRT; MutationTaster y FATHMM-MKL) clasifican esta variante como patogénica.

Se confirmó la misma mutación en la madre y la hermana de nuestro paciente, ambas afectas también de hipotiroidismo y trastorno motor.

## Discusión y conclusiones

El gen *NKX2-1* codifica para TITF-I, el cual es un factor de transcripción esencial en la embriogénesis del cerebro (ganglios basales e hipotálamo), la tiroi-

des y el pulmón. Las mutaciones de este gen se relacionan con alteraciones tiroideas, pulmonares y neurológicas con diferentes grados de afectación, sin clara correlación genotipo-fenotipo<sup>(1,2,5-9)</sup>.

En la bibliografía se describe la alteración neurológica desde los primeros meses de la vida, inicialmente como hipotonía, que posteriormente asocia retraso en la adquisición de los hitos motores o de la marcha independiente, así como dificultades en ésta, que con frecuencia se describe como atáxica. Es habitual la torpeza motora, los temblores, las mioclonías y los movimientos hiperkinéticos o coreiformes, que suelen empezar antes de los 5 años<sup>(1,2,11)</sup>. Más raramente se describen espasticidad, retraso del área cognitiva o en el lenguaje, o disartria. La inteligencia suele estar dentro del rango normal o en el límite bajo de este<sup>(4)</sup>.

Nuestro paciente presentó en su desarrollo neurológico un retraso motor que era evidente ya desde los 12 meses. Mostró en su seguimiento torpeza motora, marcha atáxica, aumento de la base de sustentación, dificultades en la articulación del lenguaje y tartamudez. Necesita acudir a fisioterapia regularmente, aunque está escolarizado con aceptable rendimiento. Sin embargo, hasta el momento no ha presentado trastornos del movimiento de tipo corea o distonía, como se describen frecuentemente en este síndrome<sup>(1,4)</sup>. Por ello, no se ha llegado a plantear en nuestro paciente el tratamiento farmacológico. Hay autores que refieren que la levodopa, la tetrabenazina o incluso el metilfenidato pueden mostrar un efecto beneficioso en la corea y facilitar la marcha<sup>(1,3,4)</sup>.

La situación neurológica de la madre, que habitualmente le acompaña a la consulta, parece normal y no se le aprecian trastornos motores ni cognitivos (no disponemos de datos médicos sobre su evolución neurológica). De su tío materno, del que tampoco tenemos información fidedigna, dice la madre que tiene una discapacidad intelectual leve. La hermana de nuestro paciente también tiene retraso motor y en la adquisición de la marcha independiente.

La afectación tiroidea se describe como variable<sup>(1,4)</sup>. En esta familia que presentamos, con la misma mutación, nuestro paciente tiene un hipotiroidismo pri-



mario subclínico, con tiroides *in situ* (discretamente disminuida de tamaño), diagnosticado en el periodo neonatal, que ha precisado dosis relativamente bajas de levotiroxina para mantener la función tiroidea en rango normal; la madre también tiene hipotiroidismo congénito y refiere estar bien controlada con el tratamiento, mientras que la hermana muestra un hipotiroidismo congénito más grave.

La afectación pulmonar (distrés respiratorio neonatal, fibrosis pulmonar, enfermedad intersticial...) en alguna revisión se encuentra hasta en el 49% de los pacientes<sup>(1)</sup>. Dentro de la familia que presentamos, solo la hermana ha presentado dos procesos respiratorios significativos que precisaron ingreso.

El gen *NKX2-1* parece estar relacionado con el desarrollo embrionario de la hipófisis, por lo que las mutaciones que provoquen una pérdida de función podrían asociarse con anomalías hipofisarias y déficits hormonales<sup>(2,3,5)</sup>. Prasad et al. (2019)<sup>(2)</sup> describen a un paciente de 4 años con haploinsuficiencia de *NKX2-1* debida a una deleción amplia en el brazo largo del cromosoma 14, que presenta, además de la tríada clásica del síndrome, múltiples déficits hipofisarios (ACTH, GH, TSH, LH y FSH). Otros autores describen quistes y masas hipofisarias no funcionales<sup>(6)</sup>. Balicza et al. (2018)<sup>(3)</sup> describieron a un padre y su hija con una mutación sin sentido en *NKX2-1*, similar a la nuestra, en distinta secuencia (c.338 G>A), que tenían alteraciones motoras y del movimiento (distonía y corea), déficits hormonales hipofisarios y silla turca vacía en el estudio de imagen. Estos dos casos no tenían afectación pulmonar y uno de ellos tenía hipotiroidismo, que precisaba levotiroxina. En nuestro paciente y sus familiares (madre y hermana) se detecta una mutación debida al cambio de guanina por adenosina (c.428G>A), de tipo sin sentido, localizada en el exón 2. A diferencia de los dos pacientes descritos por Balicza et al.<sup>(3)</sup>, los nuestros, que también tienen alteraciones motoras, ataxia e hipotiroidismo, tienen normales todos los ejes hormonales hipofisarios y la hipófisis es normal en el estudio de imagen.

Como nuestro paciente y sus familiares tenían afectación motora, con ataxia y mala coordinación, en el estudio genético se analizó inicialmente un panel de genes relacionados con ataxias, cuyos resultados fueron poco concluyentes. En estudios similares<sup>(10)</sup> de pacientes con disfunción motora (corea, ataxia o distonía), se ha encontrado un pequeño porcentaje de mutaciones en *NKX2-1*, sin encontrar otras alteraciones en genes relacionados con trastornos motores (*DYT1*, *GCH1*) que pudieran causar los síntomas, por lo que, en el estudio de los pacientes de estas características, se deberían tener presente las mutaciones del gen *NKX2-1* e incluirlo en los paneles de genes disponibles.

En conclusión, se describe en este artículo un niño con hipotiroidismo primario congénito, retraso del desarrollo motor, ataxia y mala coordinación motora, sin historia de síntomas respiratorios, cuya madre y su hermana presentaban un cuadro clínico similar. Ante la sospecha de síndrome de cerebro-pulmón-tiroides, se estudió el gen *NKX2-1*. Tanto el paciente como los familiares afectados mostraron una variante probablemente patogénica en el gen *NKX2-1* (MIM\*600635) c.428G>A, que codifica TTF-1. Nuestros tres pacientes (caso, hermana y madre) presentaban disfunción tiroidea y afectación neurológica algo más leve de la descrita en otros estudios, con torpeza motora, retraso del desarrollo motor y de la marcha, pero sin movimientos anormales ni afectación pulmonar o hipofisaria.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con este artículo.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>)

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Referencias bibliográficas

1. Gras D, Jonard L, Roze E, Chantot-Bastaraud S, Koht J, Motte J, et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long-term follow-up in a large series with new mutations in the TTF1/NKX2-1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 956-62.
2. Prasad R, Nicholas AK, Schoenmakers N, Barton J. Haploinsufficiency of NKX2-1 in Brain-Lung-Thyroid Syndrome with additional multiple pituitary dysfunction. *Hormone research in paediatrics* 2019; 92: 340-4.
3. Balicza P, Grosz Z, Molnár V, Illés A, Csabán D, Gézsi A, et al. NKX2-1 New Mutation Associated With Myoclonus, Dystonia, and Pituitary Involvement. *Front Genet* 2018; 9: 335.
4. Salvado M, Boronat-Guerrero S, Hernández-Vara J, Álvarez-Sabín J. Corea por mutación de TTF-1/NKX2-1: descripción fenotípica y respuesta terapéutica en una familia. *Rev Neurol* 2013; 56: 515-20.

5. Veneziano L, Parkinson MH, Mantuano E, Frontali M, Bhatia KP, Giunti P. A novel de novo mutation of the *TITF1/NKX2-1* gene causing ataxia, benign hereditary chorea, hypothyroidism and a pituitary mass in a UK family and review of the literature. *Cerebellum* 2014;13: 588-95.
6. Parnes M, Bashir H, Jankovic J. Benign Hereditary Chorea Really Benign? Brain-Lung-Thyroid Syndrome Caused by *NKX2-1* Mutations. *Mov Disord Clin Pract* 2018; 6: 34-9.
7. Butt SJ, Sousa VH, Fuccillo MV, Hjerling-Leffler J, Miyoshi G, Kimura S, et al. The requirement of *NKX2-1* in the temporal specification of cortical interneuron subtypes. *Neuron* 2008; 59:722-32.
8. Patel NJ, Jankovic J. ***NKX2-1***-Related Disorders. 2014 Feb 20 [updated 2016 Jul 29]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 24555207.
9. Nóbrega-Pereira S, Kessar N, Du T, Kimura S, Anderson SA, Marín O. Postmitotic *Nkx2-1* controls the migration of telencephalic interneurons by direct repression of guidance receptors. *Neuron* 2008. 11; 59: 733-45.
10. Peall KJ, Kurian MA, Wardle M, Waite AJ, Hedderly T, Lin JP, et al. SGCE and myoclonus dystonia: motor characteristics, diagnostic criteria and clinical predictors of genotype. *J Neurol* 2014; 261: 2296-304.
11. Peall KJ, Lumsden D, Kneen R, Madhu R, Peake D, Gobbon F, et al. Benign hereditary chorea related to *NKX2.1*: expansion of the genotypic and phenotypic spectrum. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56: 642-8.
12. 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: 375-87.