



**TURUN
YLIOPISTO**

***SLC26A7*-geenivarianttiin liittyvä taudinkuva synnynnäisessä hypotyreoosissa**

Lääketieteen koulutusohjelma / Turun yliopisto

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Sofia Palmu

26.07.2026

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Koulutusohjelma, oppiaine: Lääketieteen koulutusohjelma, lastentautioppi

Tekijä: Sofia Palmu

Otsikko: *SLC26A7*-geenivariaatioon liittyvä taudinkuva synnynnäisessä hypotyreoosissa

Ohjaaja: Jukka Kero, erikoistutkija, kliininen laitos, Turun yliopisto

Sivumäärä: 46 sivua

Päivämäärä: 26.07.2026

Synnynnäisen hypotyreoosin geneettisiä syitä tunnetaan useita, mutta uusia syntymekanismeja löydetään edelleen. *SLC26A7* on yksi viimeisimpiä tunnistettuja dysmogeneettisen synnynnäisen hypotyreoosin aiheuttajageenejä. *SLC26A7*-geenin tarkkaa vaikutusta kilpirauhasessa ei kuitenkaan vielä tunneta. Tässä syventävässä opinnäytetyössä kuvataan seitsemän perhettä, joissa synnynnäistä hypotyreoosia sairastavilla lapsilla ilmeni *SLC26A7*-geenin patogeeninen c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantti. Opinnäytetyön tarkoituksena on karakterisoida *SLC26A7*-geenivariantin esiintyvyyttä ja fenotyyppiä suomalaisessa väestössä. Aineistona toimi synnynnäisten kilpirauhas sairauksien tutkimuskohortti. Tietoa kerättiin haastatteluilla, ja potilasasiakirjoista. Laskimoverinäytteistä mitattiin kilpirauhaskokeet (TSH-, T4v-, T3v-, Tg-) sekä kilpirauhasen autovasta-ainepitoisuudet (TPOAb- ja TgAb-). Geenianalyysit tehtiin DNA:sta Sanger- tai eksomisekvensoinnilla. Tulostemme perusteella *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantti on yleinen perinnöllisistä dysmogeneettistä synnynnäistä hypotyreoosia aiheuttava mutaatio Suomessa. Tutkimukseen osallistuneista 25:stä perheestä 7:ssä eli 28 %:lla havaittiin *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantti. Muita *SLC26A7*-geenivariantteja ei havaittu. Synnynnäistä hypotyreoosia sairastavat olivat variantin suhteen homotsygootteja, poikkeuksena yksi heterotsygootti. Hypotyreoosi ilmeni homotsygooteilla vaikeana ja struumaa ilmeni yli puolella (55 %). Lisäksi *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygooteilla ilmeni kasvojen ja hampaiden alueiden poikkeavuuksia taustaväestöä useammin, joka saattaisi viitata *SLC26A7*-geenin merkitykseen hampaiden ja kasvojen alueen kehityksessä. Tulokset tarkentavat synnynnäisen perinnöllisen dysmogeneettisen hypotyreoosin diagnostiikkaa ja seulontaa sekä lisäävät ymmärrystä *SLC26A7*-geenin merkityksestä synnynnäisessä hypotyreoosissa.

Avainsanat: synnynnäinen hypotyreoosi, synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta, lastentaudit, geenivariantit, *SLC26A7*

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Synnynnäisen kilpirauhasen vajaatoiminta	6
2.1	Määritelmä ja esiintyvyys	6
2.2	Oireet ja muu sairastavuus	6
2.3	Seulonta	7
2.4	Diagnosointi	7
2.5	Hoito	8
2.6	Seuranta	9
2.7	Etiologia	10
3	Kilpirauhasen toiminta ja säätely	12
3.1	Hormonisynteesi	12
3.2	Hormonituotannon säätely	13
4	Synnynnäisen hypotyreoosin geneettiset syyt	15
4.1	Tunnetut geenimuunnokset SH:ssa	15
4.2	Geenimuunnosten esiintyvyys ja kantajuus	16
5	SLC26A7-geeni	20
5.1	Toiminta ja mekanismi	20
5.2	Vaikutukset kilpirauhasessa	20
6	SH-aineiston kuvaus ja SLC26A7-geenianalyysi	23
6.1	Aineistot ja menetelmät	23
6.2	Tulokset	24
6.3	Potilaiden kliininen kuvaus ja geneettiset löydökset	25
6.4	Kuvaajat	32
6.5	Pohdinta	34
6.6	Yhteenveto	36

1 Johdanto

Synnyynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta eli synnyynnäinen hypotyreoosi (SH) on yleisimpiä synnyynnäisiä endokrinologisia sairauksia.¹ Sen varhainen tunnistaminen ja viivästytmätön hoidon aloitus ovat kriittisessä roolissa takaamaan lapsen normaalin kasvun ja kehityksen.² Synnyynnäisen hypotyreoosin geneettisiä syitä tunnetaan useita, mutta uusia syntymekanismeja löydetään edelleen. Noin 10–15 % synnyynnäisistä hypotyreoositapauksista johtuu kilpirauhasen hormonisynteesin häiriöstä eli dysmorphogeneesistä. Nykyisillä sekvensointimenetelmillä näistä valtaosalla voidaan tunnistaa sairauden aiheuttava geenivariantti.² Tunnettuja dysmorphogeneettistä synnyynnäistä hypotyreoosia aiheuttavia geenejä ovat *TSHR*, *GNAS*, *SLC5A5*, *SLC26A4*, *TPO*, *TG*, *IYD/DEHAL*, *DUOXA2* ja *DUOX1/DUOX2*.² *SLC26A7* on yksi viimeisimpiä tunnistettuja dysmorphogeneettisen synnyynnäisen hypotyreoosin aiheuttajageenejä.³⁴ *SLC26A7*-geenin tarkka vaikutusmekanismi kilpirauhasessa on kuitenkin edelleen epäselvä. Ymmärtääksemme lisää geenin toiminnasta pyrimme tässä syventävässä opinnäytetyössä karakterisoimaan *SLC26A7*-geenivarianttien esiintyvyyttä ja fenotyyppiä suomalaisessa väestössä.

Tässä työssä analysoidaan *SLC26A7*-geenivariantin esiintyvyys synnyynnäisessä hypotyreoosikohortissa ja kuvataan yksityiskohtaisesti seitsemän perhettä, joissa synnyynnäistä hypotyreoosia sairastavilla ilmeni *SLC26A7*-geenin patogeeninen variantti.

2 Synnynnäisen kilpirauhasen vajaatoiminta

2.1 Määritelmä ja esiintyvyys

Synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta (synnynnäinen hypotyreoosi (SH), englanniksi congenital hypothyroidism (CH)) määritellään kilpirauhashormonien puutteeksi syntymähetkellä. Se on yleisin synnynnäinen lasten endokrinologinen pitkäaikaissairaus.¹ Kilpirauhashormonit ovat elintärkeitä erityisesti energia-aineenvaihdunnalle, kasvulle ja aivojen kehitykselle. Hoitamattomana SH aiheuttaa neurokognitiivisia kehityshäiriöitä ja johtaa kehitysvammaisuuteen.² Synnynnäinen hypotyreoosi onkin yksi yleisimmistä kehitysvammaisuuden ehkäistävissä olevista syistä. Tämän vuoksi sairaus tulisi löytää heti syntymähetkellä ja hoito aloittaa välittömästi. Nykypäivän vastasyntyneiden seulonta mahdollistaa varhaisen diagnosoinnin ja hoidon.³ Synnynnäistä kilpirauhasen vajaatoimintaa esiintyy maailmanlaajuisesti yhdellä 2000:sta vastasyntyneestä² ja Suomessa yhdellä 2783:sta vastasyntyneestä.⁴

2.2 Oireet ja muu sairastavuus

Yleisimpiä oireita synnynnäistä hypotyreoosia sairastavalla vastasyntyneellä ovat vähentynyt aktiivisuus, lisääntynyt uni, syöttämisvaikeudet, ummetus ja pitkittynyt keltaisuus.^{5,6,7} Kolmanneksella potilaista syntymäpaino ylittää 90. persentiilin⁸ ja noin 20 %:lla synnytys on viivästynyt yli 42 viikolle.^{5,8} Tyypillisiä kliinisiä löydöksiä vastasyntyneellä ovat napatyrä, suuri kieli, kylmä ja läiskittäinen iho, myksedeema, päälaen suuret aukileet, turvonnut vatsa ja alentunut lihasjänteys.^{5,6} Lisäksi synnynnäisten epämuodostumien riski on kohonnut: tavallisimpia ovat sydämen rakennepoikkeavuudet, neurologiset sekä tuki- ja liikuntaelimestöön liittyvät poikkeavuudet, ja lisäksi kuulovian riski on suurentunut.^{9,10,11,12} Toisaalta myös ennenaikaisesti syntyneillä⁵ ja Downin syndroomaa sairastavilla vastasyntyneillä on kohonnut synnynnäisen hypotyreoosin riski.¹³

2.3 Seulonta

Synnynnäistä kilpirauhasen vajaatoimintaa seulotaan vastasyntyneiltä valtaosassa länsimaita.² Kuitenkin 70 % maailman vastasyntyneistä jää seulonnan ulkopuolelle.¹⁴ Suomessa vastasyntyneiden hypotyreoosin seulonta aloitettiin vuonna 1979. Vuonna 1980 se laajeni koko maahan kattaten lähes 100 % vastasyntyneistä.¹⁵ Suomi kuitenkin erottuu muista länsimaista seulonnassa siinä, että kuivaveritäplänäytteen sijaan käytetään napaverinäytettä. Se mahdollistaa varhaisen diagnostiikan ja hoidon aloituksen, jolloin levotyroksiinihoito voidaan aloittaa keskimäärin jo 4 päivän iässä.¹⁶ Napaverinäytteestä mitataan tyreotropiinin (uS-TSH) pitoisuus.⁴ Jos napaverinäytteen TSH-arvo ylittää seulontarajan tehdään varmistustutkimus 72 tunnin iässä, jolloin vastasyntyneen seeruminäytteestä mitataan TSH- ja T4v -pitoisuudet.¹⁶ Mikäli synnynnäisen hypotyreoosin diagnoosi varmistuu, tyreksiinikorvaushoito aloitetaan välittömästi.⁵

2.4 Diagnosointi

Synnynnäisessä hypotyreoosissa vastasyntyneen TSH nousee yli viiterajan ja T4v laskee sen alle. Tällöin uS-TSH-arvo on $>30 \text{ mU/l}$ ¹⁷ ja uS-T4v on $< 11,5 \text{ pmol/l}$.¹⁸ Mikäli varmistusnäytteessä S-TSH on edelleen $>20 \text{ mU/l}$, korvaushoito aloitetaan ja diagnoosi varmistetaan uudelleen kahden vuoden iässä hoitotauon avulla. Mikäli varmistusnäytteen S-TSH on $<20 \text{ mU/l}$ ja T4v viitealueella synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta on poissuljettu ja korvaushoitoa ei aloiteta.¹⁷ Primaarin synnynnäisen hypotyreoosin seulonnassa käytetty TSH:n raja-arvo on vuosien varrella vaihdellut. Se on joko pysynyt ennallaan tai laskenut, riippuen eri laboratorioden ja sairaaloiden menetelmistä. Raja-arvot ovat vaihdelleet napaveren TSH-arvojen kohdalla $25\text{--}40 \text{ mU/l}$ välillä ja varmistusnäytteessä $20\text{--}40 \text{ mU/l}$ välillä.¹⁶ Lisäksi vuonna 1980 T4v:n sijaan käytettiin kokonaistyroksiinin (T4) määrittystä, jonka viitearvot poikkeavat T4v:n viitearvoista. Esimerkiksi vastasyntyneillä (0 kk) T4:n viitearvo on $130\text{--}270 \text{ nmol/l}$.¹⁹

SH:n diagnoosi varmistuu seerumin kohonneesta TSH- ja matalasta T4v-arvosta. Vastasyntyneiden TSH-seulonnan pääasiallinen tavoite on tunnistaa primaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta. On kuitenkin olemassa poikkeuksia, kuten sentraalinen

hypotyreoosi, jossa TSH pysyy viitealueella tai sen alapuolella, mutta T4v-arvo on alle viitearvon. Tällöin TSH-seula ei havaitse vajaatoimintaa. Sentraalinen hypotyreoosi on harvinainen (ilmaantuvuus 1/29 000–1/110 000 vastasyntyntä²) ja sen epäily vaatii T4v-mittauksen ja tarvittaessa aivolisäkkeen toimintaan tai muihin syihin kohdistuvia lisätutkimuksia.⁵ Sentraalista hypotyreoosia tulisi epäillä, jos lapsi on poikkeavan hypotoninen, hänellä on pitkittyvä keltaisuus tai hänellä epäillään muiden aivolisäkehormonien vajeita.²⁰ Muiden aivolisäkehormonien puutoksen eli hypopituitarismin kliinisiä merkkejä voivat olla esimerkiksi klassinen triadi; hypoglykemia, mikropenis ja pienikokoisuus.⁵

Monissa maissa, kuten Suomessa, SH:n diagnoosin varmistamiseksi toteutetaan merkittävimmän aivojen kehitysjakson jälkeen, noin 2–3 vuoden iässä, lyhyt tyroksiinikorvaushoidon keskeytys. Sen avulla voidaan poissulkea ohimenevä SH.²¹ Hoitotauon alkuvaiheessa tyroksiini korvataan kahden viikon ajan lyhytvaikutteisemmalla liotyroniinilla (T3), jonka jälkeen potilas on kahden viikon ajan ilman kilpirauhashormonilääkitystä. Kilpirauhashormonien pitoisuudet määritetään hoitotauon alussa ja lopussa diagnoosin varmistamiseksi. Mikäli P-TSH nousee viitealueen yläpuolelle ja P-T4v laskee viitealueen alapuolelle, varmistuu synnynnäisen hypotyreoosin diagnoosi²⁰ ja korvaushoito ja seuranta jatkuvat koko eliniän.

2.5 Hoito

Kilpirauhashormonit ovat välttämättömiä normaalille kasvulle ja kehitykselle.² Hoitona käytetään koko elämän kestävästä tyroksiinikorvaushoitoa. Tyroksiinikorvaushoito aloitetaan välittömästi syntymän jälkeen.⁵ Tyroksiinikorvaushoidon tavoitteena on normalisoida seerumin T4v-arvot kahden viikon kuluessa ja TSH-arvot kuukauden kuluessa. Euroopan lasten endokrinologian yhdistyksen (ESPE) ja Euroopan endokrinologian yhdistyksen (ESE) tukema asiantuntijatyöryhmä suosittelee tyroksiinikorvaushoidon aloitusannokseksi 10–15 µg/kg riippuen alkutilanteen vajaatoiminnan vakavuudesta.²² Tarkasta optimaalisesta tyroksiiniannoksesta ei kuitenkaan ole yhteneväistä näyttöä.²³ On havaittu, että suurempi aloitusannos (12–17 µg/kg) vaikuttaa T4v- ja TSH-arvojen nopeampaan normalisoitumiseen. Tällöin T4v voi normalisoitua kolmessa vuorokaudessa ja TSH kahdessa viikossa.^{22,23,24} Yhteneväistä

näyttöä on kuitenkin siitä, että riittävän suuri ja välittömästi aloitettu tyroksiinikorvaushoito kahden ensimmäisen vuoden aikana on tärkeässä roolissa estämään älylliset ja neurologiset vauriot.¹⁷ Myöhään (>30 päivän vanhana) aloitettu lääkehoito on yhteydessä alhaisempaan neurokognitiiviseen tulokseen. Varhain hoidettujen lasten älykkyysosamäärä on yhtä suuri kuin heidän sisarustensa ja ikätovereidensa.⁵

2.6 Seuranta

Hoidon onnistumista tulisi seurata, mutta hoidon seurantatiheydestä on olemassa erilaisia suosituksia ja käytäntöjä. Esimerkiksi The American Academy of Pediatrics suosittelee TSH- ja T4v-arvojen seurantaa 1–2 kuukauden välein ensimmäisen puolen vuoden ajan, jonka jälkeen 3–4 kuukauden välein kolmeen ikävuoteen saakka. Tämän jälkeen seurantaa tulisi jatkaa 6–12 kuukauden välein kasvun päättymiseen saakka.²⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) puolestaan suosittelee TSH-arvojen seurantaa 1–2 kuukauden välein, kunnes arvo on kahdella kahden kuukauden välein otetulla mittauskerralla ollut viitealueella. Tämän jälkeen seurannan tiheyttä vähennetään asteittain ja se tulisi toteuttaa 2–3 kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana, 3–4 kuukauden välein kahteen ikävuoteen asti ja 4–6 kuukauden välein kasvupyrähdyksen päättymiseen saakka. Kasvun päätyttyä seurantaa suositellaan kerran vuodessa.²⁶ Suomalaisen Käypä hoito -suosituksen mukaan ensimmäinen kontrolli tulisi tehdä kahden viikon iässä, jonka jälkeen TSH- ja T4v-pitoisuuksia tulisi seurata kahden viikon välein, kunnes arvot normalisoituvat. Tämän jälkeen seuranta toteutetaan ensimmäisen ikävuoden aikana enintään kolmen kuukauden välein ja kolmanteen ikävuoteen saakka enintään neljän kuukauden välein. Seurantaa jatketaan puolen vuoden välein kasvukauden loppuun saakka.²⁰ Lääkeannosten muutosten jälkeen TSH- ja T4v-arvot tulisi kontrolloida 4–6 viikon kuluttua, mikä on yhtenevä suositus useissa lähteissä.^{20,21} Erityisesti lapsuudessa hoidon seurantaan kuuluu myös psykomotorisen kehityksen, pituuskasvun, oireiden ja korvaushoidon toteutumisen seuranta. Korvaushoidolla pyritään ylläpitämään seerumin TSH- ja T4v-pitoisuudet viitealueella. Viitearvot ovat iästä riippuvaisia, ja esimerkiksi alle kaksivuotiailla lapsilla T4v-pitoisuus pyritään pitämään aikuisten viitealueen yläpuolella. Korvaushoidon

annostusta säädetään, mikäli lapsella ilmenee hypo- tai hypertyreoosin oireita tai laboratoriotulokset poikkeavat viitearvoista.¹⁷

2.7 Etiologia

Noin 85–90 % synnynnäisestä kilpirauhasen vajaatoiminnasta johtuu kilpirauhasen kehityshäiriöstä (dysgeneesi) ja noin 10–15 % hormonisynteesin häiriöstä (dysmogeneesi).²⁷ Lisäksi tunnetaan sekundaarista ja sentraalista kilpirauhasen vajaatoiminta, jotka johtuvat kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) puutteesta.²⁸ Dysgeneesi kattaa laajan fenotyyppien joukon kuten kilpirauhasen puuttumisen (agenesis), anatomisesti väärässä paikassa sijaitsevan kilpirauhasen (ektopia), sekä alikehittyneen (hypoplastisen) kilpirauhasen. Dysgeneesi on yleensä sporadinen ilmiö, mutta noin 2–5 %:lla voidaan osoittaa geenivariaatio kilpirauhasen kehitykseen osallistuvassa geenissä. Dysgeneesiin liitettyjen geenien määrä on lisääntynyt, mutta silti merkittävä osa tapauksista ei vaikuta olevan selitettävissä perimän ituradan variaatioilla. Tämä käy ilmi myös siitä, että identtiset kaksoset eroavat usein toisistaan kilpirauhasen kehityshäiriön suhteen, vaikka perimä on sama. Noin 30–40 %:lla SH:ta sairastavista kilpirauhanen on anatomisesti normaali.² Dysmogeneesi johtuu usein variaatioista geeneissä, jotka koodaavat kilpirauhashormonien synteesiin osallistuvia proteiineja.² Se on yleensä autosomaalisesti resessiivisesti periytyvä.^{2,29} Viimeaikaisten tutkimusten mukaan jopa yli 50 % potilaista, joiden kilpirauhanen on anatomisesti normaali kantaa yhtä tai useampaa geenivarianttia.²

Vastasyntyneen hypotyreoosin voivat aiheuttaa myös ulkopuoliset tekijät, kuten raskauden aikainen tyreostaattilääkitys tai äidin autoimmuunikilpirauhashassairaus. Autoimmuunisairaudessa TSH-reseptorin aktivoitumista estävät immunoglobuliini G-vasta-aineet (IgG) voivat siirtyä istukan kautta sikiöön ja aiheuttaa ohimenevän hypotyreoosin, joka yleensä korjaantuu 3–6 kk kuluessa. Tyreostaatin vaikutus puolestaan poistuu lääkkeen poistuessa noin 7–10 vrk kuluessa. Maailmanlaajuisesti yleisin synnynnäisen hypotyreoosin aiheuttaja on kuitenkin jodin puutos.² Toisaalta liiallinen jodin saanti voi puolestaan aiheuttaa ohimenevän kilpirauhashormonien vähenemisen Wolff –Chaikoffin-ilmiön kautta.^{2,30} Sentraalinen hypotyreoosi on harvinainen synnynnäinen hypotyreoosin syy, joka johtuu tyypillisesti hypotalamuksen

tai aivolisäkkeen rakenteellisesta tai kehityksellisestä poikkeavuudesta. Poikkeavuus vaikuttaa usein myös muuhun aivolisäkkeen hormonieritykseen ja 75 %:lla todetaan useiden aivolisäkehormonien puutos.²

3 Kilpirauhasen toiminta ja säätely

3.1 Hormonisynteesi

Kilpirauhanen koostuu follikkeleista, jotka toimivat kilpirauhasen toiminnallisina yksiköinä. Follikkeli muodostuu yksikerroksisesta epiteelistä ja sen sisään jäävästä kolloidia sisältävästä ontelosta, joka sisältää tyreoglobuliinia (TG). Jodityroniinit eli tyroksiini (T4) ja trijodityroniini (T3) varastoituvat tyreoglobuliiniin. Lisäksi kilpirauhasessa on parafollikulaarisia C-soluja, jotka muodostavat kalsitoniinia.³¹

Kilpirauhashormonien (T4 ja T3) tuotantoon tarvitaan jodidia, joka on jodin epäorgaaninen muoto. Jodidia saadaan ravinnon mukana. Jodidi imeytyy ohutsuolesta verenkiertoon. Jodidin imeytymisen ajatellaan tapahtuvan pääasiassa epäspesifisten kuljetusmekanismien välityksellä. Enterosyyttien harjareunassa ilmentyvien natriumriippuvaisten multivitamiinikuljettajien (SMVT) ja kystisen fibroosin transmembraanisen konduktanssin säätelijän (CFTR) uskotaan myös vaikuttavan jodidin imeytymiseen.³² Verenkierron mukana jodidi kulkeutuu kilpirauhaseen. Kilpirauhasolut ottavat jodidia sisään aktiivisesti basolateraalisen kalvon läpi natrium-jodidi-symportterin (NIS) avulla. Aivolisäkkeestä erittyvä TSH tehostaa jodidin sisäänottoa lisäämällä NIS:in ilmentymistä basolateraalaisella kalvolla. Jodidin sisäänoton jälkeen se kulkeutuu apikaalisen kalvon läpi follikkelin luumeniin. Sen siirtymiseen apikaalisen kalvon läpi vaikuttaa ainakin osittain pendriini, joka toimii kloridijodidi-vaihtajana.³³ Luumenissa jodidi hapettuu ja se lisätään tyreoglobuliinin tyrosiinitähteisiin, jolloin syntyvät monojodityrosiini (MIT) ja dijodityrosiini (DIT). Kilpirauhasen tyreoperoksidaasi entsyymi (TPO) katalysoi prosessia. Lisäksi tarvitaan vetyperoksidia (H_2O_2) jonka tuottaa dualoksidaasi 2-entsyymi (DUOX2) ja sen lisäproteiinia DUOX2A2:ta, jota tarvitaan dualoksidaasi 2-entsyymin aktivaatioon. TPO:n vaikutuksesta MIT ja DIT kytkeytyvät toisiinsa, jolloin syntyvät tetrajodityroniini (T4) ja trijodityroniini (T3). Ne ovat kiinnittyneinä tyreoglobuliiniin. TG voi siirtyä takaisin kilpirauhasoluun pinosytoosin avulla, jossa lysosomien entsyymit, kuten katepsiinit ja eksopeptidaasit, hydrolysoivat TG:n vapauttaen T4- ja T3-hormoneja sekä kytkeytymättömät jodityrosiinit. Verenkiertoon vapautuvan T4:n määrä on noin 110 nmol ja T3:n määrä noin 10 nmol vuorokaudessa. Veressä ne kulkevat sitoutuneena

kantajaproteiiniin, kuten kilpirauhashormoneja sitovaan globuliiniin (TBG), transtyretiiniin (TBPA) tai albumiiniin. MIT ja DIT dejodinoituvat dejodinaasientsyymien (dehalogenaasin IYD) vaikutuksesta. Se mahdollistaa kilpirauhasen sisäisen jodinkierrätyksen.^{31,34}

Kaikki edellä mainitut kilpirauhashormonien synteesissä tarvittavat geenit ovat alttiita mutaatioille³⁵, jotka voivat aiheuttaa dysmogeneesin, eli häiriön kilpirauhashormonien tuotannossa.^{29,35} Viime vuosien potilaiden tarkka fenotyyppien kuvaus, seuraavan sukupolven sekvensointimenetelmät (NGS) ja eläinmallien käyttö ovat auttaneet löytämään uusia kilpirauhasen kehityksen ja toiminnan geenejä.³⁶

3.2 Hormonituotannon säätely

Kilpirauhasen hormonien synteesin säätely tapahtuu hypotalamus-aivolisäke-akselilla. Hypotalamuksen erittämä tyreotropiinia vapauttava hormoni (TRH) säätelee aivolisäkkeen tuottaman kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) eritystä. TSH puolestaan säätelee kilpirauhashormonien, tyroksiinin (T4) ja trijodityroniinin (T3), eritystä kilpirauhasessa. Kilpirauhanen tuottaa suurimman osan verenkierron tyroksiinista (noin 80 %) ja vain 20 % verenkierron trijodityroniinista. Kilpirauhasen erittämät hormonit kulkevat verenkierron mukana kohdekudoksiin, jossa tyroksiinia muokataan aktiiviseksi trijodityroniiniksi. Verenkierron T3-pitoisuudesta suurin osa syntyykin perifeerisissä kudoksissa, jossa T4 deiodinoidaan T3:ksi. Hypotalamus-aivolisäke-akseli on asettanut ennalta tietyn verenkierron T4 ja T3 tason, jonka mukaan se säätelee hormonisynteesiä joko kiihdyttämällä tai vähentämällä sitä.³⁷

TRH määrittää suuressa määrin edellä mainitun säätelypisteen ja osallistuu plasman hormonitasojen homeostaasin ylläpitoon. TRH:ta tuotetaan hypotalamuksen tumakkeissa, jotka ovat keskeisessä roolissa vireystilan, aineenvaihdunnan ja energiatasapainon säätelyssä. Tumakkeet säätelevät endokriinisten toimintojen lisäksi muun muassa ruuan saantia, lämpötilaa, vuorokausirytmää, unta, vireyttä, stressiä, tunteita, muistia ja oppimista, nestetasapainoa, lisääntymistoimintoja, vuorokausirytmää, sisäelinten toimintaa, palkkio- ja rangaistustoimintaa. TRH:n erityksellä on vuorokausivaihtelu. Se on korkeimmillaan yöllä ja matalammillaan päivällä.^{31,37}

TRH:n erityys kasvaa, kun kilpirauhashormoneja on plasmassa liian vähän. Se saa aikaan aivolisäkkeen TSH:n erittymisen, joka lisää T4:n ja T3:n synteesiä kilpirauhasessa. Lisäksi liian vähäinen T4:n ja erityisesti liian vähäinen T3:n pitoisuus aivolisäkkeessä lisäävät TSH:n eritystä myös suoraan. TSH:n lisääntyminen stimuloi kilpirauhashormonien synteesiä. Kun verenkierron T4:n ja T3:n pitoisuudet kasvavat, jarruttavat ne TRH:n ja TSH:n tuotantoa. Säättely tapahtuu siis negatiivisen säätelyn avulla, jossa korkeat T4- ja T3-pitoisuudet estävät TRH:n ja TSH:n eritystä ja matalat pitoisuudet lisäävät TRH:n ja TSH:n eritystä.³¹

TRH siis kiihdyttää TSH:n eritystä, joka puolestaan kiihdyttää kilpirauhasen toimintaa ja kasvua, sekä stimuloi kilpirauhashormonien synteesiä ja niiden vapautumista verenkiertoon. TSH stimuloi myös jodidin kertymistä kilpirauhaseen. TSH:n erityys on pulssimaista ja sen erityksessä on vaihtelua vuorokauden ajan mukaan. TSH:n erityys lisääntyy yöllä ennen nukahtamista ja on suurimmillaan keskiyöllä. Erityys vähenee yön aikana ja on pienimmillään aamupäivällä.^{31,37} Vuorokausivaihtelun lisäksi kilpirauhashormonien erityksessä on vaihtelua muun muassa ravitsemustilan mukaan. Esimerkiksi nälkiintymistilassa T4:n ja T3:n pitoisuudet laskevat, aikaansaaden elimistön aineenvaihdunnan hidastumisen. On myös huomattu, että muun muassa leptiinin väheneminen vaimentaa TRH:n tuotantoa.³⁸

Primaarisessa hypotyreoosissa kilpirauhashormonien synteesi on heikentynyt, mikä johtaa TRH:n ja TSH:n lisääntyneeseen tuotantoon, jonka tarkoituksena on lisätä kilpirauhashormonien synteesiä. Tähän perustuu kilpirauhasperäisen hypotyreoosin diagnosointi, jossa verinäytteessä havaitaan korkea TSH-pitoisuus ja matala T4v-pitoisuus.³¹

4 Synnynnäisen hypotyreoosin geneettiset syyt

4.1 Tunnetut geenimuunnokset SH:ssa

SH-potilaista noin 10–20 %:lla on dysmorfogeneesin taustalla perinnöllinen syy. Ainakin 20:n eri geenin on todettu liittyvän synnynnäiseen hypotyreoosiin. Genetiikan kannalta on mielenkiintoista, että vaikka kilpirauhasen kehityshäiriöihin liittyvä SH ilmenee useimmiten sporadisena, on väestötason tutkimuksissa huomattu kilpirauhaspoikkeavuuksien esiintyvyyden olevan merkittävästi suurempaa lähisukulaisilla. Sen vuoksi on pohdittu useamman geenin yhteisvaikutusten tai epigeneettisten mekanismien vaikutusta kilpirauhas sairauksien synnyssä.³⁹

Tunnettuja kilpirauhasen kehityshäiriötä aiheuttavia tai syndroomisen primaariseen synnynnäiseen kilpirauhasen vajaatoimintaan liittyviä mutaatioita on tunnistettu useissa eri geeneissä kuten forkhead box E1 (*FOXE1*), paired box 8 (*PAX8*), NKX homebox 1 (*NKX2-1*), GLIS family zinc finger 3 (*GLIS3*).²² Lisäksi viime aikoina tähän ryhmään on ehdotettu seuraavia geenejä jagged canonical Notch ligand 1 (*JAG1*), t-box transcription factor 1 (*TBX1*), netrin 1 (*NTN1*), cell division cycle associated 8 (*CDCA8*) ja tubulin beta 1 class VI (*TUBB1*).²² Kilpirauhasen hormonisynteesiin vaikuttavia mutaatioita on tunnistettu seuraavista geeneistä: thyroid stimulating hormone receptor (*TSHR*), GNAS complex locus (*GNAS*), solute carrier family 5 member 5 (*SLC5A5*), solute carrier family 26 member 4 (*SLC26A4/PDS*), thyroid peroxidase (*TPO*), thyroglobulin (*TG*), iodotyrosine deiodinase (*IYD/DEHAL*), dual oxidase maturation factor 2 (*DUOXA2*), dual oxidase 1/dual oxidase 2 (*DUOX1/DUOX2*) ja solute carrier family 26 member 7 (*SLC26A7*).²² Suuressa osassa mutaatioista molekyylimekanismi pystytään selittämään tarkasti.²⁹

Edellä mainituista geeneistä *SLC5A5* koodaa NIS-proteiinia. Sen mutaation seurauksena jodin absorptio kilpirauhasen soluihin on häiriintynyt, mikä johtaa hormonisynteesin häiriöihin ja kilpirauhasen struumaan.^{35,40} Virheet jodin liittämässä aminohapon rakenteeseen voivat olla osittaisia tai täydellisiä. Ne voivat aiheutua esimerkiksi *TPO*:n, *DUOX1/DUOX2*:n, *DUOXA2*:n ja *SLC26A4*:n (Pendriini) koodaavan geenin mutaatiosta. Kilpirauhasen soluissa jodin uudelleen käytön häiriöitä saattavat

puolestaan aiheuttaa TG:n synteessin, varastoinnin ja vapautumisen, sekä dehalogenaasin (IYD/DEHAL) viat.²⁹ Muita tunnettuja mutaatioita ovat *SLC26A4*:n eli pendriiniä koodaavan geenin mutaatio, joka aiheuttaa Pendredin oireyhtymää.⁴¹ Se ilmenee sensorineuraalisena kuulonalenemana ja monikyhmyisenä kilpirauhasen struumana, sekä osalla kilpirauhasen vajaatoimintana.⁴² Pendredin oireyhtymä on resessiivinen geneettinen sairaus, jossa pendriiniä koodaavassa geenissä *SLC26A4*:ssa tapahtuva mutaatio häiritsee ionien kuljetusprosesseja esimerkiksi korvan simpukassa ja kilpirauhasessa, aiheuttaen niiden fysiologisen toiminnan häiriöitä.⁴³ *TSHR*:n mutaatio eli TSH-hormonin reseptorin mutaatio voi vähentää follikkelisolujen herkkyyttä TSH:lle. *TSHR*:n mutaatio liittyy myös kilpirauhasen kehityshäiriöihin. Myös *GNAS*:n (guaniinia sitova G-proteiini) tunnetaan aiheuttavan esimerkiksi TSH resistenssiä.²² Edellisessä kappaleessa mainituista geeneistä *SLC26A7*:n koodaama proteiini toimii anionitransportterina kilpirauhasen soluissa.²² Sitä käsitellään tarkemmin kappaleessa 5.

4.2 Geenimuunnosten esiintyvyys ja kantajuus

Geenimuunnosten esiintyvyydestä ja kantajuudesta ei ole toistaiseksi olemassa kattavaa maailmanlaajuista tutkimusnäyttöä. Myös Suomessa geenimuunnosten esiintyvyyttä ja kantajuutta koskeva tieto on edelleen vähäistä. Euroopassa tehdyissä tutkimuksissa *TPO*-geenin variantit vaikuttaisivat olevan yleinen syy dysmogeneettiselle SH:lle. Eräässä eurooppalaisessa tutkimuksessa tarkasteltiin 43 henkilöä 27:stä eri perheestä. Tutkittavat olivat kotoisin Sloveniasta, Bosniasta ja Slovakiasta. Heistä 46 %:lla todettiin *TPO*-geenin variantti.⁴⁴ Eräässä portugalilaisessa tutkimuksessa 55 potilasta, 53:sta eri perheestä tutkittiin *TPO*-geenin osalta. Heistä 13 oli *TPO*-geenimuunnoksen suhteen positiivisia. Seitsemän oli variantin suhteen homotsygootteja ja kuusi yhdistelmäheterotsygootteja.⁴⁵ Eurooppalaisten tutkimusten heikkoutena vaikuttaisi olevan, että tutkimuksissa on seulottu pääosin *TPO*-geenivariantteja. Muita geenejä ei ole seulottu kattavasti.

Erään kiinalaisessa väestössä tehdyn tutkimuksen mukaan yleisin SH:ta aiheuttava geenivariantti ilmeni *DUOX2*-geenissä (60 %, 66/110), jota seurasi *TG* (16,36 %, 18/110). *TPO*-geenimuunnoksen esiintyvyys oli 10,91 % (12/110).⁴⁶ Tämä on linjassa Koreassa ja

Japanissa tehtyjen tutkimusten kanssa, joiden tuloksena *DUOX2*:n geenimuunnos vaikuttaisi olevan yleisin synnynnäisen hypotyreoosin syy.⁴⁶ Vastaavia tuloksia saatiin pienemmästä kiinalaisesta tutkimuksesta, jossa *DUOX2*-geenin variantti oli yleisin (44 %, 11/25) synnynnäistä hypotyreoosia aiheuttava geenimuunnos. Sitä seurasivat *TPO* (16 %, 4/25) ja *TG* (16 %, 4/25). Tutkittavia geenejä olivat *DUOX2*, *DUOXA2*, *TPO*, *TG*, *TSHR*, *FOXE1*, *KDM6A* ja *POU1F1*.⁴⁷

Saudi-Arabiassa tehdyssä tutkimuksessa yleisin SH:ta aiheuttava geenivariantti ilmeni *TG*-geenissä. *TG*-geenimuunnoksia havaittiin 40 %:lla (12/30) potilaista, bialleelisiä geenimuunnoksia *TPO*-geenissä 6,7 %:lla, geenimuunnoksia *SLC26A7*-geenissä 6,7 %:lla ja *DUOX2*-geenissä 3,3 %:lla.⁴⁸ Tutkimuksen heikkoutena on kuitenkin verrattain pieni otoskoko.

Vuonna 2021 julkaistussa tutkimuksessa tarkasteltiin SH:ta aiheuttavan 12 geenin eri variaatioiden ilmentymistä väestössä. Tutkittavia näytteitä oli yhteensä 141 456 kappaletta ja tutkittavat geenit olivat *DUOX2*, *TG*, *TPO*, *TSHR*, *SLC26A7*, *DUOXA2*, *IYD*, *SLC5A5*, *TRHR*, *TSHB*, *GLIS3* ja *FOXE1*. Tutkimuksessa verrattiin eri etnisten ryhmien genomitietoa, joista yhtenä vertailuryhmänä olivat suomalaiset (n=12562).⁴⁹

Tutkimuksessa laskettiin geneettisen esiintyvyyden analyysi (pGP) ja kantajuusfrekvenssi (CF). Tarkoituksena oli tutkia kuinka hyvin terveen väestön geneettinen tieto heijastaa sairastumisen todennäköisyyttä, sekä löytää mahdollisia eroja eri väestöryhmien välillä. Laskennassa otettiin huomioon vain heterotsygoottiset patogeeniset tai todennäköisesti patogeeniset variantit. Homotsygoottisia variantteja ei huomioitu. Lisäksi analyysissä huomioitiin vain autosomaalisesti resessiivisesti periytyvät geenit ja dominantit tai X-kromosomaalisesti periytyvät geenit jätettiin ulkopuolelle. Aineistona käytettiin Genome Aggregation Database:n (gnomAD) kansainvälistä geneettistä tietoa.⁴⁹

Edellä mainitun tutkimuksen analyysin perusteella koko maailman väestöstä 3,6 % on terveitä patogeenisen tai todennäköisesti patogeenisen geenivariantin kantajia. Eniten terveitä kantajia oli itäaasialaisessa väestössä (7,4 %) ja toiseksi eniten suomalaisessa väestössä (5,4 %). Muualla euroopassa terveitä kantajia oli 3,6 %, afrikkalaisista 2,54 %, latinalaisamerikkalaisista 2,51 %, eteläaasialaisista 2,1 % ja askenasijuutalaisista 1,7

%.

Maaailmanlaajuisesti geenivariantteja oli yleisimmin *DUOX2*-geenissä, jonka kantajafrekvenssi oli 1,8 %. Muiden geenien kantajafrekvenssit olivat: *TG* 0,46 %, *TPO* 0,44 %, *TSHR* 0,31 %, *SLC26A7* 0,144 %, *DUOXA2* 0,141 %, *IYD* 0,08 %, *SLC5A5* 0,06 %, *TRHR* 0,059 %, *GLIS3* 0,059 %, *TSHB* 0,04 % ja *FOXE1* 0 %. Kaikkiaan näiden geenien arvioitu geneettinen riski (pGP) eli laskennallinen riski sairastua synnynnäiseen hypotyreoosiin koko väestössä oli 10,01 henkilöä 100 000:ta syntymää kohden (1/9992). Suomessa se oli väestöistä toiseksi suurin, 35,96 henkilöä 100 000:ta syntymää kohden (1/2781). Verrattaessa pGP:tä SH:n todelliseen esiintyvyyteen oli se itäaasialaisten väestöjen kohdalla yhdenmukainen.⁴⁹ SH:n todellinen esiintyvyys Suomessa on yksi tapaus 2783 vastasyntyntä kohden, joka vastaa myös hyvin tutkimuksessa laskettua arvioitua riskiä.⁴

GnomAD data:n mukaan suomalaisessa väestössä eniten patogeenisiä tai todennäköisiä patogeenisiä dysmogeneettistä SH:ta aiheuttavia variantteja löydettiin *SLC5A5*-geenistä (8/27). *TPO*:sta löydettiin kolme varianttia, *TG*:stä viisi varianttia, *DUOX2*:ta kuusi varianttia, *TSHR*:stä kaksi varianttia ja *IYD*:sta, *DUOXA2*:sta ja *SLC26A7*:ta yhden variantit. *SLC26A7*-geenistä löydetty variantti oli c.1893delT. Tutkimuksen aineisto oli laaja, gnomAD:n tietokanta sisälsi geneettisiä variantteja 125 748 eksomista ja 15 708 genomista (yhteensä n = 141 456), joista suomalaisia oli 12 562. Yhteensä 610 varianttia luokiteltiin patogeenisiksi tai todennäköisesti patogeenisiksi. Näistä 18 varianttia ilmeni *SLC5A5*-geenissä, 79 varianttia *TPO*-geenissä, 163 varianttia *TG*-geenissä, 20 varianttia *IYD*-geenissä, 34 varianttia *DUOXA2*-geenissä, 143 varianttia *DUOX2*-geenissä, 53 varianttia *TSHR*-geenissä, 46 varianttia *SLC26A7*-geenissä, 28 varianttia *GLIS3*-geenissä, 8 varianttia *TSHB*-geenissä ja 18 varianttia *TRHR*-geenissä. *FOXE1* geenissä ei ilmennyt yhtään varianttia. 610:stä variantista vain 89 varianttia (14,6 %) oli rekisteröity ClinVar-tietokantaan.⁴⁹ Tämä tarkoittaa, että suurin osa noin 85 % varianteista ei ole vielä kliinisesti tunnettuja ja niiden geneettistä merkitystä ei vielä täysin tunneta.

Suomalaisessa väestössä ilmeni eniten *SLC5A5*-geenin variantteja (n=8), joka on globaalisti verrattain korkea osuus (8/18). Toisaalta *SLC26A7*-geenissä havaittiin globaalisti 46 varianttia, mutta suomalaisessa väestössä vain yksi. Tutkimuksessa suomalaisten pGP ja CF olivat verrattain korkeat. Tämä viittaisi siihen, että

väestökohtainen genomitieto on merkityksellistä sairauksien todennäköisyyksien ymmärtämisessä.

Vaikka edellä mainittujen tutkimusten perusteella geenivarianttien tarkkaa yleisyyttä on vaikea arvioida, voidaan päätellä, että kantajuudessa ja sairastuvuudessa esiintyy alueellisia eroja. Edellä kuvattujen tutkimusten perusteella voidaan tehdä johtopäätös, että maailmanlaajuisesti *DUOX2*-geenin variantit vaikuttaisivat olevan yleisin geneettinen syy dysmormogeneettisen SH:n taustalla. Toisaalta myös *TPO*- ja *TG*-geenien variantit vaikuttaisivat olevan yleisiä geneettisiä syitä dysmormogeneettisen SH:n taustalla. Kuitenkin voidaan todeta, että suuri osa patogeenisista tai todennäköisesti patogeenisista varianteista ei ole vielä kliinisesti tunnettuja. Suomessa kattavaa tutkimusta geenivarianttien yleisyydestä ei ole tehty, vaan arvio perustuu pääosin muualla tehtyjen tutkimusten tuloksiin. Geenimuunnosten tarkan esiintyvyyden ja kantajuuden selvittäminen vaatisi lisätutkimuksia aiheesta.

5 *SLC26A7*-geeni

5.1 Toiminta ja mekanismi

SLC26A7 kuuluu anionivaihtajien *SLC26*:n perheeseen, johon kuuluu useita eri proteiineja. Ne välittävät kloridi- (Cl^-) ja vetykarbonaatti-ionien (HCO_3^-) vaihtoa solujen plasmakalvolla. *SLC26A7*:ta ilmennetään happoa erittävien solujen basolateraalissa kalvolla, kuten munuaisten ulkomedullaarisissa kokoojatiehyissä (OMCD) ja mahan parietaalisoluissa, jossa ne toimivat kloridiemäsvaihtajina ja/tai kloridikuljettajina. *SLC26A7*:ta ilmentyy munuaistubuluksen ja vatsalaukun lisäksi myös keuhkoissa, kiveksissä ja kilpirauhasessa.^{34, 50, 51}

SLC26-perheen geenien patogeeniset variantit aiheuttavat useita sairauksia, kuten diastrofista dysplasiaa (*SLC26A2*), synnynnäistä kloridiripulia (*SLC26A3*) ja Pendredin oireyhtymää (*SLC26A4*).^{51,52,53,54} Esimerkiksi *SLC26A2*-sulfaatinkuljettimen mutaatiot häiritsevät proteoglykaanien sulfaatiota, mikä johtaa erilaisiin kondrodysplasioihin. Häiriöt *SLC26A3*-proteiinissa, joka on paksusuolen $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -vaihtaja, aiheuttaa synnynnäistä, kloridin menetykseen johtavaa ripulia. *SLC26A4*-mutaatiot aiheuttavat synnynnäistä kuulon alenemaa, hypotyreoosia ja dysmogeneettistä struunaa.^{34,55}

Homotsygoottina ilmenevän *SLC26A7*-geenimutaation on havaittu aiheuttavan struunallista synnynnäistä hypotyreoosia.³⁴ Aiemmin *SLC26A7* on yhdistetty distaalisen munuaistubuluksen asidoosiin ja heikentyneeseen mahahapon eritykseen⁵⁰ sekä hammaskiilteen kehitykseen hiirimalleilla.^{34,56}

5.2 Vaikutukset kilpirauhasessa

Homotsygoottina ilmenevä *SLC26A7*-geenin mutaatio aiheuttaa struunallista synnynnäistä hypotyreoosia.³⁴ Tähän mennessä on raportoitu yhteensä 19 SH:ta sairastavaa potilasta, joilla on todettu homotsygoottinen *SLC26A7*-geenin patogeeninen variantti.^{34,48,57,58,59} Myös suomalaisessa väestössä on kuvattu perheitä, joissa SH:ta sairastavilta potilailta on löydetty homotsygoottinen *SLC26A7*-geenivariantti.³⁴ Vuonna 2018 kuvattiin ensimmäinen homotsygoottinen *SLC26A7*-geenivariantti struunallista SH:ta sairastavilla sisaruksilla. Havaitut variantit olivat

c.927_930delCACT (p.I309Mfs9) ja c.932_933delAA (p.E311Gfs28). Sisarusten vanhemmat ja yksi sisarus olivat terveitä heterotsygoottisia variantin kantajia.⁴⁸ Myöhemmin samana vuonna (2018) Pakistanista ja Turkista kotoisin olevista kolmesta perheestä löydettiin *SLC26A7*-geenistä c.1893delT, (p.Phe631LeufsTer8) F631 -variantti ja kolmelta suomalaiselta perheeltä c.679C>T, p.R227 -variantti.³⁴ Lisäksi synnynnäistä hypotyreoosia sairastavilla japanilaisilla sisaruksilla kuvattiin *SLC26A7*-geenin c.1498C>T (p.Gln500Ter) -variantti,⁵⁹ sekä turkkilaisella viiden vuorokauden ikäisellä tytöllä c.581_584delAAGT -variantti.⁵⁸ Ensimmäinen raportoitu tapaus, jossa homotsygootti *SLC26A7*-geenin variantti aiheutti vastasyntyneellä struuman ja hengitystiekompression kuvattiin syyskuussa 2025. Sekvensoinnissa todettiin kaksi harvinaista, proteiinin ennenaikaiseen katkeamiseen johtavaa *SLC26A7*-varianttia, c.612_613dup (p.Ser207Tyrf31) joka oli peritty isältä, sekä c.1498C>T (p.Gln500) joka oli peritty äidiltä. Variantit aiheuttavat ennenaikaisen lopetuskodonin ja *SLC26A7*-proteiinin toiminnan menetyksen.⁵⁷ *SLC26A7*-geenin homotsygoottina ilmeneviin geenimuunnoksiin on liitetty myös fenotyybiltään erilaisia tapauksia, kuten tapauksia, jossa kilpirauhasen vajaatoiminta on alkanut vasta myöhemmällä iällä. Eräessä raportoidussa tapauksessa kilpirauhasen vajaatoiminta alkoi 5-vuotiaana⁵⁹ ja toisessa tapauksessa tunisialaisella miehellä vasta 19-vuotiaana. Tunisialaiselta mieheltä löydettiin c.1883delC -variantti.⁶⁰

SLC26A7-geenin rooli SH:n synnyssä on vielä epäselvä. Aiheesta on muutamia tutkimuksia, joiden tulokset ovat osittain ristiriitaiset. Erään tutkimuksen mukaan *SLC26A7* on arvioitu vastaavan ainakin osittain jodin kuljetuksesta kilpirauhassoluissa. Jo aiemmin on tunnistettu, että jodidin kuljetuksesta kilpirauhasfollikkelin soluihin vastaa *SLC5A5* (NIS) ja sen siirrosta luumeniin *SLC26A4*.⁵⁹ *Slc26a4*-poistogeenisillä (*Slc26a4*KO) hiirillä on havaittu normaaleja kilpirauhashormonien pitoisuuksia mikä viittaisi siihen, että *SLC26A4*:n mutaatioissa kilpirauhashormonien pitoisuudet saattavat olla normaalit.^{61,62} Tämä viittaisi siihen, että kuljetuksesta luumeniin vastaavat myös muutkin proteiinit, kuin *SLC26A4*. Tutkimuksen mukaan *SLC26A7* sijaitsee normaalisti follikkelisolujen apikaalisella, luminaalisella pinnalla, mutta homotsygoottisen *SLC26A7*-mutaation yhteydessä proteiini paikantuu epänormaalisti sytoplasmaan.

Tämän seurauksena proteiini ei pysty toimimaan jodidinkuljettajana, mikä johtaa dyshormogeneesiin ja synnynnäiseen kilpirauhasen vajaatoimintaan.⁵⁹

Toisessa tutkimuksessa havaittiin perkloraattitestissä jodin suurentunut purkautumisaste viitaten kilpirauhasen heikentyneeseen kykyyn sitoa jodidia tyreoglobuliiniin. Jodidin sisäänotto kilpirauhasen soluihin oli kuitenkin normaali.³⁴ Tutkimuksessa todettiin lisäksi seerumin korkea TG-pitoisuus ja kohonneita vapaan T3-hormonin pitoisuuksia.³⁴ Tutkimuksen hiirikokeissa havaittiin, että Slc26a7-poistogeenisillä (Slc26a7KO) hiirillä, esiintyi synnynnäistä kilpirauhasen vajaatoimintaa, johon liittyi kilpirauhasen struuma, selvästi kohonnut TSH-pitoisuus sekä madaltuneet T3- ja T4-pitoisuudet. 90 vuorokauden iässä tyreoglobuliiniin sitoutuneiden, sekä vapaiden T3- ja T4-hormonien pitoisuudet olivat madaltuneet. T4-pitoisuus suhteessa T3-pitoisuuteen oli Slc26a7KO hiirillä huomattavasti matalampi. Jodilisä laski TSH:ta ja nosti T3-pitoisuutta, mutta T4-pitoisuus pysyi matalana. Tämä viittaisi häiriintyneeseen jodidin sitoutumiseen tyreoglobuliiniin ja heikentyneeseen kilpirauhashormonien biosynteesiin ennemmin kuin pelkkään jodidin siirron häiriöön. Tutkimuksessa SLC26A7 ilmentyi kilpirauhasolujen solunsisäisellä ja basaalisella solukalvolla. Tämä viittaisi siihen, että SLC26A7:llä olisi rooli jodidin sisäänotossa, eikä sen siirrossa lumeniin. Tutkimuksen haasteena on kuitenkin, että SLC26A7:n toiminta poikkei ihmisten ja hiirten välillä esimerkiksi kilpirauhasen jodinotossa, perkloraatin purkautumisessa, sekä vaikutuksissa munuaisiin ja hampaisiin.³⁴

SLC26A7:n toiminnan poikkeavuutta ihmisellä ja hiirellä tukee tapausraportti, jossa 19-vuotiaana ilmennyt struumallinen hypotyreooosi liittyi *SLC26A7*-geenin mutaatioon. Perkloraattipurkaustestissä havaittiin häiriö jodin sitoutumisessa tyreoglobuliiniin, mikä viittaa heikentyneeseen jodidin käyttöön kilpirauhasessa. Potilaalle annettiin jodilisää, mutta kilpirauhashormonien tasot heikkenivät ja hänelle kehittyi akuutti myoperikardiitti. Tämä osoittaa, että hypotyreosia ei voitu korjata pelkällä jodilisällä, mikä viittaa häiriöön jodidin kuljetuksessa tai jodin liittämiseen tyreoglobuliiniin, eikä pelkkään jodin puutteeseen.⁶⁰

Eriävät tutkimustulokset viittaavat siihen, että SLC26A7:n tarkkaa merkitystä tyreosyyteissä ei vielä tunneta.

6 SH-aineiston kuvaus ja *SLC26A7*-geenianalyysi

6.1 Aineistot ja menetelmät

Aineistona toimi synnynnäisten kilpirauhassairauksien (KILPI)-tutkimukseen osallistuvat henkilöt. Tutkimukseen osallistuvat ovat suomalaisilta lastenklinikoilta rekrytoituja SH:ta sairastavia potilaita ja heidän perheenjäseniään. Tutkimukseen on rekrytoitu erityisesti familiaalisia tapauksia, joissa SH esiintyy useammalla kuin yhdellä perheenjäsenellä. Lisäksi rekrytoitujen joukossa on sporadisia SH tapauksia sekä heidän terveitä perheenjäseniään. Pienellä osalla tutkimukseen osallistuneista on muita kilpirauhassairauksia, kuten TSH-resistenssiä, ei autoimmuuni hypo- tai hypertyreoosia. KILPI-tutkimukseen osallistui yhteensä 443 henkilöä. Heistä 161:llä oli synnynnäinen hypotyreosia. Familiaalisia tapauksia osallistui tutkimukseen 25 perhettä. Tässä tutkimuksessa selvitimme yksityiskohtaisemmin *SLC26A7*-geenivirheiden esiintymistä KILPI-tutkimukseen osallistuneiden joukossa. Tutkimme tarkemmin seitsemän perhettä, joilla geenianalyysissä (Sanger-sekvensointi tai eksomisekvensointi) löytyi *SLC26A7*-geenin patogeeninen variantti.

Keräsimme tietoa tutkittavien kliinisestä kuvasta puhelinhaastatteluilla, ja potilasasiakirjoista, joista keräsimme laboratorio ja kilpirauhasen ultraäänitulokset, hammaslääkärien lausunnot ja kuvat sekä histologisia kudoksenäytteitä. Tietoa kerättiin erityisesti uS-TSH- ja uT4v-arvoista, seulontanäytteistä ja muista diagnoosihetkien arvoista. Tutkimme laskimoverinäytteen seerumista tai plasmasta TSH-, T4v-, T3v-, TPO-vasta-aineiden (TPOAb-), Tg- ja tyreoglobuliinin vasta-aineiden (TgAb-) pitoisuuksia.⁶³ Geenianalyysit tehtiin Sanger- tai eksomisekvensoinnilla laskimoverinäytteestä eristetystä DNA:sta.

Tutkimukseen osallistuvat allekirjoittivat suostumuslomakkeen ja vanhemmat allekirjoittivat sen alle 12-vuotiailta. Alle 18-vuotiailta vaadittiin lisäksi vanhemman suostumus tutkimukseen osallistumiseen. Tutkimukseen osallistuminen oli täysin vapaaehtoista eikä siitä maksettu tutkittaville korvausta. Osallistumisen pystyi peruuttamaan halutessaan. Tutkimukseen oli myönnetty eettisen toimikunnan lupa (Lupanumero 108/180/2010).

Tiedot tallennettiin koodattuna REDCap-järjestelmään ja yliopiston ylläpitämälle tietoturvaliselle palvelimelle. Dataa käsiteltiin ja analysoitiin Microsoft® Excelillä (Mac Versio 16.89) ja Graphpad Prism 10 (Version 10.3.1, macOS) avulla. Tilastollisissa analyyseissä käytettiin “One-way Anova”-menetelmää.

6.2 Tulokset

Tutkimukseen osallistuneista perheistä 28 %:lla (7/25) havaittiin *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantti. Muita *SLC26A7*-geenivariantteja ei aineistossamme havaittu. Variantin suhteen homotsygooteista 91 %:lla (10/11) oli synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta ja yhdellä määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta, joka ilmeni myöhemmällä iällä. Homotsygoottien yleisin synnynnäisen hypotyreoosin diagnoosi oli 55 %:lla kilpirauhasen synnynnäinen vajaatoiminta ilman struumaa (E03.1). 27 %:lla homotsygooteista diagnoosi oli diffuusiin struumaan liittyvä kilpirauhasen synnynnäinen vajaatoiminta (E03.0). Yhdellä homotsygooteista kyseessä oli määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.9), ja yhdellä dysmogeneettinen struuma (E07.1). Vaikka yleisin potilasasiakirjoihin merkitty SH:n ICD-10-diagnoosikoodi oli E03.1 eli SH ilman struumaa, ilmeni struumaa 55 %:lla homotsygooteista. Osalla struuma ilmeni myöhemmässä elämän vaiheessa.

Napaveren S-TSH oli kaikilla *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantin suhteen homotsygoottisilla yli viitearvon >30 mU/L (kuvaaja 1). Tämä on tilastollisesti merkitsevää, sillä terveillä yksilöillä napaveren S-TSH oli alle viitearvon. Yhden homotsygoottisen uS-TSH-arvoa ei ollut saatavilla. Kaikkien aineistossamme saatavilla olevien homotsygoottien napaveren T4v-pitoisuus (n=5), yhtä lukuun ottamatta, oli selvästi alle viitearvon (<11,5 pmol/l) (kuvaaja 1). TSH:n seula-arvoissa havaittiin tilastollisesti merkittävät erot homotsygoottisten ja heterotsygoottisten, sekä homotsygoottisten ja villityyppien välillä (kuvaaja 2). T4v:n seula-arvoissa havaittiin tilastollisesti merkitsevät erot homotsygoottien ja heterotsygoottien, sekä homotsygoottien ja villityyppien välillä (kuvaaja 2). Homotsygooteilla TSH-pitoisuus on tilastollisesti merkitsevästi korkeampi verrattuna heterotsygootteihin ja villityyppeihin. T4v-pitoisuus on homotsygooteilla tilastollisesti merkittävästi matalampi verrattuna heterotsygootteihin ja villityyppeihin (kuvaaja 2). TG-arvoissa ei havaittu tilastollisesti

merkitsevää eroa homotsygoottien, heterotsygoottien ja villityyppien välillä (kuvaaja 3). T4v:n kuvaajassa havaitaan tilastollisesti merkittävä ero homotsygoottien ja heterotsygoottien välillä, sekä homotsygoottien ja villityyppien välillä (kuvaaja 4). T4v-pitoisuus on tilastollisesti merkittävästi korkein homotsygooteilla tyrokseenhoidon aikana. T3v:n kuvaajassa havaitaan heikko tilastollisesti merkittävä ero homotsygoottien ja heterotsygoottien välillä. T3v-pitoisuudet ovat korkeimmat homotsygooteilla (kuvaaja 4).

Aineistomme heterotsygooteista 29 %:lla (7/24) oli jokin kilpirauhassairaus. Yhdellä heterotsygooteista oli synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta ilman struumaa (E03.1). Yleisin kilpirauhassairauden diagnoosi heterotsygooteilla oli määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.9), jota tavattiin 17 %:lla heterotsygooteista. Lisäksi yhdellä tavattiin autoimmuunikilpirauhastulehduksen aiheuttama vajaatoiminta (E03.80) ja yhdellä atoksinen struuma (E04.9).

40 %:lla homotsygooteista oli vähintään kaksi muuta synnynnäistä diagnoosia. Yleisimmät muut synnynnäiset diagnoosit olivat kurkunpään ja sydämeen liittyvät kehityshäiriöt. Aineistossamme yhdellä *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygootilla, jolla ilmeni napaveressä korkea TSH pitoisuus, SH määriteltiin ohimeneväksi hoitotauon avulla ja hän oli 2,5-vuotiaasta 8-vuotiaaksi ilman tyrokseenlääkitystä. Myöhemmin hänellä diagnosoitiin aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (F90.0) ja Aspergerin oireyhtymä (F84.5). Hypotyreoosi alkoi uudelleen 8-vuoden iässä, jolloin diagnoosiksi määritettiin autoimmuuni kilpirauhastulehdus. Lisäksi havaitsimme aineistossamme *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygooteilla kasvojen ja hampaiden alueen poikkeavuuksien kuten purennan- ja hammaskiilteen kehityshäiriöitä taustaväestöä useammin.

6.3 Potilaiden kliininen kuvaus ja geneettiset löydökset

Familiaalisia tapauksia osallistui KILPI-tutkimukseen yhteensä 25, joista seitsemässä perheessä ilmeni *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantti. Variantti ilmeni homotsygoottisena SH:ta sairastavilla ja heterotsygoottisena variantin kantajilla. Poikkeuksena variantti ilmeni yhdellä SH:ta sairastavalla heterotsygoottisena. Seitsemän *SLC26A7*-perhettä muodostivat 40 henkilön aineiston, joista yhdellätoista

(11/40) tutkittavalla ilmeni *SLC26A7*-geenivariantti homotsygoottisena (HOM), 24:llä (24/40) heterotsygoottisena (HET) ja seitsemällä (7/40) ei ollut varianttia eli he olivat villityyppejä (WT). Kyseisistä seitsemästä perheestä kymmenellä potilaalla (10/40) oli diagnosoitu synnynnäinen hypotyreoosi, kolmella (3/40) autoimmuunihypotyreoosi ja viidellä (5/40) ei-autoimmuunihypotyreoosi. Yhdellä heterotsygoottisella potilaalla SH oli katsottu ohimeneväksi ja tyrokseenikorvaushoito lopetettiin 2,5 vuoden iässä.

Lääkitys aloitettiin kuitenkin uudelleen 8 vuoden iässä

autoimmuunikiilpirauhasen vajaatoiminnan vuoksi.

Patogeeninen variantti löydettiin homotsygoottina myös 17 vuoden iässä

määrittämättömään kiilpirauhasen vajaatoimintaan sairastuneelta. Potilaan uS-TSH oli ollut vastasyntyneenä koholla, mutta se oli laskenut viitearvoihin seulassa, jonka vuoksi synnynnäistä SH:ta ei oltu diagnosoitu.

Kaikilla synnynnäistä hypotyreoosia sairastavilla oli käytössään jatkuva

tyrokseenilääkitys, lukuun ottamatta jo aiemmin mainittua homotsygoottipotilasta, jolla

oli ollut 5,5 vuoden tauko lääkityksessä. Lisäksi kuudella heterotsygootilla oli

tyrokseenilääkitys käytössä. Yksi heistä oli synnynnäistä hypotyreoosia sairastava ja viisi

sairasti muuta kiilpirauhas sairautta. Heistä kahdella oli autoimmuunihypotyreoosi ja

kolmella ei-autoimmuunihypotyreoosi. Seitsemästä villityypistä kahdella oli

tyrokseenilääkitys käytössä. Toisella oli autoimmuunihypotyreoosi ja toisella ei

autoimmuunihypotyreoosi.

Seuraavassa alaluvussa on kuvattu seitsemän *SLC26A7*-perheen kliiniset löydökset.

Perheet 1–3 on kuvattu jo aiemmin julkaisussa Cangul et al. (PMID: 30333321)³⁴ ja

perheet 4–7 tämän opinnäytetyön kirjoittamisen yhteydessä julkaisussa Niuro et al.

(PMID: 41791885).⁶⁴

Perhe 1

Perheen 1 indeksipotilas on *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygoottinen mies.

Hän on 28-vuotiaan äidin kolmesta lapsesta keskimäinen. Hän syntyi raskausviikolla

40+1, syntymäpainon ollessa 3930 g. Syntymähetkellä hänellä todettiin diffuusiin

struumaan liittyvä synnynnäinen kiilpirauhasen vajaatoiminta (E03.0), kurkunpään

pehmeys (Q31.4), hypotonia (p94.2) ja vastasyntyneen hidas syöminen (p92.2).

Napaverinäytteestä uS-TSH oli 300 mU/L (viiteraja <40mIU/l) ja totaali uT4 oli 34 nmol/L. Seulassa S-TSH oli edelleen 300 mU/L ja totaali T4 26 nmol/L (viitearvo 130–270 nmol/l).¹⁹ Noin 12 vuoden iässä synnynnäinen kilpirauhasen struuma oli hävinnyt ja ultraäänessä kilpirauhanen todettiin normaalikokoiseksi.

Indeksin sisko on äidin nuorin lapsi ja hän on *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygootti. Hänellä todettiin synnynnäinen hypotyreoosi (E03.1) ilman kliinistä struumaa. Neljän vuoden iässä kilpirauhasen ultraäänitutkimuksessa ei löydetty poikkeavaa. Syntymäpaino oli 3440 g ja syntymä tapahtui raskausviikolla 41+5. Äidin ikä oli tällöin 38 vuotta. Vastasyntyneenä ei todettu muita synnynnäisiä sairauksia tai epämuodostumia. uS-TSH oli 184 mU/L (viitearvo <30 mU/l) ja uT4v 5.9 pmol/L (viitearvo >11,5 pmol/L). Hypotyreoosiseulassa S-TSH oli 288 mU/L (viitearvo <20 mU/l) ja P-T4v 5.2 pmol/L (viitearvo >10 pmol/l).

Indeksin toinen sisko, joka on äidin vanhin lapsi, todettiin geenianalyysissä villityypiksi *SLC26A7*-geenin suhteen. Hänen syntymäpainonsa oli 3779 g ja hän syntyi äidin ollessa 24 vuotta. Hänellä diagnosoitiin 12 vuoden iässä autoimmuunin kilpirauhastulehduksen aiheuttama kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.8), sekä struuma. Tällöin S-TSH oli 10.95 mU/L ja P-T4v 8.4 pmol/l (viitearvot P-TSH 11–17-vuotiaille 0.5–4.3 mU/l ja P-T4v 11v-20 vuotiaille 12.6 - 21 pmol/l). TPO-vasta-aineet olivat positiiviset, S-TPOAb:n ollessa 691 IU/mL (viitearvo <25 IU/ml).

Vanhemmilla ja äidin äidillä löytyi *SLC26A7*-geenivariantti heterotsygoottina. Vanhemmat olivat terveitä, mutta äidin äidillä oli määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.9).

Perhe 2

Indeksi on *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygootti mies. Hän on äidin ensimmäinen lapsi. Hän syntyi raskausviikolla 42+1, äidin ollessa 27-vuotias. Syntymäpaino oli 3475 g. Hänellä todettiin kilpirauhasen synnynnäinen vajaatoiminta ilman struumaa (E03.1.). Hänellä ei todettu muita synnynnäisiä sairauksia. Napaverinäytteessä uS-TSH oli 270 mU/L, ja seulassa S-TSH oli 426 mU/L.

Indeksin sisko on *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygootti. Hänellä on diagnosoitu vastasyntyneenä diffuusiin struumaan liittyvä kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.0). Hän syntyi raskausviikolla 40+2, äidin ollessa 30-vuotias. Hän on äidin kolmesta lapsesta keskimmäinen. Syntymäpaino oli 3290 g. Hänellä ei ole todettu muita synnynnäisiä sairauksia. Napaveren S-TSH oli 60 mU/L. Seulassa S-TSH oli 276.7 mU/L ja P-T4v 7.7 pmol/L.

Indeksin veli on terve heterotsygootti. Hänellä uS-TSH oli 17 mU/L. Hän on äidin nuorin lapsi. Hän syntyi äidin ollessa 31-vuotias. Äiti on *SLC26A7*-geenivariantin suhteen heterotsygootti. Hänellä on todettu 29-vuotiaana autoimmuunikilpirauhastulehduksen aiheuttama vajaatoiminta (E03.80). Diagnoosihetkellä S-TSH oli 14.28 mU/L ja TPO-vasta-aineet olivat 586.8 IU/ml. Indeksin isä on terve heterotsygootti.

Isän isä on *SLC26A7*-geenin suhteen villityyppi. Hänellä on todettu määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.9). Hänellä ei ole löydetty TPO-vasta-aineita. Isän äiti on heterotsygootti. Alle kouluikäisenä hänellä on löydetty määrittämätön atoksinen struuma (E04.9) ja yli 60-vuoden iässä hänellä on diagnosoitu määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.9). TPO-vasta-aineita ei löydetty. Indeksin äidin isä on terve heterotsygootti.

Perhe 3

Indeksi on geenivariantin suhteen homotsygoottinen mies. Hänellä on diagnosoitu synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta ilman struumaa (E03.1). Hän on syntynyt raskausviikolla 38+2 äidin ollessa 29-vuotias. Hän on äidin toinen lapsi. Syntymäpaino oli 3455 g. Vastasyntyneenä uS-TSH oli 660 mU/L ja uT4v 6.2 pmol/L. Vastasyntyneen seulassa S-TSH oli 173 mU/L ja P-T4v 4.5 pmol/L. Hänellä ei löydetty TPO-vasta-aineita. Hänellä diagnosoitiin vastasyntyneenä neonataalivaiheessa alkanut ilmarinta (P25.1) ja vastasyntyneen ohimenevä takypnea (P22.1). Myöhemmin hänellä on diagnosoitu määrittämätön astma (J45.9)

Indeksin veli on geenivariantin suhteen homotsygoottinen mies. Hän on äidin ensimmäinen lapsi. Hän syntyi raskausviikolla 38+0, äidin ollessa 25-vuotias. Hänellä on todettu vastasyntyneenä kilpirauhasen synnynnäinen vajaatoiminta ilman struumaa

(E03.1). Syntymäpaino oli 3320 g. Hänellä ei ole todettu muita synnynnäisiä sairauksia. uS-TSH oli vastasyntyneenä 540 mU/L ja uT4v 6.1 pmol/l. Seulassa S-TSH oli 557 mU/L ja T4v 3.4 pmol/l. Hänellä ei ollut TPO-vasta-aineita. Indeksillä äiti ja isä ovat kummatkin terveitä heterotsygootteja.

Perhe 4

Indeksi on *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygoottinen nainen. Hänellä on todettu vastasyntyneenä diffuusiin struumaan liittyvä kilpirauhasen synnynnäinen vajaatoiminta (E03.0). Kilpirauhanen on poistettu 10 vrk iässä struuman vuoksi. Hän on äidin ensimmäinen lapsi. Hän syntyi raskausviikolla 40+3 äidin ollessa 41-vuotias. Syntymäpaino oli 3690 g. Napaveren S-TSH oli 300 mU/L ja uT4v 5.7 pmol/l. Seulassa S-TSH oli 152 mU/L ja P-T4v <5.2 pmol/l. Hänellä ei löydetty TPO- tai Tg-vasta-aineita. Synnynnäisen kilpirauhasen vajaatoiminnan lisäksi hänellä diagnosoitiin vastasyntyneen korkea keuhkovaltimopaine (P29.31), muu sydämen oikean puolen kuormitus (I51.8) ja pysyväksi jäänyt vasen yläonttolaskimo (Q26.1)

Indeksin veli on terve heterotsygootti. Hän syntyi äidin ollessa 43-vuotias. Hän on äidin toinen lapsi. Häneltä ei löydetty TPO-vasta-aineita. Indeksillä äiti on *SLC26A7*:n geenivariantin suhteen terve heterotsygootti. Hänellä on palleatyrä ilman kureutumista tai kuoliota (K44.9) ja ruokatorven refluksisairaus ilman ruokatorvitulehdusta (K21.9). Hänen TPO-vasta-aineensa olivat positiiviset, ollen 170 IU/ml (viitearvo <25 IU/ml). Indeksillä isä on terve heterotsygootti. Hänellä on diagnosoitu aikuistyyppin diabetes, sekä diabetekseen liittyviä määrittämättömiä komplikaatioita (E11.8).

Isän äiti on variantin suhteen heterotsygootti. Hänellä on diagnosoitu määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.9). Muita diagnooseja ovat aikuistyyppin diabetes ilman komplikaatioita (E11.9), keliakia (K90.0) ja määrittämätön laktoosi-intoleranssi (E73.9). Tg-vasta-aineet olivat positiiviset. S-TgAb oli 306 IU/L. Isän isä on villityyppi. Hänellä on diagnosoitu aikuistyyppin diabetes, johon liittyen määrittämättömiä komplikaatioita (E11.8), perinnöllinen hyperkolesterolemia (E78.00), uniapnea (G47.3) ja ei reumaattinen aorttaläpän ahtauma (I35.0).

Isän äidin vanhempi sisko on variantin suhteen heterotsygootti. Hänellä on todettu määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.9), aikuistyyppin diabetes, sekä määrittämättömät diabeteksen komplikaatiot (E11.8), sekä määrittämätön psoriasis (L40.9). Isän äidin nuorempi sisko on variantin suhteen homotsygootti. Hänellä on todettu kilpirauhasen synnynnäinen vajaatoiminta (E03.1) yhden vuoden iässä perustuen kliinisiin löydöksiin, kuten heikkoon kasvuun. Tutkittava on syntynyt ennen vastasyntyneiden seulontatutkimusten alkua. Viivästyneestä diagnoosista huolimatta tutkittavan kehitys on ollut normaali. Lisäksi hänellä on todettu raskauden aikana struuma. Tutkittavalla on kaksi tervettä lasta, jotka ovat *SLC26A7*-geenivariantin suhteen heterotsygoottisia, ja heillä ei ole kilpirauhassairautta.

Perhe 5

Indeksi on variantin suhteen homotsygoottinen mies. Hänellä on diagnosoitu vastasyntyneenä dysmormogeneettinen struuma (E07.1), jonka vuoksi kilpirauhanen on poistettu 0 vuorokauden iässä. Struuma on ensimmäisen kerran löydetty sikiön ultraäänessä raskausviikolla 28. Synnytys tapahtui keisarin leikkauksella raskausviikolla 33+6 äidin ollessa 26-vuotias. Kyseessä on äidin toinen lapsi. Indeksillä on todettu synnynnäinen sydänvika. Hänellä on todettu sikiöaikana oikean kammion vajaatoimintaa ja vastasyntyneenä vasemman kammion vajaatoimintaa. Vajaatoiminta korjaantui parin viikon jälkeen syntymästä. Vastasyntyneenä hän on ollut hengityskoneessa, jonka jälkeen yhden kuukauden ikään asti käytössä oli CPAP. Hänellä ilmeni apnea kohtauksia. Hänellä on diagnosoitu synnynnäinen kurkunpään pehmeys (Q31.40) ja synnynnäinen ääniraon alapuolinen kurkunpään ahtauma (Q31.1). Kahden kuukauden iässä diagnosoitiin ruokatorven refluksisairaus ja ruokatorvitulehdus (K21.0). Myöhemmin diagnosoitiin ruokatorven refluksisairaus ilman ruokatorven tulehdusta (K21.9). Thyroidektomian jälkeen syntynyttä hypoparatyreoosia (E89.2) hoidettiin noin vuoden ikään asti, jolloin se hävisi. Napaveren S-TSH oli 224 mU/L ja uS-T4v 18 pmol/l. Seulassa S-TSH oli 260 mU/L ja T4v vähemmän kuin 5.1 pmol/l. Napaveren T3v oli vähemmän kuin 1.5 pmol/l. Myöhemmällä iällä diagnosoitiin myös ei allerginen astma (J45.1).

Indeksin sisko on *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygootti. Hän on äidin vanhin lapsi ja syntyi äidin ollessa 24-vuotias. Hän on syntynyt raskausviikolla 39+5, jolloin syntymäpaino oli 3200 g. Napaveren S-TSH oli 39.4 mU/L, totaali uT4 102 pmol/L ja napaveren T3v 4.6 pmol/L. Seulassa TSH oli laskenut viitealueelle ja se oli 6 mU/L. Synnynnäisen kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnoosin kriteerit eivät täyttyneet. Kuitenkin noin 17-vuoden iässä S-TSH oli 11 mU/L ja T4v 9 pmol/l. Silloin hänellä diagnosoitiin määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.9). 17 vuoden iässä tehdyssä ultraäänessä kilpirauhanen oli normaalia kookkaampi.

Äiti on terve heterotsygootti. Kilpirauhasarvot ovat olleet viiterajoissa, mutta hänellä on joskus kokeiltu tyroksiinilääkitystä oireiden vuoksi. Isä on terve heterotsygootti.

Perhe 6

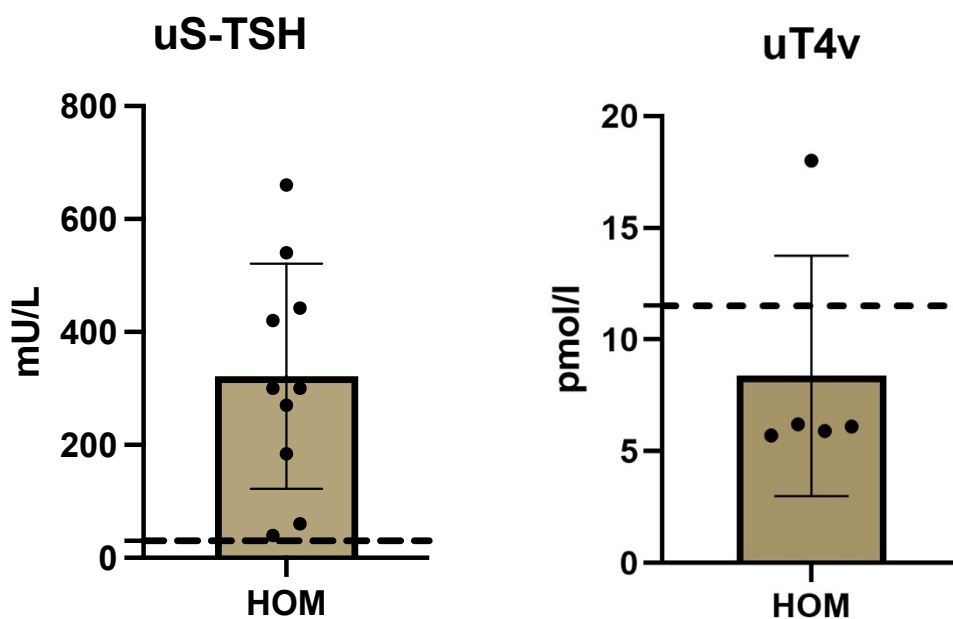
Indeksi on homotsygootti mies. Hänellä on todettu kilpirauhasen synnynnäinen vajaatoiminta ilman struumaa (E03.1). Hän on äidin ensimmäinen lapsi ja hän syntyi äidin ollessa 30-vuotias. Indeksin syntymäpaino oli 3735 g ja hän syntyi raskausviikolla 40+3. Napaverinäytteessä S-TSH oli 420 mU/L. Seulassa S-TSH oli 361 mU/L ja S-T4v oli alle 3.44 pmol/L. Tyroksiinikorvaushoito aloitettiin 72 tunnin iässä, mutta se lopetettiin 2,5 vuoden iässä hoitotauon jälkeen. Hoitotaukoa ennen S-TSH oli 0.01 mU/L ja P-T4v 27.9 pmol/l. Hoitotauon jälkeen S-TSH oli 5.88 mU/L ja T4v 12.2 pmol/l. 8 vuoden iässä havaittiin hypotyreoosilöydös, kun P-TSH:n oli 510.00 mU/L, P-T4v alle 1.0 pmol/l ja S-TgAb oli lievästi positiivinen (12.0 IU/l). Diagnoosiksi määritettiin autoimmuuni kilpirauhas tulehdus (E06.3). Tyroksiini aloitettiin uudelleen. Hänellä ei ole todettu muita synnynnäisiä sairauksia. Myöhemmin hänellä on diagnosoitu aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriö (F90.0). Lisäksi 18-vuoden iässä on diagnosoitu Aspergerin oireyhtymä (F84.5).

Äidin nuorempi lapsi, indeksin sisko on terve villityyppi. Äidin ikä syntymähetkellä oli 33-vuotta. Äiti on variantin suhteen terve heterotsygootti. Hänellä on diagnosoitu ruokatorven refluksisairaus ilman ruokatorvitulehdusta (K21.9) ja hiippaläppävuoto (I34.0). Isä on terve heterotsygootti. Tutkimusnäytteessä hänellä todettiin positiiviset S-TPOAb-arvot, jotka olivat 128 IU/mL, (viite < 25 IU/ml) sekä positiiviset S-TgAb-arvot, jotka olivat 44.6 IU/ml (viitearvo <2,9 IU/l).

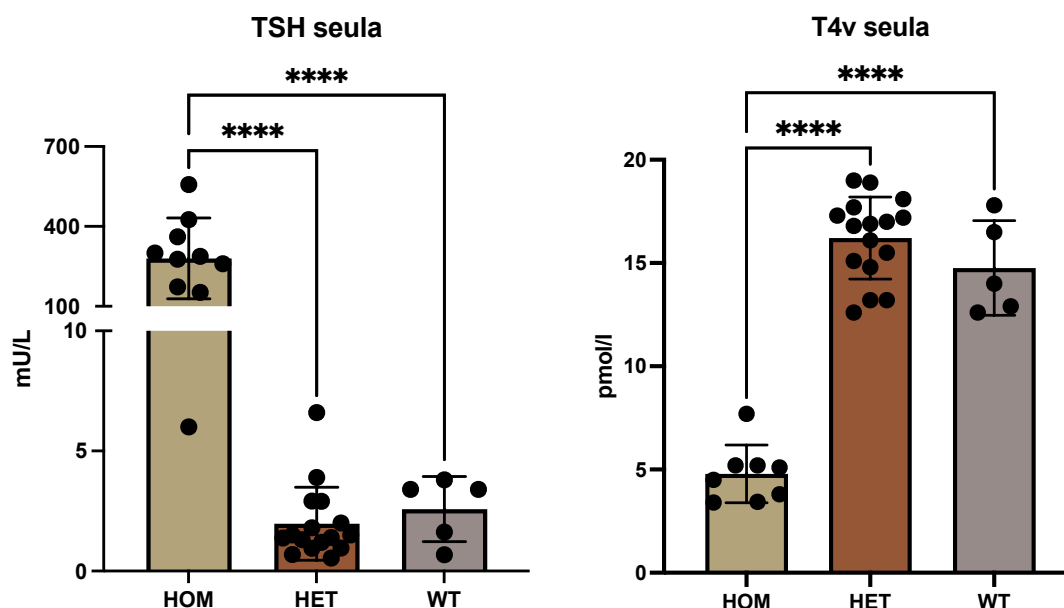
Perhe 7

Indeksi on *SLC26A7*-geenivariantin suhteen heterotsygoottinen nainen. Hän on äidin toinen lapsi. Äidin ikä indeksin syntymähetkellä oli 26 vuotta. Indeksi syntyi raskausviikolla 41+6 ja painoi 3510 g. Hänellä diagnosoitiin synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta ilman struumaa (E03.1). Napaveren S-TSH oli 330 mU/L ja uS-T4v 10 pmol/l. Seulassa S-TSH oli 471 mU/L ja T4v 9 pmol/l. Muita diagnooseja hänellä ovat määrittämätön puheen ja kielen kehityshäiriö (F80.9), sekä määrittämätön astma (J45.9). Indeksini veli, äidin ensimmäinen lapsi, on terve heterotsygootti. Äidin ikä indeksin veljen syntymähetkellä oli 24-vuotta. Indeksini äiti on terve heterotsygootti ja isä terve villityyppi.

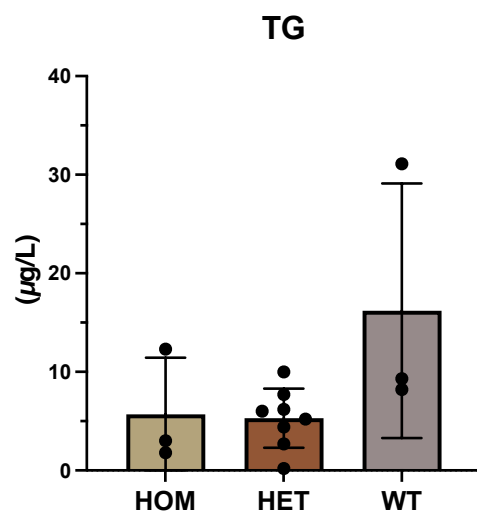
6.4 Kuvaajat



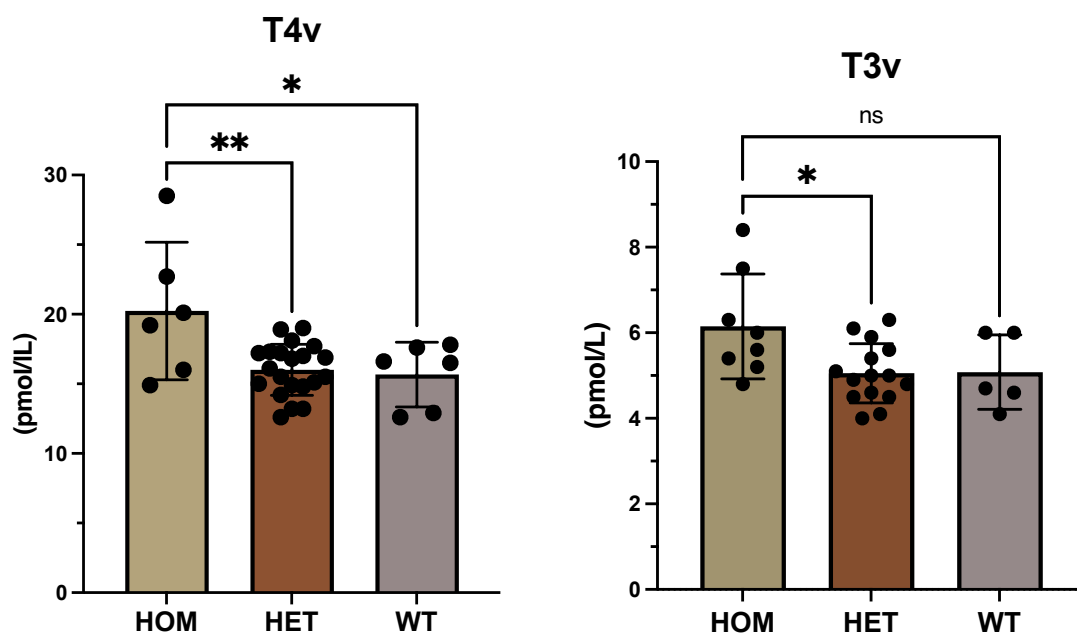
Kuvaaja 1. Homotsygoottien napaveren TSH- ja T4-arvot. Kuvaajissa on havainnollistettu *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantin suhteen homotsygoottisten (HOM) uS-TSH- (n=10) ja uT4v-arvot (n=5). uS-TSH:n kuvaajaan on piirretty viitearvon yläraja (30 mU/L) katkoviivalla ja uT4v:n kuvaajaan viitearvojen alaraja (11,5 pmol/l) katkoviivalla. Homotsygooteista vain viideltä oli mitattu vastasyntyneenä uT4v-arvo. Data esitetään pylväsdiagrammeina, joissa yksittäiset havainnot näkyvät pisteinä.



Kuvaaja 2. Vastasyntyneiden TSH- ja T4v-seulonta-arvot homotsygooteilla, heterotsygooteilla ja villityypeillä. Kuvaajissa on esitetty TSH- ja T4v seula-arvot *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantin suhteen homotsygoottisilla (HOM), heterotsygoottisilla (HET) ja villityypeillä (WT). TSH:n ja T4v:n seula-arvoina käytettiin homotsygooteilla 72 h tunnin iässä, ennen tyreksiinikorvaushoidon aloitusta otettua seulanäytettä. Heterotsygooteilla ja villityypeillä, joilla ei ollut tyreksiinilääkitystä käytössä, käytettiin aikuisiällä otettua TSH- ja T4v-arvoa. One-way Anova **** = $p < 0.001$.



Kuvaaja 3. Tyreoglobuliini homotsygooteilla, heterotsygooteilla ja villityypeillä. Kuvaajassa esitetään tyreoglobuliinin pitoisuudet tutkittavissa ryhmissä. TG=tyreoglobuliini, HOM=homotsygootit, HET=heterotsygootit, WT=villityypit. TG mitattiin homotsygooteilla tyreksiinikorvaushoidon aikana. Kolmella heterotsygootilla oli tyreksiini käytössä TG-mittauksen aikana. One-way Anova analyysissä $p = 0.0769$.



Kuvaaja 4. T4v ja T3v määritykset homotsygooteilla, heterotsygooteilla ja villityypeillä. Yllä on esitetty T4v- ja T3v-kuvaajat. HOM=homotsygootit, HET=heterotsygootit, WT=villityypit. Homotsygooteilla T4v ja T3v on mitattu tyroksiinikorvaushoidon aikana. Tyroksiini on käytössä heterotsygooteista 6:lla T4v-kuvaajassa ja 5:llä T3v kuvaajassa. Villityypeillä tyroksiini on käytössä T4v- ja T3v-kuvaajissa kahdella. One-way Anova (T4v HOM vs. HET $p=0.0053$ ja HOM vs. WT $p=0.0164$, T3v HOM vs. HET $p=0.0264$), * = $<0,05$ ja ** = $<0,01$, ns=ei tilastollisesti merkitsevä

6.5 Pohdinta

SH:n etiologia on suurelta osin tuntematon. Parantuneet geneettiset analysointimenetelmät ovat paljastaneet lisää geneettisiä syitä sairaudelle ja tänä päivänä tunnetaankin yli 20 geeniä, jotka aiheuttavat SH:ta. Uusia geneettisiä syitä löydetään jatkuvasti ja yksi uusimmista löydöksistä liittyy *SLC26A7*-geenivarianttiin, jonka tarkkaa toimintamekanismia ei vielä tunneta. Tässä opinnäytetyössä karakterisoimme SH potilaita, joilla ilmeni *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantti. Kliinisesti merkittävää on, että yksi variantin suhteen homotsygoottinen yksilö ei jäänyt vastasyntyneenä hypotyreoosiseulassa kiinni. Samoin yhdellä homotsygoottisella tutkittavalla ilmeni hengitystä uhkaava struuma syntyessä. Lisäksi yllättävänä löydöksenä havaitsimme aineistossamme *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantin suhteen homotsygooteilla runsaasti kasvojen ja hampaiden alueen poikkeavuuksia kuten purennan- ja hammaskiilteen kehityshäiriöiden esiintymistä taustaväestöä useammin.

Aineistomme tukee, että *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygooteilla struuma on tyypillinen löydös.³⁴ Aineistossamme *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantin suhteen homotsygooteista yli puolella (55 %) ilmeni struuma. Yleisin tunnettu struuman aiheuttaja maailmalla on jodin puute. Myös jodin kuljetuksen häiriöt tai kilpirauhasen heikentynyt kyky hyödyntää jodia voivat aiheuttaa struumaa. Tunnettuja jodin kuljetukseen vaikuttavia mutaatioita on tunnistettu *SLC5A5*-, *TPO*-, *DUOX2*-, *SLC26A4*-geeneissä. Tunnettu jodin kuljetuksesta kilpirauhasoluihin vastaava proteiini on NIS.⁶³ *SLC26A7*-proteiinin roolin kilpirauhasessa on arveltu liittyvän jodin käsittelyyn ja kuljetukseen, aiheuttaen toimimattomana struumaa. Sen on epäilty liittyvän jodin kuljetukseen⁵⁹ ja toisaalta kilpirauhasen heikentyneeseen kykyyn sitoa jodia.^{34,60} Tarkka mekanismi on vielä epäselvä.

Aineistomme homotsygooteilla ilmeni korkeat uS-TSH- sekä seulan TSH-pitoisuudet yhtä lukuun ottamatta. Lisäksi yhtä lukuun ottamatta T4v-pitoisuudet napaveressä ja 72 h seulassa olivat selvästi madaltuneet. Poikkeavat TSH- ja T4v-pitoisuudet kertovat hormonisynteesin häiriöstä. Aineistossamme kuvattiin homotsygootti, jolla havaittiin kohonnut napaveren TSH-pitoisuus, mutta joka laski seulassa viitearvoihin. Hänellä diagnosoitiin määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta ja suurentunut kilpirauhanen 17-vuotiaana, joka viittaisi siihen, että kilpirauhasen hormonisynteesi oli toiminut ainakin osittain. Tämä saattaisi viitata mahdollisiin kompensaatiomekanismeihin tai osittaiseen hormonisynteesiin kilpirauhasessa. Tämä antaisi viitteitä siitä, että osa SH:ta sairastavista saattaisi mahdollisesti mennä nykyisen seulan ohi. Toisaalta kyseisellä potilaalla ei havaittu merkittäviä kehityksellisiä vaurioita. Aineistossamme on kuvattu myös homotsygoottinen potilas, jonka synnynnäinen hypotyreososi luokiteltiin ohimeneväksi, mutta hän kehitti myöhemmin autoimmuunikilpirauhasastulehduksen. Hänellä diagnosoitiin tarkkaavuuden häiriö ja Aspergerin oireyhtymä. Tämä viittaisi siihen, että *SLC26A7*-geenivariantin suhteen homotsygootit yksilöt voisivat mahdollisesti hyötyä tiheämmästä seurannasta lapsuudessa ja nuoruudessa, jolloin kilpirauhasen vajaatoiminta saataisiin kiinni ennen oireiden alkua ja välttyttäisiin mahdollisilta muilta kehityksen häiriöiltä. Myös kirjallisuudessa on kuvattu fenotyypiltään erilaisia tapauksia, joissa homotsygooteilla yksilöillä hypotyreososi ja struuma ovat puhjenneet vasta myöhemmällä iällä.^{34, 59} *SLC26A7*-geenivarianttien ei ole

heterotsygoottina todettu aiheuttavan synnynnäistä kilpirauhasen vajaatoimintaa, mutta muita kilpirauhassairauksia kuten autoimmuuni kilpirauhasen vajaatoimintaa ja subkliinistä kilpirauhasen vajaatoimintaa on tavattu.³⁴ Aineistossamme kuvasimme yhden heterotsygoottisen tapauksen, jolla todettiin synnynnäinen hypotyreooosi. Lisäksi usealla heterotsygootilla esiintyi autoimmuuni- tai ei-autoimmuuniperäistä kilpirauhasen vajaatoimintaa, mikä saattaa viitata siihen, että variantilla voi olla vaikutusta kilpirauhasen toimintaan myös heterotsygoottisena.

Aineistomme ei tue kohonneita TG-pitoisuuksia *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantin suhteen homotsygooteilla, toisin kun vuonna 2018 julkaistussa tutkimuksessa oli havaittu.³⁴ Toisaalta aineistomme TG-pitoisuuksista on suppea pienen tapausmäärän vuoksi. Aineistomme ei myöskään tue, että homotsygoottien T4v-pitoisuus olisi matala verrattuna T3v-pitoisuuteen, toisin kuin eräässä tutkimuksessa hiirimalleilla oli havaittu.³⁴ Aineistostamme on kuitenkin vaikea arvioida genotyypin merkitystä T4v- ja T3v-pitoisuuteen, sillä tyrokseenilääkitys vaikuttaa pitoisuuksiin. Kuitenkin T4v-pitoisuuden suhde T3v-pitoisuuteen vaikuttaa olevan kaikissa kolmessa (HOM, HET, WT) ryhmässä melko samanlainen.

Villityypeistä kolmella (3/7) oli kilpirauhassairaus. 1/3:lla heistä oli määrittämätön kilpirauhasen vajaatoiminta (E03.9), 1/3:lla autoimmuunikilpirauhastulehduksen aiheuttama vajaatoiminta (E03.80) ja 1/3:lla atoksinen yksittäinen kilpirauhaskyhy (E04.1). Tutkimuksen otoskoko oli kuitenkin melko pieni, mikä saattoi vaikuttaa siihen, että kilpirauhassairauksien osuus korostui villityypeissä ja aineistossa prosentuaalisesti. Lisäksi on mahdollista, että tutkimukseen hakeutui herkemmin henkilöitä ja perheitä, joissa kilpirauhassairauksia esiintyi runsaammin, verrattuna perheisiin, joissa niitä esiintyi vain yksittäistapauksina.

6.6 Yhteenveto

Viimeaikaiset geneettiset tutkimukset ovat paljastaneet *SLC26A7*-geenin merkityksen familiaalisessa dysmorphogeneettisessä synnynnäisessä hypotyreosissa. Tässä opinnäytetyössä karakterisoimme sen esiintyvyyttä ja fenotyyppiä suomalaisilla potilailla. Tulostemme perusteella *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -

variantti on yleinen perinnöllisistä dysmogeneettistä synnyntäistä hypotyreoosia aiheuttava mutaatio Suomessa. Tutkimukseen osallistuneista 25:stä perheestä 7:ssä eli 28%:lla havaittiin *SLC26A7*-geenin c.1893delT (p.Phe631LeufsTer8) -variantti. Muita *SLC26A7*-geenivariantteja ei havaittu. Synnyntäistä hypotyreoosia sairastavat olivat variantin suhteen homotsygootteja, poikkeuksena yksi heterotsygootti. Taudinkuva ilmeni homotsygoteilla vaikeana ja struumaa ilmeni yli puolella (55 %). Tämä vastaa kirjallisuudessa kuvattua *SLC26A7*-geenivariantin aiheuttamaa struumallista synnyntäisen hypotyreoosin taudinkuvaa. Lisäksi yhdellä homotsygootilla 72 tunnin iässä otettu seula oli normaali, mutta kilpirauhasen vajaatoiminta alkoi myöhemmällä iällä. Hänellä ei kuitenkaan ilmennyt merkittävää kehitysvammaisuutta, viitaten mahdollisiin kompensaatiomekanismeihin. Mielenkiintoinen havainto oli myös, että heterotsygoottisena ilmenevä *SLC26A7*-geenivariantti näyttäisi liittyvän yhdessä tapauksista synnyntäiseen hypotyreoosiin ja taustaväestöä useammin myöhemmin alkaneeseen kilpirauhasen vajaatoimintaan. Kasvojen ja hampaiden alueen poikkeavuuksien kuten purenna- ja hammaskiilteen kehityshäiriöiden esiintyminen taustaväestöä useammin, saattaisi viitata *SLC26A7*-geenin merkitykseen hampaiden ja kasvojen alueen kehityksessä. Aineistomme tulosten perusteella huomion arvoista on, että geneettisen syyn tunteminen voisi mahdollistaa tiiviimmän seurannan, vaikka kilpirauhasarvot olisivatkin vastasyntyneenä viiterajoissa. Esimerkiksi murrosikä, raskaus tai jodin puute saattaisivat lisätä hypotyreoosin kehittymistä näillä henkilöillä. Normaalin hypotyreoosin seurannan jatkaminen lapsuudessa ja nuoruudessa on tärkeää homotsygoottisilla henkilöillä. Vaikka *SLC26A7*-geeninvarianttien on havaittu aiheuttavan perinnöllistä dysmogeneettistä synnyntäistä kilpirauhasen vajaatoimintaa, sen tarkka rooli kilpirauhashormonien synteesissä on kuitenkin edelleen osittain epäselvä. Erityisesti sen solunsisäisen paikantumisen ja säätelyn ymmärtäminen tarvitsevat lisätutkimusta.

Lähteet

1. Kerudi MP, Kumar GM, Mahendrappa KB. An observational study on the prevalence of congenital hypothyroidism and factors affecting TSH levels in premature babies at tertiary care rural centre. *Int J Contemp Pediatr* 2023;10:1293-
2. Wassner A. J. (2018). Congenital Hypothyroidism. *Clinics in perinatology*, 45(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.10.004>
3. Bowden SA, Goldis M. Congenital Hypothyroidism. [Updated 2023 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558913/>
4. Danner, E., Niuro, L., Huopio, H., Niinikoski, H., Viikari, L., Kero, J., & Jääskeläinen, J. (2023). Incidence of primary congenital hypothyroidism over 24 years in Finland. *Pediatric research*, 93(3), 649–653. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02118-4>
5. Rastogi, M. V., & LaFranchi, S. H. (2010). Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 17. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>
6. Grant, D. B., Smith, I., Fuggle, P. W., et al. (1992). Congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: Relationship between biochemical severity and early clinical features. *Archives of Disease in Childhood*, 67, 87–90. <https://doi.org/10.1136/adc.67.1.87>
7. Delange F. (1997). Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. *Hormone research*, 48(2), 51–61. <https://doi.org/10.1159/000185485>
8. LaFranchi, S. H. (1979). Hypothyroidism. *Pediatric Clinics of North America*, 26(1), 33–51. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)33670-7](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)33670-7)
9. Olivieri, A., Stazi, M. A., Mastroiacovo, P., Fazzini, C., Medda, E., Spagnolo, A., De Angelis, S., Grandolfo, M. E., Taruscio, D., Cordeddu, V., & Sorcini, M. (2002). A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 557–562. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8235>

10. Law, W.Y., Bradley, D.M., Lazarus, J.H., John, R. and Gregory, J.W. (1998), Congenital hypothyroidism in Wales (1982–1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. *Clinical Endocrinology*, 48: 201-207. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1998.00379.x>
11. Kumar, J., Gordillo, R., Kaskel, F. J., Druschel, C. M., & Woroniecki, R. P. (2009). Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. *The Journal of pediatrics*, 154(2), 263–266. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.08.023>
12. Danner E, Jääskeläinen J, Niuro L, Huopio H, Niinikoski H, Viikari L, Kero J, Sund R. Comorbidity in Congenital Hypothyroidism-A Nationwide, Population-based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Nov 17;108(12):e1695-e1701. doi: 10.1210/clinem/dgad334. PMID: 37279943; PMCID: PMC10655533.
13. Roberts, H. E., Moore, C. A., Fernhoff, P. M., Brown, A. L., & Khoury, M. J. (1997). Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *American journal of medical genetics*, 71(1), 29–32. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19970711\)71:1<29::aid-ajmg5>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19970711)71:1<29::aid-ajmg5>3.0.co;2-l)
14. Rose, S. R., Wassner, A. J., Wintergerst, K. A., Yayah-Jones, N. H., Hopkin, R. J., Chuang, J., Smith, J. R., Abell, K., LaFranchi, S. H., SECTION ON ENDOCRINOLOGY EXECUTIVE COMMITTEE, & COUNCIL ON GENETICS EXECUTIVE COMMITTEE (2023). Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. *Pediatrics*, 151(1), e2022060419. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060419>
15. Virtanen, M., Axelson, E., Huttunen, J. et al. (1981). Screening for congenital hypothyroidism in Finland. *Pediatr Res* 15, 1555. <https://doi.org/10.1203/00006450-198112000-00123>
16. Danner E, Niuro L, Lapinoja S, Huopio H, Viikari LA, Kero J, et al. Higher initial levothyroxine doses and very early treatment start may lead to better cognitive outcomes in children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr*. 2025;114:594–602. <https://doi.org/10.1111/apa.17479>
17. Tiina Laine, Camilla Schalin-Jäntti ja Matti Välimäki, (2010) Lasten kilpirauhassairaudet, Tiina Laine, Camilla Schalin-Jäntti ja Matti Välimäki,

- Endokrinologia, painetussa kirjassa: 253-264, Kustannus Oy Duodecim, Saatavilla oppiportissa: <https://www.oppoportti.fi/oppikirjat/end00613>
18. Napaseerumin vapaan tyroksiinin viiteväli, (Fimlab, tutkimusohjekira) https://tutkimusohjekirja.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=322&setid=6081
 19. Niuro, L., Danner, E., Viikari, L., Kero, J., Huopio, H., Jääskeläinen, J., & Niinikoski, H. (2023). Treatment of Congenital Hypothyroidism: Impact of Secular Changes in Levothyroxine Initial Dose on Early Growth. *Hormone research in paediatrics*, 96(4), 376–384. <https://doi.org/10.1159/000528567>
 20. Kilpirauhasen vajaatoiminta, Käypä hoito -suositus, Julkaistu: 10.12.2024, Endokrinologia, Kliininen farmakologia, Työterveyshuolto, Yleislääketiede. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen, Suomen lastenendokrinologiyhdistyksen ja Suomen yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50133#s24>
 21. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen, Suomen lastenendokrinologiyhdistyksen ja Suomen yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä, (2024). Kilpirauhasen vajaatoiminta. Käypä hoito -suositus., Saatavilla osoitteessa: <https://www.kaypahoito.fi/hoi50133?tab=suositus>
 22. van Trotsenburg, P., Stoupa, A., Léger, J., Rohrer, T., Peters, C., Fugazzola, L., Cassio, A., Heinrichs, C., Beauloye, V., Pohlenz, J., Rodien, P., Coutant, R., Szinnai, G., Murray, P., Bartés, B., Luton, D., Salerno, M., de Sanctis, L., Vigone, M., Krude, H., ... Polak, M. (2021). Congenital Hypothyroidism: A 2020-2021 Consensus Guidelines Update-An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 31(3), 387–419. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>
 23. American Academy of Pediatrics, Rose, S. R., Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown, R. S., Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, Foley, T., Kaplowitz, P. B., Kaye, C. I., Sundararajan, S., & Varma, S. K. (2006). Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*, 117(6), 2290–2303. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0915>

24. Bakker, B., Kempers, M. J., De Vijlder, J. J., Van Tijn, D. A., Wiedijk, B. M., Van Bruggen, M., & Vulsma, T. (2002). Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clinical endocrinology*, 57(4), 529–537.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01632.x>
25. American Academy of Pediatrics, Susan R. Rose, and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Rosalind S. Brown, and the Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* June 2006; 117 (6): 2290–2303. 10.1542/peds.2006-0915
26. Thyroid disease: assessment and management, NICE guideline, Published: 20 November 2019 Last updated: 12 October 2023,
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng145/chapter/Recommendations>
27. Nettore IC, Cacace V, De Fusco C, Colao A, Macchia PE. The molecular causes of thyroid dysgenesis: a systematic review. *J Endocrinol Invest*. 2013 Sep;36(8):654-64. doi: 10.3275/8973. Epub 2013 May 22. PMID: 23698639
28. Rastogi, M.V., LaFranchi, S.H. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 5, 17 (2010). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17>
29. Stoupa, A., Kariyawasam, D., Polak, M., & Carré, A. (2022). Genetics of congenital hypothyroidism: Modern concepts. *Pediatric investigation*, 6(2), 123–134. <https://doi.org/10.1002/ped4.12324>
30. WOLFF, J., & CHAIKOFF, I. L. (1948). Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *The Journal of biological chemistry*, 174(2), 555–564.
31. Matti Välimäki ja Camilla Schalin-Jäntti (2010) Kilpirauhanen, Tiina Laine, Camilla Schalin-Jäntti ja Matti Välimäki, *Endokrinologia*, Kustannus Oy Duodecim, Saatavilla oppiportissa: <https://www.oppoportti.fi/oppikirjat/end00613>
32. Sorrenti, S., Baldini, E., Pironi, D., Lauro, A., D'Orazi, V., Tartaglia, F., Tripodi, D., Lori, E., Gagliardi, F., Praticò, M., Illuminati, G., D'Andrea, V., Palumbo, P., & Ullisse, S. (2021). Iodine: Its Role in Thyroid Hormone Biosynthesis and Beyond. *Nutrients*, 13(12), 4469. <https://doi.org/10.3390/nu13124469>

33. Scott, D., Wang, R., Kreman, T. et al. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein . *Nat Genet* 21, 440–443 (1999).
<https://doi.org/10.1038/7783>
34. Cangul, H., Liao, X. H., Schoenmakers, E., Kero, J., Barone, S., Srichomkwun, P., Iwayama, H., Serra, E. G., Saglam, H., Eren, E., Tarim, O., Nicholas, A. K., Zvetkova, I., Anderson, C. A., Frankl, F. E. K., Boelaert, K., Ojaniemi, M., Jääskeläinen, J., Patyra, K., Löf, C., ... Schoenmakers, N. (2018). Homozygous loss-of-function mutations in SLC26A7 cause goitrous congenital hypothyroidism. *JCI insight*, 3(20), e99631.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.99631>
35. Grasberger, H., & Refetoff, S. (2011). Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysharmonogenesis. *Current opinion in pediatrics*, 23(4), 421–428. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834726a4>
36. Stoupa, A., Kariyawasam, D., Polak, M., & Carré, A. (2022). Génétique de l'hypothyroïdie congénitale [Genetic of congenital hypothyroidism]. *Medecine sciences : M/S*, 38(3), 263–273. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022028>
37. Eleonore Fröhlich, Richard Wahl, The forgotten effects of thyrotropin-releasing hormone: Metabolic functions and medical applications, *Frontiers in Neuroendocrinology*, Volume 52, 2019, Pages 29-43, ISSN 0091-3022, <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.06.006>.
38. Flier, J. S., Harris, M., & Hollenberg, A. N. (2000). Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *The Journal of clinical investigation*, 105(7), 859–861. <https://doi.org/10.1172/JCI9725>
39. Löf, C., Patyra, K., Kuulasmaa, T., Vangipurapu, J., Undeutsch, H., Jaeschke, H., Pajunen, T., Kero, A., Krude, H., Biebermann, H., Kleinau, G., Kühnen, P., Rantakari, K., Miettinen, P., Kirjavainen, T., Pursiheimo, J. P., Mustila, T., Jääskeläinen, J., Ojaniemi, M., Toppari, J., ... Kero, J. (2016). Detection of Novel Gene Variants Associated with Congenital Hypothyroidism in a Finnish Patient Cohort. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(9), 1215–1224. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0016>

40. Fujiwara H. (1997). Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺/I⁻-symporter. *Nature genetics*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1038/ng0997-122a>
41. Everett, L., Glaser, B., Beck, J. et al.(1997) Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 17, 411–422. <https://doi.org/10.1038/ng1297-411>
42. W Reardon, R Coffey, P D Phelps, L M Luxon, D Stephens, P Kendall-Taylor, K E Britton, A Grossman, R Trembath, (1997) Pendred syndrome--100 years of underascertainment?, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 90, Issue 7, Pages 443-447, <https://doi.org/10.1093/qjmed/90.7.443>
43. Winters R, Afzal M. Pendred Syndrome. [Updated 2025 Jun 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549839/>
44. Magdalena Avbelj, Husref Tahirovic, Marusa Debeljak, Maria Kusekova, Alma Toromanovic, Ciril Krzisnik, Tadej Battelino, High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis, *European Journal of Endocrinology*, Volume 156, Issue 5, May 2007, Pages 511–519, <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0037>
45. Carina Rodrigues, Paula Jorge, José Pires Soares, Isaura Santos, Regina Salomão, Manuela Madeira, Rui Vaz Osório, Rosário Santos, Mutation screening of the thyroid peroxidase gene in a cohort of 55 Portuguese patients with congenital hypothyroidism, *European Journal of Endocrinology*, Volume 152, Issue 2, Feb 2005, Pages 193–198, <https://doi.org/10.1530/eje.1.01826>
46. Feng Sun, Jun-Xiu Zhang, Chang-Yi Yang, Guan-Qi Gao, Wen-Bin Zhu, Bing Han, Le-Le Zhang, Yue-Yue Wan, Xiao-Ping Ye, Yu-Ru Ma, Man-Man Zhang, Liu Yang, Qian-Yue Zhang, Wei Liu, Cui-Cui Guo, Gang Chen, Shuang-Xia Zhao, Ke-Yi Song, Huai-Dong Song, The genetic characteristics of congenital hypothyroidism in China by comprehensive screening of 21 candidate genes, *European Journal of Endocrinology*, Volume 178, Issue 6, Jun 2018, Pages 623–633, <https://doi.org/10.1530/EJE-17-1017>
47. Huang, M., Lu, X., Dong, G., Li, J., Chen, C., Yu, Q., Li, M., & Su, Y. (2021). Analysis of Mutation Spectra of 28 Pathogenic Genes Associated With Congenital

- Hypothyroidism in the Chinese Han Population. *Frontiers in endocrinology*, 12, 695426. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.695426>
48. Zou, M., Alzahrani, A. S., Al-Odaib, A., Alqahtani, M. A., Babiker, O., Al-Rijjal, R. A., BinEssa, H. A., Kattan, W. E., Al-Enezi, A. F., Al Qarni, A., Al-Faham, M. S. A., Baitei, E. Y., Alsagheir, A., Meyer, B. F., & Shi, Y. (2018). Molecular Analysis of Congenital Hypothyroidism in Saudi Arabia: SLC26A7 Mutation Is a Novel Defect in Thyroid Dyshormonogenesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 103(5), 1889–1898. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02202>
 49. Park K-S. Analysis of Worldwide Carrier Frequency and Predicted Genetic Prevalence of Autosomal Recessive Congenital Hypothyroidism Based on a General Population Database. *Genes*. 2021; 12(6):863. <https://doi.org/10.3390/genes12060863>
 50. Xu, J., Song, P., Nakamura, S., Miller, M., Barone, S., Alper, S. L., Riederer, B., Bonhagen, J., Arend, L. J., Amlal, H., Seidler, U., & Soleimani, M. (2009). Deletion of the chloride transporter *slc26a7* causes distal renal tubular acidosis and impairs gastric acid secretion. *The Journal of biological chemistry*, 284(43), 29470–29479. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.044396>
 51. Lohi, H., Kujala, M., Makela, S., Lehtonen, E., Kestila, M., Saarialho-Kere, U., Markovich, D., & Kere, J. (2002). Functional characterization of three novel tissue-specific anion exchangers SLC26A7, -A8, and -A9. *The Journal of biological chemistry*, 277(16), 14246–14254. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111802200>
 52. Hästbacka, J., de la Chapelle, A., Mahtani, M. M., Clines, G., Reeve-Daly, M. P., Daly, M., Hamilton, B. A., Kusumi, K., Trivedi, B., Weaver, A., Coloma, A., Lovett, M., Buckler, A., Kaitila, I., & Lander, E. S. (1994). The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter: Positional cloning by fine-structure linkage disequilibrium mapping. *Cell*, 78(6), 1073–1087. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90281-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90281-X)
 53. Everett, L. A., Glaser, B., Beck, J. C., Idol, J. R., Buchs, A., Heyman, M., Adawi, F., Hazani, E., Nassir, E., Baxevanis, A. D., Sheffield, V. C., & Green, E. D. (1997). Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nature genetics*, 17(4), 411–422. <https://doi.org/10.1038/ng1297-411>

54. Höglund, P., Haila, S., Socha, J., Tomaszewski, L., Saarialho-Kere, U., Karjalainen-Lindsberg, M. L., Airola, K., Holmberg, C., de la Chapelle, A., & Kere, J. (1996). Mutations of the Down-regulated in adenoma (DRA) gene cause congenital chloride diarrhoea. *Nature genetics*, 14(3), 316–319.
<https://doi.org/10.1038/ng1196-316>
55. Alper, S. L., & Sharma, A. K. (2013). The SLC26 gene family of anion transporters and channels. *Molecular aspects of medicine*, 34(2-3), 494–515.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.009>
56. Yin, K., Guo, J., Lin, W., Robertson, S. Y. T., Soleimani, M., & Paine, M. L. (2017). Deletion of Slc26a1 and Slc26a7 Delays Enamel Mineralization in Mice. *Frontiers in physiology*, 8, 307. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00307>
57. Yasuhiro Hirano, Kazuhiro Shimura, Marie Mitani-Konno, Naoya Fukushima, Tomonobu Hasegawa, Satoshi Narumi, Airway compression in a neonate with thyroid dysmorphogenesis due to SLC26A7 defect, *European Journal of Endocrinology*, Volume 193, Issue 4, October 2025, Pages K16–K21,
<https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf198>
58. Acar, S., Gürsoy, S., Arslan, G. et al. Screening of 23 candidate genes by next-generation sequencing of patients with permanent congenital hypothyroidism: novel variants in TG, TSHR, DUOX2, FOXE1, and SLC26A7. *J Endocrinol Invest* 45, 773–786 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01706-1>
59. Ishii, J., Suzuki, A., Kimura, T. et al. Congenital goitrous hypothyroidism is caused by dysfunction of the iodide transporter SLC26A7. *Commun Biol* 2, 270 (2019).
<https://doi.org/10.1038/s42003-019-0503-6>
60. Sciarroni, E., Montanelli, L., Di Cosmo, C., Bagattini, B., Comi, S., Pignata, L., Brancatella, A., De Marco, G., Ferrarini, E., Nencetti, C., Sessa, M. R., Latrofa, F., Santini, F., Tonacchera, M., & Agretti, P. (2024). Late-onset dysmorphogenic goitrous hypothyroidism due to a homozygous mutation of the SLC26A7 gene: a case report. *Italian journal of pediatrics*, 50(1), 106.
<https://doi.org/10.1186/s13052-024-01672-3>
61. Lorraine A. Everett, Inna A. Belyantseva, Konrad Noben-Trauth, Raquel Cantos, Amy Chen, Sneha I. Thakkar, Shelley L. Hoogstraten-Miller, Bechara Kachar, Doris K. Wu, Eric D. Green, Targeted disruption of mouse Pds provides insight

- about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome, *Human Molecular Genetics*, Volume 10, Issue 2, 15 January 2001, Pages 153–161, <https://doi.org/10.1093/hmg/10.2.153>
62. E Sato, T Nakashima, Y Miura, A Furuhashi, A Nakayama, N Mori, H Murakami, S Naganawa, M Tadokoro, Phenotypes associated with replacement of His by Arg in the Pendred syndrome gene, *European Journal of Endocrinology*, Volume 145, Issue 6, Dec 2001, Pages 697–703, <https://doi.org/10.1530/eje.0.1450697>
 63. Käypä hoito, 10.12.2024, Kilpirauhasen toimintakokeiden laboratorikohtaisia viitearvoja Suomessa, <https://www.kaypahoito.fi/nix03266>
 64. Niuro, L., Ojala, J., Ravi, R., Melnyk, V., Linnossuo, V., Palmu, S., Jännäri, M., Tyystjärvi, S., Löf, C., Patyra, K., Makkonen, K., Jääskeläinen, J., Danner, E., Huopio, H., Niinikoski, H., Viikari, L., Kero, A., Miettinen, P., Schoenmakers, N., FinnGen, F., ... Kero, J. (2026). Finnish-Enriched SLC26A7 Variant in Congenital Hypothyroidism: Clinical Spectrum, Thyroid Histopathology, and Expression Analysis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 36(2), 141–152. <https://doi.org/10.1177/10507256251411983>