

Клинический случай врожденного гипотиреоза, обусловленного дефектом гена *NKX2-1*

Н.А. МАКРЕЦКАЯ, к.м.н. Н.Ю. КАЛИНЧЕНКО, к.б.н. Е.В. ВАСИЛЬЕВ, к.х.н. В.М. ПЕТРОВ, д.м.н. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Белок *NKX2-1* является транскрипционным фактором. Ген *NKX2-1* экспрессируется в тканях щитовидной железы, мозга и легких. Мутации в гене *NKX2-1* обуславливают развитие неврологических нарушений, гипотиреоза, респираторного дистресс-синдрома. Сочетание данных симптомов известно как синдром «мозг—легкие—щитовидная железа». Отличительной чертой данной патологии и наиболее частым ее проявлением является доброкачественная наследственная хорей. манифестируя в раннем детском возрасте, хорей не прогрессирует после второго десятилетия жизни. Респираторные нарушения — вторые по частоте проявления синдрома включают респираторный дистресс-синдром у новорожденных, интерстициальные заболевания в возрасте от 4 мес до 7 лет и фиброз легких у пожилых людей. Степень дисфункции щитовидной железы варьирует от манифестного врожденного гипотиреоза до субклинического гипотиреоза у подростков. Триада симптомов встречается лишь в 50% случаев. Статья содержит клиническое описание случая синдрома «мозг—легкие—щитовидная железа». Впервые выявлена мутация c.628_772del в гене *NKX2-1*.

Ключевые слова: *NKX2-1*, синдром «мозг—легкие—щитовидная железа», хорей, гипотиреоз, респираторный дистресс-синдром.

Case of congenital hypothyroidism related to *NKX2-1*

N.A. MAKRETSKAYA, N.YU. KALINCHENKO, E.V. VASILIEV, V.M. PETROV, A.N. TIULPAKOV

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

NKX2-1 is a transcription factor. Gene *NKX2-1* is expressed in tissues of the thyroid gland, brain and lungs. Mutations of *NKX2-1* can lead to neurological disorders, hypothyroidism, and respiratory distress syndrome. The combinations of these symptoms are known as brain-lung-thyroid syndrome. Benign hereditary chorea is the characteristic feature of this disease and the most common manifestation of it. Chorea progresses into the second decade after which it remains stable or may even spontaneously remit. Pulmonary dysfunction is the second most common manifestation of *NKX2-1*-related disorders. They include respiratory distress syndrome of the newborns, interstitial lung disease between ages four months and seven years and pulmonary fibrosis in older individuals. Thyroid dysfunction can present as congenital hypothyroidism or subclinical hypothyroidism in adolescents. The combination of triad of the syndrome is present in only 50% of patients. This study includes a description of patient with brain-lung-thyroid syndrome. We described the novel mutation c.628_772del in the gene *NKX2-1*.

Keywords: *NKX2-1*, brain-light-thyroid syndrome, chorea, hypothyroidism, respiratory distress syndrome.

doi: 10.14341/probl201662321-24

Список сокращений

NKX2-1 — ген NK2 гомеобокс 1

TG — ген тиреоглобулина

PAX8 — ген paired box 8

SDS — коэффициент стандартного отклонения

ТТГ — тиреотропный гормон

Ген *NKX2-1* (OMIM # 600635), известный также как *TTF-1*, картирован на длинном плече хромосомы 14 (14q13). Белок *NKX2-1* является гомеодомен-содержащим фактором транскрипции и кодируется тремя экзонами структурного гена. Впервые *NKX2-1* был обнаружен как ядерный белок, активирующий промотор гена *TG* [1]. *NKX2-1* начинает экспрессироваться на 32-й день гестации в зачатке щитовидной железы, переднем мозге (в частности, в базальных ганглиях и гипоталамусе); с 11-й недели гестации мРНК *NKX2-1* обнаруживается и в легких.

В тироцитах *NKX2-1* регулирует экспрессию генов тиреоглобулина (*TG*), тиреопероксидазы (*TPO*), рецептора *ТТГ* (*TSHR*) и пендрина (*SLC26A4*) [2].

Активацией транскрипции *TG* и *TPO* синергично управляют гены *NKX2-1* и *PAX8* [3, 4].

У нокаутных (*NKX2-1* —/—) мышей отсутствуют как фолликулярные, так и С-клетки щитовидной железы. Интересно, что на ранних этапах развития у

Сведения об авторах:

Макрецкая Нина Алексеевна — асп. ФГБУ

«Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

e-mail: makretskayan@gmail.com. Тел. 8 (963) 962 94 58

Калинченко Наталья Юрьевна — к.м.н., вед.н.с. ФГБУ

«Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

Васьев Евгений Витальевич — к.б.н., ст.н.с. ФГБУ

«Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

Петров Василий Михайлович — к.х.н., ст.н.с. ФГБУ

«Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

Тюльпачов Анатолий Николаевич — д.м.н., зав. отд.

наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

мышей имеется зачаток железы, но в последующем запускается процесс апоптоза, приводящий к исчезновению тироцитов [5]. Таким образом, белок NKX2-1 необходим для торможения апоптоза, но в формировании самих клеток щитовидной железы не участвует.

В легких NKX2-1 является одним из ключевых регуляторов морфогенеза, о чем свидетельствует наличие легочной гипоплазии у нокаутных мышей [6]. NKX2-1 участвует в активации транскрипции белков сурфактанта А, В, С (SP-A, SP-B и SP-C), а также в дифференцировке пневмоцитов II типа [7].

В головном мозге NKX2-1 принадлежит важнейшая роль в процессах спецификации и миграции интернейронов в медиальный ганглионарный бугорок и конечный мозг (telencephalon). Тем не менее к настоящему времени функция NKX2-1 в центральной нервной системе до конца не изучена [2].

В соответствии с топикой экспрессии *NKX2-1* мутации в нем обуславливают развитие синдрома «мозг—легкие—щитовидная железа». Классическими проявлениями данного синдрома являются доброкачественная наследственная хорей, гипотиреоз и респираторный дистресс-синдром. Однако сочетание всех 3 признаков встречается примерно в 50% случаев, а тяжесть проявления каждого признака значительно варьируется [7]. Тип наследования заболевания аутосомно-доминантный, однако более 50% мутаций происходит *de novo* [8].

На сегодняшний день в отечественной литературе опубликован единственный случай синдрома «мозг—легкие—щитовидная железа» [9]. Мы представляем результаты обследования пациента с клиническими проявлениями данного заболевания.

Материал и методы

Молекулярно-генетическое исследование проведено методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ панель праймеров Ion Ampliseq Custom DNA Panel («Life technologies», США), охватывающая кодирующие области следующих генов: *TPO*, *PAX8*, *NKX2-5*, *IYD*, *SLC26A4*, *TG*, *GLIS3*, *FOXE1*, *NKX2-1*, *DUOX2*, *DUOX1*, *DOXA2*, *TSHR*, *SLC5A5*, *TSHB*, *THRB*, *THR*, *UBR1*, *THRA*, *SLC16A2*. Секвенирование осуществляли на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, «Life Technologies», США). Биоинформатическую обработку результатов секвенирования проводили с помощью программного модуля Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, «Life Technologies», США) и пакета программы Annovar (версия 2014Nov12) (<http://www.openbioinformatics.org/annovar/>). Для подтверждения найденных изменений в гене *NKX2-1* секвенировали соот-

ветствующие участки по Сенгеру с использованием специфических праймеров.

Описание клинического случая

Мальчик, 3,5 года, рожденный на 40-й неделе гестации от здоровых родителей (масса тела при рождении 3124 г, длина тела 51 см).

При неонатальном скрининге выявлен врожденный гипотиреоз (ТТГ по скринингу — 196 мМЕ/л, по ретесту — 233 мМЕ/л), в связи с чем пациент с 10-го дня жизни получает заместительную терапию препаратами левотироксина натрия. По данным ультразвуковой диагностики, щитовидная железа расположена в типичном месте, гипоплазирована. Признаков респираторного дистресс-синдрома не отмечалось. С первых месяцев жизни у пациента выявлена мышечная гипотония, задержка моторного развития (ходит с поддержкой с 2 лет) при нормальном психическом развитии. В возрасте 15 мес появились гиперкинезы ног.

При пробной двухнедельной отмене заместительной терапии препаратами левотироксина в возрасте 3 лет выявлено нарастание уровня ТТГ до 100 мМЕ/л.

При обследовании в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» в возрасте 3 года 5 мес: рост — 102 см (SDS = +0,98), масса тела — 15 кг (SDS ИМТ = -1,23), кожные покровы умеренной влажности, бледно-розового цвета, ЧСС — 84 уд/мин, дыхание везикулярное, хрипов нет, область шеи визуально не изменена, пальпаторно щитовидная железа не определяется. Обращает на себя внимание общая мышечная гипотония при спонтанных гиперкинезах ног. На фоне лечения левотироксином (50 мкг/сут) уровень ТТГ — 0,95 мМЕ/л.

При молекулярно-генетическом исследовании на панели генов «гипотиреоз» выявлена гетерозиготная мутация в гене *NKX2-1*: c.628_772del (делеция 144 нуклеотидов в экзоне 3). Выявленная мутация ранее не была описана.

Обсуждение

Первое описание пациента с мутацией в гене *NKX2-1* опубликовано в 1998 г. [10]. Авторы сообщили о ребенке с врожденным гипотиреозом (ТТГ — 60 мМЕ/л), дыхательной недостаточностью, развившейся через 15 ч после рождения, и отставанием физического развития. В 2005 г. М. Willemsen и соавт. [11] предложили термин «синдром мозг—легкие—щитовидная железа».

Распространенность заболевания неизвестна. Еще до внедрения методов молекулярной диагностики Р. Harper оценил распространенность доброкачественной наследственной хорей в 1:500 000. Однако неизвестно, все ли страдавшие хореей пациенты имели мутации в гене *NKX2-1* [12].

Спектр клинических проявлений пациентов с мутациями в этом гене варьирует от наличия всех трех симптомов до изолированной доброкачественной семейной хорей. В обзоре 2009 г. из 49 описанных случаев в 50% имела место полная триада симптомов, в 30% — только поражение мозга и щитовидной железы и в 13% — изолированная семейная хорей [1].

Отличительным и наиболее частым (около 90%) признаком заболевания, вызванного мутацией в гене *NKX2-1*, являются неврологические нарушения. Они также очень разнообразны, но чаще всего встречается доброкачественная наследственная хорей [2].

Термином хорей обозначают непроизвольные нерегулярные скачкообразные движения. Первые признаки хорей чаще выявляются в годовалом возрасте. Однако возраст начала варьирует от новорожденности до подросткового. Нарастание клинических проявлений отмечается до второго десятилетия жизни, после чего симптомы либо остаются неизменными, либо спонтанно регрессируют [13].

Хореические гиперкинезы зачастую затрагивают все части тела (лицо, язык, шея, конечности и туловище), что приводит к задержке физического развития, нарушению походки. На фоне стресса отмечается учащение гиперкинезов, во время сна они исчезают [13].

Другие неврологические симптомы включают тремор, дизартрию, мышечную гипотонию и атаксию [14–16]. Помимо двигательных, встречаются и нервно-психические нарушения (дефицит внимания, гиперактивность). А. Glik и соавт. [17] описали развитие шизофрении у пациента с мутацией в гене *NKX2-1*.

Структурные аномалии головного мозга для данного синдрома нехарактерны, однако описаны случаи уменьшения размеров бледного шара, отсутствие дифференциации медиальных и латеральных компонентов (по данным МРТ головного мозга) [18].

В качестве терапии первой линии при хорее в настоящий момент применяется тетрабинозин, уменьшающий двигательные расстройства [19].

Вторым по частоте клиническим проявлением мутаций в гене *NKX2-1* и основной причиной ранней смерти пациентов с данной патологией является нарушение функций легких. Легочные расстройства различной степени выявляются у 78% пациентов с данным синдромом [2]. В неонатальном периоде возможно развитие респираторного дистресс-синдрома, а в более старшем возрасте — рецидивирующих интерстициальных легочных инфекций [13]. Дыхательная недостаточность в неонатальном периоде требует искусственной вентиляции легких [20, 21].

Из-за недостаточной выработки сурфактанта пациенты с мутациями в гене *NKX2-1* подвержены частым респираторным инфекциям, осложняющимся пневмониями. Эти изменения ведут к формированию фиброза легких у пожилых пациентов.

Гистологическая картина легких включает гипертрофию пневмоцитов, накопление альвеолярных

макрофагов и изменения, характерные для легочного альвеолярного протеиноза [13].

Считается, что мутации в гене *NKX2-1* увеличивают риск карциномы легких [22].

Проявления дефицита тиреоидных гормонов варьируют от манифестного до субклинического гипотиреоза. Манифестация гипотиреоза, как и других проявлений синдрома, может происходить в период от младенческого до подросткового возраста. Нарушения эмбриогенеза щитовидной железы проявляются ее гипоплазией или агенезией. Описаны также случаи желез нормального размера [1, 2, 13]. Важно помнить, что запоздалое назначение заместительной терапии левотироксином ведет к самому грозному осложнению врожденного гипотиреоза — умственной отсталости.

В настоящее время в Российской Федерации проводится скрининг всех новорожденных на наличие врожденного гипотиреоза, что позволяет установить диагноз в кратчайшие сроки и своевременно начать заместительную гормонотерапию.

Помимо классической триады симптомов, иногда встречаются врожденные пороки сердца (в частности, открытое овальное окно) [23], а также нарушения со стороны мочеполовой системы (гипоспадия, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс) [24].

На сегодняшний день в литературе имеется описание 77 мутаций в гене *NKX2-1* у 161 пациента. Тяжесть клинических проявлений зависит от типа мутаций. К примеру, миссенс-вариации характеризуются более мягким течением синдрома, отсутствием одного или нескольких его составляющих, тогда как для обширных делеций характерно развитие респираторного дистресс-синдрома, врожденного гипотиреоза и более тяжелых моторных нарушений [2, 13].

Выявленная нами мутация c.628_772del в гене *NKX2-1* ранее не была описана, однако отсутствие значительного числа нуклеотидов позволяет предположить потерю функции соответствующего белка. Наличие тяжелого врожденного гипотиреоза, выраженной мышечной гипотонии и гиперкинезов указывает на тяжелое течение заболевания, что согласуется с данными литературы.

Необходимо подчеркнуть важность генетического консультирования семей с данной патологией. У пациентов с мутациями в гене *NKX2-1* риск рождения больного ребенка составляет 50%. Необходимо информировать пациентов о последствиях генетических нарушений и обо всех возможных клинических проявлениях заболевания.

Заключение

Заподозрить мутации в гене *NKX2-1* можно у пациентов с сочетанием таких симптомов, как хорей, мышечная гипотония, гипотиреоз, респираторный

дистресс-синдром и частые легочные инфекции. Ранняя диагностика и генетическое подтверждение диагноза позволяют выбрать оптимальную тактику ведения данных пациентов, а при последующих беременностях проводить пренатальную диагностику.

Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ»

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Carre A, Szinnai G, Castanet M, et al. Five new TITF1/NKX2.1 mutations in brain—lung—thyroid syndrome: rescue by Pax8 synergism in one case. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2266–2276. doi: 10.1093/hmg/ddp162
- Thorwarth A, Schnittert-Hubener S, Schrupf P, et al. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum. *J Med Genet.* 2014;51(6):375–387. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-102248
- Di Palma T, Nitsch R, Mascia A, et al. The paired domain-containing factor Pax8 and the homeodomain-containing factor TITF-1 directly interact and synergistically activate transcription. *J Biol Chem.* 2003;278(5):3395–3402. doi: 10.1074/jbc.M205977200
- Miccadei S, De Leo R, Zammarchi E, et al. The synergistic activity of thyroid transcription factor 1 and Pax8 relies on the promoter/enhancer interplay. *Mol Endocrinol.* 2002;16(4):837–846. doi: 10.1210/mend.16.4.0808
- De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev.* 2004;25(5):722–746. doi: 10.1210/Er.2003-0028
- Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest.* 2013;144(3):794–804. doi: 10.1378/chest.12-2502
- Carre A, Szinnai G, Castanet M, et al. Five new TITF1/NKX2.1 mutations in brain—lung—thyroid syndrome: rescue by Pax8 synergism in one case. *Hum Mol Genet.* 2009;18(12):2266–2276. doi: 10.1093/hmg/ddp162
- Gras D, Jonard L, Roze E, et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long-term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(10):956–962. doi: 10.1136/jnnp-2012-302505
- Беляшова М.А., Овсянникова Д.Ю. Синдром мозг—легкие—щитовидная железа. // Педиатрическая фармакология. — 2014. — Т. 11. — №6. — С. 56–61. [Belyashova MA, Ovsyannikov DY. Brain—lung—thyroid syndrome. *Pediatric Pharmacology.* 2014;11(6):56–61. (In Russ.)].
- Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, De Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998;338(18):1317–1318. doi: 10.1056/nejm199804303381817
- Willemsen MA, Breedveld GJ, Wouda S, et al. Brain—thyroid—lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene. *Eur J Pediatr.* 2005;164(1):28–30. doi: 10.1007/s00431-004-1559-x
- Harper PS. Benign hereditary chorea. Clinical and genetic aspects. *Clin Genet.* 1978;13(1):85–95.
- Patel NJ, Jankovic J. NKX2-1-related disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, Eds. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (Wa): University Of Washington, Seattle;1993–2015;2014 Feb 20.
- Schady W, Meara RJ. Hereditary progressive chorea without dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(2):295–297. doi: 10.1136/jnnp.51.2.295
- Schrag A, Quinn NP, Bhatia KP, Marsden CD. Benign hereditary chorea—entity or syndrome? *Mov Disord.* 2000;15(2):280–288.
- Shimohata T, Hara K, Sanpei K, et al. Novel locus for benign hereditary chorea with adult onset maps to chromosome 8q21.3 Q23.3. *Brain.* 2007;130(Pt 9):2302–2309. doi: 10.1093/brain/awm036
- Glik A, Vuillaume I, Devos D, Inzelberg R. Psychosis, short stature in benign hereditary chorea: a novel thyroid transcription factor-1 mutation. *Mov Disord.* 2008;23(12):1744–1747. doi: 10.1002/mds.22215
- Kleiner-Fisman G, Lang AE. Benign hereditary chorea revisited: a journey to understanding. *Mov Disord.* 2007;22(16):2297–2305; Quiz 2452. doi: 10.1002/mds.21644
- Gras D, Jonard L, Roze E, et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long-term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(10):956–962. doi: 10.1136/jnnp-2012-302505
- Maquet E, Costagliola S, Parma J, et al. Lethal respiratory failure and mild primary hypothyroidism in a term girl with a de novo heterozygous mutation in the TITF1/NKX2.1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):197–203. doi: 10.1210/jc.2008-1402
- Gillett ES, Deutsch GH, Bamshad MJ, et al. Novel NKX2.1 mutation associated with hypothyroidism and lethal respiratory failure in a full-term neonate. *J Perinatol.* 2013;33(2):157–160. doi: 10.1038/jp.2012.50
- Fernandez M, Raskind W, Matsushita AM, et al. Hereditary benign chorea: clinical and genetic features of a distinct disease. *Neurology.* 2001;57(1):106–110.
- Ferrara AM, De Michele G, Salvatore E, et al. A novel NKX2.1 mutation in a family with hypothyroidism and benign hereditary chorea. *Thyroid.* 2008;18(9):1005–1009. doi: 10.1089/thy.2008.0085
- Salvatore E, Di Maio L, Filla A, et al. Benign hereditary chorea: clinical and neuroimaging features in an Italian family. *Mov Disord.* 2010;25(10):1491–1496. doi: 10.1002/mds.23065