

## Врожденный гипотиреоз с развитием гигантского зоба

© А.В. Болмасова<sup>1</sup>, М.А. Меликян<sup>2</sup>, Е.А. Филиппова<sup>1</sup>, М.В. Нароган<sup>1</sup>, Ю.Л. Подуровская<sup>1</sup>, А.Н. Котова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Врожденный гипотиреоз с зобом — редкое заболевание. В раннем неонатальном периоде оно может проявляться как симптомами гипотиреоза, так и (при выраженном объеме зоба) признаками сдавления трахеи. Наиболее частой причиной развития данного заболевания является терапия тиреотоксикоза матери (10—15% случаев врожденного зоба). В случае неотягощенного материнского анамнеза основной причиной развития зоба является дисгормоногенез тиреоидных гормонов.

Представлен случай врожденного гипотиреоза с развитием зоба гигантских размеров (55 см<sup>3</sup>) с признаками сдавления трахеи, что потребовало проведения интубации с последующей искусственной вентиляцией легких.

Кроме этого, у пациента после рождения отмечалась дилатационная кардиомиопатия и недостаточность трикуспидального клапана.

На фоне заместительной терапии левотироксином, начатой в первые сутки жизни, отмечено быстрое уменьшение размеров щитовидной железы (двукратное в течение первых 4 сут жизни), а также признаков структурных изменений со стороны сердца.

Молекулярно-генетическое исследование (панель «Врожденный гипотиреоз») не выявило мутаций. Несмотря на это, дисгормоногенез является наиболее вероятной причиной развития зоба в описанном случае.

**Ключевые слова:** врожденный гипотиреоз, зоб, щитовидная железа, клинический случай.

## Large goiter in a patient with congenital hypothyroidism

© Anna V. Bolmasova<sup>1</sup>, Maria A. Melikyan<sup>2</sup>, Elena A. Filippova<sup>1</sup>, Marina V. Narogan<sup>1</sup>, Yulia L. Podurovskaya<sup>1</sup>, Anna N. Kotova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Congenital hypothyroidism with goiter is a rare disease. In the early neonatal period, the pathology can manifest itself as both hypothyroidism symptoms and signs of tracheal compression with a large goiter. The most common cause of this disease is antithyroid maternal therapy, which accounts for 10–15% of congenital goiter cases. In the case of an unremarkable maternal history, the main cause of goiter is thyroid hormone dysmorphogenesis. Here, we present a case of congenital hypothyroidism with a giant goiter (55 cm<sup>3</sup>). The child was intubated soon after birth due to respiratory disorders and asphyxia caused by tracheal compression. In addition, the patient had tricuspid valve insufficiency and cardiomegaly. Levothyroxine substitution therapy initiated on the first day of life led to a rapid decrease in the thyroid volume and structural changes in the heart. The patient's DNA was analyzed using a wide genetic panel «Congenital hypothyroidism»; no mutations were found. Despite the absence of mutations in genes involved in thyroid formation, we consider dysmorphogenesis as the most likely cause of goiter in our patient.

**Keywords:** congenital hypothyroidism, goiter, thyroid, case report.

Врожденный зоб — редкое заболевание; частота встречаемости — 1:40 000 новорожденных [1]. Наиболее частой причиной врожденного зоба является антигипотиреотическая терапия тиреотоксикоза матери (10—15% случаев врожденного гипотиреоза с зобом) [2]. В остальных случаях причиной врожденного зоба является дисгормоногенез, приводящий к гиперстимуляции ТТГ и гиперплазии ткани щитовидной железы во время эмбриогенеза.

Дисгормоногенез обусловлен мутациями в генах, участвующих в синтезе гормонов щитовидной железы, их секреции или утилизации. Наиболее часто встречаются мутации гена тиреопероксидазы (TPO) и гена тиреоглобулина (TG), приводящие к нарушению органификации йода. Кроме этого, в развитии врожденного зоба большую роль играют дефекты натрий-йодного симпортера (мутации гена NIS), дефекты синтеза перекиси водорода (мутации генов DUOX2, DUOX2), дефекты дейодиназы йод-

тирозинов (мутации гена DHEAL1), а также дефекты пендрина (мутация гена PDS). В большинстве своем эти мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу [3–5].

Внутриутробная диагностика зоба имеет важное практическое значение, так как гиперэкстензия го- ловки плода при данном заболевании является одной из причин родового травматизма, а сдавление трахеи — асфиксии и летального исхода после рождения [6].

### Описание случая

Доношенный мальчик родился от здоровых молодых родителей, в семье случаев заболеваний щитовидной железы отмечено не было, брак не близкородственный. В гормональном профиле матери — эутиреоз. На сроке беременности 33 нед, по данным УЗИ у плода было выявлено объемное образование шеи больших размеров, в связи с чем было принято

## Клинико-лабораторные показатели

| Сутки жизни                 | 1-е   | 4-е  | 7-е   | 15-е  | 22-е | 29-е | 35-е |
|-----------------------------|-------|------|-------|-------|------|------|------|
| ТТГ, мЕд/л                  | >75,0 | —    | >75,0 | >75,0 | 11,5 | 3,9  | 3,9  |
| свТ4, пмоль/л               | <4,5  | —    | <4,5  | <4,5  | —    | 17,6 | 24,7 |
| Объем щитовидной железы, мл | 55    | 26,8 | 23    | 23    | —    | 13   | 13   |
| Доза L-тироксина, мкг/сут   | 50    | 50   | 75    | 75    | 75   | 75   | 50   |

решение о плановом оперативном родоразрешении. На сроке гестации 39 нед было произведено кесарево сечение, в результате которого был извлечен живой мальчик с массой тела 3722 г и длиной 53 см. Ребенок родился с признаками асфиксии (оценка по шкале Апгар 4/6/7 баллов) в результате компрессии трахеи объемным образованием шеи, что требовало экстренной интубации и проведения ИВЛ. Однако большой размер образования и компрессия трахеи привели к сложности интубации. На 1-й минуте она была безуспешна, в результате ИВЛ осуществлялась с помощью ларингеальной маски. Интубацию удалось выполнить со 2-й попытки на 4-й минуте с последующим проведением ИВЛ (рис. 1, см. на цв. вклейке).

#### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

В первые сутки жизни мальчику было проведено УЗИ шеи. В области передней поверхности шеи определялось объемное образование подковообразной формы с вогнутостью, обращенной кзади. Контуры образования — четкие, ровные, пониженной эхогенности с единичными гиперэхогенными тяжами. Заднебоковая поверхность каждой доли соприкасалась с передней полуокружностью общей сонной артерии.

Учитывая анатомическое строение и топографические особенности, образование было расценено как резко увеличенная и измененная щитовидная железа объемом 55 мл. При гормональном исследовании обнаружена высокая концентрация ТТГ и сниженная концентрация свТ4 (таблица). Ребенку был установлен диагноз: Врожденный гипотиреоз. Зоб 3-й степени.

Заместительная гормональная терапия левотироксином в дозе 50 мкг/сут (15 мкг/кг/сут) была назначена сразу после установления диагноза — с первых суток жизни (см. таблицу). Кроме этого, у пациента отмечалась врожденная пневмония (в связи с чем проводилась антибактериальная терапия), а также выраженная дилатационная кардиомиопатия, возникшая внутриутробно на фоне гипотиреоза с недостаточностью трикуспидального клапана 3-й степени и дефектом межпредсердной перегородки (до 8 мм). Выявленные изменения со стороны сердца имитировали врожденный порок сердца.

В раннем неонатальном периоде для стабилизации состояния ребенку потребовалась респиратор-

ная терапия: ИВЛ в течение 4 сут, затем СРАР (до 7-х суток жизни), а также кардиотоническая поддержка с 1-х по 4-е сутки жизни.

На 4-е сутки жизни на фоне терапии левотироксином объем щитовидной железы уменьшился почти в 2 раза (до 26,8 мл), и ребенок был экстубирован. В дальнейшем отмечалось прогрессивное уменьшение объема щитовидной железы, паренхима стала средней эхогенности, однородная. Достичь эутиреоза удалось на 29-е сутки жизни (см. таблицу, рис. 2, 3 на цв. вклейке).

Пациенту было проведено генетическое исследование (панель «Врожденный гипотиреоз»). Мутаций обнаружено не было.

К моменту выписки из стационара (35-е сутки) у ребенка по данным ЭхоКГ признаков дилатационной кардиомиопатии с недостаточностью трикуспидального клапана и дефектом межпредсердной перегородки выявлено не было, визуализировалось открытое овальное окно (2,5 мм) с минимальным сбросом и умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (НК 0—1).

В дальнейшем ребенок наблюдался амбулаторно. В возрасте 16 мес объем щитовидной железы составил 9,1 см<sup>3</sup>, в гормональном профиле — эутиреоз (доза левотироксина 62,5 мкг/сут), физическое развитие соответствовало возрасту (рост 85 см, SDS роста = 1,92, масса тела 11 кг, SDS ИМТ = -1,7), задержки психомоторного развития не отмечалось. По данным ЭхоКГ патологии не выявлено, ребенок был снят с учета кардиолога (рис. 4 см. на цв. вклейке).

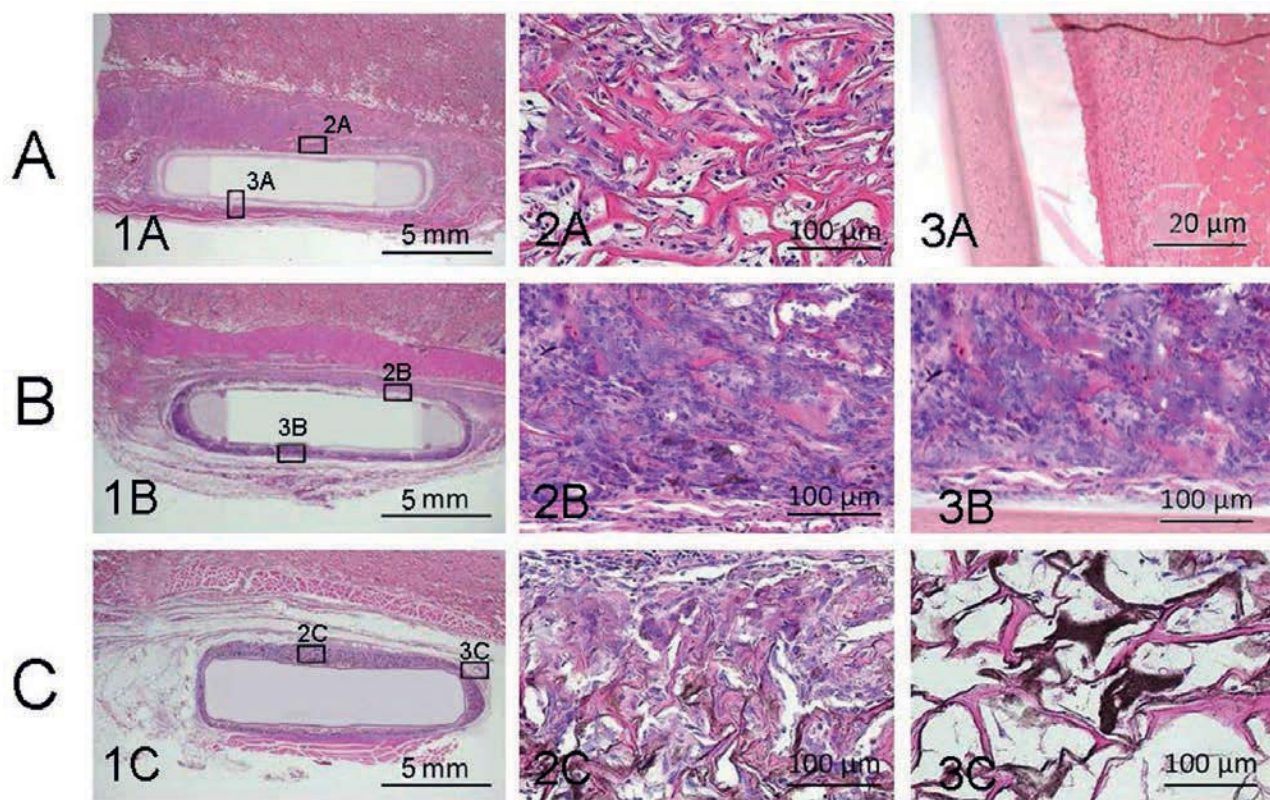
#### Обсуждение

Чаше всего врожденный зоб можно заподозрить при сочетанииотягощенного материнского анамнеза и характерной ультразвуковой картины плода (симметричное объемное образование шеи, фиксированное переразгибание головки плода, многоводие (как следствие невозможности глотательных движений) [7].

Однако для дифференциальной диагностики врожденного зоба с другими редкими патологиями (тератомы, кистозные гигромы, гемангиомы, цервикальные нейробластомы, бранхиогенные расщелины, цисты и шейные менингоцеле) этих критериев недостаточно [8—10].

Было показано, что непрямое определение концентрации ТТГ в околоплодных водах не может ис-

К статье Я.М. Станишевского и соавт. «Оценка биосовместимости экспериментальной мембраны для сенсоров глюкозы: результаты проспективного экспериментального контролируемого доклинического исследования»



**Рис. 5. Микрофотографии извлеченных образцов.**

Линия А: 1А — продольный срез извлеченного образца А; 2А — увеличение участка 2А рис. 5.1А; 3А — увеличение участка 3А рис. 5.1А.  
 Линия В: 1В — продольный срез извлеченного образца В; 2В — увеличение участка 2В рис. 5.1В, 3В — увеличение участка 3В рис. 5.1В.  
 Линия С: 1С — продольный срез извлеченного образца С; 2С — увеличение участка 2С рис. 5.1С; 3С — увеличение участка 3С рис. 5.1С.  
 Увеличение: столбец 1 —  $\times 40$ ; столбец 2 —  $\times 160$ ; столбец 3 —  $\times 160$  (кроме 3А, где  $\times 400$ ).



Рис. 1. Первые сутки жизни.



Рис. 2. Четвертые сутки жизни.



Рис. 3. Тридцатые сутки жизни.



Рис. 4. Пациент в возрасте 16 месяцев.

пользоваться как диагностический критерий, поскольку не установлено нормативного соотношения материнского и плодового гормонов [11].

В настоящее время «золотым стандартом» внутриутробной оценки функции щитовидной железы плода является прямое определение концентрации гормонов щитовидной железы в пуповинной крови [2, 12–15].

При подтверждении гипотиреоидного зоба одним из современных методов терапии является интраамниотическое введение препаратов левотироксина.

В литературе описано 33 случая внутриутробного лечения гипотиреоидного зоба, при этом в 28 из них отмечалось уменьшение размеров зоба, что предотвращало сдавление трахеи.

Несмотря на эффективность данного лечения, в настоящий момент отсутствует стандартный протокол. Разовая доза левотироксина варьирует от 150 до 800 мкг, а число инъекций от 1 до 11. Кроме этого, не определен интервал между инъекциями. Также отсутствуют данные о фармакокинетике левотироксина у плода, его поглощении и степени абсорбции из амниотической жидкости, что может объяснять изменчивость фетального ответа на различные режимы и дозы. При больших размерах зоба могут полностью отсутствовать глотательные движения, что также затрудняет попадание препарата в кровоток плода [16].

В Российской Федерации данный метод лечения не используется, поскольку парентеральные формы левотироксина на территории страны не зарегистрированы.

В нашем случае диагноз врожденный зоб был установлен уже после рождения. Необходимы даль-

нейшие исследования для обеспечения эффективной пренатальной диагностики и терапии этого заболевания.

## Заключение

В данном случае размеры зоба были настолько велики, что зоб вызвал компрессию трахеи и асфиксию при рождении, а выраженный гипотиреоз стал причиной развития дилатационной кардиомиопатии с недостаточностью трикуспидального клапана 3-й степени. Эти изменения при рождении имитировали признаки врожденного порока сердца: дисплазию трикуспидального клапана и ДМПП. Важно отметить, что на фоне заместительной терапии размеры зоба быстро уменьшились, как и признаки структурных нарушений со стороны сердца.

В описанном случае мы не нашли наиболее частых мутаций, приводящих к нарушению синтеза тиреоидных гормонов, однако именно дисгормоногенез является наиболее вероятной причиной развития зоба. Необходимы дальнейшие генетические исследования для обнаружения других возможных механизмов развития врожденного гипотиреоза, а также исследования в области пренатальной диагностики и терапии данного заболевания.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Согласие пациента.** Мама пациента добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

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

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M. Goiter. *Fetology: diagnosis & management of the fetal patient*. Columbus: McGraw-Hill; 2000;263–268.
2. Gruner C, Kollert A, Wildt L, et al. Intrauterine treatment of fetal goitrous hypothyroidism controlled by determination of thyroid-stimulating hormone in fetal serum. A case report and review of the literature. *Fetal Diagn Ther*. 2001;16(1):47–51. doi: 10.1159/000053880
3. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):421–428. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834726a4
4. Ris-Stalpers C, Bikker H. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;322(1–2):38–43. doi: 10.1016/j.mce.2010.02.008
5. Moreno JC, Visser TJ. New phenotypes in thyroid dysmorphogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations. *Endocr Dev*. 2007;10:99–117. doi: 10.1159/0000106822
6. Mastrolia SA, Mandola A, Mazor M, et al. Antenatal diagnosis and treatment of hypothyroid fetal goiter in an euthyroid mother: a case report and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(18):2214–2220. doi: 10.3109/14767058.2014.983062
7. Benacerraf B, Nyberg D. The face and neck. In: Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G, editors. *Diagnostic imaging of fetal anomalies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
8. Avni EF, Rodesch F, Vandemerck C, Vermeylen D. Detection and evaluation of fetal goitre by ultrasound. *Br J Radiol*. 1992;65(772):302–305. doi: 10.1259/0007-1285-65-772-3029.
9. Suchet IB. Ultrasonography of the fetal neck in the second and third trimesters. Part 3. Anomalies of the anterior and anterolateral nuchal region. *Can Assoc Radiol J*. 1995;46(6):426–433.
10. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*. 1994;331(16):1072–1078. doi: 10.1056/NEJM199410203311608
11. Nath CA, Oyelese Y, Yeo L, et al. Three-dimensional sonography in the evaluation and management of fetal goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(3):312–314. doi: 10.1002/uog.1863

12. Goldberg Y, Zalmon-Koren I, Keidar R, Auslender R. P18.09: Antenatal diagnosis and treatment of fetal goiter with a single intra-amniotic injection of L-thyroxine—a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(S1):249–249. doi: 10.1002/uog.7262
13. Yook J, Kim M, Lee M, et al. P22.02: A case of intraamniotic thyroxine treatment in fetal goiter. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(S1):241–241. doi: 10.1002/uog.9875
14. Stewart CJM, Constantatos S, Joolay Y, Muller L. In utero treatment of fetal goitrous hypothyroidism in a euthyroid mother: a case report. *J Clin Ultrasound.* 2012;40(9):603–606. doi: 10.1002/jcu.21921
15. Okumura M, Maganha CA, Bunduki V, et al. P14.24: Prenatal diagnosis and management of fetal goiter associated with maternal Graves' disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(3):354–354. doi: 10.1002/uog.1624
16. Mastroia SA, Mandola A, Mazor M, et al. Antenatal diagnosis and treatment of hypothyroid fetal goiter in an euthyroid mother: a case report and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(18):2214–2220. doi: 10.3109/14767058.2014.983062

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Болмасова Анна Викторовна**, к.м.н. [Anna V. Bolmasova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3127-5974>; eLibrary SPIN: 7843-1604; e-mail: [anna\\_bolmasova@mail.ru](mailto:anna_bolmasova@mail.ru)

**Меликян Мария Арменаковна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник [Maria A. Melikyan, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1491-2460>; eLibrary SPIN: 4184-4383; e-mail: [melikyan.maria@gmail.com](mailto:melikyan.maria@gmail.com)

**Филиппова Елена Александровна**, к.м.н. [Elena A. Filippova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4964-1736>; eLibrary SPIN: 6225-9850; e-mail: [e\\_filippova@oparina4.ru](mailto:e_filippova@oparina4.ru)

**Нароган Марина Викторовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник [Marina V. Narogan, MD, PhD, professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3160-905X>; eLibrary SPIN: 1134-6487; e-mail: [marisolia@ya.ru](mailto:marisolia@ya.ru)

**Подуровская Юлия Леонидовна**, к.м.н. [Yulia L. Podurovskaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9928-6234>; eLibrary SPIN: 6049-8332; e-mail: [podurovskaya@yandex.ru](mailto:podurovskaya@yandex.ru)

**Котова Анна Николаевна**, к.м.н. [Anna N. Kotova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8419-1371>; eLibrary SPIN: 8058-3610; e-mail: [kotikann@ya.ru](mailto:kotikann@ya.ru)

#### ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 24.03.2017. Одобрена к публикации: 26.05.2017.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Болмасова А.В., Меликян М.А., Филиппова Е.А., Нароган М.В., Подуровская Ю.Л., Котова А.Н. Врожденный гипотиреоз с развитием гигантского зоба // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №4. — С. 227–230. doi: 10.14341/probl2017634227-230

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Bolmasova AV, Melikyan MA, Filippova EA, Narogan MV, Podurovskaya YuL, Kotova AN. Large goiter in a patient with congenital hypothyroidism. *Problems of Endocrinology.* 2017;63(4):227–230. doi: 10.14341/probl2017634227-230