

**СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИИ  
ПЕРВИЧНОГО ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА  
В СОСТАВЕ СИНДРОМА «МОЗГ – ЛЕГКИЕ – ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА»  
ВСЛЕДСТВИЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ NKX2-1**

**Калинина Е.А.<sup>1</sup>, Зобикова О.Л.<sup>1</sup>, Жевнеронок И.В.<sup>1</sup>,  
Солнцева А.В.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup> Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,  
<sup>2</sup> Учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Современные возможности ДНК-диагностики позволяют установить диагноз орфанных заболеваний, уточнив молекулярно-генетическую основу патологии. Это дает возможность достоверно оценить генетический риск для потомства и провести пренатальную диагностику в семьях с высокой вероятностью рождения больного ребенка. В статье представлены данные об эпидемиологии, молекулярно-генетической основе, патогенезе, вариабельности клинических проявлений синдрома «мозг – легкие – щитовидная железа», а также описание собственного клинического наблюдения пациента с данным синдромом с поздней манифестацией первичного врожденного гипотиреоза.

**Ключевые слова:** синдром «мозг – легкие – щитовидная железа», NKX2-1, дисгенезия щитовидной железы, генетика, фактор транскрипции щитовидной железы-1.

**Введение.** Синдром «мозг – легкие – щитовидная железа» (МЛЩЖ) представляет собой орфанное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Редкость патологии не позволяет точно оценить распространенность синдрома. В настоящее время в мире описано около 120 пациентов с синдромом МЛЩЖ [1]. В основе заболевания лежит мутация в гене NKX2-1 (фактор транскрипции щитовидной железы-1, TTF-1), который расположен на длинном плече 14 хромосомы (14q13) и содержит 3 экзона [2]. В исследованиях на экспериментальных мышах была доказана роль гена NKX2-1 в эмбриогенезе мозга, щитовидной железы и легких (рисунок 1).

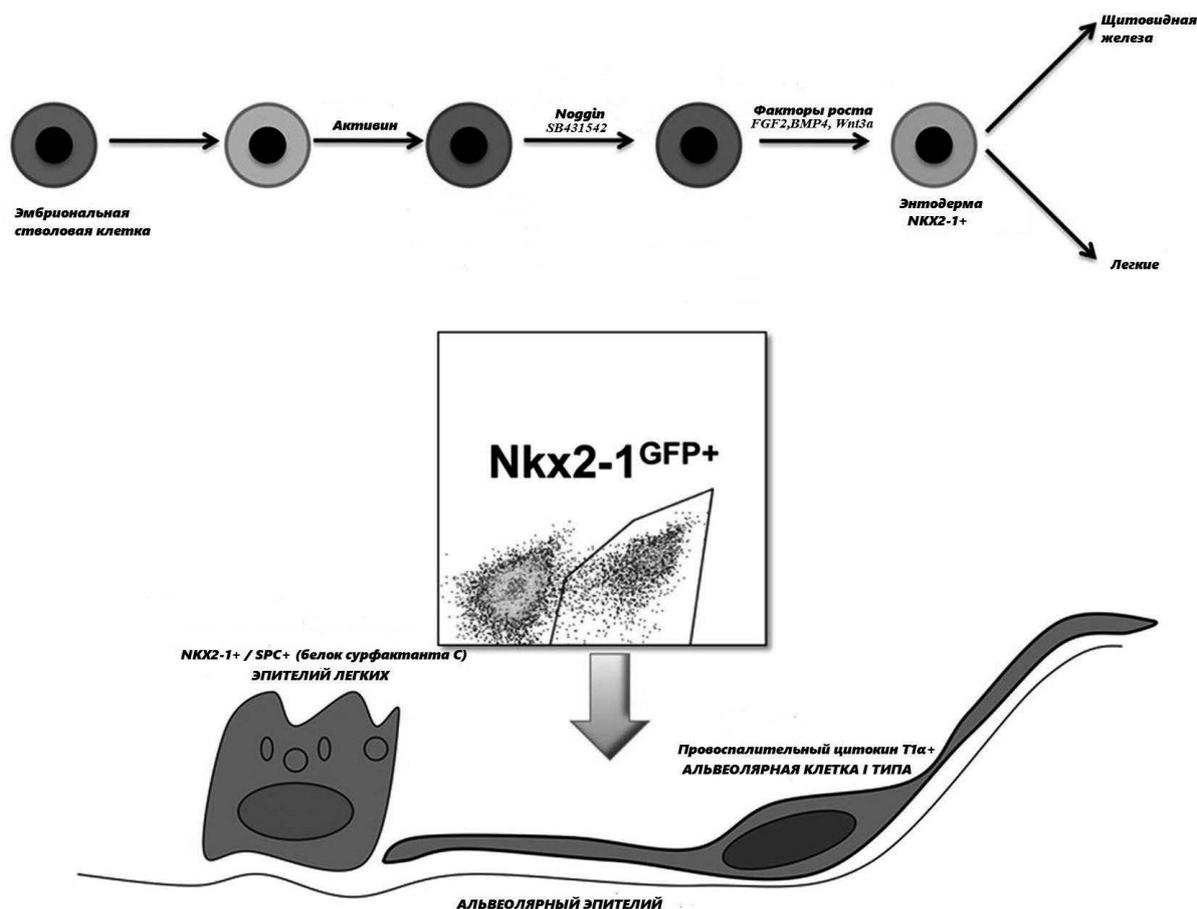


Рисунок 1 – Роль NKX2-1 в процессах эмбриогенеза [3]

В процессе эмбриогенеза экспрессия гена NKX2-1 начинается в переднем мозге (базальных ганглиях и гипоталамусе) и зачатке щитовидной железы на 32-й день гестации, а с 11 недели гестации – в легких. Ген NKX2-1 играет определяющую роль в развитии щитовидной железы, регулируя транскрипцию генов рецепторов тиреоглобулина, тиреопероксидазы, а также рецептора тиреотропного гормона в фолликулярных клетках щитовидной железы совместно с геном PAX8. В процессе дифференцировки клеток фактор транскрипции щитовидной железы необходим для торможения процессов апоптоза, однако он не участвует в формировании самих клеток [4]. Мутации NKX2-1 в большинстве случаев приводят к агенезии или эктопии органа вследствие патологической миграции клеток-предшественников щитовидной железы [5]. Кроме того, ген NKX2-1 необходим для поддержания нормальной функции дифференцированной щитовидной железы у взрослых [4].

Ген NKX2-1 выполняет и экстратиреоидные функции. В легких ген NKX2-1 участвует в процессах дифференцировки на ранних стадиях морфогенеза. Уже с 11-й недели гестации NKX2-1 способствует продукции сурфактанта пневмоцитами II порядка, регулирует транскрипцию сурфактантных белков А, В, С в эпителиальных клетках легких, снижая продукцию сурфактанта [6].

В головном мозге NKX2-1 активирует нейроны и процессы миграции клеток, формирующих передний мозг и гипоталамус. Тем не менее к настоящему времени роль NKX2-1 в развитии центральной нервной системы до конца не изучена [2].

Для мутации гена NKX2-1 характерен аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью. Генетический риск

для потомства составляет 50 % в случае наличия мутации у одного из родителей. Однако в большинстве случаев синдром МЛЩЖ возникает de novo.

Классическими проявлениями синдрома МЛЩЖ являются доброкачественная наследственная хорей, гипотиреоз и респираторный дистресс-синдром (РДС). Однако триада симптомов встречается только у половины пациентов с мутацией NKX2-1. По данным Carré A. (2009), ведущими признаками мутации гена NKX2-1 являются сочетание неврологических симптомов и гипотиреоза у 80 % пациентов, у 50 % развивается полная триада синдрома [7]. В то же время Patel NJ (2014) отмечал поражение головного мозга и щитовидной железы только у 30 % пациентов, а изолированную хорей – в 13 % случаев заболевания [1] (таблица 1).

Таблица 1 – Варианты клинических проявлений мутации в гене NKX2-1 со стороны органов-мишеней [1]

Орган-мишень	Частота (%)	Клинические проявления
Головной мозг	90	Доброкачественная наследственная хорей Атаксия Интенционный тремор, миоклонус Дизартрия Задержка психоречевого развития Пирамидная симптоматика Аутизм
Щитовидная железа	67–90	Гипотиреоз с дисгенезией щитовидной железы или без нее
Легкие	50–78	РДС новорожденных Рецидивирующие респираторные инфекции Интерстициальное заболевание легких Карцинома легких
Другие органы	Частота неизвестна	Гиподонтия, олигодонтия ВАМП: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мегацистис, гипоспадия Эндокринные нарушения: гипогонадотропный гипогонадизм, низкорослость, дефицит гормона роста ВПС: септальные пороки, открытое овальное окно [6] Кифоз

Степень тяжести проявления каждого отдельного составляющего признака синдрома варьиабельна. Экспрессивность и фенотипическая пенетрантность могут значительно отличаться даже в пределах одной семьи [5]. Это связано с характером экспрессии гена NKX2-1, с типом мутации, размером делеции или наличием мутации в функциональном домене. Наиболее частыми мутациями гена транскрипции фактора щитовидной железы-1 являются сдвиг рамки считывания или делеции, которые приводят к укорочению длины белка и характеризуются выраженными неврологическими, легочными и тиреоидными проявлениями синдрома МЛЩЖ. Миссенс-мутации ассоциируются с более легким течением заболевания, а также неполным спектром симптомокомплекса [1, 2].

Поражение нервной системы является самым частым проявлением заболевания и выявляется у 90 % пациентов с мутациями в гене NKX2-1. В неонатальном периоде неврологические симптомы неспецифичны и проявляются мышечной гипотонией, задержкой моторного развития. В большинстве случаев синдром манифестирует в раннем детском возрасте преимущественно в виде доброкачественной наследственной хорей, особенностью которой является непрогрессирующее течение. Дебют неврологической симптоматики может быть вплоть до подросткового возраста.

Однако со второго десятилетия жизни степень выраженности неврологических проявлений уменьшается. Хореические гиперкинезы мимической мускулатуры, конечностей, туловища усиливаются при стрессе и исчезают во сне. Встречаются и другие двигательные нарушения: интенционный тремор, дизартрия, атаксия. Структурная патология головного мозга для мутации NKX2-1 не типична. Помимо двигательных для заболевания характерны также нервно-психические нарушения – гиперактивность, задержка речевого развития, аутизм [8].

Поражение щитовидной железы также является частым проявлением синдрома МЛЦЖ. В большинстве случаев тиреоидная патология диагностируется в неонатальном периоде при проведении массового неонатального скрининга, что важно для своевременного назначения заместительной терапии левотироксином [9]. Однако у части пациентов возможна поздняя манифестация первичного врожденного гипотиреоза. Это затрудняет раннюю диагностику гипотироксинемии [7]. Морфологической основой тиреопатии является как дисгенезия органа в виде его гипоплазии (35 %), агенезии и гемиагенезии (10 %), так и нормальные размеры щитовидной железы [10]. Степень недостаточности гормонов щитовидной железы варьирует от манифестного гипотиреоза до субклинического. Важно отметить, что врожденный гипотиреоз может быть единственным проявлением расстройства, связанного с мутациями в гене NKX2-1 [1].

Поражение легких может диагностироваться как в составе триады симптомов заболевания, так и являться единственным клиническим проявлением мутации NKX2-1. Легочные изменения менее специфичны при синдроме МЛЦЖ. В неонатальном периоде возможно развитие РДС новорожденных, связанного со снижением синтеза сурфактанта. Наиболее легкая манифестация заболевания проявляется рецидивирующими респираторными инфекциями у детей раннего возраста. Для детей старшего возраста характерны интерстициальные заболевания легких, бронхиальная астма. У пожилых пациентов возможно формирование фиброза [1]. По некоторым данным, у пациентов с мутацией NKX2-1 и легочной манифестацией заболевания высока вероятность летального исхода (16–24 %) [5, 11]. Кроме того, выявлена мутация в гене NKX2-1 с развитием рака легких [12].

Помимо неврологических, тиреоидных и легочных проявлений пациенты с мутациями NKX2-1 имеют характерные особенности фенотипа в виде выступающего лба, гипертелоризма, высокого неба, микрогнатии [8, 13].

Ниже представляем наше наблюдение подтвержденного случая мутации в гене NKX2-1 в форме классической триады синдрома и с поздней манифестацией первичного врожденного гипотиреоза.

*Клиническое наблюдение.* Мальчик К., родился от 2 беременности, протекавшей без особенностей, 2 срочных родов в 41 неделю. Масса тела при рождении 3480 г, рост 50 см, окружность головы 34 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Ребенок выписан домой на 5 сутки без указания на патологию. Семейный анамнез не отягощен – родители соматически здоровы, близкородственный брак отрицают. Результат неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз, взятый на 4 сутки жизни, не выявил отклонений (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) 13,63 мМЕ/л при норме до 15). В анамнезе у ребенка частые респираторные инфекции (6–9 раз в год), начиная с первого месяца жизни в форме ринофарингитов, бронхитов без склонности к обструкции, течение не затяжное, пневмоний не было.

На первом году жизни ребенок наблюдался неврологом в связи с задержкой моторного развития: голову держит с 5 месяцев, переворачивается с 1 года, ползает

и сидит с 2 лет, встал у опоры в 2,5 года. С началом ходьбы в 2,7 лет стали очевидны неустойчивость походки и частые падения. Для дополнительного обследования с целью верификации диагноза пациент был госпитализирован в отделение неврологии с диагнозом: миопатия, нижний парапарез, задержка речевого развития. На электронейромиографии (ЭНМГ) отмечено снижение суммарной биоэлектрической активности дистальных мышц нижних конечностей. МРТ головного мозга без признаков патологических изменений. Впервые было выполнено ультразвуковое исследование щитовидной железы, выявлена агенезия правой доли органа, в левой доле визуализируется очаговое образование без капсулы сниженной эхогенности 1,8x3,8 мм, объем левой доли органа 1,1 см<sup>3</sup>. Уровень ТТГ в сыворотке крови умеренно повышен до 14,23 мМЕ/л (референтные значения 0,6 – 4,65 мМЕ/л), свободный тироксин – 11,08 пмоль/л (референтные значения 8,5 – 22,8 пмоль/л). Ребенок проконсультирован эндокринологом, выставлен диагноз: первичный врожденный гипотиреоз без зоба (E03.1), назначен левотироксин натрия в дозировке 1 мкг/кг/сут. Учитывая наличие очагового образования в щитовидной железе, дополнительно пациент проконсультирован онкотиреологом Республиканского центра опухолей щитовидной железы, данных за онкопатологию не выявлено, дозировка левотироксина скорректирована до 1,7 мкг/кг/сут.

На фоне лечения и реабилитационных мероприятий существенной динамики неврологического статуса не отмечено. Сохранялись жалобы на нарушение походки и координации, невозможность самостоятельного подъема и спуска по лестнице, появились периодические непроизвольные подергивания в конечностях, затрудняющие активность ребенка, в том числе прием пищи. С целью дообследования и уточнения диагноза пациент повторно госпитализирован в отделение патологии нервной системы в возрасте 4 лет. При осмотре невролог отмечает снижение мышечного тонуса в конечностях, сухожильно-периостальные рефлексы одинаковые с обеих сторон, низкие, почти отсутствуют. Гиперлордоз в поясничном отделе позвоночника. На ЭЭГ выявлены признаки умеренно выраженной дезорганизации биоэлектрической активности головного мозга с высоким индексом медленноволновой тета-активности. По результатам денситометрии значение минеральной плотности кости всего тела соответствует ожидаемым показателям для данного возраста. ЭхоКГ, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости патологии не выявили. Консультирован логопедом, отмечены задержка речевого развития. Ортопед – вальгусная установка нижних конечностей. Уролог – двухсторонний паховый крипторхизм. Проведено обследование врачом-генетиком, исключены наследственные болезни обмена веществ с гиперкинетическим синдромом и первичная мышечная дистрофия. По результатам обследования был выставлен диагноз: гиперкинетический синдром с умеренными двигательными и координаторными нарушениями, первичный врожденный гипотиреоз с агенезией правой доли и узловым образованием левой доли щитовидной железы, медикаментозная компенсация. Двухсторонний крипторхизм.

Повторная плановая госпитализация пациента в отделение для детей с патологией нервной системы в возрасте 5 лет. Сохраняются жалобы на частые падения, невозможность подъема и спуска по лестнице, прыжков на месте вследствие нарушения координации. Однако, со слов мамы, неврологические проявления не имеют прогрессирования в динамике. На момент осмотра физическое развитие соответствует возрасту. Отмечены особенности фенотипа: высокий лоб с выступающими лобными буграми, слегка запавшее переносье, короткий разрез глазных щелей, тонкий нос с заостренным кончиком, микрогения. Интеллект сохранен. На вопросы отвечает

по существу, дизартрия. Лицо симметричное, движения глазных яблок в полном объеме, язык по средней линии, глотание свободное, фонация не изменена, очаговой симптоматики нет. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии. Объем движений в конечностях физиологический. Сухожильно-периостальные рефлекс конечностей снижены, проба на сопротивление удовлетворительная. Садится из положения лежа с опорой на руку. Приседает глубоко без отрывания пяток, при вставании элементы симптома Говерса. При повторных пробах проявления нарастают. Походка атактическая с опорой на полную стопу, траектория движения не прямолинейная за счет гиперкинезов. Присутствуют гиперкинезы мимической мускулатуры. Ходьба на пятках и носках не затруднена, прыжки на двух ногах в виде пружинящих движений без отрыва стоп от пола. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Тест 6-минутной ходьбы от 285 м: при выполнении теста координаторные нарушения усилились, однократное падение после 5 минуты ходьбы.

На ЭЭГ диффузные изменения дизритмического характера. МРТ головного мозга, пояснично-крестцового отдела позвоночника – без структурной патологии. ЭКГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ЛОР – аденоиды 2 степени. Дефектолог – нерезко выраженное общее недоразвитие речи, минимальная дизартрия. Офтальмолог – гиперметропия слабой степени обоих глаз. УЗИ щитовидной железы – гипоплазия правой доли (объем 0,08 см<sup>3</sup>), практически весь объем правой доли занимает кистозная структура размером 6 x 6 x 4 мм, эхоструктура левой доли однородная, объем 0,7 см<sup>3</sup>. На фоне приема левотироксина в дозе 2,1 мкг/кг/сут достигнуто состояние эутиреоза. Выставлен диагноз: экстрапирамидный синдром в виде распространенных гиперкинезов с нарушением походки и координации, хореоатетозидным компонентом в дистальных отделах конечностей. Первичный врожденный гипотиреоз с дисгенезией щитовидной железы. Аденоиды 2 степени. Гиперметропия слабой степени ОН. Двухсторонний крипторхизм.

Пациенту проведено исследование методом полноэкзомного секвенирования. Установлен вариант нуклеотидной замены с.391C>E (p.GLN131\*) гена NKX2-1 в гетерозиготном состоянии. Диагностированный вариант представлен в базах данных как патогенный и описан у пациентов с синдромом МЛЦЖ (синоним: хореоатетоз и врожденный гипотиреоз с нарушением легочной функции или без нее), OMIM 610978. Данный синдром имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Подтверждение по Сэнгеру найденной мутации у пробанда и родителей запланировано. Уточнение наличия или отсутствия аналогичной мутации у родителей пробанда имеет важное значение для понимания типа наследования заболевания (унаследованный вариант или возникший de novo). Это позволит провести достоверное медико-генетическое консультирование в семье по вопросу генетического риска для потомства по заболеванию. Родители и старший сибс пробанда соматически здоровы, по данным УЗИ щитовидной железы, структурной патологии не выявлено, тиреоидные гормоны в сыворотке в пределах референтных значений.

**Заключение.** Синдром МЛЦЖ представляет собой редкую генетическую патологию с аутосомно-доминантным типом наследования. Характеризуется триадой неврологических, легочных и тиреоидных проявлений с варибельной клинической картиной. Нередко заболевание имеет неполный клинический симптомокомплекс, что затрудняет раннюю диагностику патологии. Демонстрация данного клинического случая представляет практический интерес для врачей генетиков, неврологов, эндокринологов, неонатологов, педиатров, пульмонологов.

## Літэратура

1. Patel, N.J. NKX2-1-related disorders [Electronic resource] / N.J. Patel, J. Jankovic. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK185066/>. – Date of access: 29.09.2023.
2. Thorwarth, A. Comprehensive genotyping and clinical characterisation reveal 27 novel NKX2-1 mutations and expand the phenotypic spectrum / A. Thorwarth [et al.] // J. of Med. Genet. – 2014. – Vol. 51, № 6. – P. 375–387.
3. Longmire, T.A. Efficient derivation of purified lung and thyroid progenitors from embryonic stem cells / T.A. Longmire [et al.] // Cell Stem Cell. – 2012. – Vol. 10, № 4. – P. 398–411.
4. De Felice, M. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms / M. De Felice, R. Di Lauro // Endocr. Rev. – 2004. – Vol. 25, № 5. – P. 722–746.
5. Peters, C. Diagnosis of endocrine disease: congenital hypothyroidism: update and perspectives / C. Peters, A.S.P. van Trotsenburg, N. Schoenmakers // Eur. J. of Endocrinol. – 2018. – Vol. 179, № 6. – P. R297–R317.
6. Kostopoulou, E. Genetics of primary congenital hypothyroidism-a review / E. Kostopoulou, K. Miliordos, B. Spiliotis // Hormones. – 2021. – Vol. 20, № 2. – P. 225–236.
7. Carre, A. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case / A. Carre [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18, № 12. – P. 2266–2276.
8. Gras, D. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TTF1/NKX2-1 gene / D. Gras [et al.] // J. of Neurol. Neurosurg. and Psychiatry. – 2012. – Vol. 83, № 10. – P. 956–962.
9. Makretskaya, N.A. Case of congenital hypothyroidism related to NKX2-1 / N.A. Makretskaya [et al.] // Prob. of Endocrinology. – 2016. – Vol. 62, № 3. – P. 21–24.
10. Peall, K.J. Benign hereditary chorea related to NKX2.1: expansion of the genotypic and phenotypic spectrum / K.J. Peall [et al.] // Dev. Med. and Child Neurol. – 2014. – Vol. 56, № 7. – P. 642–648.
11. Hamvas, A. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1 / A. Hamvas [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144, № 3. – P. 794–804.
12. Yamaguchi, T. NKX2-1/TTF-1: an enigmatic oncogene that functions as a double-edged sword for cancer cell survival and progression / T. Yamaguchi [et al.] // Cancer Cell. – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 718–723.
13. Iwatani, N. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure / N. Iwatani [et al.] // The J. of Pediatr. – 2000. – Vol. 137, № 2. – P. 272–276.

## A CASE OF LATE MANIFESTATION OF PRIMARY CONGENITAL HYPOTHYROIDISM AS PART OF THE BRAIN–LUNG–THYROID SYNDROME DUE TO A MUTATION IN THE NKX2-1 GENE

**Kalinina E.A.<sup>1</sup>, Zobikova O.L.<sup>1</sup>, Zhevneronok I.V.<sup>1</sup>, Solntseva A.V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *State institution*

*«Republican Scientific and Practical Center for epidemiology and microbiology»,*

<sup>2</sup> *Belarusian State Medical University,*

*Minsk, Republic of Belarus*

Modern possibilities of DNA diagnostics allow to establish the diagnosis of orphan diseases. This makes it possible to assess the risk of re-birth in the family of a child with a rare disease and to conduct a prenatal diagnosis in case of high risk. The article presents data on the epidemiology, molecular genetic basis, pathogenesis, variability of clinical manifestations of the brain- lung-thyroid syndrome, as well as a description of a patient's own clinical observation with this syndrome with a late manifestation of primary congenital hypothyroidism.

**Keywords:** brain – lung – thyroid syndrome, NKX2-1, thyroid dysgenesis, genetics, thyroid transcription factor-1.

*Поступила 06.10.2023*