

## СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ

В.А. Калдымова<sup>1</sup>, А.В. Кияев<sup>1</sup>, А.Н. Тюльпаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО “Уральская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург

<sup>2</sup> ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Министерства здравоохранения РФ, Москва

В.А. Калдымова — аспирант кафедры педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО “УГМА” МЗ РФ; А.В. Кияев — доктор мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО “УГМА” МЗ РФ, начальник отдела эндокринологии ГБУЗ СО “ОДКБ №1”, главный детский эндокринолог МЗ Свердловской области; А.Н. Тюльпаков — доктор мед. наук, зав. отделом наследственных эндокринопатий ФГБУ “Эндокринологический Научный Центр” МЗ РФ.

### Syndromes of resistance to thyroid hormone

V.A. Kaldymova<sup>1</sup>, A.V. Kiyayev<sup>1</sup>, A.N. Tyulpakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal Medical Academy of Ural, Yekaterinburg

<sup>2</sup> Federal Endocrinological Research Center, Moscow

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам (РТН) является наследственным синдромом, характеризующимся пониженной чувствительностью тканей-мишеней к гормонам щитовидной железы. РТН впервые был описан в 1967 году как часть семейного синдрома, включающего глухонмоту, зоб и аномально повышенный уровень тиреоидных гормонов на фоне нормальной концентрации ТТГ в сыворотке крови [1]. В настоящее время в литературе описано более 500 случаев РТН. Распространенность этого синдрома составляет 1 : 40 000 – 1 : 50 000 новорожденных, и он встречается с одинаковой частотой у лиц обоего пола [2, 3]. Тип наследования в большинстве семей аутосомно-доминантный. Рecessивный тип наследования на сегодняшний день был установлен только в одной семье [3]. Идентифицированы два гена, кодирующих рецепторы щитовидной железы TR $\alpha$  и TR $\beta$ , которые расположены на 17-й и 3-й хромосомах. Рецепторы имеют три основные изоформы: TR $\alpha$ 1 (преимущественная экспрессия: ЦНС, миокард, скелетные мышцы), TR $\beta$ 1 (печень, почки) и TR $\beta$ 2 (гипофиз и гипоталамус). При РТН наиболее часто выявляются гетерозиготные мутации TR $\beta$ . Мутации *de novo* возникают примерно в 22,5% случаев [4].

Установлено, что мутации гена *TRHB* меняют строение рецептора тиреоидных гормонов таким образом, что он теряет способность связывать трийод-

тиронин, но сохраняет способность связывать ДНК. Преимущественно мутации выявляются в карбоксильном конце TR $\beta$  и ограничиваются тремя “горячими” областями связывания лиганда и прилегающих областей, зависимых от рецепторного белка [5–9]. Наиболее вероятным объяснением различной тяжести гормональной резистентности у идентичных мутаций гена являются кофакторы: коактиваторы и корепрессоры [10], которые модулируют рецептор-зависимые действия тиреоидных гормонов [11]. Всего к настоящему времени выявлено более 120 различных мутаций в гене *TRHB* [12].

Клинические проявления РТН разнообразны и зависят от локализации и степени функциональной активности мутации. Большинство больных клинически находятся в эутиреоидном состоянии. Характерными симптомами являются зоб, задержка физического и полового развития, рассеянное внимание, гиперактивность и тахикардия в покое. У детей также может отмечаться отставание в умственном развитии. При гормональном обследовании выявляется повышение уровней всех тиреоидных гормонов на фоне нормальной или умеренно повышенной концентрации ТТГ. Дифференциальная диагностика должна проводиться между ТТГ-секретирующей опухолью гипофиза и болезнью Грейвса. Вместе с тем тиреотропиномы в детском возрасте встречаются казуистически редко. При МРТ гипофиза у больных

с RTH объемные образования не выявляются [4]. Таким образом, RTH по сути является диагнозом исключения, который обязательно должен быть подтвержден молекулярно-генетическим исследованием.

У большинства больных с RTH дефект рецептора частично компенсируется повышенным уровнем тиреоидных гормонов и лечения, как правило, не требуется. Иногда в подобных случаях ошибочно диагностируют болезнь Грейвса и подвергают больных радиоiodотерапии или хирургическому лечению. Некоторые дети с этим синдромом нуждаются в лечении тиреоидными гормонами для устранения отставания в росте и умственном развитии [2]. Целью лечения является нормализация уровня ТТГ и собственно тиреоидных гормонов. С этой целью за рубежом применяется аналог гормона щитовидной железы — трийодтироуксусная кислота (ТРИАК), которая в РФ не зарегистрирована. Применение аналогов соматостатина ограничено из-за побочных эффектов и неспособности к адекватной супрессии ТТГ. Также необходимо помнить, что применение анти тиреоидных препаратов при синдроме RTH, как правило, не показано, несмотря на выявление при лабораторном обследовании тиреотоксикоза. При наличии выраженной синусовой тахикардии применяются  $\beta$ -блокаторы. При наблюдении за детьми с RTH необходимо обращать внимание на динамику роста и костного возраста, а также уровень умственного развития.

### **Клинический случай**

Мальчик, 4,5 года. Жалобы на гиперактивность, тахикардию, повышенную потливость, задержку психоречевого развития, которые мама отмечает с 1 года жизни. В 2-летнем возрасте при профилактическом осмотре выявлен диффузный зоб 2-й степени. При проведении УЗИ объем ЩЖ увеличен до 14 мл, эхогенность обычная, структура однородная. Уровень ТТГ — 3,28 МЕд/л. Эндокринологом по месту жительства был назначен левотироксин в дозе 25 мкг/сут, а затем 50 мкг/сут. Через год при контрольном УЗИ отмечалось уменьшение объема ЩЖ до 7,9 мл. Левотироксин был отменен, назначен калия йодид в дозе 100 мкг. Еще через 1,5 года было отмечено увеличение объема ЩЖ до 14,5 мл, а при гормональном обследовании были выявлены следующие результаты: ТТГ — 3,0 МЕд/л,  $cT_4$  — 54,5 пмоль/л (верхний предел — 22,9 пмоль/л), что и послужило поводом для дообследования в стационарных условиях.

Из анамнеза жизни: низкий вес при рождении (масса 2500 г при росте 52 см); некоторое опережение сверстников в физическом развитии; болел редко, в основном ОРВИ; инфекций ЛОР-органов ранее не зафиксировано; у мамы ребенка — АИТ с гипотиреозом; родной брат 16 лет с 2002 года наблюдается в нашей клинике с диагнозом:

гипофизарная недостаточность органического генеза, приобретенная вследствие частичного удаления глиомы хиазмально-селлярной области: дефицит СТГ, гипогонадотропный гипогонадизм).

Объективно: рост 115 см (SDS = 2,05), вес 17 кг (SDS = 0,52). При осмотре ребенок возбужден, расторможен. Телосложение пропорциональное. Вторичные половые признаки отсутствуют, объем яичек соответствует возрастной норме. ЩЖ 2 ст., мягко-эластичной консистенции, ровная. Тремора, экзофтальма, глазных симптомов нет. ЧСС 98 уд/мин, АД 100/70 мм рт.ст. По внутренним органам — без особенностей.

Был поставлен предварительный диагноз: синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика между тиреотропиномой, болезнью Грейвса и синдромом резистентности к тиреоидным гормонам.

Гормональное обследование: ТТГ — 3,973 МЕд/л (0,4–4,5 МЕд/л),  $cT_3$  — 20,1 пмоль/л (2,22–5,35 пмоль/л),  $cT_4$  — 54,04 пмоль/л (9,14–23,8 пмоль/л), АТ-ТПО — 11,3 МЕд/л (0–12 мМЕд/л), АТ-ТГ — 78,6 МЕд/л (0–34 мМЕд/л), АТрТТГ — 0,0 МЕд/л (0,0–1,0 МЕ/л).

При УЗИ ЩЖ объем — 12,5 мл, эхогенность обычная, структура однородная, узлов нет. Радионуклидная сцинтиграфия ЩЖ с радиофармпрепаратом  $^{99m}Tc$ . Зафиксировано нормальное распределение и накопление РФП в щитовидной железе.

Для исключения опухоли гипоталамо-гипофизарной области выполнена МРТ: данных за опухоль нет, перинатальная ангиоэнцефалопатия, внутренняя открытая гидроцефалия умеренной степени выраженности с признаками атрофических изменений белого вещества темных долей, ретроцеребеллярная арахноидальная киста.

При осмотре неврологом: резидуальная церебральная недостаточность (внутренняя гидроцефалия, ретроцеребеллярная киста), псевдобульбарный синдром, дислалия; офтальмологом: глазное дно, поля зрения — без особенностей. ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 92–98 в минуту. В общеклинических анализах, биохимии крови, УЗИ внутренних органов — без патологии.

Учитывая отсутствие данных за тиреотропиному и нетипичные результаты гормонального профиля, была назначена пробная терапия тиамазолом в дозе 15 мг для исключения болезни Грейвса. Через 2 нед приема зафиксировано отсутствие динамики в уровне гормонов (ТТГ — 3,825 МЕд/л,  $cT_3$  — 16,3 пмоль/л,  $cT_4$  — 58,79 пмоль/л).

Диагноз: синдром резистентности к тиреоидным гормонам.

### **Молекулярно-генетическое исследование**

Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью ПЦР амплифицировали фрагменты геномной ДНК, охватывающие экзоны 9 и 10 гена *THRB* с примыкающими участками интронов. После электрофореза в 1%-ном агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использо-

ванием набора “Wizard PCR Preps DNA Purification System” и затем секвенировали на автоматическом секвенаторе “Genetic Analyzer Model 3130” (“Applied Biosystems”).

Для ПЦР и секвенирования гена *THRB* использовались следующие олигонуклеотиды:

9F, 5'-CGAAAGTCTGCAGCCAAGTAG-3';

9R, 5'-GAAGAGTGAGCTATGTTTCTG-3';

10F, 5'-CACGCTGCATCCATGCTCATG-3';

10R, 5'-CATGTCTATGCCAAGGACTAC-3'.

В качестве референсной последовательности к ДНК *THRB* использовалась ссылка Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) под номером NM\_000461.4. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями J.T. den Dunnen и S.E. Antonarakis [13].

При анализе фрагмента гена *THRB* у пациента выявлена гетерозиготная транзиция G > A в позиции 1034 (с.1034G > A) в экзоне 9, приведшая к замене кодона глицина (GGT) на кодон аспарагиновой кислоты (GAT) в позиции 345 (р.G345D), описанная ранее [5].

Несмотря на низкую распространенность синдрома RTH, его диагностика в рутинной клинической практике происходит еще реже, а порою и случайно. При соблюдении мировых клинических рекомендаций по диагностике нарушений функции ЩЖ, а именно определения на первом этапе только ТТГ, это просто невозможно. Выявление же указанных нетипичных показателей ТТГ и тиреоидных гормонов у обследуемого ребенка должно в первую очередь насторожить педиатров именно в отношении этого синдрома, который всегда необходимо подтвердить молекулярно-генетическим исследованием. Вместе с тем терапевтическая тактика в отношении RTH остается достаточно неопределенной и зачастую ограничивается лишь симптоматическим лечением.

## Список литературы

1. *Refetoff S.* Resistance to thyroid hormone and its molecular basis. *Acta Paediatr. Jpn.* 1994; 36 (1): 1–15.
2. *Refetoff S.* Resistance to thyroid hormone with and without receptor gene mutations. *Ann. Endocrinol.* 2003; 64: 23–25.
3. *Takeda K., Hashimoto K.* Resistance to thyroid hormone. *Nihon Rinsho.* 1994; 52 (4): 922–928.
4. *Гарднер Д., Шобек Д.* Базисная и клиническая эндокринология. Пер. с англ. под ред. Г.А. Мельниченко. 2011; 356–357.
5. *Takeda K., Weiss R.E., Refetoff S.* Rapid localization of mutations in the thyroid hormone receptor-beta gene by denaturing gradient gel electrophoresis in 18 families with thyroid hormone resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74 (4): 712–719.
6. *Murata Y.* Syndromes of resistance to thyroid hormone and inappropriate secretion of TSH (SITSH). *Nihon. Rinsho.* 2012; 70 (11): 1951.
7. *Adams M., Matthews C., Collingwood T.N. et al.* Genetic analysis of 29 kindreds with generalized and pituitary resistance to thyroid hormone: identification of thirteen novel mutations in the thyroid hormone receptor beta gene. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 506–515.
8. *Collingwood T.N., Wagner R., Matthews C.H. et al.* A role for helix 3 of the TRb ligand-binding domain in coactivator recruitment identified by characterization of a third cluster of mutations in resistance to thyroid hormone. *EMBO J.* 1998; 16: 4760–4770.
9. *Safer J.D., Cohen R.N., Hollenberg A.N. et al.* Defective release of corepressor by hinge mutants of the thyroid hormone receptor found in patients with resistance to thyroid hormone. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 30175–30182.
10. *Koenig R.J.* Thyroid hormone receptor coactivators and corepressors. *Thyroid* 1998; 8: 703–713.
11. *Weiss R.E., Marcocci C., Bruno-Bossio G. et al.* Multiple genetic factors in the heterogeneity of thyroid hormone resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 257–259.
12. <http://www.hgmd.cf.ac.uk>
13. *Den Dunnen J.T., Antonarakis S.E.* Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum. Genet.* 2001; 109 (1): 121–124.