

СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ

В.А. Калдымова¹, А.В. Кияев¹, А.Н. Тюльпаков²

¹ ГБОУ ВПО “Уральская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург

² 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. Kaldymova¹, A.V. Kiyayev¹, A.N. Tyulpakov²

¹ Federal Medical Academy of Ural, Yekaterinburg

² 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 α и TR β , которые расположены на 17-й и 3-й хромосомах. Рецепторы имеют три основные изоформы: TR α 1 (преимущественная экспрессия: ЦНС, миокард, скелетные мышцы), TR β 1 (печень, почки) и TR β 2 (гипофиз и гипоталамус). При РТН наиболее часто выявляются гетерозиготные мутации TR β . 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 β 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 антигипертиреоидных препаратов при синдроме RTH, как правило, не показано, несмотря на выявление при лабораторном обследовании тиреотоксикоза. При наличии выраженной синусовой тахикардии применяются β -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, экзогенность 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, экзогенность обычная, структура однородная, узлов нет. Радиоизотопная 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.