

Клинический случай

А.Н. Тольпаков, д.м.н., профессор, А.В. Кияев, д.м.н., В.А. Калдымова

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам

Синдром резистентности к тиреоидным гормонам (RTH) является наследственным, характеризуется пониженной чувствительностью тканей-мишеней к гормонам щитовидной железы (ЩЖ). RTH впервые был описан в 1967 г. как часть семейного синдрома, включающего глухонмоту, зоб и аномально повышенный уровень тиреоидных гормонов на фоне нормальной концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови [1]. В настоящее время в литературе описано более 500 случаев RTH. 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. Рецессивный тип наследования на сегодняшний день был установлен только в одной семье [3]. Идентифицированы два гена, кодирующих рецепторы ЩЖ 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 RTH 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 трийодтиронин, но сохраняет способность связывать ДНК. Преимущественно мутации выявляются в карбоксильном конце TR β и ограничиваются тремя «горячими» областями связывания лиганда и прилегающих областей, зависящих 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 RTH 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 радиойодтерапии 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. За рубежом применяется аналог гормона ЩЖ – трийодтироуксусная кислота (TRIAС). Применение аналогов соматостатина ограничено из-за побочных эффектов и неспособности к адекватной супрессии ТТГ. Также необходимо

помнить, что применение антигипертензивных 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, сТ4 – 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; болен редко, в основном ОРВИ; инфекций ЛОР-органов ранее не зафиксировано; у мамы ребенка – АИТ с гипотиреозом; родной брат 16 лет с 2002 г. 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 RTH.

Гормональное обследование: ТТГ – 3,973 МЕд/л (0,4-4,5 МЕд/л), сТ3 – 20,1 пмоль/л (2,22-5,35 пмоль/л), сТ4 – 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 сканиграфия ЩЖ с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc. Зафиксировано нормальное распределение и накопление РФП в ЩЖ.

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

При осмотре невролога: резидуальная церебральная недостаточность (внутренняя гидроцефалия, ретроцеребеллярная киста), псевдобульбарный синдром, дислалия.

По заключению офтальмолога: 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 о тиреотропине 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, сТ3 – 16,3 пмоль/л, сТ4 – 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 полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали фрагменты геномной ДНК, охватывающие экзоны 9 и 10 гена.

ТНRB с примыкающими участками интронов. После электрофореза в 1%-ном агарозном геле продукты ПЦР выделяли и очищали с использованием набора «Wizard PCR Preps DNA Purification System» и затем секвенировали на автоматическом секвенаторе «Genetic Analyzer Model 3130» («Applied Biosystems»).

Для ПЦР и секвенирования гена ТНRB использовались следующие олигонуклеотиды:

9F, 5'-CGAAAGTCTGCAGCCAAGTAG-3';

9R, 5'-GAAGAGTGAGCTATGTTCTG-3';

10F, 5'-CACGCTGCATCCATGCTCATG-3';

10R, 5'-CATGTCTATGCCAAGGACTAC-3'.

В качестве референсной последовательности к ДНК ТНRB 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 ТНRB 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 (p.G345D), описанная ранее [5].

Несмотря на низкую распространенность 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.

Литература

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 TR β 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., Marocci 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.

Клиническая и экспериментальная тиреоидология, том 9, № 1, 2013 г.