

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СИНДРОМЕ «МОЗГ — ЛЕГКИЕ — ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА» И ЕГО ЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Авторы: Логвинова О.Л.(1, 2), Гончарь М.А.(1)

(1) — Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

(2) — КУЗ «Областная детская клиническая больница», Областной центр диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии у детей, г. Харьков, Украина

Рубрики: Педиатрия/Неонатология

Разделы: Справочник специалиста

Резюме

Статья представляет собой обзор современной мировой литературы, посвященной синдрому «мозг — легкие — щитовидная железа» у детей. Авторы акцентировали внимание на вопросах этиологии и особенностях онтогенеза заинтересованных органов при наличии мутации в гене NKX2-1. Особое внимание уделено клиническим проявлениям и ранней диагностике синдрома у новорожденных и детей раннего возраста. Представлены современные возможности терапии синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» и его легочных проявлений.

Ключевые слова

дети; новорожденные; NKX2-1; TTF-1; интерстициальные заболевания легких; респираторный дистресс-синдром; синдром «мозг — легкие — щитовидная железа»; обзор

Введение

Синдром «мозг — легкие — щитовидная железа» — наследственное, аутосомно-доминантное заболевание, которое обычно манифестирует в детском возрасте с клинических проявлений изолированной доброкачественной наследственной хорей, врожденного гипотиреоза и респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Этиология

Причиной развития синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» являются мутации в гене NKX2-1 (семейство гомеодоменовых), кодирующем белок TTF-1 (*thyroid transcription factor 1 — фактор транскрипции щитовидной железы 1*) и локализованном на 14q13 хромосоме [1, 2].

Фактор транскрипции щитовидной железы 1 обеспечивает нормальное развитие щитовидной железы, головного мозга и легких.

Начиная с 7-й недели гестации NKX2-1 обнаруживается в предшественниках тироцитов, где активирует промоторы тиреоглобулина и тиреопероксидазы, стимулирует процесс транскрипции генами пендрина [1–4]. На трансгенных моделях мышей показана способность стимуляции экспрессии рецепторов для тиреоидстимулирующего гормона на поверхности клеток щитовидной железы геном NKX2-1. Кроме того, ген NKX2-1 играет огромную роль в поддержании упорядоченной архитектуры и функции щитовидной железы у взрослых [1–4].

При проведении экспериментальных исследований у животных с мутацией гена NKX2-1 обнаруживалась аномальная траектория аксонов дофаминергических нейронов среднего мозга на пути к полосатому телу. Данные нейроны были не в состоянии передать сигнал от медиального возвышения к полосатому телу и коре [1–4], что обуславливало клиническую картину заболевания. В головном мозге NKX2-1 представлен также в нейронах гипоталамуса и участвует в активации интернейронов и миграции клеток, формирующих передний мозг [4–6].

Ген NKX2-1 играет важную роль и в процессе раннего морфогенеза легких. Уже с 11-й недели гестации NKX2-1 способствует продукции сурфактанта пневмоцитами II порядка, активируя экспрессию мРНК. NKX2-1 ответственен за продукцию белков сурфактанта (SFTPA, SFTPB, SFTPC, SFTPD) [1]. В исследованиях последних лет показано, что провоспалительный цитокин TNF- α ингибирует уровни белка TTF-1 в клетках H441 и первичных альвеолярных типах II и активацию промотора TTF-1 экзогенными Sp1 и TTF-1 без изменения их уровней, что указывает на ингибирование транскрипционной активности этих белков, а также повышает треонин в пневмоцитах II порядка. Таким образом, активация TNF- α при воспалительной реакции в легких снижает продукцию сурфактанта через TTF-1, что особенно ярко клинически выражается при респираторном дистресс-синдроме новорожденных, обусловленном мутацией NKX2-1 [1].

Эпидемиология

Синдром «мозг — легкие — щитовидная железа» в 38 % случаев имеет доминантный тип наследования, ассоциированный с мутацией гена NKX2-1 [8]. Мутации de novo возникают в 62 % случаев. Для данного синдрома характерны делеции всего гена NKX2-1, мутации сдвига рамки считывания (инсерции, внутригенные делеции), нонсенс-мутации и миссенс-мутации. Тяжесть клинических проявлений при данной патологии связана с типом мутации гена NKX2-1, размером делеции или же наличием мутации в функциональном домене. Наиболее часто встречаются делеции, приводящие к укорочению длины белка. Миссенс-мутации ассоциированы с более легким течением заболевания [1–6].

Хотя название синдрома обозначает комбинацию поражения головного мозга, щитовидной железы и легких, только 50 % больных имеют поражение всех трех органов. У 30 % заинтересованы головной мозг и щитовидная железа, а у 10 % поражаются мозг и легкие. У 10–20 % больных клиника

заболевания реализуется только в поражении мозга, такие случаи называют изолированной доброкачественной наследственной хореей.

Клинические проявления

Характерные клинические проявления синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» представлены в табл. 1.

Установлено, что ген NKX2-1 играет важную роль в процессе раннего морфогенеза легких. В экспериментах на мышах с нулевой мутацией гена NKX2-1 были зарегистрированы легочные дефекты, включающие в себя аномальную альвеоляризацию, локальное утолщение альвеолярных перегородок, гипертрофию альвеолоцитов II типа и снижение синтеза сурфактанта [8]. У 10 % детей дебют синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» проявляется респираторным дистресс-синдромом новорожденных [9, 10]. Редким проявлением синдрома было интерстициальное заболевание легких. Наиболее легкая манифестация заболевания проявлялась рецидивирующими инфекциями. Выявлена ассоциация синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» с развитием рака легких [1, 16].

Доброкачественная наследственная хорей является наиболее распространенной манифестацией синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» с частотой встречаемости 0,2 : 1 000 000 человек. Клиника хорей обычно появляется в возрасте одного года, однако дебют может варьировать от раннего возраста до периода пубертата [11]. Мышечная гипотония, хореические гиперкинезы и атаксия считаются наиболее частыми симптомами заболевания. *Хореические гиперкинезы* обычно генерализованные и характеризуются беспорядочными, отрывистыми, нерегулярными движениями лица, туловища и конечностей, более высокими по амплитуде и интенсивности, чем нормальные мимические движения и жесты. Иногда возникают атетозы — произвольные медленные стереотипные, вычурные движения небольшого размаха в дистальных

отделах конечностей, которые могут распространяться и на проксимальные отделы конечностей, а также мышцы головы, языка и лица (вытягивание губ, перекашивание рта, гримасничанье).

Могут наблюдаться нарушение координации движения (атаксия), внезапное короткое, толчкообразное вздрагивание отдельных мышц или групп мышц туловища и конечностей (миоклонус), которые приводят к дистонии. Нарушения движения обычно начинаются с одного года (возможны в грудном возрасте) с обязательно предшествующей мышечной гипотонией. Характерна задержка статокинетического развития, а нарушения движения сохраняются длительно. У пациентов обнаруживаются трудности с обучением или умственная отсталость. По данным серии наблюдений D. Gras и соавт. [17], в связи с затруднением в обучении, наличием дефицита внимания и гиперактивности зачастую у пациентов с мутациями NKX2-1 диагностируется аутизм.

Поражение щитовидной железы — второе по распространенности проявление синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» (~ 90 %), манифестирует врожденным гипотиреозом. У большинства людей с синдромом «мозг — легкие — щитовидная железа» щитовидная железа нормального размера (~ 55 %). Вместе с тем возможна ее гипоплазия (~ 35 %) или аплазия (~ 10 %). У части пациентов заболевание начинается компенсированным или субклиническим гипотиреозом [6, 9, 10].

Для детей с мутацией гена NKX2-1 характерны дизморфические черты лица и черепа, такие как гипертелоризм, микрогнатия, высокое дугообразное небо, выдающийся лоб [8].

Диагностика

Заподозрить диагноз синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» у новорожденного можно при наличии таких симптомов, как неудовлетворительный сосательный рефлекс, увеличенные роднички и затажная желтуха. Дополнительным методом диагностики является неонатальный скрининг, который обычно подтверждает диагноз гипотиреоза.

При сочетании характерных особенностей, а именно гипотиреоза, гипотонии и респираторного ди-стресс-синдрома у новорожденного, диагноз вероятен [9].

Магнитно-резонансная томография у 20 % пациентов уточняет пороки развития головного мозга (например, дисгенетические базальные ганглии или церебральная атрофия).

Отметим, что всем новорожденным, у которых развивается респираторный дистресс-синдром, отмечаются признаки врожденного гипотиреоза или гипотонии, рекомендовано проводить генетическое тестирование на НКХ2-1 (исследование мутации или делеции ТТФ) (*сильная рекомендация, высокий уровень доказательности*) [12].

Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем иногда используется для дифференциальной диагностики интерстициального заболевания легких у детей с дебютом в более старшем возрасте (*слабая рекомендация, низкий уровень доказательности*) [12]. *Биопсия с иммуногистохимическим и ультраструктурным исследованием (электронная микроскопия)* легочной ткани — золотой стандарт диагностики патофизиологии респираторного нарушения, однако не подтверждает этиологии заболевания.

Дифференциальная диагностика синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» проводится с врожденным гипотиреозом, заболеваниями, манифестирующими с хореей, а также с другими причинами респираторного дистресс-синдрома, особенно ассоциированными с недостаточностью протеинов сурфактанта.

Лечение

Данные о лечении синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» крайне ограничены. Терапия симптоматическая и пока не имеет удовлетворительной доказательной базы.

При благоприятном исходе респираторного дистресс-синдрома в периоде новорожденности программа наблюдения за ребенком включает активную иммунопрофилактику, оптимальную нутритивную поддержку,

мониторинг состояния центральной нервной системы и щитовидной железы, агрессивное лечение интеркуррентной инфекции, исключение пассивного курения и воздействия других поллютантов [12].

Перспективным направлением у новорожденных является ингибирование TNF- α при респираторном дистресс-синдроме новорожденных, что способствует активации экспрессии TTF-1 и синтеза сурфактанта [1].

В связи с обнаружением взаимосвязи между нарушением онтогенеза легких, фактором транскрипции щитовидной железы 1 (TTF-1, также известным как NKX2-1) и метаболизмом холестерина через позитивную регуляцию miR-33a, который, как известно, подавляет АТР-связывающий кассетный транспортер 1 (ABCA1), открываются перспективы лечения рака легких статинами [15].

Сообщалось, что при синдроме «мозг — легкие — щитовидная железа» могут быть эффективны дофаминергические препараты. F. Asmus и соавт. обнаружили, что при применении леводопы у пациентов улучшилась походка и наблюдалась положительная динамика в течении хорей, однако терапия осложнилась развитием дозозависимой дискинезии [17]. В другом исследовании у 2 пациентов симптомы ухудшились на фоне применения нейролептиков, что дает основания предположить, что при хорее, ассоциированной с синдромом «мозг — легкие — щитовидная железа», отмечается парадоксальный ответ на антидофаминергические препараты. У 2 пациентов с доброкачественной наследственной хореей при применении метилфенидата уменьшились двигательные симптомы [8]. В одном исследовании диазепам при введении в высоких дозах вызывал выраженный и стойкий положительный эффект в отношении хорей и атаксии [8]. Вместе с тем в части исследований ни один из перечисленных выше препаратов не был эффективным.

При выявлении гипотиреоза необходимо свое-временное назначение пожизненной заместительной гормональной терапии L-тироксином

(начальная доза — 10–15 мкг/кг/день). Лечение компенсированного и субкомпенсированного гипотиреоза следует рассматривать как можно раньше [12].

Прогноз

Прогноз variabelen и зависит от степени выраженности респираторного дистресс-синдрома в периоде новорожденности. Отсроченный прогноз изучен мало, что обусловлено редкостью патологии. Важна просветительная работа среди медицинских работников, направленная на своевременные выявления характерных проявлений синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» и на генетическое тестирование пациентов и членов их семей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Das A. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) gene: identification of ZBP-89, Sp1, and TTF-1 sites in the promoter and regulation by TNF- α in lung epithelial cells / A. Das, S. Acharya, K. Rao Gottipati, J.B. McKnight // American Journal of Physiology. — 2011. — № 30(4). — P. 427-420.
2. Gabor A.C. TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case / A.C. Gabor, S. Mireille, C.S. Sura-Trueba // Human Molecular Genetics. — 2009. — № 18(12). — P. 2266-2276.
3. Boggaram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/Nkx2.1/TITF1) gene regulation in the lung / V. Boggaram // Clin. Sci. (Lond.). — 2009. — № 116(1). — P. 27-35.
4. Teissier R., Guillot L., Carre A. et al. Chantal Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Improves the Detection Rate of NKX2.1 Mutations in Patients Affected by Brain-Lung-Thyroid Syndrome / R. Teissier, L. Guillot, A. Carre et al. // Horm. Res. Paediatr. — 2012. — № 77. — P. 146-151.

5. Ferrara J.M. Brain-lungthyroid disease: clinical features of a kindred with a novel thyroid transcription factor 1 mutation / J.M. Ferrara, O.R. Adam, S.M. Kirwin et al. // *J. Child Neurol.* — 2012. — № 27(1). — P. 68-73.
6. Barnett C.P. Choreoathetosis, congenital hypothyroidism and neonatal respiratory distress syndrome with intact NKX2-1 / C.P. Barnett, J.J. Mencil, J. Gecz et al. // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2012. — № 158(12). — P. 3168-3173.
7. Shetty V.B. NKX2-1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: a case series of four patients / V.B. Shetty, C. Kiraly-Borri, P. Lamont et al. // *J. Pediatr. Endocr. Met.* — 2014. — № 27(3-4). — P. 373-378.
8. Беяшова М.А. Синдром «мозг — легкие — щитовидная железа» / М.А. Беяшова, Д.Ю. Овсянников, Т.В. Казюкова и др. // *Педиатрия.* — 2015. — № 94(1). — P. 86-92.
9. Peall K.J. Benign hereditary chorea related to NKX2.1: expansion of the genotypic and phenotypic spectrum / K.J. Peall, D. Lumsden, R. Kneen et al. // *Dev. Med. Child Neurol.* — 2014. — № 56(7). — P. 642-648.
10. Williamson S. Novel Mutation of NKX2-1 Affecting 2 Generations With Hypothyroidism and Choreoathetosis: Part of the Spectrum of Brain-Thyroid-Lung Syndrome / S. Williamson, M. Kirkpatrick, S. Greene et al. // *J. Child Neurol.* — 2014. — № 29(5). — P. 666-669.
11. Inzelberg R. Benign hereditary chorea: an update / R. Inzelberg, M. Weinberger, E. Gak // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2011. — № 17. — P. 301-307.
12. Kurland G. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy / G. Kurland, R.R. Deterding, J.S. Hagood et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — № 118(3). — P. 376-394.
13. Hamvas A. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1 / A. Hamvas, R.R. Deterding, S.E. Wert et al. // *Chest.* — 2013. — № 144. — P. 794-804.

14. Coon E.A. Expanding Phenotypic Spectrum of NKX2-1-Related Disorders — Mitochondrial and Immunologic Dysfunction / E.A. Coon, J.E. Ahlskog, M.C. Patterson et al // JAMA Neurol. — 2016. — № 73(2). — P. 237-238.
15. Lai S.C. Thyroid transcription factor 1 enhances cellular statin sensitivity via perturbing cholesterol metabolism / S.C. Lai, C.A. Phelps, A.M. Short et al. // Oncogene. — 2018. — № 37(24). — P. 3290-3300.
16. Yamaguchi T. NKX2-1/TTF-1: An Enigmatic Oncogene that Functions as a Double-Edged Sword for Cancer Cell Survival and Progression / T. Yamaguchi, Y. Hosono, K. Yanagisawa // Cancer cell. — 2013. — № 23(6). — P. 718-723.
17. Gras D. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene / D. Gras, L. Jonard, E. Roze et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2012. — № 83. — P. 956-962.