



УДК 616.24-002.16-053.2-07-08(048.8)

DOI: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141568

Логвинова О.А.^{1,2}, Гончарь М.А.¹¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина²КУЗ «Областная детская клиническая больница», Областной центр диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии у детей, г. Харьков, Украина

Современное представление о синдроме «МОЗГ — легкие — щитовидная железа» и его легочные проявления

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(5):502-505. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.141568

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 хореей, 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 тиреоперокси-

дазы, 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 ге-

станции 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 мышцах 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 прояв-

лялась рецидивирующими инфекциями. Выявлена ассоциация синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» с развитием рака легких [1, 16].

Доброкачественная наследственная хореея является наиболее распространенной манифестацией синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа» с частотой встречаемости 0,2 : 1 000 000 человек. Клиника хорееи 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 возникает *атетозы* — непроизвольные 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 роднич-

ки и зтяжная желтуха. Дополнительным методом диагностики является неонатальный скрининг, который обычно подтверждает диагноз гипотиреоза. При сочетании характерных особенностей, а именно гипотиреоза, гипотонии и респираторного дистресс-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 NKX2-1 (исследование мутации или делеции TTF) (*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 патологической 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 ну-

тритивную 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 АТФ-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 своевременное назначение пожизненной заместительной гормональной терапии L-тироксинном (начальная доза — 10–15 мкг/кг/день). Лечение компенсированного и субкомпенсированного гипотиреоза следует рассматривать как можно раньше [12].

Таблица 1. Характерные клинические проявления синдрома «мозг — легкие — щитовидная железа»

Топика поражения и нозологические формы		
Головной мозг	Щитовидная железа	Легкие
Доброкачественная наследственная хорей	Гипотиреоз	Респираторный дистресс-синдром новорожденных
Задержка психофизического развития	Карцинома щитовидной железы	Карцинома легких
Атаксия		Интерстициальное заболевание легких
Интенционный тремор, миоклонус		Рецидивирующие респираторные инфекции
Дизартрия		
Пирамидные знаки		
Аутизм		

Прогноз

Прогноз варіабельний і залежить від ступеня вираженості респіраторного дистрес-синдрому в періоді новонародженості. Отсрочений прогноз изучен мало, що обумовлено рідкістю патології.

Важна просвітительська робота серед медичних працівників, направлена на своєчасні виявлення характерних проявлень синдрому «мозок — легкіе — щитовидна залоза» і на генетичне тестування пацієнтів і членів їх сімей.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють об відсутності якого-либo конфлікту інтересів при підготовці данної статті.

References

1. Das A, Acharya S, Gottipati KR, et al. 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. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011 Oct;301(4):L427-40. doi: 10.1152/ajplung.00090.2011.
2. Carré A, Szinnai G, Castanet M, et al. Five new TTF1/NKX2.1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by PAX8 synergism in one case. *Hum Mol Genet*. 2009 Jun 15;18(12):2266-76. doi: 10.1093/hmg/ddp162.
3. Boggaram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKX2.1/TTF1) gene regulation in the lung. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Jan;116(1):27-35. doi: 10.1042/CS20080068.
4. Teissier R, Guillot L, Carre A, et al. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification improves the detection rate of NKX2.1 mutations in patients affected by brain-lung-thyroid syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2012;77(3):146-51. doi: 10.1159/000337214.
5. Ferrara JM, Adam OR, Kirwin SM, et al. Brain-lung-thyroid disease: clinical features of a kindred with a novel thyroid transcription factor 1 mutation. *J Child Neurol*. 2012 Jan;27(1):68-73. doi: 10.1177/0883073811413584.
6. Barnett CP, Mencil JJ, Gecz J, et al. Choreaathetosis, congenital hypothyroidism and neonatal respiratory distress syndrome with intact NKX2-1. *Am J Med Genet A*. 2012 Dec;158A(12):3168-73. doi: 10.1002/ajmg.a.35456.

7. Shetty VB, Kiraly-Borri C, Lamont P, Bikker H, Choong CS. NKX2-1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: a case series of four patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Mar;27(3-4):373-8. doi: 10.1515/jpem-2013-0109.
8. Belyashova MA, Ovsyannikov DYU, Kazyukova TV, Samsonovich IR, Koltunov IE, Petryaykina EE. The brain-lung-thyroid syndrome. *Pediatrics*. 2015;94(1):86-92.
9. Peall KJ, Lumsden D, Kneen R, et al. Benign hereditary chorea related to NKX2.1: expansion of the genotypic and phenotypic spectrum. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Jul;56(7):642-8. doi: 10.1111/dmcn.12323.
10. Williamson S, Kirkpatrick M, Greene S, Goudie D. Novel Mutation of NKX2-1 Affecting 2 Generations With Hypothyroidism and Choreaathetosis: Part of the Spectrum of Brain-Thyroid-Lung Syndrome. *J Child Neurol*. 2014 May;29(5):666-9. doi: 10.1177/0883073813518243.
11. Inzelberg R, Weinberger M, Gak E. Benign hereditary chorea: an update. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Jun;17(5):301-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.01.002.
12. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Aug 1;188(3):376-94. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
13. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest*. 2013 Sep;144(3):794-804. doi: 10.1378/chest.12-2502.
14. Coon EA, Ahlskog JE, Patterson MC, Niu Z, Milone M. Expanding Phenotypic Spectrum of NKX2-1-Related Disorders—Mitochondrial and Immunologic Dysfunction. *JAMA Neurol*. 2016 Feb;73(2):237-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2976.
15. Lai SC, Phelps CA, Short AM, Dutta SM, Mu D. Thyroid transcription factor 1 enhances cellular statin sensitivity via perturbing cholesterol metabolism. *Oncogene*. 2018 Jun;37(24):3290-3300. doi: 10.1038/s41388-018-0174-7.
16. Yamaguchi T, Hosono Y, Yanagisawa K, Takahashi T. NKX2-1/TTF-1: An Enigmatic Oncogene that Functions as a Double-Edged Sword for Cancer Cell Survival and Progression. *Cancer Cell*. 2013 Jun 10;23(6):718-23. doi: 10.1016/j.ccr.2013.04.002.
17. Gras D, Jonard L, Roze E, et al. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Oct;83(10):956-62. doi: 10.1136/jnnp-2012-302505.

Получено 19.05.2018 ■

Логвинова О.Л.^{1,2}, Гончарь М.О.¹

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», Обласний центр діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей, м. Харків, Україна

Сучасне уявлення про синдром «мозок — легкіе — щитоподібна залоза» та його легеневі прояви

Резюме. Стаття становить собою огляд сучасної світової літератури, присвяченої синдрому «мозок — легкіе — щитоподібна залоза» у дітей. Автори акцентували увагу на питаннях етіології й особливості онтогенезу зацікавлених органів за наявності мутації в гені NKX2-1. Особливу увагу приділено клінічним проявам та ранній діагностиці

синдрому в новонароджених та дітей раннього віку. Наведені сучасні можливості терапії синдрому «мозок — легкіе — щитоподібна залоза» та його легеневих проявів.

Ключові слова: діти; новонароджені; NKX2-1; TTF-1; інтерстиціальні захворювання легень; респіраторний дистрес-синдром; синдром «мозок — легкіе — щитоподібна залоза»; огляд

O.L. Logvinova^{1,2}, M.A. Gonchar¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Regional Children's Clinical Hospital, Regional Center for the Diagnosis and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Children, Kharkiv, Ukraine

Modern concept of the brain-lung-thyroid syndrome and its pulmonary manifestations

Abstract. This article is a review of the modern world literature on the brain-lung-thyroid syndrome in children. The authors focused on the etiology and features of ontogenesis of the involved organs in the presence of NKX2-1 gene mutation. Particular attention is paid to the clinical manifestations and early diagnosis of this syn-

drome in newborns and young children. Current options for the treatment of the brain-lung-thyroid syndrome are presented.

Keywords: children; newborns; NKX2-1; TTF-1; interstitial lung diseases; respiratory distress syndrome; brain-lung-thyroid syndrome; review