

Эндокринная орфанетика: достижения и перспективы

О.А.Чикулаева¹, П.Н.Трофимова¹¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Поздняя форма врожденного гипотиреоза, дисгормонального зоба (мутация гена *TPO*).

ВВЕДЕНИЕ.

Врожденный гипотиреоз - это одно из наиболее часто встречающихся заболеваний щитовидной железы у детей (1:3000-4000 новорожденных). Основной причиной наследственных дефектов синтеза тиреоидных гормонов является нарушение функции тиреопероксидазы (мутации в гене *TPO*). Наиболее частым симптомом является формирование зоба, внутриутробно, либо после рождения, что обусловлено зобогенным эффектом ТТГ. Ранее считалось, что мутации в гене *TPO* всегда приводят к полному дефекту органификации йода, вследствие чего возникает гипотиреоз, впоследствии описаны случаи частичного дефекта, обусловленного менее тяжелыми мутациями с развитием диффузного эутиреоидного зоба. Мутации в гене *TPO* клинически проявляются в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном варианте.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

Ребенок С. 13 лет, поступил в ФГБУ НМИЦЭ в 2022 году с диагнозом «Диффузный нетоксический зоб, первичный гипотиреоз, медикаментозно компенсированный» с жалобами на увеличение щитовидной железы, дискомфорт в области шеи, снижение памяти и внимательности.

Наследственность по заболеваниям щитовидной железы отягощена с обеих сторон: мама и старшая сестра пациента наблюдаются у эндокринолога по поводу увеличения щитовидной железы, терапию левотироксином не получают; бабушка по отцовской линии оперирована по поводу увеличения щитовидной железы в 35 лет (диагноз неизвестен).

Из анамнеза известно, что в раннем возрасте у мальчика отмечалась задержка психомоторного развития, вялость сосания. Данные о неонатальном скрининге отсутствуют.

С 2 лет у пациента выявлено увеличение объема щитовидной железы (по данным УЗИ щитовидной железы - общий объем 7,3 см³), снижение функции щитовидной железы на фоне отсутствия аутоантител: Т4св – 11,0 пмоль/л (11,0-23,0), ТТГ >16,0 мкМЕ/л (0,17 - 4,05), АТ к ТПО - 1,8 МЕ/мл. Установлен диагноз «Диффузный нетоксический зоб, первичный гипотиреоз», назначена заместительная терапия левотироксином.

В последующем, ребенок наблюдался по месту жительства. Постоянно получал терапию левотироксином в возрастающей дозе с 50,0 мкг/сут до 137,5 мкг/сут, на фоне которой отмечалась компенсация гормонального профиля. Однако объем щитовидной железы прогрессивно увеличивался (до 23,8 – 32,6 - 37,7 см³), появились жалобы на периодическое затруднение дыхания. При проведении повторных исследований аутоиммунные изменения (по данным УЗИ) и повышение уровня антител к ТПО (1,8 - 15,8 - 1,27 МЕ/мл) отсутствовали.

По данным проведенного молекулярно-генетического исследования (панель «Врожденный гипотиреоз») выявлена компаунд-гетерозиготная мутация. В гене *TPO* в 2 экзоне обнаружен ранее описанный в литературе вариант в гетерозиготном состоянии, приводящий к вставке 20 нуклеотидов и сдвигу рамки считывания p.Glu17AspfsTer77 с глубиной покрытия 228х (rs774713681). В гене *TPO* в 10 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr2:1487919G>T, c.1696G>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене p.Val566Leu с глубиной покрытия 204х. Учитывая данные анамнеза, клинко-лабораторные показатели ребенку установлен диагноз: «Врожденный гипотиреоз, поздняя форма, медикаментозная компенсация. Дисгормональный зоб (мутация p.Glu17AspfsTer77/p.Val566Leu в гене *TPO*).

При госпитализации в 2023 году (в возрасте 14 лет) на фоне приема левотироксина натрия в дозе 137,5 мкг/сут отмечается медикаментозный эутиреоз; по данным МСКТ выявлено увеличение в размерах обеих долей щитовидной с общим объемом 40,1 см³; сужение трахеи до 1/3 просвета; динамика отрицательная при сравнении с предыдущим обследованием в 2022 году. Учитывая прогрессирующее увеличение объема щитовидной железы, низконормальные уровни св.Т4, рекомендовано увеличение суточной дозы левотироксина до супрессивной (150,0 мкг/сут). От радикального лечения в настоящее время принято решение воздержаться.

Ребенок угрожаем по развития узлового зоба, рекомендовано динамическое наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Проведение молекулярно-генетического исследования детям с увеличенным объемом щитовидной железы в раннем возрасте и отягощенной наследственностью позволит установить клинический диагноз, определить оптимальную тактику наблюдения и ведения пациентов.

Учитывая выявленную компаунд-гетерозиготную мутацию у мальчика, наличие гиперплазии щитовидной железы без нарушения функции и увеличения уровня антител у родственников первой линии родства, необходимо проведение молекулярно-генетического обследования родственников ребенка (сегрегационный анализ).

КОНТАКТЫ.

Чикулаева Ольга
Александровна, ведущий
научный сотрудник,
врач-детский эндокринолог
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава
России, Москва, Россия.
E-mail: oac99@endocrincentr.ru