

## Клинический случай

**Синдром резистентности к тиреотропному гормону:  
описание семейного случая****Осиповская М.А.<sup>1</sup>, Кияев А.В.<sup>1</sup>, Макрецкая Н.А.<sup>2</sup>, Васильев Е.В.<sup>2</sup>, Тюльпаков А.Н.<sup>2</sup>**<sup>1</sup> ГБОУ ВПО “Уральский государственный медицинский университет”, Екатеринбург<sup>2</sup> ФГБУ “Эндокринологический научный центр”, Москва

В статье представлены результаты пятилетнего наблюдения двух сестер-близнецов с субклиническим первичным гипотиреозом, у которых по данным молекулярно-генетического обследования выявлена гомозиготная мутация в гене рецептора ТТГ (р.Р450Н). Обсуждаются показания к заместительной терапии левотироксином.

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, резистентность к ТТГ, ген рецептора ТТГ, дети.

**Resistance to thyrotropin: familial case report****Osipovskaya M.A.<sup>1</sup>, Kiyayev A.V.<sup>1</sup>, Makretskaya N.A.<sup>2</sup>, Vasilyev E.V.<sup>2</sup>, Tiulpakov A.N.<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation<sup>2</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Two female dizygotic twins with subclinical primary hypothyroidism due to homozygous p.R450H mutation in TSHR gene are presented. A 5-year follow-up in both cases showed no progression of thyroid dysfunction. Indications for levothyroxine replacement in subclinical hypothyroidism are discussed.

**Key words:** subclinical hypothyroidism, resistance to thyrotropin, TSHR, children.

**Введение**

Резистентность к тиреотропному гормону (ТТГ) характеризуется повышенным уровнем ТТГ при нормальном или сниженном уровне тиреоидных гормонов. Впервые случай резистентности к ТТГ был описан в 1968 г. Дж. Стенбери и соавт. [1]. В результате обследования мальчика с врожденным гипотиреозом и глубокой умственной отсталостью в сыворотке крови был выявлен высокий уровень ТТГ, а щитовидная железа (ЩЖ) располагалась в типичном месте и имела нормальные размеры. Авторами было высказано предположение, что развитие гипотиреоза обусловлено нарушением способности тиреоидных клеток к делению, синтезу тиреоглобулина и тиреоидных гормонов.

В середине 1990-х гг., после того как был клонирован рецептор ТТГ (рТТГ) у мышей, а затем и у человека, были описаны инактивирующие мутации гена рТТГ (*TSHR*) [2, 3–8]. Одно из первых описаний синдрома резистентности к ТТГ, сделанное в 2000 г., касается пациентки 22 лет, у которой был повышен уровень ТТГ на фоне нормальных значений свободного трийодтиронина (св.Т<sub>3</sub>), свободного тироксина (св.Т<sub>4</sub>) и тиреоглобулина, а ЩЖ была уменьшена в размерах и находилась в типичном месте. В результате генетического анализа была выявлена гомози-

готная инактивирующая мутация гена *TSHR* (Т477I), описанная впервые. Мать пробанда, сестра и брат были гетерозиготны по этой мутации [9].

Мутации гена *TSHR* ответственны за формирование различных клинических фенотипов. Соматические активирующие мутации рТТГ обнаруживаются в автономных токсических аденомах, при многоузловом токсическом зобе и очень редко при высококодифференцированном раке ЩЖ. Наследуемые активирующие мутации гена *TSHR* могут приводить к развитию спорадического и семейного врожденного тиреотоксикоза [10]. Инактивирующие наследуемые мутации являются причиной врожденной резистентности к ТТГ. На сегодняшний день описано 147 мутаций в *TSHR*, из них 51 инактивирующая [11].

Инактивирующие мутации в гене *TSHR* приводят к развитию синдрома резистентности к ТТГ (RTSH), фенотипически проявляющегося в виде врожденного (ВГ) или субклинического гипотиреоза (СГ) [12]. Выделяют гомозиготное и гетерозиготное носительство мутаций. Степень нечувствительности к ТТГ зависит от вида и локализации мутации *TSHR*: более тяжелая потеря функции *TSHR* приводит к ВГ (носители мутаций двух аллелей); легкая форма мутации проявляется в виде СГ или изолированной гипертиротропинемии (носители мутаций одного

аллеля) [13]. Если рТТГ в результате мутации полностью утрачивает функцию, развивается абсолютная резистентность к ТТГ. В этих случаях мутация определяется в обоих аллелях гена рТТГ, заболевание наследуется рецессивно. В том случае, если функция рТТГ нарушается не полностью, степень резистентности к ТТГ варьирует. Были описаны еще более стертые формы резистентности к ТТГ, при которых определялось лишь небольшое повышение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов. У этих пациентов было выявлено гетерозиготное носительство мутации гена рТТГ, которая наследовалась аутосомно-доминантно [2]. Механизм, приводящий к потере функции рТТГ, включает в себя ненормальное сродство связывания, ненормальный синтез рецептора, ускоренную деградацию, дезориентацию рецепторов в клетках мембран и аномальные трансдукции сигнала. Инактивирующие мутации располагаются вдоль всего рТТГ [14].

Диагностика умеренной и легкой резистентности к ТТГ подразумевает исключение других причин повышения его уровня, в первую очередь первичного гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита, а также дефектов молекулы ТТГ со снижением ее биологической активности и врожденного гипотиреоза другого генеза, включая дефекты факторов транскрипции [15].

Считается, что лечение препаратами левотироксина (L-T<sub>4</sub>) целесообразно в случае тяжелой или умеренной резистентности к ТТГ и при так называемом субклиническом гипотиреозе с тенденцией к понижению уровня св.Т<sub>4</sub> [16].

### Клинический случай

Девочка, 4 года. Ребенок из двойни. Родилась доношенной в 38 нед беременности с массой тела 2730 г, длиной 48 см с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. У мамы до беременности, с 2007 г. выявлен аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз. Всю беременность она получала заместительную терапию L-T<sub>4</sub> 50 мкг/сут с постепенным увеличением до 100 мкг/сут. У отца девочки нарушения функции ЩЖ не выявлено.

У ребенка при рождении выявлены микроаномалии развития (образование козелка). Наблюдалась у невролога с перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза, у кардиолога с подозрением на врожденный порок сердца, который позднее был исключен.

Результат неонатального скрининга на ВГ был положительным. При ретестировании: ТТГ – 37,6 мМЕ/мл, св.Т<sub>4</sub> – 12,48 пмоль/л (норма). Учитывая нормальный уровень св.Т<sub>4</sub> и наличие нормальных размеров и структуры тиреоидной ткани, расположенной в типичном месте по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ, после беседы с родителями и их согласия было принято со-

**Таблица 1.** Динамика показателей гормонального профиля за период наблюдения

Возраст	ТТГ, мМЕ/мл	св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	Йодид калия, мкг/сут
1 мес	37,6	12,48	100
4 мес	23,1	15,0	100
7 мес	29,7	10,7	100
11 мес	32,189	12,44	100
1 год 2 мес	26,568	16,28	100
2 года 3 мес	11,922	15,22	100
3 года	14,26	13,22	100
3 года 10 мес	17,56	12,45	100
4 года 9 мес	22,31	14,89	100
5 лет 3 мес	25,55	16,52	100

вместное решение о динамическом наблюдении на фоне приема профилактической дозы препаратов калия йодида.

Результаты гормонального обследования по данным динамического наблюдения представлены в табл. 1.

На фоне наблюдения показатели тиреоидных гормонов (св.Т<sub>4</sub> и периодически контролируемый св.Т<sub>3</sub>) остаются в пределах референсных значений, жалоб родители не предъявляют, показатели физического и нейропсихического развития соответствуют возрасту, результаты общеклинических и биохимических анализов – без отклонений.

Проведено молекулярно-генетическое исследование в лаборатории наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ методом параллельного секвенирования (платформа Ion Torrent). Выявлена гомозиготная мутация p.R450H в гене *TSHR*.

Интерес представляет тот факт, что случайным образом была обследована ее сестра-двойняшка (разнойцевые близнецы) в возрасте 11 мес с отрицательным неонатальным скринингом на ВГ. Результаты ее гормонального обследования представлены в табл. 2. Так же как и у сестры, на фоне наблюдения и приема калия йодида показатели тиреоидных гормонов остаются в пределах референсных значений, жалоб родители не предъявляют, показатели физического и нейропсихического развития соответствуют возрасту, результаты общеклинических и биохимических анализов – без отклонений. При молекулярно-генетическом обследовании у сестры также выявлена гомозиготная

**Таблица 2.** Динамика показателей гормонального профиля у сестры за период наблюдения

Возраст	ТТГ, мМЕ/мл	св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л	Йодид калия, мкг/сут
11 мес	15,734	14,13	100
1 год 2 мес	23,414	10,70	100
2 года 3 мес	17,26	11,34	100
3 года	14,07	12,41	100
3 года 10 мес	14,00	12,69	100
4 года 9 мес	25,11	11,0	100
5 лет 3 мес	19,47	17,18	100

мутация p.R450H. У матери девочек выявлена гетерозиготная мутация p.R450H.

В 1995 г. были описаны гетерозиготные мутации R450H и G498S в гене рТТГ у японских детей, а также мутации V473I, R450H и R519C, R450H и R519G в *TSHR* в трех японских семьях, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу. Был применен новый метод диагностики Smart Amp 2 для изучения причин гипертиреотропинемии у японской и восточноазиатской групп населения [17].

### Заключение

В случаях выявления СГ при неонатальном скрининге (ретестирование) или у детей младшего возраста необходим поиск врожденной причины, способствующей развитию этого лабораторного диагноза. На первом этапе – проведение УЗИ шеи квалифицированным специалистом. При наличии тиреоидной ткани в типичном месте, нормальных или уменьшенных размерах ЩЖ целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций генов, ответственных за биосинтез тиреоидных гормонов, а также *TSHR*.

В этой статье нами представлены результаты пятилетнего наблюдения за детьми с умеренной резистентностью к ТТГ, у которых не было отмечено клинико-лабораторных признаков прогрессирующей тиреоидной дисфункции без лечения левотироксина. На сегодняшний день среди эндокринологов (включая и авторов данной статьи) отсутствует единое мнение о необходимости заместительной терапии левотироксином при СГ у детей. Вместе с тем часть экспертов склонны рекомендовать заместительную терапию при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л, а также при выявлении органической причины снижения секреторного резерва тиреоидных гормонов [18]. Целесообразность такого лечения также подлежит обсуждению и при выявлении биаллельных мутаций в гене *TSHR*.

### Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Представленные персональные медицинские данные опубликованы с письменного согласия пациентов/законных представителей.

### Список литературы

1. Stanbury JB, Rocmans P, Buhler UK, Ochi Y. Congenital hypothyroidism with impaired thyroid response to thyrotropin. *N Engl J Med*. 1968;279(21):1132-1136. doi:10.1056/nejm196811212792103.
2. Calebiro D, Perzani L, Beck-Packos P. Clinical manifestations of mutations in *RTSH*: *RTSH* pathology. *Thyroid international*. 2005;3.
3. Nagayama Y, Kaufman KD, Seto P, Rapoport B. Molecular cloning, sequence and functional expression of the cDNA for the human thyrotropin receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;165(3):1184-1190. doi: 10.1016/0006-291x(89)92727-7.
4. Vassart G, Parmentier M, Libert F, Dumont J. Molecular genetics of the thyrotropin receptor. *Trends Endocrinol Metab*. 1991;2(4):151-156. doi: 10.1016/1043-2760(91)90006-9.
5. Libert F, Lefort A, Gerard C, et al. Cloning, sequencing and expression of the human thyrotropin (TSH) receptor: Evidence for binding of autoantibodies. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;165(3):1250-1255. doi: 10.1016/0006-291x(89)92736-8.
6. Stein SA, Oates EL, Hall CR, et al. Identification of a point mutation in the thyrotropin receptor of the hyt/hyt hypothyroid mouse. *Mol Endocrinol*. 1994;8(2):129-138. doi: 10.1210/me.8.2.129.
7. Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med*. 1995;332(3):155-160. doi: 10.1056/nejm199501193320305.
8. de Roux N, Misrahi M, Brauner R, et al. Four families with loss of function mutations of the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4229-4235. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954020.
9. Tonacchera M, Agretti P, Pinchera A, et al. Congenital hypothyroidism with impaired thyroid response to thyrotropin (TSH) and absent circulating thyroglobulin: evidence for a new inactivating mutation of the TSH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1001-1008. doi: 10.1210/jcem.85.3.6460.
10. Hebrant A, van Staveren WCG, Maenhaut C, et al. Genetic hyperthyroidism: hyperthyroidism due to activating *TSHR* mutations. *Eur J Endocrinol*. 2010;164(1):1-9. doi: 10.1530/eje-10-0775.
11. Lüblinghoff J, Nebel IT, Huth S, et al. The Leipzig Thyrotropin Receptor Mutation Database: Update 2012. *Eur Thyroid J*. 2012;1(3):209-210. doi: 10.1159/000342918.
12. Beck-Peccoz P, Persani L, Calebiro D, et al. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(4):529-546. doi: 10.1016/j.beem.2006.11.001.
13. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2549-2555. doi: 10.1210/jcem.87.6.8536.
14. Abramowicz MJ, Duprez L, Parma J, et al. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest*. 1997;99(12):3018-3024. doi: 10.1172/jci119497.
15. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. / Пер. с англ. под ред. Мельниченко Г.А. и Фадеева В.В. – М.; 2011. – С. 356-357. [Gardner D, Shoback D. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, Ninth Edition*. McGraw-Hill Education; 2011.]
16. Tenenbaum-Rakover Y, Grasberger H, Mamanasiri S, et al. Loss-of-Function mutations in the thyrotropin receptor gene as a major

- determinant of hyperthyrotropinemia in a consanguineous community. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1706-1712. doi: 10.1210/jc.2008-1938.
17. Tsunekawa K, Yanagawa Y, Aoki T, et al. Frequency and clinical implication of the R450H mutation in the thyrotropin receptor gene in the Japanese population detected by Smart Amplification Process 2. *BioMed Research International.* 2014;2014:1-7. doi: 10.1155/2014/964635.
18. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597.

**Осиповская Мария Александровна** – ординатор кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО “Уральский государственный медицинский университет” МЗ РФ, Екатеринбург, Россия. **Кияев Алексей Васильевич** – д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО “Уральский государственный медицинский университет” МЗ РФ; главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Свердловской области – детский эндокринолог, Екатеринбург, Россия. **Макрецькая Нина Алексеевна** – аспирант ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ, Москва, Россия. **Васильев Евгений Викторович** – к.м.н., старший научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ, Москва, Россия. **Тюльпаков Анатолий Николаевич** – д.м.н., профессор, заведующий отделением наследственных эндокринопатий ФГБУ “Эндокринологический научный центр” МЗ РФ, Москва, Россия.

Для корреспонденции: Кияев Алексей Васильевич – thyroend@mail.ru

## Подписка



### на научно-практический журнал “КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ”

на 2016 год **Выходит 4 раза в год**

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати на полгода (два номера) – 300 рублей (индекс 80261).

Кроме того, подписку на год, на любое полугодие или на 1 мес можно оформить непосредственно в Издательском доме Видар-М, а также на нашем сайте (<http://www.vidar.ru>).

#### Контакты по вопросам подписки и приобретения

Тел./факс: (495) 589-86-60, 768-04-34, 912-76-70; e-mail: [info@vidar.ru](mailto:info@vidar.ru) <http://www.vidar.ru>  
Почтовый адрес: 109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.  
Для посетителей: Москва, ул. Станиславского, д.25  
Часы работы: с 10 до 18, кроме выходных и праздничных дней.