

М.А. Беляшова, Д.Ю. Овсянников

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Синдром мозг–легкие–щитовидная железа

Контактная информация:

Беляшова Мария Александровна, клинический ординатор, лаборант кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, тел.: +7 (499) 236-11-52, e-mail: belyashova@gmail.com

Статья поступила: 22.08.2014 г., принята к печати: 24.11.2014 г.

Синдром мозг–легкие–щитовидная железа — редкое генетическое заболевание, проявляющееся поражением одноименных органов. В основе синдрома лежат мутации в гене *NKX2-1*, кодирующем фактор транскрипции щитовидной железы. Клиническая манифестация синдрома мозг–легкие–щитовидная железа характеризуется переменным фенотипом. В статье представлено первое в России клиническое наблюдение пациента с генетически подтвержденным заболеванием. Сочетание таких симптомов, как задержка моторного развития, атаксия, мышечная гипотония, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, гипотиреоз, позволило предположить, а затем подтвердить при генетическом исследовании синдром мозг–легкие–щитовидная железа. В статье также представлены данные мировой литературы (1998–2014 гг.), касающиеся клинических наблюдений этого заболевания — генетики, патогенеза, патоморфологии, клинической картины, терапии.

Ключевые слова: синдром мозг–легкие–щитовидная железа, генетика, диагностика, клиническое наблюдение.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (6): 56–61)

56

ВВЕДЕНИЕ

Синдром мозг–легкие–щитовидная железа (МЛЩЖ) — аутосомно-доминантное заболевание, манифестирующее в раннем детстве, причиной которого являются мутации в гене фактора транскрипции щитовидной железы-1 (*TTF-1*), участвующего в развитии означенной триады. Ген *TTF-1* (*NKX2-1*, ранее назывался *TTF1*) является гомеобоксом, членом семейства генов *NK2*, содержит три кодирующих экзона (*NM_001079668.2*) и расположен на длинном плече 14-й хромосомы (сегмент 14q13.1-q21.1) [1]. В щитовидной железе *NKX2-1* активирует транскрипцию тиреоглобулина, а также антител к тиреоидной пероксидазе в синергии с геном *PAX8* [2]. В исследованиях на экспериментальных мышах с нокаутом гена была доказана роль *NKX2-1* в эмбриогенезе мозга, щитовидной железы и легких. У мышей с гомозиготной делецией *NKX2-1* наблюдались полное отсутствие как фолликулярных, так и С-клеток щитовидной железы, а также тяжелые дефекты развития головного мозга и гипо-

плазия легких [3]. У гетерозиготных мышей с *NKX2-1*± отмечались умеренные неврологические нарушения и дисфункция щитовидной железы [4].

Большинство генов, детерминирующих развитие легких, до сих пор неизвестны, как и генетическая основа множества врожденных и приобретенных заболеваний легких [5]. Вместе с тем было установлено, что ген *NKX2-1* играет важную роль в процессе раннего морфогенеза легких. Кроме того, показано, что дифференцировка пневмоцитов II типа и синтез белков сурфактанта даже у взрослых зависят от активности работы гена *NKX2-1* [5, 6].

Термин «синдром мозг–легкие–щитовидная железа» был предложен М.А. Willemsen и соавт. в 2005 г. [7]. Ранее, в 2002 г., Н. Krude и соавт. была описана ассоциация мутаций *NKX2-1* с хорееатетозом, первичным гипотиреозом и заболеваниями легких [8]. Впервые об аутосомно-доминантном типе наследования заболеваний, ассоциированных с мутацией *NKX2-1*, сообщил D.A. Doyle и соавт. [9]. Однако, по данным D. Gras

М.А. Belyashova, D.Y. Ovsyannikov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Brain–Lung–Thyroid Syndrome

Brain-lung-thyroid syndrome is a rare genetic disease characterized by pathology of the syndrome affected organs. This syndrome is based on mutations of the *NKX2-1* gene, which encodes the thyroid transcription factor. Clinical manifestation of brain-lung-thyroid syndrome is characterized by a variable phenotype. The article presents the first Russian clinical observation of a patient with a genetically confirmed disease. Combination of such symptoms as motor development delay, ataxia, muscular hypotonia, recurrent lower airway infections, hypothyroidism helped to assume and then confirm brain-lung-thyroid syndrome by means of genetic analysis. The article also presents world literature findings (1998-2014) on clinical observations of this disease in respect of genetics, pathogenesis, pathomorphology, clinical pattern and therapy.

Key words: brain-lung-thyroid syndrome, genetics, diagnosis, clinical observation.

(Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (6): 56–61)

и соавт., случаи заболеваний с доминантным типом наследования выявляются в 38%, а 62% обусловлены мутациями, возникшими *de novo* [10].

При синдроме МЛЩЖ были зарегистрированы делеции всего гена *NKX2-1*, мутации сдвига рамки считывания (инсерции, внутригенные делеции), нонсенс-, а также миссенс-мутации. Полагают, что 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 внутригенные делеции, приводящие к укорочению длины белка, а описанные в литературе миссенс-мутации были ассоциированы с более легким течением заболевания [11].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик Д. поступил в отделение в возрасте 1 года 4 мес для обследования.

Из анамнеза: ребенок от 5-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания (стационарное лечение), вторых срочных родов. Масса тела при рождении 3840 г, длина 56 см, оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. В неонатальном периоде респираторных нарушений не отмечалось. С рождения — отставание в моторном развитии (начал садиться в 8 мес, вставать — в 10 мес; самостоятельно не ходит), наблюдался у невролога с синдромом мышечной гипотонии. В анамнезе также частые пневмонии (со слов мамы, три эпизода), обструктивные бронхиты. В течение последних 5 мес беспокоит кашель. Повторно получал длительные курсы антибактериальной терапии.

При осмотре: рост ребенка 80 см, вес 12,7 кг. Кожные покровы бледные, умеренно влажные; тургор снижен. Отмечались небольшая отечность лица, приоткрытый рот. Область шеи не изменена. Частота сердечных сокращений 120 уд./мин, частота дыхания 25/мин. Дыхание через нос затруднено, скудное слизистое отделяемое. Зев умеренно гиперемирован, разрыхлен. Кашель влажный, частый. Одышки нет. В легких дыхание жесткое, проводится равномерно; хрипы грубые проводные, влажные среднепузырчатые в нижних отделах на высоте вдоха.

Ребенок консультирован неврологом: обшемозговых, менингеальных симптомов не выявлено. Отмечена мышечная диффузная гипотония ($D = S$). Сухожильные рефлексы с рук живые, коленные — снижены ($D = S$). Ходит за опоры, заваливается без четкой разницы сторон. Статическая атаксия. Садится, ползает на четвереньках. Диагноз: «Задержка моторного развития. Гиперкинетический, атаксический синдром. Синдром мышечной гипотонии».

По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга: признаки умеренного расширения субаракноидальных конвекситальных пространств, силвиевых щелей и межполушарной щели. Признаки кисты прозрачной перегородки.

По данным электронейромиографии определяют надсегментарные нарушения регуляции мышечного тонуса.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз — сомнительный.

В возрасте 4 мес: тиреотропный гормон (ТТГ) 2,84 (норма 0,63–4,18) мЕд/л, тироксин свободный 28 (норма 9,00–19,05) пмоль/л.

Консультирован эндокринологом: данных за гипотиреоз не выявлено. В возрасте 1 года 3 мес: ТТГ 35 мЕд/л, тироксин свободный 11,36 пмоль/л; антитела к тиреоидной пероксидазе, антитела к тиреоглобулину отсутствуют.

Повторно через 1,5 мес: ТТГ 39 мЕд/л, тироксин свободный 9,39 пмоль/л, трийодтиронин свободный 4,08 (норма 1,4–4,2) пмоль/л.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ): топография щитовидной железы не изменена, объем 0,8 см³. На основании клинико-лабораторных данных ребенку был выставлен диагноз: «Первичный гипотиреоз».

Начата заместительная терапия Эутироксом.

На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки: диффузно определяется симптом «матового стекла».

На КТ органов грудной клетки: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (рис. 1). Для исключения муковисцидоза ребенку проведена потовая проба — результат отрицательный.

Сочетание у пациента патологии со стороны нервной системы (задержка моторного развития, атаксический синдром, синдром мышечной гипотонии), длительно текущих респираторных симптомов и первичного гипотиреоза позволило предположить диагноз: «Синдром мозг–легкие–щитовидная железа». Ребенок был направлен на генетическое обследование. Методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование кодирующей последовательности гена *NKX2-1*, мутации в котором приводят к возникновению данного синдрома. В экзоне 2 гена *NKX2-1* обнаружена подтверждающая данный диагноз мутация с. 344delG в гетерозиготном состоянии, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика и диагностика

Неврологические нарушения — наиболее распространенные проявления мутаций гена *NKX2-1*; они обнаруживаются примерно у 90% пациентов [10, 12]. Наиболее частой патологией со стороны нервной системы при синдроме МЛЩЖ является прогрессирующая доброкачественная наследственная хорей, которая развивается в младенчестве или раннем детстве (средний возраст на момент постановки диагноза составляет 31 мес жизни: от 8 мес до 7 лет). Обычно ее возникновению предшествует задержка моторного развития или генерализованная мышечная гипотония. Возраст, в котором дети начинают ходить без посторонней помощи, варьирует от 15 мес до 5,5 лет [10]. В современной литературе также представлены данные о наличии атаксии у пациентов с синдромом МЛЩЖ, особенно у детей дошкольного возраста [12, 13].

Другими ассоциированными с синдромом МЛЩЖ двигательными расстройствами являются миоклонус, дистония верхних конечностей, а также двигательные и вокальные тики [10]. Кроме того, характерны пирамидные нарушения, аномальные саккады (быстрые, строго согласованные движения глаз, происходящие одновременно в одном направлении), дизартрия, интенционный тремор, психоз [12]. По данным серии наблюдений D. Gras и соавт., в связи с трудностями в обучении, наличием дефицита внимания и гиперактивности зачастую у пациентов с мутациями *NKX2-1* диагностируется аутизм. Таким образом, при синдроме МЛЩЖ могут наблюдаться

Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Д.: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии

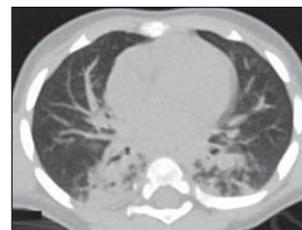


Рис. 2. Клиническая характеристика синдрома мозг–легкие–щитовидная железа



Примечание. РДСН — респираторный дистресс-синдром новорожденных, ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких, ПФ — полный фенотип.

ся и двигательные, и не двигательные неврологические нарушения [10].

С такой же частотой, как и неврологические нарушения, возникает патология щитовидной железы (~ у 90% пациентов с данным синдромом). Заболевания щитовидной железы могут варьировать от бессимптомного увеличения уровня ТТГ до полного отсутствия органа с развитием врожденного гипотиреоза. В систематическом обзоре A. Carre и соавт. из 46 пациентов с мутациями *NKX2-1* только у 55%, по данным УЗИ, отмечалась нормальная морфология щитовидной железы, у 35% была выявлена гипоплазия, а у 10% — агенезия органа. При умеренном гипотиреозе чаще, чем при гипоплазии, наблюдалась нормальная морфология щитовидной железы. На момент постановки диагноза компенсированный гипотиреоз наблюдался в 61% случаев, явный (манифестный) гипотиреоз — лишь в 39% [12].

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в раннем развитии нервной системы. Отсутствие терапии при врожденном гипотиреозе приводит к различным неврологическим изменениям, в том числе к тяжелой умственной отсталости, мышечной слабости, нарушениям походки и координации. Неонатальный скрининг в значительной степени уменьшает серьезные неврологические последствия врожденного гипотиреоза, позволяя быстро диагностировать данную патологию и своевременно приступить к заместительной гормональной терапии [14]. Данные, полученные при исследовании экспериментальных животных, свидетельствуют о том, что ген *NKX2-1*, кроме того, что играет решающую роль в развитии щитовидной железы, необходим для поддержания упорядоченной фолликулярной архитектуры и функционирования органа у взрослых животных [15]. Следовательно, патология при мутациях *NKX2-1* может развиваться постепенно в течение долгого времени, поэтому не все случаи дисгенезии щитовидной железы будут обнаружены во время скрининга новорожденных.

Мутации *NKX2-1* следует заподозрить в случаях компенсированного врожденного гипотиреоза, особенно при его сочетании с дыхательной недостаточностью у доношенных новорожденных в неонатальном периоде, а также у пациентов со стойкими нарушениями неврологического статуса. В нескольких исследованиях, в которых случайным образом были выбраны 85 пациентов с врожденным гипотиреозом, диагностированным посредством неонатального скрининга, пациентов обследовали на наличие мутантного гена *NKX2-1*. У всех обследованных мутации *NKX2-1* отсутствовали. Авторы пришли к выводу, что *NKX2-1*-мутации не являются частой причиной врожденного гипотиреоза. Тем не менее частота *NKX2-1*-мутаций может быть выше у пациентов с врожденным гипотиреозом, ассоциированным с неврологической патологией и заболеваниями дыхательных путей [16–19]. В недавнем европейском исследовании у 2 из 150 детей с врожденным гипотиреозом были обнаружены мутации гена *NKX2-1*. Интересно, что у этих же пациентов также были выявлены хореоатетоз и респираторный дистресс-синдром новорожденных в анамнезе [8].

В серии наблюдений D.A. Doyle и соавт. у 2 детей с синдромом МЛЩЖ, по данным УЗИ щитовидной железы, не было обнаружено каких-либо отклонений от нормы. Интересно, что при скинтиграфии у обоих детей наблюдалось асимметричное поглощение изотопа ^{99m}Tc тканью щитовидной железы. Асимметрия щитовидной железы характерна для пациентов с эутиреозом и мутацией *NKX2-1* [9].

Легочные проявления — наименее специфичные симптомы синдрома МЛЩЖ: встречаются более чем у половины пациентов, при этом могут быть фатальными [12]. Спектр легочных расстройств включает в себя респираторный дистресс-синдром новорожденных, рецидивирующие инфекции, острый респираторный дистресс-синдром, бронхиальную астму, фиброз легких, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) [19, 20]. Синдром МЛЩЖ относится к ИЗЛ, встречающимся преимущественно у младенцев, согласно классификации Американского торакального сообщества, представленной в руководстве по детским ИЗЛ у младенцев (2013), к группе заболеваний, ассоциированных с нарушением синтеза сурфактанта [21, 22].

Согласно данным A. Hamvas и соавт., поражение легких может быть как частью триады синдрома МЛЩЖ, так и единственным клиническим проявлением мутации *NKX2-1*. Так, в серии наблюдений ($n = 21$) пациентов с данным синдромом у 24% из них на момент манифестации заболевания отмечались только легочные симптомы, а у 43% рецидивирующие респираторные инфекции были характерным клиническим проявлением [23].

У экспериментальных мышей с нулевой мутацией *NKX2-1* были зарегистрированы легочные дефекты, включающие аномальную альвеоляризацию, локальное утолщение альвеолярных перегородок, гипертрофию альвеолоцитов II типа, снижение синтеза сурфактанта [24–26]. По некоторым данным, у пациентов с мутацией *NKX2-1* и легочной манифестацией заболевания высока вероятность летального исхода (16–24%) [12, 23]. Стоит отметить, что на сегодняшний день не было зарегистрировано ни одного случая летального исхода у пациентов с мутацией *NKX2-1* без легочных проявлений [12].

Известно, что не у всех пациентов развивается классическая триада симптомов; тяжесть доброкачественной наследственной хореи, респираторных симптомов и врожденного гипотиреоза также варьируют (рис. 2). Сочетание неврологических симптомов и гипотиреоза

Таблица. Клиническая характеристика пациентов с синдромом мозг–легкие–щитовидная железа [7, 8, 12, 13, 19, 20, 25, 27–35]

Характеристика		Частота, абс. (%) n = 72
Щитовидная железа	Гипотиреоз	44 (61)
Легкие	Респираторный дистресс-синдром новорожденных	29 (40)
	Хронические респираторные симптомы	36 (50)
Головной мозг	Хорея	39 (54)
	Задержка психомоторного развития	47 (65)

отмечается у 80% пациентов, в то время как полную триаду симптомов развивают 50% пациентов с данным синдромом [12]. В других сериях наблюдений сообщалось о мутациях *NKX2-1* с полной триадой синдрома МЛЩЖ в 36–50% случаев, с поражением головного мозга и щитовидной железы — в 30–32%, изолированными неврологическими нарушениями — в 10–13% [10, 12].

У пациентов с мутацией гена *NKX2-1* также обнаруживаются дисморфические черты лица и черепа, такие как гипертелоризм, микрогнатия, высокое дугообразное небо, выдающийся лоб, луковичный кончик носа, олигодонтия [12, 19–21]. В табл. обобщены данные 72 наблюдений за пациентами с генетически подтвержденным синдромом МЛЩЖ, представленных в доступной литературе за период 1998–2014 гг. Некоторым из этих пациентов была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, которая выявила агенезию мозолистого тела у 3 из них, сужение передней поверхности мозолистого тела — у 1, умеренную гипоплазию гипофиза — у 2 [12, 25, 27–29]. Другими обнаруженными изменениями были кисты прозрачной перегородки, кортикальная дисгенезия с уменьшением числа извилин, умеренное расширение желудочков и гидроцефалия [19, 29].

Патоморфология

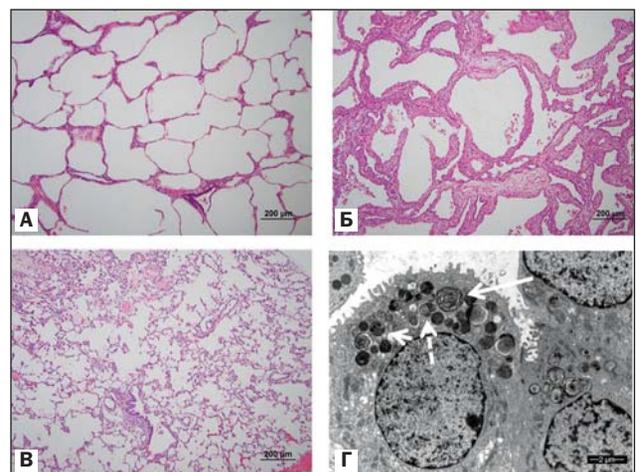
Патоморфологические проявления в легких при синдроме МЛЩЖ весьма гетерогенны. Ранее они были описаны М. А. Willemssen и соавт. у младенца с развившимся на 2-й нед жизни острым респираторным дистресс-синдромом. При биопсии легкого, выполненной у данного пациента в возрасте 11 мес, обнаружился интерстициальный фиброз, хроническое воспаление; альвеолы, заполненные макрофагами и ШИК-позитивным материалом. Так был диагностирован альвеолярный протеиноз. У ребенка сформировалось рестриктивное хроническое заболевание легких, отмечались частые рецидивирующие инфекции. В старшем возрасте у пациента развился крупноклеточный рак легкого с метастазами во внутренние органы; он умер в возрасте 23 лет. По данным аутопсии, в легких обнаружился интерстициальный фиброз и выраженная эмфизема [8].

Позднее, S. Galambos и соавт. доложили о наблюдении ребенка с синдромом МЛЩЖ, умершего в возрасте 11 нед. По данным аутопсии, при исследовании ткани язычка легкого обнаруживались различные по размеру альвеолы: некоторые из них были не изменены, другие заметно увеличены, особенно на периферии ацинусов, в частности субплеврально. Альвеолярно-радиальный счет составлял 4–6 (при ожидаемом в данном возрасте 6–7; рис. 3А–В). Альвеолярно-радиальный счет является методом, позволяющим документировать лобулярную симплификацию (выполняется подсчет числа альвеол, пересекающих линию, соединяющую центр респираторной бронхиолы и ближайшую внутридольковую перегородку или плевру). Этот показатель равен 5 у доношенных

новорожденных и увеличивается до 9–10 к годовалому возрасту. В некоторых воздушных пространствах определялись небольшие ШИК-позитивные скопления макрофагов, диастазарезистентные цитоплазматические гранулы. Альвеолярные стенки, особенно более мелких альвеол, были слегка утолщенными, отмечалось увеличение количества коллагена и фиброцитоподобных клеток. При ультраструктурном исследовании обнаруживались пневмоциты II типа с многочисленными ламеллярными тельцами, в пространствах альвеол — фрагменты пневмоцитов II типа, вытянутые ламеллярные тельца и большое количество сурфактанта (рис. 3Г) [29].

Кроме того, при микроскопии легких в некоторых случаях обнаруживались изменения, схожие с мутациями белков сурфактанта, а именно гиперплазия пневмоцитов, скопления пенистых альвеолярных макрофагов, легочный альвеолярный протеиноз, десквамативная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония [36, 37]. В некоторых случаях более легкого течения заболевания при гистологическом исследовании не обнаруживалось отклонений от нормы или же незначительное изменение альвеолярной архитектоники [25]. Со стороны других органов патоморфологическая картина при данном заболевании неспецифична.

Рис. 3. Вариабельность гистологических изменений в легких у детей с синдромом мозг–легкие–щитовидная железа



Примечание. А, Б — нарушение роста с расширением альвеол (окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$). В — минимальные интерстициальные изменения без расширения альвеол (окраска гематоксилином-эозином, $\times 200$). Г — электронная микроскопия ткани легкого. Визуализируются гиперпластические пневмоциты с нормальными ламеллярными тельцами (длинная стрелка), цитоплазматические гетерогенные плотные структуры, некоторые из которых содержат ламеллярные тельца, похожие на мелкие вакуоли (короткая стрелка), слоистые ламеллярные тельца и плотные структуры (пунктирная стрелка) [25].

Лечение

Данные о лечении синдрома МЛЩЖ крайне ограничены. Сообщалось, что в отличие от большинства гиперкинетических двигательных расстройств при данном синдроме могут быть эффективны дофаминергические препараты. F. Asmus и соавт. обнаружили, что при назначении леводопы у пациента с синдромом МЛЩЖ улучшилась походка и наблюдалась положительная динамика в течение хореи, однако позже терапия осложнилась дозозависимой дискинезией [38]. У 2 пациентов с доброкачественной наследственной хореей при использовании метилфенидата уменьшились двигательные симптомы [20, 39], но одному из этих пациентов не проводилось генетического тестирования [39]. Под воздействием леводопы симптомы хореи уменьшились у 3 из 4 детей одной семьи, однако у 2 из них эффект был невыраженным. У 2 других членов семьи симптомы ухудшились вскоре после начала применения нейролептиков: следовательно, можно предположить, что при хорее, ассоциированной с синдромом МЛЩЖ, отмечается парадоксальный ответ на антидофаминергические препараты. Диазепам при введении его в высоких дозах вызывает выраженный и стойкий положительный эффект в отношении хореи и атаксии пробанда, а быстрое титрование препаратов было возможно без седации других побочных эффектов [40]. В исследованиях на экспериментальных животных было показано, что гаплонедостаточность *NKX2-1* нарушает миграцию как дофаминергических, так и ГАМКергических нейронов [7, 41], но не установлены физиологические последствия такого состояния. Однако,

следует отметить, что в некоторых исследованиях все перечисленные препараты не вызывали какого-либо улучшения в клиническом течении доброкачественной наследственной хореи.

При выявлении гипотиреоза необходимо своевременное назначение заместительной гормональной терапии. Лечение патологии легких симптоматическое. При необходимости проводится комплексная медикаментозная терапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении комбинация полиорганных поражений (задержка моторного развития, атаксия, мышечная гипотония, рецидивирующая инфекции нижних дыхательных путей, гипотиреоз) позволила предположить, а затем подтвердить при генетическом исследовании синдром МЛЩЖ. Таким образом, данный синдром представляет собой редкое генетическое заболевание, характеризующееся вариабельной клинической картиной поражения одноименных органов. Исключения данного синдрома могут потребовать пациенты, получающие лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, а также наблюдающиеся детскими неврологами, эндокринологами и пульмонологами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guazzi S., Price M., De Felice M., Mattei M.G., Di Lauro R. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *EMBO J.* 1990; 9: 3631–9.
- Pan Q., Li C., Xiao J., Kimura S., Rubenstein J., Puelles L., Minoo P. In vivo characterization of the *Nkx2.1* promoter/enhancer elements in transgenic mice. *Gene.* 2004; 331: 73–82.
- Kimura S., Hara Y., Pineau T., Fernandez-Salguero P., Fox C.H., Ward J.M., Gonzalez F.J. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev.* 1996; 10: 60–9.
- Pohlenz J., Dumitrescu A., Zundel D., Martine U., Schonberger W., Koo E., Weiss R.E., Cohen R.N., Kimura S., Refetoff S. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest.* 2002; 109: 469–73.
- Minoo P. Transcriptional regulation of lung development: emergence of specificity. *Respir Res.* 2000; 1: 109–115.
- Lazzaro D., Price M., De Felice M., Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the fetal brain. *Development.* 1991; 113: 1093–1104.
- Krude H., Schutz B., Biebermann H., von Moers A., Schnabel D., Neitzel H., Tonnies H., Weise D., Lafferty A., Schwarz S., De Felice M., von Deimling A., van Landeghem F., Di Lauro R., Gruters A. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human *NKX2-1* haploinsufficiency. *J Clin Invest.* 2002; 109: 475–80.
- Willemssen M.A., Breedveld G.J., Wouda S., Otten B.J., Yntema J.L., Lammens M., de Vries B.B. Brain-Thyroid-Lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene. *Eur J Pediatr.* 2005; 164: 28–30.
- Doyle D.A., Gonzalez I., Thomas B., Scavina M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of *NKX2-1*. *J Pediatr.* 2004; 145: 190–3.
- Gras D., Jonard L., Roze E., Chantot-Bastarud S., Koht J., Motte J., Rodriguez D., Louha M., Caubel I., Kemlin I., Lion-Francois L., Goizet C., Guillot L., Moutard M.L., Epaud R., Heron B., Charles P., Tallot M., Camuzat A., Durr A., Polak M., Devos D., Sanlaville D., Vuillaume I., Billette de Villemeur T., Vidailhet M., Doummar 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83: 956–62.
- Inzelberg R., Weinberger M., Gak E. Benign hereditary chorea: an update. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011; 17: 301–307.
- Carre A., Szinnai G., Castanet M., Sura-Trueba S., Tron E., Broutin-L'Hermite I., Barat P., Goizet C., Lacombe D., Moutard M.L., Raybaud C., Raynaud-Ravni C., Romana S., Ythier H., Leger J., Polak M. Five new *TTF1/NKX2-1* mutations in brain-lung-thyroid syndrome: rescue by *PAX8* synergism in one case. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 2266–2276.
- Devriendt K., Vanhole C., Matthijs G., de Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1317–1318.
- LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. In: R. Behrman, R. Kliegman, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 16th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders. 2000. P. 1696–714.

15. Kusakabe T., Kawaguchi A., Hoshi N., Kawaguchi R., Hoshi S., Kimura S. Thyroid-specific enhancer-binding protein/NKX2.1 is required for the maintenance of ordered architecture and function of the differentiated thyroid. *Mol Endocrinol.* 2006; 20: 1796–809.
16. Perna M.G., Civitareale D., De Fillipis V., Sacco M., Cisternino C., Tassi V. Absence of mutations in the gene encoding thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in patients with thyroid dysgenesis. *Thyroid.* 1997; 7: 377–81.
17. Hishinuma A., Kuribayashi T., Kanno Y., Onigata K., Nagashima K., Ieiri T. Sequence analysis of thyroid transcription factor-1 gene reveals absence of mutations in patients with thyroid dysgenesis but presence of polymorphisms in the 59 flanking region and intron. *Endocrinol J.* 1998; 45: 563–7.
18. Lapi P., Macchia P.E., Chiovato L., Biffali E., Moschini L., Larizza D., Baserga M., Pinchera A., Fenzi G., Di Lauro R. Mutations in the gene encoding thyroid transcription factor-1 (TTF-1) are not a frequent cause of congenital hypothyroidism (CH) with thyroid dysgenesis. *Thyroid.* 1997; 7: 383–7.
19. Iwatani N., Mabe H., Devriendt K. et al. Deletion of NKX2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr.* 2000; 137: 272–276.
20. Devos D., Vuillaume I., de Becdelievre A., Kodama M., Miike T. New syndromic form of benign hereditary chorea is associated with a deletion of TITF-1 and PAX-9 contiguous genes. *Mov Disord.* 2006; 21: 2237–2240.
21. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R., Brody A.S., Castile R.G., Dell S., Fan L.L., Hamvas A., Hilman B.C., Langston C., Noguee L.M., Redding G.J. American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. 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; 188 (Iss. 3): 376–394.
22. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерева И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев: монография. Москва: РУДН. 2014. 182 с.
23. Hamvas A., Deterding R.R., Wert S.E., White F.V., Dishop M.K., Alfano D.N., Halbower A.C., Planer B., Stephan M.J., Uchida D.A., Williams L.D., Rosenfeld J.A., Lebel R.R., Young L.R., Cole F.S., Noguee L.M. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest.* 2013; 144: 794–804.
24. Yuan B., Li C., Kimura S., Engelhardt R.T., Smith B.R., Minoo P. Inhibition of distal lung morphogenesis in *Nkx2.1* (-/-) embryos. *Dev Dyn.* 2000; 217: 180–90.
25. Costa R.H., Kalinichenko V.V., Lim L. Transcription factors in mouse lung development and function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 280: 823–38.
26. Maquet E., Costagliola S., Parma J., Christophe-Hobertus C., Oligny L.L., Fournet J.C., Robitaille Y., Vuissoz J.M., Payot A., Laberge S., Vassart G., Van Vliet G., Deladoey J. Lethal respiratory failure and mild primary hypothyroidism in a term girl with a de novo heterozygous mutation in the TITF1/NKX2.1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 197–203.
27. Kamnasaran D., O'Brien P.C., Schuffenhauer S., Quarrell O., Lupski J.R., Grammatico P. Defining the breakpoints of proximal chromosome 14q rearrangements in nine patients using flow-sorted chromosomes. *Am J Med Genet.* 2001; 102: 173–182.
28. Barnett C.P., Mencil J.J., Gecz J., Waters W., Kirwin S.M., Vinette K.M., Uppill M., Nicholl J. Choreoathetosis, congenital hypothyroidism and neonatal respiratory distress syndrome with intact NKX2-1. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A (12): 3168–73.
29. Galambos C., Levy H., Cannon C.L., Vargas S.O., Reid L.M., Cleveland R., Lindeman R., de Mello D.E., Wert S.E., Whitsett J.A., Perez-Atayde A.R., Kozakewich H. Pulmonary pathology in thyroid transcription factor-1 deficiency syndrome. *Am J Resp Crit Care Med.* 2010; 182: 549–54.
30. Breedveld G.J., van Dongen J.W., Danesino C., Guala A., Percy A.K., Dure L.S., Harper P., Lazarou L.P., van der Linde H., Joosse M., Gruters A., MacDonald M.E., de Vries B.B., Arts W.F., Oostra B.A., Krude H., Heutink P. Mutations in TITF-1 are associated with benign hereditary chorea. *Hum Mol Genet.* 2002; 11: 971–979.
31. Ferrara J.M., Adam O.R., Kirwin S.M., Houghton D.J., Shepherd C., Vinette K.M., Litvan I. Brain-lung-thyroid disease: clinical features of a kindred with a novel thyroid transcription factor 1 mutation. *J Child Neurol.* 2012; 27 (1): 68–73.
32. Teissier R., Guillot L., Carre A., Morandini M., Stuckens C., Ythier H., Munnich A., Szinnai G., de Blic J., Clement A., Leger J., Castanet M., Epaud R., Polak M. 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: 146–151.
33. Shetty V.B., Kiraly-Borri C., Lamont P., Bikker H., Choong C.S.Y. NKX2-1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: a case series of four patients. *J Pediatr Endocr Met.* 2014; 27 (3–4): 373–378.
34. Peall K.J., Lumsden D., Kneen R., Madhu R., Peake D., Gibbon F., Lewis H., Hedderly T., Meyer E., Robb S.A., Lynch B., King M.D., Lin J.P., Morris H.R., Jungbluth H., Kurian M.A. Benign hereditary chorea related to NKX2.1: expansion of the genotypic and phenotypic spectrum. *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56 (7): 642–8.
35. Williamson S., Kirkpatrick M., Greene S., Goudie D. A Novel Mutation of NKX2-1 Affecting 2 Generations With Hypothyroidism and Choreoathetosis: Part of the Spectrum of Brain-Thyroid-Lung Syndrome. *J Child Neurol.* 2014 May; 29 (5): 666–9.
36. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R., Fan L.L., Dell S.D., Bean J.A., Brody A.S., Noguee L.M., Trapnell B.C., Langston C. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176 (11): 1120–8.
37. Wert S.E., Whitsett J.A., Noguee L.M. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12 (4): 253–274.
38. Asmus F., Horber V., Pohlenz J., Schwabe D., Zimprich A., Munz M., Schoning M., Gasser T. A novel TITF-1 mutation causes benign hereditary chorea with response to levodopa. *Neurology.* 2005; 64: 1952–1954.
39. Friederich R.L. Benign hereditary chorea improved on stimulant therapy. *Pediatr Neurol.* 1996; 14: 326–327.
40. Fernandez M., Raskind W., Matsushita M., Wolff J., Lipe H., Bird T. Hereditary benign chorea: clinical and genetic features of a distinct disease. *Neurology.* 2001; 57: 106–110.
41. Butt S.J., Sousa V.H., Fuccillo M.V., Hjerling-Leffler J., Miyoshi G., Kimura S., Fishell G. The requirement of *Nkx2-1* in the temporal specification of cortical interneuron subtypes. *Neuron.* 2008; 59: 722–732.