

М.А. Беляшова¹, Д.Ю. Овсянников^{1,2}, Т.В. Казюкова³, И.Р. Самсонович²,
И.Е. Колтунов^{1,2}, Е.Е. Петрайкина^{2,3}

СИНДРОМ «МОЗГ–ЛЕГКИЕ–ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА»

¹Российский университет Дружбы Народов, ²Морозовская детская городская клиническая больница,

³Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа» (МЛЩЖ) – редкое генетическое заболевание, проявляющееся поражением одноименных органов. В статье приведены данные о генетике, патогенезе, клинической картине, терапии синдрома. На основании анализа наблюдений 50 пациентов с данным заболеванием, представленных в мировой литературе с 1998 по 2014 гг., установлена его фенотипическая вариабельность. Представлено первое в России собственное клиническое наблюдение пациента с генетически подтвержденным синдромом МЛЩЖ.

Ключевые слова: синдром «мозг–легкие–щитовидная железа», генетика, диагностика, фенотип.

The brain–lung–thyroid syndrome (BLTS) is a rare genetic disorder, manifesting with lesion of mentioned organs. The article presents data on genetics, pathogenesis, clinical features and treatment of the syndrome. Based on the observational analysis of 50 patients with the disease, presented in world literature from 1998 to 2014, the phenotype variability of the syndrome was proven. The first own clinical case of a patient with genetically confirmed BLTS syndrome in Russia is presented.

Key words: brain–lung–thyroid syndrome, genetics, diagnosis, phenotype.

Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа» (МЛЩЖ) – это аутосомно-доминантное заболевание, манифестирующее в раннем детстве, причиной которого являются мутации в гене фактора транскрипции щитовидной железы-1 (TTF-1), участвующего в развитии щитовидной железы, легких и головного мозга.

Ген *TTF-1* (*NKX2-1*, ранее назывался *TITF1*) является гомеобоксом, членом семейства генов *NK2*, содержит три кодирующих экзона (NM_001079668.2) и расположен на длинном плече хромосомы 14 (сегмент 14q13.1-q21.1) [1]. В щитовидной железе *NKX2-1* активирует транскрипцию тиреоглобулина (ТГ), а также антител (АТ) к тиреоидной пероксидазе (ТПО) в синергии с геном *PAX8* [2]. В исследованиях на экспериментальных мышцах с нокаутом гена была доказана роль гена *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 гипоплазия легких [3]. У гетерозиготных мышцей с *NKX2-1*+/– отмечались умеренные неврологические нарушения и дисфункция щитовидной железы [4].

Большинство генов, детерминирующих развитие легких, до сих пор неизвестно, 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, было показано, что дифференцировка пневмоцитов II типа и синтез белков сурфактанта даже у взрослых зависят от активности работы гена *NKX2-1* [5, 6].

При проведении экспериментальных исследований у животных с мутацией гена *NKX2-1* обнаруживалась аномальная траектория аксонов дофаминергических нейронов среднего мозга на пути к полосатому телу [7]. Данные нейроны были не в состоянии передать сигнал от медиального возвышения (паллидо-предшественника) к полосатому телу и коре [8]. Термин «синдром «мозг–легкие–щитовидная железа» был предложен М.А. Willemsen и соавт. в 2005 г. В своей работе авторы сообщили о 23-летнем пациенте с легочным альвеолярным протеинозом, первичным гипотиреозом, задержкой моторного развития, выраженной мышечной гипотонией и сформировавшейся еще в детстве хореей. При генетическом обследовании у данного пациента была выявлена инсерционная мутация гена *NKX2-1*, приводящая к сдвигу рамки считывания [9]. Вместе с тем ранее в 2002 г. Н. Krude и соавт. была описана ассоциация мутаций гена *NKX2-1* с хореей и гипотиреозом и заболеваниями легких [10].

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., зав. каф. педиатрии ГОУ ВПО РУДН

Адрес: Россия, 117198 г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Тел.: (499) 236-11-52, E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com.

Статья поступила 12.11.14, принята к печати 20.11.14.

Впервые об аутосомно-доминантном типе наследования заболеваний, ассоциированных с мутацией гена *NKX2-1*, сообщил D.A. Doyle и соавт. [11]. Однако, по данным D. Gras и соавт. [12], унаследованные случаи заболеваний с доминантным типом наследования выявляются в 38% случаев, а 62% случаев обусловлены мутациями, возникшими *de novo*.

При синдроме МЛЦЖ были зарегистрированы делеции всего гена *NKX2-1*, мутации сдвига рамки считывания (инсерции, внутригенные делеции), нонсенс-мутации, 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 [13].

Неврологические нарушения являются наиболее распространенными проявлениями мутаций гена *NKX2-1*, они обнаруживаются примерно у 90% пациентов [12, 14]. Наиболее распространенной патологией со стороны нервной системы при синдроме МЛЦЖ является непрогрессирующая доброкачественная наследственная хорья (ДНХ). Хорья развивается в младенчестве или раннем детстве, средний возраст на момент постановки диагноза составляет 31 месяц жизни (от 8 мес до 7 лет). Обычно ее развитию 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 [12]. В современной литературе также представлены данные о наличии у пациентов с синдромом МЛЦЖ атаксии, особенно у детей дошкольного возраста [14, 15].

Другими ассоциированными с синдромом МЛЦЖ двигательными расстройствами являются миоклонус, дистония верхних конечностей, а также двигательные и вокальные тики [12]. Кроме того, могут возникать пирамидные нарушения, аномальные саккады (быстрые, строго согласованные движения глаз, происходящие одновременно в одном направлении), дизартрия, интенционный тремор, психоз [14]. По данным серии наблюдений D. Gras и соавт. [12], в связи с затруднением в обучении, наличием дефицита внимания и гиперактивности зачастую у пациентов с мутациями *NKX2-1* был диагностирован аутизм. Таким образом, при синдроме МЛЦЖ могут наблюдаться как двигательные, так и недвигательные неврологические нарушения.

С такой же частотой, как и неврологические нарушения, возникает патология щитовидной железы, обнаруживающаяся приблизительно у 90% пациентов с данным синдромом. Заболевания щитовидной железы могут варьировать от бессимптомного увеличения уровня

тиреотропного гормона (ТТГ) до полной агенезии щитовидной железы с развитием врожденного гипотиреоза. В систематическом обзоре A. Carge и соавт. [14] из 46 пациентов с мутациями гена *NKX2-1* только у 55%, по данным ультразвукового исследования (УЗИ), отмечалась нормальная морфология щитовидной железы, у 35% была выявлена гипоплазия, а у 10% обнаруживалась 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 (манifestный) гипотиреоз встречался лишь у 39% пациентов.

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в раннем развитии нервной системы. Отсутствие терапии при врожденном гипотиреозе приводит к различным неврологическим нарушениям, в т.ч. к тяжелой умственной отсталости, мышечной спастичности, нарушению походки и координации. Неонатальный скрининг в значительной степени уменьшает серьезные неврологические последствия врожденного гипотиреоза, позволяя быстро диагностировать данную патологию и своевременно начать заместительную гормональную терапию [16]. 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 архитектоники и функционирования щитовидной железы у взрослых животных [17]. Следовательно, патология при мутациях гена *NKX2-1* может развиваться постепенно в течение долгого времени, поэтому не все случаи дисгенезии щитовидной железы будут обнаружены во время скрининга новорожденных.

Мутации гена *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*. Мутации гена *NKX2-1* отсутствовали у всех пациентов из данных наблюдений. Авторы пришли к выводу, что мутации гена *NKX2-1* не являются частой причиной врожденного гипотиреоза. Тем не менее, частота мутаций гена *NKX2-1* может быть выше у пациентов с врожденным гипотиреозом, ассоциированным с неврологической патологией и заболеваниями дыхательных путей [18–20]. В недавнем Европейском исследовании у двоих из 150 детей с врожденным гипотиреозом были обнаружены мутации гена *NKX2-1*. Интересно,

что у этих пациентов также были выявлены хореоатетоз и респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) в анамнезе [10].

В серии наблюдений D.A. Doyle и соавт. [11] у двоих 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 гена *NKX2-1*.

Легочные проявления синдрома МЛЩЖ имеют более низкую частоту встречаемости по сравнению с симптомами вовлеченности других органов и систем. Они встречаются у чуть более половины пациентов, однако данные нарушения могут быть фатальными [14]. Спектр легочных расстройств включает в себя РДСН, рецидивирующие инфекции, острый респираторный дистресс-синдром, бронхиальную астму, фиброз легких, а также интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) [21, 22]. Синдром МЛЩЖ относится к ИЗЛ, встречающимся преимущественно у младенцев, согласно классификации, представленной в 2013 г. американским торакальным сообществом в руководстве по детским ИЗЛ у младенцев, к группе ИЗЛ, ассоциированных с нарушением синтеза сурфактанта [23, 24].

Согласно данным A. Namvasi соавт. [25], поражение легких может быть как частью триады синдрома МЛЩЖ, так и единственным клиническим проявлением мутации гена *NKX2-1*. В их серии наблюдений 21 пациента с данным синдромом у 24% на момент манифестации заболевания отмечались только легочные симптомы, а рецидивирующие респираторные инфекции были характерным клиническим проявлением в 43% случаев. У экспериментальных мышей с нулевой мутацией гена *NKX2-1* были зарегистрированы легочные дефекты, включающие в себя аномальную альвеоляризацию, локальное утолщение альвеолярных перегородок, гипертрофию альвеолоцитов II типа, снижение синтеза сурфактанта [26–28]. По некоторым данным, у пациентов с мутацией гена *NKX2-1* и легочной манифестацией заболевания высока вероятность летального исхода (16–24%) [14, 25]. Стоит отметить, что на сегодняшний день не было зарегистрировано ни одного случая летального исхода у пациентов с мутацией гена *NKX2-1* без легочных проявлений [14].

Известно, что не у всех пациентов наблюдается классическая триада симптомов, также варьирует и тяжесть доброкачественной наследственной хорей, респираторных симптомов и врожденного гипотиреоза (рис. 1). Сочетание неврологических симптомов и гипотиреоза отмечается у 80% пациентов, в то время как только 50% пациентов с данным синдромом развивают полную триаду симптомов [14]. В других сериях наблюдений сообщалось о мутациях гена



Рис. 1. Клиническая характеристика синдрома МЛЩЖ (адапт. по [13]).

ПФ – полный фенотип.

NKX2-1 с полной триадой синдрома МЛЩЖ в 36–50% случаев, с поражением головного мозга и щитовидной железы – в 30–32% случаев и изолированными неврологическими нарушениями – в 10–13% случаев [12, 14].

У пациентов с мутацией гена *NKX2-1* также обнаруживаются дисморфические черты лица и черепа, такие как гипертелоризм, микрогнатия, высокое дугообразное нёбо, выдающийся лоб [14, 21]. В таблице обобщены данные о 50 наблюдениях пациентов с генетически подтвержденным синдромом МЛЩЖ, представленные в доступной литературе в период с 1998 по 2014 гг.

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. [38] обнаружили, что при применении леводопа у пациента с синдромом МЛЩЖ улучшилась походка и наблюдалась положительная динамика в течении хорей, однако позже терапия осложнилась развитием дозозависимой дискинезии. У 2 пациентов с доброкачественной наследственной хореей при применении метилфенидата уменьшились двигательные симптомы [22, 39], но одному из этих пациентов не проводилось генетическое тестирование [39]. Под воздействием леводопа симптомы хорей уменьшились у 3 из 4 детей одной семьи, однако у двоих 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 в высоких дозах вызывает выраженный и стойкий положительный эффект в отношении хорей и атаксии пробанда, а быстрое титрование

Наблюдения синдрома МЛЩЖ: типы мутаций гена *NKX2-1* и характеристика пациентов

Публикации	Вид мутации гена <i>NKX2-1</i> (14q11.2-13)	Число наблюдений	Щитовидная железа	Легкие		Мозг			Дисморфические черты лица и черепа
			гипотиреоз	РДСН	хронические респираторные симптомы	хорея	задержка развития	данные МРТ	
Devriendt et al. [15]	Делеция	1	1	1	1	1	1	–	–
Iwatani et al. [21]	Делеция	2	2	–	2	–	2	Кисты прозрачной перегородки, гидроцефалия	Круглое лицо, гипертелоризм, микрогнатия, высокое дугообразное нёбо
Kamnasaran et al. [30]	Делеция	9	1	1	1	–	6	Агенезия мозолистого тела, гипоплазия гипофиза	Умеренная дисморфия лицевой области и микроцефалия
Breedveld et al. [31]	Делеция	2	–	–	–	2	–	–	–
Krude et al. [10]	Промежуточная делеция	1	1	1	1	1	–	Кистозная масса в промежуточном мозге	–
Willemsen et al. [9]	Инсерция	1	1	1	1	–	1	Без патологии	–
Devos et al. [22]	Делеция	2	1	1	2	2	–	–	Олигодонтия
Carre et al. [14]	Делеция	1	1	1	1	1	1	Агенезия мозолистого тела	–
Ferrara et al. [32]	Миссенс-мутация	10	7	4	4	9	9	Проводилась 4 пациентам – без патологии	–
Barnett et al. [33]	Делеция	1	1	1	1	1	1	Умеренная гипоплазия гипофиза, киста Ратке	Луковичный кончик носа, выдающийся лоб, маленький рот
Teissier et al. [34]	Делеция – 1; нонсенс-мутация – 1, делеция гена – 2	4	4	1	1	4	4	–	У одного пациента полидактилия (шестипалость) и высокое дугообразное нёбо
Shetty et al. [35]	Нулевая мутация – 1, делеция в гене – 2	3	3	1	1	1	2	–	–

Публикации	Вид мутации гена <i>NKX2-1</i> (14q11.2-13)	Число наблюдений	Щитовидная железа	Легкие		Мозг			Дисморфические черты лица и черепа
			гипотиреоз	РДСН	хронические респираторные симптомы	хорея	задержка развития	данные МРТ	
Reall et al. [36]	Нонсенс мутации – 4; миссенс мутации – 3; делеция целого гена – 2; мутация сдвига рамки считывания – 1	10	4	2	2	10	6	–	–
Williamson et al. [37]	Миссенс-мутации	3	3	–	–	3	–	Без патологии	–

МРТ – магнитно-резонансная томография.

препаратов было возможно без седации других побочных эффектов [40]. Однако следует отметить, что в некоторых исследованиях все перечисленные препараты не вызывали какого-либо улучшения в клинике ДНХ.

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

Ниже представляем наше наблюдение – первое описание в России генетически подтвержденного случая синдрома МЛЩЖ.

Мальчик Д. поступил в отделение Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы в возрасте 1 года 4 мес для обследования. Из анамнеза известно, что ребенок от V беременности, протекавшей с угрозой прерывания (стационарное лечение), II срочных родов. Масса тела при рождении 3840 г, длина 56 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В неонатальном периоде респираторных нарушений не отмечалось. С рождения отмечалось отставание в моторном развитии (сел в 8 мес, встал в 10 мес, самостоятельно не ходит), наблюдался у невролога с диагнозом: синдром мышечной гипотонии.

У ребенка в анамнезе 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 была не изменена. Частота сердечных сокращений 120 уд/мин, ЧД 25 в 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: общемозговых, 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 КТ головного мозга – КТ-признаки умеренного расширения субарахноидальных конвексальных пространств, силвиевых щелей и межполушарной щели. КТ-признаки кисты прозрачной перегородки. По данным электронейромиографии, определяются надсегментарные нарушения регуляции мышечного тонуса.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз сомнительный. В возрасте 4 мес ТТГ 2,84 (норма 0,63–4,18) мЕд/л, тироксин свободный 28 (норма 9–19,05) 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, АТ к ТПО, АТ к ТГ 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 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. 2). Для исключения муковисцидоза ребенку проведена потовая проба, результат отрицательный.

В приведенном наблюдении 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 мутация с.344delG в гетерозиготном состоянии, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона, подтверждающая данный диагноз.

Таким образом, синдром МЛЩЖ представляет собой редкое генетическое заболевание, характеризующееся вариабельной клинической картиной поражения одноименных органов. Синдром МЛЩЖ следует включать в круг дифференциального диагноза у пациентов, имеющих симптомы сочетанного поражения нервной,

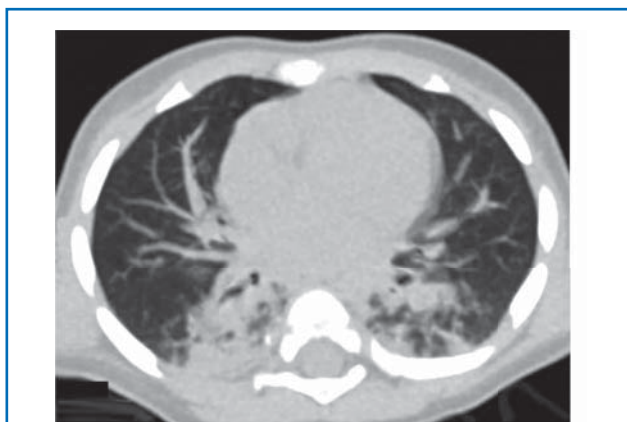


Рис. 2. КТ органов грудной клетки пациента Д. (пояснение в тексте).

респираторной систем и щитовидной железы, что является актуальным в практической деятельности детских неврологов, эндокринологов и пульмонологов.

Литература

1. Guazzi S, Price M, De Felice M, et al. Thyroid nuclear factor 1 (TTF-1) contains a homeodomain and displays a novel DNA binding specificity. *EMBO J.* 1990; 9: 3631–3639.
2. Pan Q, Li C, Xiao J, et al. In vivo characterization of the Nkx2.1 promoter/enhancer elements in transgenic mice. *Gene.* 2004; 331: 73–82.
3. Kimura S, Hara Y, Pineau T, et al. 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: 60–69.
4. Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, et al. Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 469–473.
5. Minoo P. Transcriptional regulation of lung development: emergence of specificity. *Respir. Res.* 2000; 1: 109–115.
6. 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.
7. Kawano H, Horie M, Honma S, et al. Aberrant trajectory of ascending dopaminergic pathway in mice lacking Nkx2.1. *Exp. Neurol.* 2003; 182: 103–112.
8. Sussel L, Marin O, Kimura S, et al. Loss of Nkx2.1 homeobox gene function results in a ventral to dorsalmolecular specification with in the basal telencephalon: evidence for a transformation of the pallidum into the striatum. *Development.* 1999; 126: 3359–3370.
9. Willemssen MA, Breedveld GJ, Wouda S, et al. 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.
10. Krude H, Schutz B, Biebermann H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonaryalterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency. *J. Clin. Invest.* 2002; 109: 475–480.
11. Doyle DA, 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: 190–193.
12. 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; 83: 956–962.
13. Inzelberg R, Weinberger M, Gak E. Benign hereditary chorea: an update. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17: 301–307.
14. Carre 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; 18: 2266–2276.
15. 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.
16. LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman R., Kliegman R., eds. *Nelson textbook of pediatrics.* 16th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders, 2000: 1696–1714.
17. Kusakabe T, Kawaguchi A, Hoshi N, et al. 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: 1796–1809.
18. Perna MG, Civitareale D, De Fillipis V, et al. Absence of mutations in the gene encoding thyroid transcription factor-1 (TTF-1) in patients with thyroid dysgenesis. *Thyroid.* 1997; 7: 377–381.
19. Hishinuma A, Kuribayashi T, Kanno Y, et al. 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: 563–567.
20. Lapi P, Macchia PE, Chiovato L, et al. 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: 383–387.
21. 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.
22. Devos D, Vuillaume I, de Becdelievre A, et al. New syndromic form of benign hereditary chorea is associated with a deletion of TTF1 and PAX-9 contiguous genes. *Mov. Disord.* 2006; 21: 2237–2240.
23. 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; 188 (Iss. 3): 376–394.
24. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: РУДН, 2014: 182 с.
25. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. Heterogeneous pulmonaryphenotypesassociatedwithmutations in the thyroid transcription factor gene NKX2-1. *Chest.* 2013; 144: 794–804.
26. Yuan B, Li C, Kimura S, et al. Inhibition of distal lung morphogenesis in Nkx2.1 (–/–) embryos. *Dev. Dyn.* 2000; 217: 180–190.
27. Costa RH, Kalinichenko VV, Lim L. Transcription factors in mouse lung development and function. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001; 280: 823–838.
28. Maquet E, Costagliola S, Parma J, et al. Lethal respiratory failure and mild primary hypothyroidism in a term girl with a de novo heterozygous mutation in the TTF1/