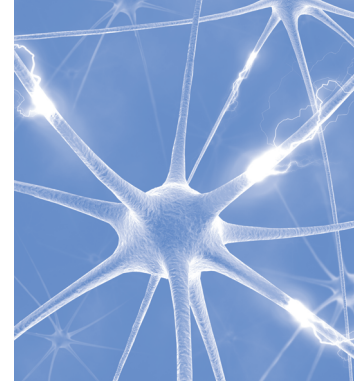


# Синдром Аллана–Херндона–Дадли (клинический случай)



Бардымова Т.П.,  
Селиверстова Т.Г.,  
Ягельская Г.П.

Иркутская государственная медицинская академия  
последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО  
«Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» Минздрава России

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с редким генетическим синдромом. Особенность клинического случая заключается в сложности диагностики этого заболевания у детей в раннем возрасте. Показана роль изучения анамнеза, клинико-лабораторных показателей и значение генетического исследования.

## Ключевые слова:

генетика, мутация гена, тиреоидные гормоны, дети, поражение нервной системы

**Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7. № 4. С. 58–61.**

doi: 10.24411/2304-9529-2018-14008.

Статья поступила в редакцию: 14.11.2018. Принята в печать: 03.12.2018.

## Allan–Herndon–Dudley syndrome (clinical case)

*Bardymova T.P., Selivyorstova T.G.,  
Yagelskaya G.P.*

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –  
Branch of the Russian Medical Academy of Continuing  
Professional Education

The article presents a case of clinical observation of a patient with a rare genetic syndrome. The peculiarity of the clinical case is the difficulty of diagnosis in children at an early age. The article shows the role of studying the history, clinical and laboratory parameters and the value of genetic research.

## Keywords:

genetics, gene mutation, thyroid hormones, children, damage to the nervous system

**Endocrinology: News, Opinions, Training. 2018; 7 (4): 58–61.**

doi: 10.24411/2304-9529-2018-14008.

Received: 14.11.2018. Accepted: 03.12.2018.

Синдром Аллана–Херндона–Дадли (AHDS) – редкое генетическое заболевание, впервые описанное в 1944 г. американскими врачами-генетиками Уильямом Алланом, Клодом Нэшем Херндоном (младшим) и Флоранс Дадли [1]. Распространенность и наследование этого синдрома не превышает 1 случая на 1 млн. В доступной литературе описано 25 семей, в которых наблюдалось 89 человек с AHDS [2, 3]. Известно, что AHDS связан с мутацией гена *SLC16A2*. Патологические варианты гена *SLC16A2* вызывают дефицит монокарбоксилата транспортера 8 (MCT8) – специфического транспортера трийодтиронина ( $T_3$ ) через клеточные мембраны в нейронах. Заболевание характеризуется нарушением транспорта  $T_3$  в нервные клетки, что способствует формированию нейрональной дисфункции

с развитием тяжелого поражения нервной системы [2, 3]. К клиническим проявлениям AHDS относятся выраженная гипотония мышц, существенный когнитивный дефицит, прогрессирующий спастический квадрипарез, контрактура суставов, дистонические или атетоидные движения с характерными пароксизмами и дискинезией, а также в 25% случаев судороги. При данном синдроме в нейронах наблюдается дефицит трийодтиронина на фоне повышенного содержания гормона в крови, что приводит к локальному гипертиреозу в тканях, не зависящих от дефицита MCT8, и сопровождается снижением массы тела пациента с параллельным уменьшением мышечной массы [2–4].

В последние годы, кроме транспортера MCT8, идентифицированы монокарбоксилатный транспортер 10 (MCT10) и орга-

нический анионотранспортный полипептид 1С1 (OATP1C1). Показано, что MCT8 и OATP1C1 особенно важны для регуляции локальной активности тиреоидных гормонов в головном мозге, что имеет большое значение для развития и функционирования центральной нервной системы [5, 6].

Для верификации заболевания важны анализ клинической картины и исследование щитовидной железы с оценкой функционального состояния. Генетическое исследование заключается в обнаружении патогномичного признака для AHDS – мутации *SLC16A2* (Xq13.2). Установлено, что при AHDS терапия препаратами тиреоидных гормонов неэффективна [7–9].

*Пациент С.*, 12.06.2014 г.р. Мать обратилась с жалобами на выраженную задержку психомоторного и психоречевого развития у сына, генерализованную мышечную слабость и дефицит массы тела. На момент осмотра ребенку исполнилось 4 года.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности, первых родов. Беременность желанная, протекала без осложнений, роды физиологические в срок 38–39 нед с длительным потужным периодом. При рождении масса тела – 2850 г, длина – 49 см (низкое физическое развитие, гармоничное), оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов. На грудном вскармливании ребенок находился до года. В роддоме проведен скрининг на врожденный гипотиреоз, результат отрицательный. С рождения у мальчика отмечались диффузная мышечная гипотония, снижение мышечной силы, симптом податливой шеи; в первые месяцы жизни – обильные срыгивания, длительные кормления (>30–40 мин), вялый сосательный рефлекс.

Впервые пациент проконсультирован эндокринологом в возрасте 5 мес в связи с гипотрофией и задержкой психомоторного развития: не держал голову, не переворачивался, мало реагировал на окружающих, не удерживал игрушки в руках. В это время впервые обнаружен дисбаланс тиреоидных гормонов: повышение  $T_3$ , снижение  $T_4$  на фоне референсного уровня тиреотропного гормона (ТТГ): ТТГ – 3,0 мкМЕ/мл,  $T_4$  – 8,41 нг/л,  $T_3$  – 10,47 нмоль/л. Были даны рекомендации маме – принимать препараты калия йодида в дозе 200–250 мкг/сут на период грудного вскармливания ребенка с контролем ТТГ, св. $T_4$  св. у ребенка в возрасте 1 года.

В возрасте 1 года у мальчика диагностированы атаксический церебральный паралич, выраженный квадрипарез. У ребенка прогрессировала задержка психического и речевого развития, наблюдались миоклонические гиперкинезы, тазовые нарушения по типу недержания мочи и кала. Пациент находился на диспансерном наблюдении у невролога, получал медикаментозную терапию (Cortexin, Cinnarizin), а также лечебную физкультуру, массаж, плавание.

**Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (2015):** слабовыраженные зоны лейкоареоза передних рогов больших желудочков. МРТ-признаки умеренной наружной гидроцефалии. Киста межжелудочковой перегородки.

**ЭЭГ-дневной мониторинг (неоднократно):** эпилептиформной активности не выявлено.

**Ультразвуковое исследование щитовидной железы:** расположение обычное, размеры не увеличены. Объем – 1,98 см<sup>3</sup>. Контуры четкие, ровные. Структура однородная, эхогенность не изменена. Фокальные образования не выявлены.

Сохранялся дисбаланс тиреоидных гормонов: повышение  $T_3$ , снижение  $T_4$ , высоконормальные уровни ТТГ (см. таблицу).

Была проведена консультация генетика с генетическим исследованием: в результате клинического секвенирования экзона выявлена гемизиготная мутация в 3-м экзоне гена *SLC16A2* (chrX:73744254C>CT), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 214 кодона (p.Gln214fs, NM\_006517.4). Мутации в гене *SLC16A2* были описаны у пациентов с AHDS.

С учетом наличия у ребенка клинических признаков AHDS и характерного тиреоидного профиля проведено подтверждение выявленной мутации методом секвенирования по Сэнгеру с обследованием родителей, установлено происхождение мутации у ребенка *de novo*.

- Ребенок: мутация chrX:73744254C>CT в гене *SLC16A2* обнаружена в гемизиготной форме;
- мать: мутация chrX:73744254C>CT в гене *SLC16A2* не обнаружена;
- отец: мутация chrX:73744254C>CT в гене *SLC16A2* не обнаружена.

**Заключение генетика:** синдром Аллана–Херндона–Дадли (OMIM: 300523). Диагноз поставлен на основании анамнестических сведений, клинической картины, результатов инструментальных и лабораторных исследований. Характерные изменения: МР-признаки транзиторной задержки миелинизации; тиреоидный статус, выявленная и валидированная мутация в гене *SLC16A2*, а также врожденная диффузная мышечная гипотония (синдром вялого ребенка), патогномичный симптом податливой шеи (limberneck), гипоплазия мышц, генерализованная мышечная слабость, трудности с кормлением, задержка физического и психомоторного развития, дистонические движения в конечностях, приступы пароксизмальной дискинезии, квадрипарез.

**Объективный статус:** состояние стабильно средней тяжести. Мальчик находится в инвалидной коляске. Рот постоянно открыт, верхняя губа приподнята. Отмечается миопатия лица, слюнотечение. В поведении – тенденция

Показатели гормонов щитовидной железы пациента С.

Показатель (референс)	Возраст			
	6 мес	12 мес	1,5 года	3,5 года
ТТГ, мкМЕ/мл (0,85–6,5)	2,9	3,5	3,06	3,070
$T_4$ св., пмоль/л (9,0–22,0)	4,5	10,50	6,66	7,65
$T_3$ св., нмоль/л (1,3–3,1)	5,4	4,32	3,43	3,43

**Примечание.** ТТГ – тиреотропный гормон;  $T_4$  св. – тироксин свободный;  $T_3$  св. – трийодтиронин свободный.

к пассивности, без признаков агрессивности. Обращенную речь понимает, реагирует эмоционально, откликается на ласку. Физическое развитие низкое, дисгармоничное, выражен дефицит массы тела: масса тела 10 кг (дефицит 30%), рост – 96 см (SDS = -1,36), индекс массы тела – 11,6 кг/м<sup>2</sup> (SDS < -3). Кожные покровы розовые, чистые, слизистые чистые, обычной окраски, влажности, тургор тканей снижен, язык влажный, чистый. Щитовидная железа расположена в типичном месте, подвижна при глотании, при пальпации не увеличена, мягкоэластичной консистенции, безболезненная. Ярко выражена мышечная гипотония: не способен удерживать шею и голову в вертикальном положении, не может сидеть без поддержки, не способен стоять, не ходит, не говорит. Игрушки и другие предметы в руках не удерживает. При поддержке и опоре на ноги способен переступать. Умеренно сглажены продольные своды обеих стоп. Диффузная мышечная гипотония с гипермобильностью в суставах, тонус мышц снижен, особенно в плечевом поясе и руках. Сухожильные рефлексы живые, снижены. Патологических рефлексов нет. Отмечаются атетические гиперкинезы и дистонические установки в руках. Тазовые нарушения по типу недержания мочи и кала. Половое развитие по мужскому типу, мошонка развита, яички в мошонке, по Tanner I.

*Клинический диагноз:* синдром Аллана–Херндона–Дадли (AHDS). Осложнения: атактический церебральный паралич, выраженный квадрипарез. Задержка психического и речевого развития. Тазовые нарушения по типу недержания мочи и кала. Сопутствующий диагноз: плосковальгусная деформация стоп.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностики AHDS, особенно у детей

грудного возраста, в связи с крайне низкой распространенностью заболевания и недостаточной изученностью синдрома. Необходимо шире использовать проведение генетических исследований для выявления патологических мутаций генов при наличии характерных клинико-лабораторных изменений. У пациента С. терапия препаратами йода и тиреоидными гормонами была неэффективна. Как известно, симптоматическая терапия лишь в небольшой степени помогает отсрочить осложнения и улучшить качество жизни таких пациентов [10–12]. Имеются сообщения о разработке новых препаратов: предложен препарат с действующим химическим веществом тира-триколом, который имеет сходную структуру с трийодтиронином и способен проникать в нейроны без участия транспортера [13].

Таким образом, диагностика и лечение AHDS остается актуальной проблемой эндокринологии. В настоящее время продолжается поиск инновационных методов и способов лечения заболевания [13].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа не имела спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бардымова Татьяна Прокопьевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

E-mail: [tpbardymova@mail.ru](mailto:tpbardymova@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-4241-2217>

**Селиверстова Татьяна Геннадьевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

E-mail: [higa35@mail.ru](mailto:higa35@mail.ru)

<https://orcid.org/0000-0003-1762-7240>

**Ягельская Галина Павловна** – ассистент кафедры эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

E-mail: [gyagelskaya@gmail.com](mailto:gyagelskaya@gmail.com)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allan W., Herndon C.N., Dudley F.C. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly // Am. J. Ment. Defic. 1944. Vol. 48. P. 325–334.
2. Braun D., Kinne A., Brauer A.U. et al. Developmental and cell type-specific expression of thyroid hormone transporters in the mouse brain and in primary brain cells // Glia. 2011. Vol. 59, N 3. P. 463–471.

3. Groeneweg S., Lima de Souza E.C. et al. Importance of His192 in the human thyroid hormone transporter MCT8 for substrate recognition // Endocrinology. 2013. Vol. 154, N 7. P. 2525–2532.
4. Shimojima K., Maruyama K., Kikuchi M. et al. Novel SLC16A2 mutations in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome // Intractable Rare Dis. Res. 2016. Vol. 5, N 3. P. 214–217.

5. Groeneweg S., Friesema E.C., Kersseboom S. et al. The role of Arg445 and Asp498 in the human thyroid hormone transporter MCT8 // *Endocrinology*. 2014. Vol. 155, N 2. P. 618–626.
6. Wang J., Zhang Q., Bao X. et al. Clinical and genetic features of five patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2018. Vol. 35, N 4. P. 484–488.
7. Chan S.Y., Hancox L.A., Martin-Santos A. et al. MCT8 expression in human fetal cerebral cortex is reduced in severe intrauterine growth restriction // *J. Endocrinol.* 2014. Vol. 220, N 2. P. 85–95.
8. Vancamp P., Deprez M.-A., Remmerie M., Veerle M. Deficiency of the thyroid hormone transporter monocarboxylate transporter 8 in neural progenitors impairs cellular processes crucial for early corticogenesis // *J. Neurosci.* 2017. Vol. 37, N 48. P. 11616–11631.
9. Davis P.J., Lin H.Y., Tang H.Y. et al. Adjunctive input to the nuclear thyroid hormone receptor from the cell surface receptor for the hormone // *Thyroid*. 2013. Vol. 23, N 12. P. 1503–1509.
10. Groeneweg S., Visser W.E., Visser T.J. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 31, N 2. P. 241–253.
11. Информация о синдроме Алана–Херндона–Дадли в базе данных орфанных заболеваний. URL: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>. (Дата обращения: 10.10.2018)
12. Буркутбаева М.М., Буркутбаева Л.М., Лебедева Е.Н. Механизмы действия неклассических гормонов щитовидной железы // *Международный студенческий научный вестник*. 2015. № 2-3. С. 279–281.
13. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the thyroid hormone transporter MCT8: the Triac Trial (NL 47771.078.14, 2014-000178-20). URL: <https://www.erasmusmc.nl/search/?freesearch=ahds#1>. (Дата обращения: 10.10.2018)

## REFERENCES

1. Allan W., Herndon C.N., Dudley F.C. Some examples of the inheritance of mental deficiency: apparently sex-linked idiocy and microcephaly. *Am J Ment Defic.* 1944; 48: 325–34.
2. Braun D., Kinne A., Brauer A.U., et al. Developmental and cell type-specific expression of thyroid hormone transporters in the mouse brain and in primary brain cells. *Glia*. 2011; 59 (3): 463–71.
3. Groeneweg S., Lima de Souza E.C., Visser W.E., et al. Importance of His192 in the human thyroid hormone transporter MCT8 for substrate recognition. *Endocrinology*. 2013; 154 (7): 2525–32.
4. Shimojima K., Maruyama K., Kikuchi M., et al. Novel SLC16A2 mutations in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Intractable Rare Dis Res.* 2016; 5 (3): 214–7.
5. Groeneweg S., Friesema E.C., Kersseboom S., et al. The role of Arg445 and Asp498 in the human thyroid hormone transporter MCT8. *Endocrinology*. 2014; 155 (2): 618–26.
6. Wang J., Zhang Q., Bao X., et al. Clinical and genetic features of five patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2018; 35 (4): 484–8.
7. Chan S.Y., Hancox L.A., Martin-Santos A. et al. MCT8 expression in human fetal cerebral cortex is reduced in severe intrauterine growth restriction. *J Endocrinol.* 2014; 220 (2): 85–95.
8. Vancamp P., Deprez M.-A., Remmerie M., Veerle M. Deficiency of the thyroid hormone transporter monocarboxylate transporter 8 in neural progenitors impairs cellular processes crucial for early corticogenesis. *J Neurosci.* 2017; 37 (48): 11616–31.
9. Davis P.J., Lin H.Y., Tang H.Y., et al. Adjunctive input to the nuclear thyroid hormone receptor from the cell surface receptor for the hormone. *Thyroid*. 2013; 23 (12): 1503–9.
10. Groeneweg S., Visser W.E., Visser T.J. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31 (2): 241–53.
11. Information about Alan-Herndon-Dudley syndrome in the database of orphan diseases: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>. Accessed 10 October 2018.
12. Burkutbaeva M.M., Burkutbaeva L.M., Lebedeva E.N. Mechanisms of action of non-classical thyroid hormones. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik [International Student Scientific Journal]*. 2015; 2-3: 279–81. (in Russian)
13. Thyroid hormone analog therapy of patients with severe psychomotor retardation caused by mutations in the thyroid hormone transporter MCT8: the Triac Trial (NL 47771.078.14, 2014-000178-20). <https://www.erasmusmc.nl/search/?freesearch=ahds#1>. Accessed 10 October 2018.