

Przysadkowy zespół oporności na hormony tarczycy u chłopca w wieku szkolnym – problemy terapeutyczne

Thyroid hormones resistance syndrome in a primary school boy – therapeutical problems

Bożena Banecka, Teresa Jaklińska, Leszek Szewczyk

Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej AM w Lublinie

Adres do korespondencji: Bożena Banecka, Klinika Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublinit

Słowa kluczowe: zespół oporności na hormony tarczycy, przysadkowy zespół oporności, nadczynność tarczycy u dzieci
 Key words: thyroid hormone resistance syndrome, pituitary resistance to thyroid hormone, hyperthyreoidism in children

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wstęp: Zespół oporności na hormony tarczycy (HT) to zespół objawów związanych z całkowitym lub częściowym brakiem reakcji tkanek obwodowych i/lub komórek tyreotropowych przedniego płata przysadki na HT. Wyróżnia się trzy postaci oporności na HT: uogólnioną, przysadkową i obwodową. Uogólniona oporność na HT po raz pierwszy została opisana w 1967 roku przez Refetoffa. **Opis przypadku:** W pracy przedstawiono chłopca w wieku 9 lat i 6 miesięcy z wolem, wytrzeszczem gałek ocznych oraz tachykardią. W wywiadzie od około pół roku nadpobudliwość psychoruchowa, niespokojny sen, ubytek masy ciała. Badania dodatkowe wykazały podwyższony poziom TSH, fT₄ i TT₃. Test dynamiczny TRH-TSH oraz MRI przysadki wykluczyły obecność gruczolaka przysadki wywodzącego się z komórek tyreotropowych. Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano przysadkowy zespół oporności na HT. Zastosowano leczenie Metizolem, uzyskując przejściową normalizację fT₄ i TT₃ przy utrzymującym się podwyższonym poziomie TSH oraz złagodzenie objawów klinicznych. **Wnioski:** 1. U pacjentów z wolem oraz objawami klinicznymi nadczynności tarczycy przy towarzyszącym podwyższonym stężeniu TSH oraz całkowitych i wolnych HT należy w rozpoznaniu uwzględnić zespół przysadkowej oporności na HT. 2. Leczenie za pomocą leków tyreostatycznych nie przynosi pożądaných efektów, gdyż tylko przejściowo zmniejsza objawy nadczynności tarczycy. Endokrynol. Ped., 6/2007;4(21):61-65

Introduce: Thyroid hormones resistance syndrome is a set of signs related to a total or partial lack of reaction of the peripheral tissues and/or the thyreotropic cells of the anterior lobe of the pituitary to the thyroid hormones (TH). There are three forms of thyroid hormones resistance (TH resistance): the generalized, the pituitary and the peripheral one. The complex TH resistance was first described in 1967 year by Refetoff. **Case description:** The material study comprises a 9 year-old boy with struma, exophthalmus and tachycardia. In anamnesis the patient was reported to have suffered from psychomotor hyperexcitability, uneasy sleep and a loss of weight for about half a year. The diagnostic investigation indicated increased TSH, fT₄ and TT₃ levels. TRH-TSH dynamic test and MRI of pituitary excluded

the presence of pituitary adenoma of the thyrotrophic cells origin. On the basis of anamnesis, clinical picture and results of diagnostic investigation pituitary TH resistance syndrome was diagnosed. In the treatment we used Metizol which resulted in temporary normalisation of fT4 and TT3 levels accompanied by a prolonged higher TSH level and decreased clinical symptoms. **Conclusions:** 1. Pituitary TH resistance syndrome should be considered in diagnosis in patients with struma and clinical symptoms of hyperthyroidism accompanied by an increased TSH, total and free TH levels. 2. Thyreostatic drugs treatment does not give desired effects because it only leads to a temporary decrease in the symptoms of hyperthyroidism. *Pediatr. Endocrinol.*, 6/2007;4(21):61-65

Wstęp

Zespół oporności na hormony tarczycy to zespół objawów związanych z całkowitym lub częściowym brakiem reakcji tkanek obwodowych i/lub komórek tyreotropowych przedniego płata przysadki na działanie hormonów tarczycy. Choroba ta po raz pierwszy została opisana w 1967 roku przez Samuela Refetoffa, stąd określana jest jako zespół Refetoffa [1].

Wyróżnia się trzy rodzaje oporności na hormony tarczycy (HT): uogólnioną, przysadkową i obwodową.

Uogólniona oporność tkanek obwodowych i przysadki na HT przebiega zwykle z wolem i objawami klinicznej eutyreozy lub hipotyreozy, w badaniach dodatkowych stwierdza się zwiększone lub rzadziej prawidłowe stężenie HT, wysokie stężenie TSH. Przy częściowej oporności tkanek jedynym objawem choroby może być wole. Przy całkowitej oporności występuje obraz wrodzonej niedoczynności tarczycy z zaburzeniami rozwoju psychomotorycznego i dojrzewania układu kostnego. Czasem u tego samego pacjenta współistnieją objawy hipotyreozy, ponieważ nie zawsze wszystkie tkanki są jednakowo odporne na działanie HT. Zazwyczaj większą oporność wykazuje mózg i układ kostny w porównaniu z wątrobą, sercem czy podstawową przemianą materii [2, 3, 4, 5]. 75% opisanych przypadków ma charakter rodzinny, dziedziczenie jest autosomalne, dominujące [2, 6, 7].

Przyczyną braku właściwej reakcji komórek na HT są zmiany w obrębie receptora HT. Badania molekularne ujawniły mutacje punktowe w karboksylowej, wiążącej ligand podjednostce β genów kodujących receptor T_3 [1, 7, 8]. Występowanie różnych mutacji punktowych może odpowiadać za różnorodny obraz kliniczny zespołu [4, 9, 10].

U większości pacjentów z uogólnioną oporno-

ścią na HT podwyższone stężenia T_3 i T_4 kompensują częściowo defekt receptora i nie jest konieczne zastosowanie leczenia [4].

Obwodowa oporność na HT charakteryzuje się objawami niedoczynności tarczycy, brakiem wola, podwyższonym stężeniem hormonów, prawidłowym stężeniem TSH.

Selektywna przysadkowa oporność na HT występuje rzadko, charakteryzuje się: objawami łagodnej nadczynności tarczycy, obecnością wola, podwyższonymi poziomami T_3 i T_4 , podwyższonym lub prawidłowym stężeniem TSH. W zespole tym receptory T_3 w tkankach obwodowych są prawidłowe, występuje natomiast defekt hamowania wydzielania TSH, co powoduje jego zwiększone wydzielanie i objawy nadczynności tarczycy oraz rozwój wola. W części przypadków zespół może być spowodowany nieprawidłowością przysadkowej 5' – dejodynazy typu 2, co prowadzi do upośledzenia wewnątrzprzysadkowej konwersji T_4 do T_3 [4, 12, 13].

Opis przypadku

Chłopiec w wieku 9 lat i 6 miesięcy został przyjęty do Kliniki Endokrynologii i Neurologii AM w Lublinie z powodu wola oraz objawów nadczynności tarczycy. W wywiadzie dotyczącym choroby: od około 6 miesięcy zauważalne powiększenie tarczycy, nadpobudliwość psychoruchowa, niespokojny sen, uczucie szybkiego bicia serca, ubytek masy ciała ok. 2 kg.

Przy przyjęciu badaniem fizykalnym stwierdzono: masę ciała 28,9 kg (25 – 50 centyl), wzrost 143,3 cm (75 – 90 centyl), obecność wola mięszonego II/III stopień, akcję serca miarową o częstości ok. 110/min, tętno w nocy 88/min, RR 105/60 mmHg.

Test TRH-TSH:

Czas w min	0	20	30	60	90
TSH mU/l	16,751	27,318	26,391	23,402	19,906

W wykonanych badaniach dodatkowych: Poziom TSH – 4,98 uIU/ml (n: 0,35–4,63), fT4 – 4,93 ng/dl (n: 0,71–1,85), TT3 – 3,62 ng/ml (n: 0,45–2,00).

Poziom przeciwciał a-TG, a-TPO, a-rTSH – w normie.

W badaniu usg tarczycy: gruczoł tarczowy bez zmian ogniskowych w całości powiększony, o nieco obniżonej echogeniczności. Wyraźnie zwiększona energia przepływu w obu płatach, przepływ w obu tętnicach tarczowych dolnych ze znacznie zwiększoną prędkością, średnia prędkość po ok. 100 cm/s. Wymiar płata prawego 16x21x58 mm, objętość 10 cm³. Wymiar płata lewego 14x18x50 mm, objętość 6,5 cm³. Wymiar cieśni 3 mm.

W badaniu EKG: akcja serca ok. 120/min, poza tym brak cech typowych dla nadczynności tarczycy.

Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano przysadkowy zespół oporności na hormony tarczycy.

Do leczenia włączono Metizol, krótkotrwale stosowano substytucję lewotyroksyną (tab. I i II).

Po 2 latach leczenia aktywność psychoruchowa chłopca nie wykazywała według relacji rodzi-

ców większych zmian, ustąpiły natomiast zaburzenia snu.

Akcja serca w ciągu dnia obniżyła się do ok. 82/min, tętno w nocy do 74/min. Nadal utrzymywał się podwyższony poziom TSH oraz TT₃.

Kontrolne badanie usg tarczycy wykazało obecność pojedynczych obszarów bezechowych w obrębie płatów o śr. do 2 mm, powiększenie gruczołu w całości. Wysokość cieśni 6 mm. Płat prawy 20x23x55 mm³, objętość 12,7 cm³. Płat lewy 20x22x69 mm, objętość 15,2 cm³. Wzmożona energia przepływu.

Omówienie przypadku

Przysadkowa oporność na HT wymaga każdorazowo różnicowania z gruczolakiem przysadki wydzielającym TSH. W tym celu wykonuje się test dynamiczny TRH-TSH oraz MRI przysadki [2, 11, 14, 15].

U prezentowanego przez nas pacjenta współistnienie wola i objawów nadczynności tarczycy wraz z podwyższonymi poziomami TSH, T₃ i T₄ wskazuje na przysadkowy zespół oporności na HT. Wy-

Tabela I. Poziomy TSH, TT₃ i fT₄ w czasie leczenia

Table I. TSH, TT₃ i fT₄ levels during the treatment

Data	VIII 05	IX 05	X 05	II 06	IV 06	VI 06	XII 06
TSH	4,98 μIU/ml	6,05 μIU/ml	9,40 μIU/ml	9,67 μIU/ml	10,9 mU/l	11,3 mU/l	14,7 mU/l
fT ₄	4,93 ng/dl	1,21 ng/dl	0,58 ng/dl	2,01 ng/dl	17,9 pmol/l	12,05 pmol/l	13,54 pmol/l
TT ₃	3,62 ng/ml	1,29 ng/ml	1,01 ng/ml	2,60 ng/ml	3,50 nmol/l	2,79 nmol/l	3,82 nmol/l
Metizol	–	15 mg	10 mg	5 mg	5 mg	7,5 mg	7,5 mg
Euthyrox	–	–	–	25 ug	–	–	–

normy: TSH: 0,35–4,63 μIU/ml 0,49–4,67 mU/l

fT₄: 0,71–1,85 ng/dl 9,1–23,8 pmol/l

TT₃: 0,45–2,00 ng/ml 1,22–3,13 nmol/l

Tabela II. TSH, T₃ i fT₄ w czasie leczenia – kierunek zmian

Table II. TSH, T₃ i fT₄ during the treatment – the direction of changes

Data	VIII 05	IX 05	X 05	II 06	IV 06	VI 06	XII 06
TSH	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
fT ₄	↑↑	→	↓	↑	→	→	→
TT ₃	↑	→	→	↑	↑	→	↑
Metizol	–	15 mg	10 mg	5 mg	5 mg	7,5 mg	7,5 mg
Euthyrox	–	–	–	25 ug	–	–	–

↑ powyżej normy

→ w normie

↓ poniżej normy

konane badanie MR głowy jak również zwiększona reakcja tyreotropowa przysadki w teście dynamicznym TRH-TSH wykluczyły obecność guza tyreotropowego przysadki.

Do leczenia włączono Metizol w dawce 15 mg/dobę, uzyskując normalizację poziomów T_3 i T_4 natomiast poziom TSH w przebiegu leczenia wzrósł w porównaniu z poziomem wyjściowym. Pomimo redukcji dawki Metizolu do 10 mg/dobę poziom fT_4 obniżył się poniżej normy. Dalsza redukcja dawki Metizolu do 5 mg oraz włączenie lewotyrosyny w dawce 25 μ g spowodowały wzrost powyżej normy zarówno poziomu fT_4 , jak i TT_3 , przy ok. 2-krotnym wzroście poziomu TSH. Po odstawieniu lewotyrosyny poziom fT_4 znormalizował się, ale poziom TT_3 oraz TSH zwiększył się jeszcze bardziej. Zwiększenie dawki Metizolu do 7,5 mg dało początkowo normalizację hormonów obwodowych, ale po ok. 6 miesiącach ponownie doszło do wzrostu TT_3 oraz TSH.

Tabele I i II obrazują problemy terapeutyczne, jakie zaistniały u opisywanego pacjenta.

Doniesienia z literatury potwierdzają, że leczenie chorych w przypadku selektywnej przysadkowej oporności na HT jest trudne [2, 10, 14, 16]. Zastosowanie leków tyreostatycznych, leczniczego jodu

radioaktywnego lub strumektomii likwiduje objawy nadczynności tarczycy tylko przejściowo, ponieważ w krótkim czasie dochodzi do nawrotu. Istnieją doniesienia, że podawanie kwasu trijodotyreoocowego (TRIAC) hamuje wydzielanie TSH, zmniejsza wymiary wola oraz obniża stężenie T_4 , znosząc objawy nadczynności tarczycy [10, 17, 18].

Również próby leczenia bromokryptyną, wg autorów dały dobre rezultaty kliniczne i biochemiczne [14].

Wnioski

1. Rozpoznanie przysadkowej oporności na HT należy brać pod uwagę u pacjentów z podwyższonymi poziomami TSH, T_3 i T_4 oraz obecnością wola i objawów nadczynności tarczycy.
2. Potwierdzeniem wstępnego rozpoznania jest zwiększona reakcja tyreotropowa przysadki na podanie TRH oraz prawidłowy obraz MR przysadki.
3. Leczenie za pomocą leków tyreostatycznych nie przynosi pożądanych efektów, gdyż tylko przejściowo prowadzi do normalizacji poziomu HT oraz złagodzenia objawów nadczynności tarczycy.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Refetoff S.: Resistance to thyrotropin. *J. Endocrinol. Invest.*, 2003;26 (8), 770-9.
- [2] Olateju T.O., Vanderpump M.P.: Thyroid hormone resistance. *An. Clin. Biochem.*, 2006;43 (Pt 6), 431-40.
- [3] Kwistad P.H., Lovas K., Boman H. et al.: Retarded bone growth in thyroid hormone resistance. A clinical study of a large family with a novel thyroid hormone receptor mutation. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004;150 (4), 425-30.
- [4] Greenspan F.: Gruczoł tarczowy. Zespoły oporności na hormony tarczycy. [w:] Greenspan F., Gardner D.: *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Red. Lewiński A., Wyd. Czelej, Lublin 2004.
- [5] Orgiazzi J.: Niedoczynność tarczycy: przyczyny, mechanizmy, manifestacja kliniczna,diagnozowanie i leczenie. *Thyroid. Intern.*, 1996;3, edycja polska 1997;2, 10.
- [6] Krysiak R., Okopien B., Herman ZS.: Thyroid hormone resistance syndrome. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2006;20 (116), 214-9.
- [7] Norlela S., Nor Azmi K., Khalid B.A.: Pituitary thyroid resistance syndrome. *Med. J. Malaysia*, 2005;60 (5), 642-3.
- [8] Beck-Peccoz P., Mannavola D., Persani L.: *Ann Endocrinol*, 2005;66 (3), 264-9.
- [9] Mamanasiri S., Yesil S., Dumitrescu A.M. et al.: Mosaicism of a thyroid hormone receptor-beta mutation in resistance to thyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006;91 (9), 3471-7.
- [10] Vlaeminck-Guillem V., Wemeau JI.: Thyroid hormone resistance syndromes clinical aspects. *Rev. Med. Interne*, 1999;20 (12), 1114-22.
- [11] Florkowski C.M., Browline B.E., Croxson M.S. et al.: Thyroid hormone resistance: the role of mutational analysis. *Intern. Med. J.*, 2006 Nov;36 (11), 738-41.
- [12] Yen P.M.: Molecular basis of resistance to thyroid hormone.: *Trends Endocrinol. Metab.*, 2003;14 (7), 327-33.
- [13] Mannavola D., Moeller L.C., Beck-Pecoz P. et al.: A novel splice variant involving the 5, untranslated region of thyroid hormone receptor beta 1 (Th beta 1). *J. Endocrinol. Invest.*, 2004;27 (4), 318-22.
- [14] Zieleniewski W., Jurczyńska J., Kunert-Radek J.: Przysadkowa oporność na hormony tarczycy-opis przypadku. *Endokrynologia. Pol.*, 2005;56 (5), 790-3.
- [15] Safer J.D., Colan S.D., Fraser L.M. et al.: A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma. *Thyroid*, 2001;11 (3), 281-91.

- [16] Rodriguez I., de la Fuente Aguado J., Paramo Fernandez C. et al.: Hypophysial resistance to thyroid hormones. *Rev. Clin. Esp.*, 2002;202 (1), 43-44.
- [17] Torre P., Bertoli M., Di Giovanni S. et al.: Endocrine and neuropsychological assessment in a child with a novel mutation of thyroid hormone receptor: response to 12-month triiodothyroacetic acid (TRIAc) therapy. *J. Endocrinol. Invest.*, 2005;28 (7), 657-662.
- [18] Radetti G., Persani L., Molinaro G.: Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. *Thyroid*, 1997;7 (5), 775-778.