

ZESPÓŁ OPORNOŚCI NA HORMONY TARCZYCY – TRUDNOŚCI TERAPEUTYCZNE

RESISTANCE TO THYROID HORMONE – THERAPEUTIC DILEMMA

Urszula Oczkowska, Maria Ginalska-Malinowska

Klinika Pediatrii, Oddział Endokrynologii Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

Streszczenie: Oporność na hormony tarczycy (Resistance to Thyroid Hormone, RTH) jest to stan zróżnicowanej narządowo zmniejszonej wrażliwości na hormony tarczycy. RTH charakteryzuje się zwiększonym stężeniem wolnej tyroksyny (FT4) i wolnej trójjodotyroniny (FT3) w surowicy przy braku supresji TSH. Przyczyną zespołu jest najczęściej punktowa mutacja genu receptora β dla T3. W większości przypadków zespół przebiega bezobjawowo. Część pacjentów może prezentować objawy nadczynności lub niedoczynności tarczycy. Celem pracy było przedstawienie klinicznych i biochemicznych cech pacjentów wykazujących biochemiczne cechy RTH oraz ocena skuteczności leczenia wola u tych pacjentów. Materiał stanowiło 5 pacjentów, u których wykazano trwale podwyższone stężenie FT4 i FT3 przy braku supresji TSH, u 3 z nich rozpoznano potwierdzono badaniem molekularnym. Metody: ocena stężenia hormonów tarczycy i TSH, obwodowych wskaźników stanu tyreometabolicznego oraz objętości tarczycy przed i w czasie leczenia. Wyniki: Wskazaniem do oceny czynności tarczycy było wole u 4 pacjentów oraz labilność emocjonalna u 1 pacjenta. U 2 pacjentów stwierdzono umiarkowaną tachykardię, u 1 - hipercholesterolemię. Tolerancja ciepła i opóźnienie wieku kostnego były zróżnicowane. Cechy typowe dla nadczynności tarczycy (np. tachykardia, upośledzona tolerancja ciepła) występowały łącznie z cechami typowymi dla niedoczynności tarczycy (opóźnienie wieku kostnego). Pacjenci z wolem byli leczeni L-tyroksyną, D-tyroksyną lub pozostawieni bez leczenia. Zastosowanie tyroksyny lewoskrętnej i prawoskrętnej w konwencjonalnych dawkach nie powstrzymało rozwoju wola i zmian ogniskowych w tarczycy. U 2 spośród 4 osób odnotowano złą tolerancję leczenia w postaci nasilenia tachykardii i niepokoju. Wnioski: U pacjentów z podejrzeniem zespołu oporności na hormony tarczycy należy indywidualnie rozważyć celowość i rodzaj leczenia. Konwencjonalne leczenie wola w zespole oporności na hormony tarczycy jest mało skuteczne i często źle tolerowane.

Słowa kluczowe: zespół oporności na hormony tarczycy, mutacje punktowe receptora β , wole

Abstract: Resistance to Thyroid Hormone (RTH) is a condition of variable tissue hyposensitivity to thyroid hormone caused by mutation in the thyroid hormone receptor β gene. RTH is characterized by elevated free thyroid hormone concentrations (FT3, FT4) with nonsuppressed thyrotropin (TSH). The majority of subjects are asymptomatic, however some may manifest symptoms of thyroid hormone excess or deprivation. Objective: The aim of the paper was to describe the clinical and biochemical features, and the results of treatment of goiter in RTH patients. Subjects: Five patients with persistently elevated serum FT4 and nonsuppressed TSH, three with confirmed mutation in receptor β gene. Methods: Evaluation of thyroid hormones and TSH concentration, peripheral parameters of thyroid status and thyroid volume at baseline and in the course of treatment. Results: In four patients the indication for investigation was goiter, in one hyperactivity. Two patients had mild tachycardia, one had hypercholesterolemia. Heat tolerance and bone age delay varied between individuals. Both typical features of hyperthyroidism (e.g. tachycardia, heat intolerance) and symptoms of hypothyroidism (bone age delay) were presented parallelly. Patients were treated either with L-thyroxine, D-thyroxine or left without treatment. Conventional doses of thyroxine were insufficient to prevent further development of goiter, intensified tachycardia and anxiety in 2 out of 4 treated patients. Conclusions: In patients where RTH is suspected both the necessity and the method of treatment should be individualized. Pharmacological therapy of goiter with L-T4 is usually not effective and often not well tolerated.

Key words: resistance to thyroid hormone, point mutation in thyroid hormone receptor β gene, goiter

Wstęp

Zespół oporności na hormony tarczycy (Resistance to Thyroid Hormone, RTH) przypuszczalnie występuje z czę-

stością około 1 : 50 000 żywych urodzeń (1).

Istotą tego zespołu jest zmniejszone wiązanie trójjodotyroniny (T3) przez zmieniony receptor jądrowy, a cechą charakterystyczną jest zwiększone stężenie wolnej tyroksyny

(FT4) i wolnej trójjodotyroniny (FT3) w surowicy przy prawidłowym lub podwyższonym stężeniu tyreotropiny (TSH).

Tradycyjny kliniczny podział zespołu obejmuje 3 postaci: najczęściej występującą postać uogólnioną, bez wyraźnych zaburzeń metabolicznych; postać przysadkową, wykazującą cechy nadczynności tarczycy (tachykardia, nietolerancja ciepła, przyspieszenie wieku kostnego) i postać obwodową, z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy (zahamowanie wzrostu, upośledzenie rozwoju umysłowego, hipercholesterolemia).

W rzeczywistości dla uogólnionej postaci RTH charakterystyczne jest zróżnicowanie narządowej odpowiedzi na hormony tarczycy z równoczesnym występowaniem cech typowych dla ich nadmiaru i niedoboru. Ten złożony obraz kliniczny wynika z różnej proporcji zmienionej i prawidłowej formy receptora w poszczególnych tkankach. Tradycyjny podział kliniczny nie znajduje również odzwierciedlenia w badaniach molekularnych, ponieważ nie stwierdzono związku pomiędzy rodzajem defektu genetycznego i obrazem klinicznym choroby, a nawet ze stopniem upośledzenia wiązania T3 z receptorem jądrowym (2, 3).

U większości pacjentów z zespołem RTH stwierdza się niewielkie wole i umiarkowane przyspieszenie czynności serca. U dzieci mogą występować trudności szkolne związane z gorszą koncentracją uwagi i nadmierną ruchliwością. Innym zaburzeniem spotykanym w RTH jest niedosłuch o różnym nasileniu. Niektóre z mutacji wiążą się z opóźnieniem rozwoju mowy, zaburzeniami artykulacji, dysleksją oraz obniżeniem IQ w skali słownej (4).

Na przykładzie zespołu RTH można prześledzić złożoność procesu odpowiedzi na hormony tarczycy.

Zidentyfikowano 2 geny receptorów dla trójjodotyroniny. Gen receptora β zlokalizowany jest na chromosomie 3, receptora α na chromosomie 17, oba są źródłem 2 izoform powstających w wyniku odmiennego splicingu. U człowieka występują 4 główne formy receptorów dla trójjodotyroniny: $\beta 1$, $\beta 2$, $\alpha 1$ i $\alpha 2$. Izoformy $\beta 1$, $\beta 2$ i $\alpha 1$ wykazują zdolność wiązania z T3, izoforma $\alpha 2$ wiąże się z DNA, ale nie wiąże T3 i może wykazywać właściwości kompetycyjnego inhibitora czynności hormonów tarczycy.

Zespół oporności na hormony tarczycy w około 90% jest spowodowany punktową mutacją genu izoformy β receptora jądrowego dla trójjodotyroniny i dziedziczony dominująco.

U nielicznych chorych przyczyną RTH jest całkowita delecja genu receptora β lub jego fragmentu kodującego białko. Wówczas zespół dziedziczony jest recesywnie (5). W około 10% rodzinnych przypadków odpowiadających klinicznie i biochemicznie zespołowi RTH nie stwierdza się nieprawidłowości w obrębie receptów β i α (6). W takim wypadku defekt genetyczny może dotyczyć kofaktorów lub koaktywatorów receptora.

Somatyczne mutacje receptora β występują również w części gruczolaków wydzielających TSH (7).

Jedną z ważniejszych właściwości receptora zmienione-

go w wyniku punktowej mutacji genu jest zdolność do interferencji z czynnością receptora prawidłowego, określana jako dominujący efekt negatywny (DNE) (8). Tłumaczy on zaskakujący fakt, że delecja całego genu receptora β nie powoduje zespołu oporności na hormony tarczycy u heterozygot. W przeciwieństwie do punktowej mutacji genu receptora β , w całkowitej delecji tego genu zespół RTH dziedziczony jest recesywnie. Pomimo całkowitego braku receptora β homozygoty nie wykazują upośledzenia rozwoju intelektualnego i niedoboru wzrostu, natomiast prezentują takie narządowe objawy nadczynności tarczycy, jak tachykardia, skrócenie podokresu skurczu lewej komory i skrócenie czasu odruchów ścięgniastych. Wskazuje to na oddziaływanie hormonów tarczycy poprzez receptor α (5). W warunkach doświadczalnych heterozygotyczne myszy z delecją jednego z alleli receptora β wykazywały cechy zespołu RTH jedynie w wypadku braku obu alleli receptora α , natomiast sam brak obu alleli receptora α nie powodował oporności na hormony tarczycy (9).

Zwykle najbardziej precyzyjnym wskaźnikiem stanu tyreometabolicznego ustroju jest stężenie TSH. Zespół oporności na hormony tarczycy jest przykładem sytuacji klinicznej, w której oznaczenie TSH nie spełnia tego zadania i dla oceny stanu tyreometabolicznego wykorzystywane są wskaźniki obwodowej czynności hormonów tarczycy, np. tętno i czas skurczu komór serca oraz stężenie cholesterolu (obniżone w stanie tyreotoksykozy), fosfokinazy kreatyny (CK), ferrytyny, globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), markerów obrotu kostnego: osteokalcyny i N-końcowego telopeptydu kolagenu (wzrost w stanie tyreotoksykozy) (1, 10). Wskaźniki te są jednak mało specyficzne. Ze względu na różną wrażliwość tkanek obwodowych na hormony tarczycy i subiektywizm objawów klinicznych ocena stanu tyreometabolicznego chorych jest zatem trudna.

Poniżej przedstawiamy kilkuletnie obserwacje 5 pacjentów, których wyniki badań tyreologicznych wskazują na zespół oporności na hormony tarczycy.

Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie klinicznych i biochemicznych cech pacjentów z RTH oraz ocena wyników leczenia wola u tych pacjentów.

Materiał i metody

Przedstawiono dane 5 pacjentów wykazujących trwale podwyższone stężenie FT4 przy prawidłowym lub podwyższonym stężeniu TSH. U 3 z nich potwierdzono obecność mutacji genu receptora β dla trójjodotyroniny. U pacjentów przeprowadzono test z TRH, badanie obrazujące przysadki oraz ocenę wybranych obwodowych wskaźników stanu tyreometabolicznego. Przedstawiono sposób leczenia wola oraz obserwowane w tym czasie zmiany objętości tarczycy.

Tabela 1. Zestawienie wyników badań tyreologicznych pacjentki E.Ł.

Data	Leczenie	TSH μ U/ml (test z TRH)	FT3 pg/ml	T4 μ g/ml	FT4 ng/dl	TGL ng/ml	Objętość tarczycy (ml)
27.02.92	–	4,7-35,8	11,8	11,4			47
13.03.92	T3: 40 μ g	1,2	9,9				
07.04.92	T3: 80 μ g	0,1-1,8	13,6	7,6			
17.11.92	L-T4: 100 μ g	3,2-21,5	9,7	19,0			
07.04.93	D-T4: 4000 μ g	0,7-9,2					
20.04.93	L-T4: 100 μ g	1,6	8,6	15,6			77
14.05.93	D-T4: 1000 μ g	3,4	10,1	13,5			
24.02.95	D-T4: 2000 μ g	0,3-2,8	8,3	25,2			60,9
22.06.99	–	0,4-3,6			3,63	36,0	64,7
14.01.00	–	0,8			4,44	60,0	81,35

Objaśnienia: L-T4: tyroksyna lewoskrętna, D-T4: tyroksyna prawoskrętna, TGL: tyreoglobulina, zakres referencyjny: TSH: 0,5-3,0 μ U/ml, FT3: 1,64-3,45 pg/ml, T4: 4,5-12 μ g/dl, FT4: 0,7-1,9 pg/ml, tyreoglobulina: 2-70 ng/ml

Tabela 2. Zestawienie wyników badań tyreologicznych pacjenta J.W.

Data	Leczenie	TSH $\mu\text{IU/ml}$ (test z TRH)	FT3 pg/ml	T4 $\mu\text{g/dl}$	FT4 ng/dl	TGL ng/ml	Objętość tarczycy (ml)
14.05.97	–	10,07	8,14	21,06	2,9		1,75
26.08.97	D-T4: 1000 μg	13,58	8,59		2,89		2,9
28.11.97	D-T4: 2000 μg	9,7	10,73		3,17		
04.09.98	D-T4: 2000 μg	6,42	11,72		>6,0		
29.05.99	D-T4: 2000 μg	7,2	9,63		4,12		
29.06.99	–	9->50	6,7		1,29	38,0	
14.01.00	–	8,7			3,57		6,5
02.03.01	–	14,2			2,93	110,0	
04.12.01	L-T4: 100 μg	10,3			2,95		
30.01.02	L-T4: 150 μg	4,5					
24.01.03	L-T4: 150 μg	6,9	7,75		3,11		19
23.01.04	L-T4: 150 μg	5,8			2,8		

Objaśnienia: L-T4: tyroksyna lewoskrętna, D-T4: tyroksyna prawoskrętna, TGL: tyreoglobulina, zakres referencyjny: TSH: 0,5-3,0 $\mu\text{IU/ml}$, FT3: 1,64-3,45 pg/ml, T4: 4,5-12 $\mu\text{g/dl}$, FT4: 0,7-1,9 pg/ml, tyreoglobulina: 2-70 ng/ml

1. Pacjentka E.Ł. (historia choroby nr 0764/97) została skierowana do Kliniki Endokrynologii IPCZD w wieku 10 lat z rozpoznaniem nadczynności tarczycy w przebiegu wola guzkowego.

Urodzona o czasie z masą ciała 2000 g w stanie dobrym. Rozwijiała się prawidłowo, nie chorowała. Zmianę ogniskową w prawym płacie tarczycy o charakterze łagodnym stwierdzono w 9 roku życia. Ze względu na podwyższone stężenie hormonów tarczycy przez kilka miesięcy była leczona Metizolem.

W Klinice u dziecka stwierdzono: prawidłową wysokość i masę ciała (50 ct i 25 ct), wiek kostny zgodny z metrykalnym, początek dojrzewania płciowego (thelarche II, pubarche II, axilarche II w skali Tannera). Pacjentka nie zgłaszała subiektywnych objawów nadczynności tarczycy, łatwo marżała. Stwierdzono znaczne powiększenie tarczycy, której dolne bieguny sięgały wcięcia mostka, a górne - okolicy podżuchwowej. Objętość tarczycy oceniono na około 47 ml, nie potwierdzono obecności zmiany ogniskowej w prawym płacie tarczycy. Przeprowadzone badania wykazały podwyższone stężenie wolnej trójjodotyroniny (FT3: 11,8 pg/ml, norma: 1,64 – 3,45 pg/ml), przy prawidłowym stężeniu tyroksyny całkowitej (11,4 $\mu\text{g/ml}$, norma: 4,5-12) i nieznacznie podwyższonym stężeniu TSH (4,7 $\mu\text{IU/ml}$, norma: 0,5 - 3,0). W teście z TRH stwierdzono wzrost stężenia TSH do 35,8 $\mu\text{IU/ml}$.

Czynność układu krążenia oceniono na podstawie 24-godzinnego zapisu elektrokardiograficznego. Zarejestrowano rytm zatokowy o częstości 48-157/min., średnio w ciągu dnia: 95/min., w nocy: 60/min. Badanie to powtórzono, wraz z testem z TRH, po podaniu trójjodotyroniny we wzrastających dawkach. Supresję TSH uzyskano po 6 dobach podawania 80 μg trójjodotyroniny. Czynność serca nie uległa przyspieszeniu, wynosząc 58 -110, średnio 78/min. Podjęto roczną próbę leczenia L-tyroksyną (L-T4) w dawce 100 μg dziennie (około 3,3 $\mu\text{g/kg}$ masy ciała). Nie uzyskano supresji TSH ani zmniejszenia objętości tarczycy. W ciągu kolejnych 6 lat pacjentka otrzymywała prawoskrętną tyroksynę (dekstrotyroksyna, D-T4) w dawce 1 - 2 mg. Podczas leczenia obserwowano dalszy wzrost wola (do 64,7 ml), labilność emocjonalną i umiarkowaną tachykardię. W ciągu następnych 2 lat pacjentka pozostawała bez leczenia. W tym czasie objętość jej tarczycy wzrosła do 81,3 ml. W wieku 18,5 roku u pacjentki stwierdzono osteopenię (Total BMD: 0,981, Z-score: -1,8, L2-L4 BMD: 0,983, Z-score: -2,2) i hiperkalciurię. Wyniki pozostałych badań biochemicznych przedstawiały się następująco: SHBG: 84 nmol/l (zakres normy dla kobiet: 16-129), cholesterol całkowity: 170 mg/dl, kinaza kreatyny: 297 U/l (zakres normy: 15 - 126). Pacjentka osiągnęła wysokość 160,6 cm, miesiączkuje od wieku 11,5 roku. Ukończyła szkołę zawodową.

U chorej stwierdzono mutację E457D w eksonie 10 receptora β dla trójjodotyroniny.

Wyniki badań tyreologicznych pacjentki E.Ł. zestawiono w tabeli 1.

2. Pacjent J.W. (historia choroby nr 03450/97) zgłosił się do Kliniki Endokrynologii IPCZD w 9 roku życia z powodu złej tolerancji leczenia L-tyroksyną po wykonanej rok wcześniej subtotalnej strumektomii.

Urodzony z ciąży bliźniaczej z masą ciała 1600 g w stanie dobrym. Poza opóźnionym rozwojem mowy rozwijał się prawidłowo. W 2 roku życia u chłopca rozpoznano chorobę Perthesa. Od 7 roku życia leczony zachowawczo, a następnie operacyjnie z powodu wola guzkowego. Po zabiegu otrzymywał L-tyroksynę w dawce 2 - 2,5 $\mu\text{g/kg}$ masy ciała. W czasie leczenia obserwowano narastanie objawów niepokoju i rozdrażnienia.

U chłopca stwierdzono: prawidłową wysokość i masę ciała (50 ct), opóźnienie wieku kostnego o 2 lata. Obserwowano dyskretne drżenie dłoni oraz skłonność do tachykardii (tętno: 80 - 110/min). Objętość pozostałej po operacji części tarczycy wynosiła 1,7 ml. Przeprowadzone badania wykazały podwyższone stężenie hormonów tarczycy (FT3: 8,14 pg/ml, T4: 21,06 $\mu\text{g/ml}$, FT4: 2,9 ng/dl) i TSH (10,07 $\mu\text{IU/ml}$) oraz zwiększoną odpowiedź na stymulację TRH (wzrost stężenia TSH do ponad 50 $\mu\text{IU/ml}$). Obraz MRI przysadki był prawidłowy. Pozostałe wyniki badań biochemicznych przedstawiały się następująco: SHBG: 41 nmol/l (N:10 - 71), cholesterol całkowity: 183 mg/dl, CK: 126 U/l.

Przez 2 lata pacjent otrzymywał prawoskrętną tyroksynę w dawce 2 mg. Leczenie to nie spowodowało normalizacji stężenia TSH. Objętość kikutów tarczycy wzrosła w tym czasie do 6,5 ml, stwierdzono rozwój nowych zmian ogniskowych, ocenionych na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej jako łagodne. Utrzymywała się labilność emocjonalna i skłonność do tachykardii. Ponownie zastosowano tyroksynę lewoskrętną we wzrastających dawkach z jednoczesnym podaniem Atenololu. Objawy uboczne w postaci niepokoju wystąpiły przy dawce 2,4 $\mu\text{g/kg}$, nie obserwowano tachykardii. Leczenie nie spowodowało supresji TSH, a objętość tarczycy po 3,5 latach wzrosła do 19 ml.

W czasie siedmioletniej obserwacji wzrost i rozwój chłopca przebiegał prawidłowo. Uczy się średnio, ma trudności z przedmiotami ścisłymi. Zaburzenia artykulacji utrzymują się do chwili obecnej. Badanie densytometryczne wykonane w 16 roku życia wykazało prawidłową gęstość mineralną kości. U pacjenta stwierdzono mutację E457D w eksonie 10 receptora β .

Stężenie FT4 i TSH rodziców chłopca jest prawidłowe.

Wyniki badań tyreologicznych pacjenta J.W. zestawiono w tabeli 2.

3. Pacjent M.W. (historia choroby nr 05430/01) został skierowany do Poradni Endokrynologicznej w 8 roku życia

Tabela 3. Zestawienie wyników badań tyreologicznych pacjenta M.W.

Data	TSH μ U/ml (test z TRH)	FT3 pg/ml	T4 μ g/ml	FT4 ng/dl	TGL ng/ml	Objętość tarczycy (ml)
18.07.94	1,38		15,6	3,63		
11.07.95	3,35-14,45	10,87	20,3	2,82	57,25	
12.05.97	2,2			2,92		
04.05.01	2,05			2,91		9,7

Objaśnienia: L-T4: tyroksyna lewoskrętna, D-T4: tyroksyna prawoskrętna, TGL: tyreoglobulina, zakres referencyjny: TSH: 0,5-3,0 μ U/ml, FT3: 1,64-3,45 pg/ml, T4: 4,5-12 μ g/dl, FT4: 0,7-1,9 pg/ml, tyreoglobulina: 2-70 ng/ml

z powodu nadpobudliwości i nieprawidłowego stężenia hormonów tarczycy. Urodzony w stanie dobrym, o czasie, z prawidłową masą ciała. Rozwijał się prawidłowo, nie chorował.

U chłopca stwierdzono: prawidłowy wzrost i masę ciała (25 ct), wiek kostny zgodny z metrykalnym, prawidłową wielkość tarczycy, tętno w granicach 80 - 120/min., RR: 100/70mmHg, skłonność do marznięcia. Przeprowadzone badania potwierdziły podwyższenie stężenia FT4 (3,63 ng/dl) przy prawidłowym stężeniu TSH (1,36 μ U/ml) i prawidłowej odpowiedzi na podany TRH (wzrost stężenia TSH do 14,4 μ U/ml). Badanie CT przysadki nie wykazało zmian. Nie zastosowano żadnego leczenia. W ciągu 9 lat obserwacji nie stwierdzono rozwoju wola. Wzrost chłopca przebiegał prawidłowo, objawy dojrzewania wystąpiły w 13 roku życia.

U pacjenta stwierdzono mutację V349M w eksonie 9 receptora β .

Wyniki badań tyreologicznych pacjenta M.W. zestawiono w tabeli 3.

4. Pacjentka A.P. (historia choroby nr 04869/97) została skierowana do Kliniki Endokrynologii IPCZD w 9 roku życia z powodu niewielkiego wola i nieprawidłowego stężenia hormonów tarczycy.

Urodzona w stanie dobrym, o czasie, z prawidłową masą ciała. Rozwijała się prawidłowo, nie chorowała. Od 8 roku życia obserwowano powiększenie tarczycy. Nie zgłaszała dolegliwości, nie otrzymywała leków.

U pacjentki stwierdzono: wysokość ciała na poziomie 60 ct, niedobór masy ciała (< 10ct), przyspieszenie wieku kostnego o około 1,5 roku, początek dojrzewania płciowego (Th II, P I, A I w skali Tannera), tętno w granicach 70 - 100/min.,

RR: 110/70mmHg, objętość tarczycy około 10,3 ml. Przeprowadzone badania potwierdziły podwyższenie stężenia FT3 (10,0 pg/ml) i FT4 (4,22 ng/dl), przy prawidłowym stężeniu TSH (3,9 μ U/ml) i prawidłowej odpowiedzi po podaniu TRH (wzrost stężenia TSH do 25 μ U/ml). Badanie MRI wykłużyło obecność zmian w przysadce.

Przez 2 lata pacjentka otrzymywała prawoskrętną tyroksynę w dawce 2 mg. Leczenie nie spowodowało supresji TSH, a objętość tarczycy wzrosła w tym czasie do 13 ml. W ciągu kolejnych 5 lat pacjentka pozostawała bez leczenia. Objętość tarczycy wzrosła w tym czasie do 18 - 19 ml. Wzrost i rozwój dziewczynki przebiegał prawidłowo, menarche wystąpiło w wieku 11,8 roku. W 14 roku życia stwierdzono u pacjentki prawidłową gęstość mineralną kości. Wyniki pozostałych badań biochemicznych przedstawiały się następująco: SHBG: 72 nmol/l, cholesterol całkowity: 232 mg/dl, CK: 58 U/l.

Pacjentka osiąga bardzo dobre wyniki w nauce. Stężenie FT4 i TSH jej rodziców i siostry jest prawidłowe.

Wyniki oznaczeń hormonów tarczycy i TSH pacjentki A.P. zestawiono w tabeli 4.

5. Pacjentka M.G. (historia choroby nr 04513/98) została skierowana do IPCZD w 14 roku życia 13,4 lat z powodu zmiany ogniskowej w tarczycy.

W wieku 9 lat u dziewczynki stwierdzono powiększenie tarczycy i podwyższone stężenie T3 i T4. Przez 3 lata była leczona Metizolem, a następnie L-tyroksyną. W czasie leczenia obserwowano dalsze powiększanie się tarczycy i rozwój hipoechogenicznej zmiany w płacie lewym.

Przy przyjęciu do CZD u pacjentki stwierdzono prawidłowy wzrost i masę ciała (50 ct), tętno 64 - 72/min., RR:105/70

Tabela 4. Zestawienie wyników badań tyreologicznych pacjentki A.P.

Data	Leczenie	TSH μ U/ml (test z TRH)	FT3 pg/ml	T4 μ g/dl	FT4 ng/dl	TGL ng/ml	Objętość tarczycy (ml)
05.07.97	-	3,9-25	10,0	23,49	4,22		10,36
02.10.97	D-T4: 2000 μ g	7,315	16,3		4,42		
23.01.98	D-T4: 2000 μ g	4,673	14,11		4,98		
02.10.98	D-T4: 2000 μ g	2,7	13,21		4,93		
16.04.99	D-T4: 2000 μ g	8,01	9,48		3,26	19,0	
25.05.99	-	3,9-43	11,98		3,92	15	
24.11.99	-				3,96	41	14,7
19.10.00	-	5,1				30	
21.11.01	-						19,2
28.06.02	-	5,6	8,27		4,27		
10.09.03	-	5,8	7,03		2,79		18

Objaśnienia: L-T4: tyroksyna lewoskrętna, D-T4: tyroksyna prawoskrętna, TGL: tyreoglobulina, zakres referencyjny: TSH: 0,5-3,0 μ U/ml, FT3: 1,64-3,45 pg/ml, T4: 4,5-12 μ g/dl, FT4: 0,7-1,9 pg/ml, tyreoglobulina: 2-70 ng/ml

Tabela 5. Zestawienie wyników badań tyreologicznych pacjentki M.G.

Data	Leczenie	TSH μ U/ml (test z TRH)	FT3 pg/ml	T4 μ g/dl	FT4 ng/dl	TGL ng/ml	Objętość tarczycy (ml)
16.07.99	-	1,6-8,5	6,3	14,4			23,8
21.01.00	KJ: 200 μ g	0,831	6,38		3,07		28,05
01.12.00	KJ: 100 μ g	1,3	6,0		3,18	25	
22.11.02	-	0,98	6,44		3,78		
10.06.03	-						24,1

Objaśnienia: L-T4: tyroksyna lewoskrętna, D-T4: tyroksyna prawoskrętna, TGL: tyreoglobulina, zakres referencyjny: TSH: 0,5-3,0 μ U/ml, FT3: 1,64-3,45 pg/ml, T4: 4,5-12 μ g/dl, FT4: 0,7-1,9 pg/ml, tyreoglobulina: 2-70 ng/ml

Tabela 6. Wybrane parametry biochemiczne i objawy występujące u przedstawionych pacjentów.

	E.Ł.	J.W.	M.W.	A.P.	M.G
TSH μ U/ml (test z TRH)	4,7-35,8	9->50	3,3-14,4	3,9-43	1,6-8,5
FT4: wartość bezwzględna (μ g/dl)	3,4	3,57	2,92	3,96	3,18
stosunek do górnego zakresu normy	184%	192%	154%	212,5%	171%
Tyreoglobulina (ng/ml)	60	110	57	30	25
SHBG (nmol/l)	84	41		72	95
Cholesterol całkowity (mg/dl)	170	183		232	155
Kinaza kreatynowa (U/l)	297	126		58	
Wole	++	++	-	+/-	+
Tachykardia	+/-	+/-	-	-	-
Tolerancja ciepła	zwiększona	upośledzona	w normie	w normie	zwiększona
Chudnięcie, biegunka	-	-	-	-	-
Wiek kostny	zgodny	opóźniony	zgodny	przyspieszony	
L2-L4 z-score	-2,2	-0,1		+0,1	-0,6
Inne objawy	hiperkalciuria	zaburzenia artykulacji			

Zakres referencyjny: TSH: 0,5-3,0 μ U/ml, FT4: 0,7-1,9 pg/ml, tyreoglobulina: 2-70 ng/ml, SHBG (globulina wiążąca hormony tarczycy): kobiety: 16-120 nmol/l, mężczyźni: 10-73 nmol/l, cholesterol całkowity: 120-220 mg/dl, kinaza kreatynowa (CK): 15-126 U/l

mmHg, skórę chłodną i suchą, skłonność do marznięcia. Objętość tarczycy oceniono na 23 ml, średnicę zmiany ogniskowej na 5 mm. Przeprowadzone badania wykazały podwyższone stężenie hormonów tarczycy (FT4: 3,07 ng/dl, FT3: 6,3 pg/ml) przy prawidłowym stężeniu TSH (1,6 μ U/ml) i prawidłowej odpowiedzi na podany TRH (wzrost TSH do 8,5 μ U/ml), prawidłowe stężenie SHBG (95 nmol/l) i cholesterolu całkowitego (155 mg/dl). Pacjentkę pozostawiono bez leczenia. Po 4 latach obserwacji objętość tarczycy osiągnęła 24,1 ml. Wielkość zmiany w płacie lewym nie uległa zmianie.

Pacjentka miesiączkuje regularnie od wieku 12,1 roku. W wieku 18 lat stwierdzono u niej prawidłową gęstość mineralną kości. Uczy się w szkole zawodowej.

Wyniki oznaczeń hormonów tarczycy i TSH pacjentki M.G. zestawiono w tabeli 5.

Wybrane parametry biochemiczne i objawy występujące u przedstawionych pacjentów zestawiono w tabeli 6.

Dyskusja

Wskazaniem do oceny czynności tarczycy u 4 przedstawionych pacjentów było wole, a u 1 pacjenta labilność emocjonalna. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono pełnoobjawowej nadczynności tarczycy, co przemawia za rozpoznaniem uogólnionej postaci RTH.

Wspólną cechą wymienionych chorych było trwale podwyższone stężenie FT3 i FT4 przy braku supresji TSH. Pozostałe cechy kliniczne i biochemiczne pacjentów były zróżnicowane. U 2 osób stwierdzono umiarkowaną tachykardię, u 1 - hipercholesterolemię. Tolerancja ciepła była zmniejszona, prawidłowa lub zwiększona. Wiek kostny był opóźniony, zgodny z wiekiem kalendarzowym lub przyspieszony, gęstość mineralna kości prawidłowa lub obniżona.

U pacjentki E.Ł. stwierdzono narządowe objawy nadmiaru hormonów tarczycy takie, jak: podwyższone stężenie kinazy kreatynowej i obniżenie gęstości mineralnej kości, ale równocześnie chora nie wykazywała klinicznych cech hipertyreoz, a nawet zgłaszała skłonność do marznięcia. Pacjent J.W. zgłaszał najwięcej subiektywnych cech nadczynności tarczycy, ale jednocześnie stwierdzono u niego opóźniony wiek kostny i prawidłowe stężenie cholesterolu przy wartości CK na górnej granicy normy. Stan pacjenta M.W. nie budził żadnych zastrzeżeń, a zespół RTH rozpoznano u niego przypadkowo.

U pozostałych pacjentów nie wykonano dotychczas badań molekularnych potwierdzających rozpoznanie, ale przedstawiamy ich dla zobrazowania sytuacji klinicznych, w których stykamy się z chorym wykazującym biochemiczne cechy zespołu. Należy podkreślić, że u pacjentek E.Ł. i M.G. pomimo prawidłowego stężenia TSH i braku typowych

objawów klinicznych, rozpoznano nadczynność tarczycy i prowadzono leczenie Metizolem.

Pacjenci z uogólnioną postacią RTH zwykle nie wymagają leczenia (1). U chorych z niezbyt nasilonymi objawami hipermetabolizmu pierwszym z zalecanych leków jest Atenolol, który w niewielkim stopniu wpływa na konwersję T4 do T3, a jest skuteczny w leczeniu tachykardii i drżenia mięśniowego.

Tyrosyna lewoskrętna stosowana jest w RTH przebiegającym z objawami hipotyreozy (postać obwodowa RTH) oraz u pacjentów po strumektomii. Leczenie monitoruje się za pomocą oceny stężenia TSH, a właściwy stopień wyrównania może wymagać podaży aż 1000 g L-tyroksyny na dobę (1).

W leczeniu przysadkowej postaci RTH znalazła zastosowanie tyrosyna prawoskrętna oraz fizjologiczny metabolit T3: 3,5,3'- kwas trójjodotyrooctowy (TRIAC).

Celem leczenia przysadkowej postaci RTH jest uzyskanie supresji TSH i w konsekwencji zmniejszenie wytwarzania hormonów tarczycy. Efekt działania TRIAC wynika z jego większego, w porównaniu do T3, powinowactwa do receptora β , zarówno prawidłowego, jak i formy zmutowanej, przy zbliżonym powinowactwie do receptora β . Dane dotyczące działania ogólnego TRIAC są niejednoznaczne. Zakładano, że przy porównywalnym stopniu supresji TSH, kwas trójjodotyrooctowy nie zwiększa podstawowej przemiany materii i wydatku energii podczas snu, natomiast jego działanie tyreomimetyczne na wątrobę i kości jest porównywalne lub większe niż L-tyroksyny (11-13). Równocześnie parafarmaceutyki zawierające TRIAC były stosowane w otyłości jako „środki poprawiające metabolizm”. Stwierdzono, że TRIAC podawany jako środek wspomagający w leczeniu otyłości może być przyczyną groźnych dla życia powikłań sercowo-naczyniowych (Ostrzeżenie U.S. Food and Drug Administration z 11 listopada 1999 roku).

Mechanizm działania prawoskrętnej tyroksyny, jednego z najwcześniej badanych analogów hormonów tarczycy, jest mniej poznany. Głównym zastosowaniem D-T4 miało być leczenie hipercholesterolemii, w którym wykorzystano jej narządowo specyficzne działanie na wątrobę przy słabym działaniu ogólnym. Prawoskrętna tyrosyna powoduje supresję TSH, co zastosowano w leczeniu zespołu oporności na hormony tarczycy, ale również okazało się, że zwiększa ryzyko zgonu w wyniku chorób krążenia (14, 15). Prawdopodobnie jednak zarówno efekt leczniczy D-T4 w hipercholesterolemii, jak i niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy wynikały z zanieczyszczenia preparatu L-tyroksyną.

Głównym problemem klinicznym u 4 spośród prezentowanych pacjentów było wole o różnym stopniu nasilenia, którego nie można wytłumaczyć zależnością od TSH ani stopniem oporności na hormony tarczycy, wyrażonym jako stosunek stężenia FT4 do górnego zakresu wartości referencyj-

nych. Pomimo niższego stężenia TSH i mniejszego stopnia oporności na T3 objętość tarczycy pacjentki E.Ł. była znacznie większa, niż pacjentki A.P., u której wielkość tarczycy nieznacznie przekraczała normę.

Według Weissa i Refetoffa leczenie niewielkiego wola u pacjentów z RTH jest niecelowe (1). Obserwacja pacjentek A.P. i M.G. potwierdza tę opinię. Pomimo braku leczenia u tych pacjentek wzrost wola postępował powoli, a ich stan ogólny nie budził zastrzeżeń.

Podjęte próby leczenia zachowawczego pacjentów E.Ł. i J.W. nie były skuteczne. Zastosowane dawki L- i D-tyroksyny były zbyt niskie, aby spowodować supresję TSH, a jednocześnie wiązały się z nasileniem tachykardii i niepokojem. Wydaje się jednak, że podczas leczenia D-tyroksyną wzrost wola postępował wolniej w porównaniu z okresem stosowania L-T4.

Supresję TSH u pacjentki E.Ł. uzyskano po kilku dniach podawania trójiodotyroniny w dawce 80 µg/dobę, nie podjęto jednak próby długotrwałego leczenia wola za pomocą T3. Wyniki leczenia operacyjnego również nie są optymistyczne. Przykład pacjenta J.W. wskazuje na to, że brak skutecznego postępowania po strumektomii może prowadzić do konieczności ponownej interwencji chirurgicznej.

Doświadczenia z zastosowaniem trójiodotyrooctanu w leczeniu RTH są obiecujące, ale dotychczas są one prowadzone na zasadzie prób klinicznych.

Wnioski

1. Ocena czynności tarczycy oparta wyłącznie na oznaczeniu TSH lub FT4 może powodować błędy diagnostyczne i terapeutyczne.

2. Objawy kliniczne zespołu niewrażliwości na hormony tarczycy wykazują duże zróżnicowanie. U pacjentów z podejrzeniem zespołu oporności na hormony tarczycy należy indywidualnie rozważyć celowość i rodzaj leczenia.

3. Leczenie wola w zespole oporności na hormony tarczycy konwencjonalnymi dawkami tyroksyny jest mało skuteczne i często źle tolerowane.

Wyniki badań molekularnych uzyskano dzięki uprzejmości Profesora Paolo Beck-Peccoz z Institute of Endocrine Sciences w Mediolanie

PIŚMIENNICTWO:

- Weiss R., Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone - Primum non nocere. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 401-404.
- Yagi H., Pohlenz J., Hayashi Y., Sakurai A., Refetoff S. Resistance to thyroid hormone caused by two mutant thyroid hormone receptors, R243Q and R243W, with marked impairment of function that cannot be explained by altered in vitro 3,5,3'-triiodothyronine binding affinity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 1608-1614.
- Hayashi Y., Weiss R., Sarne D., Yen P., Sunthornthepvarakul T., Marcocci C., Chin W., Refetoff S. Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant hormone-b receptors? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80, 3246-3256.
- Mixton A., Parrilla R., Ransom S., Wiggs E., McClaskey J., Hauser P., Weintraub B. Correlations of language abnormalities with localisation of mutations in the -thyroid hormone receptor in 13 kindreds with generalized resistance to thyroid hormone: identification of four new mutations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 74, 1039-1045.
- Takeda K., Sakurai A., DeGroot L., Refetoff S. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor- gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992, 74, 49-55.
- Retraukul S., Sadow P., Pannaia S., Pohlenz J., Carvalho G., Macchia P., Weiss R., Refetoff S. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor or genes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 3509-3617.
- Ando S., Sarlis N., Oldfield E., Yen P. Somatic mutation of thyroid hormone receptor beta can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 5572-5576.
- Nagaya T., Eberhardt N., Jameson J. Thyroid hormone resistance syndrome: correlation of dominant negative activity and location of mutations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77, 982-990.
- Weiss R., Chassande O., Koo E., Macchia P., Cua K., Samaryt J., Refetoff S. Thyroid function and effect of aging in combined hetero/homozygous mice deficient in thyroid hormone receptors and genes. *J. Endocrinol.* 2002, 172, 177-185.
- Ferretti E., Persani L., Jaffrain-Rea M., Giambona S., Tamburrano G., Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of Levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 924-929.
- Bracco D., Morin O., Schutz Y., Liang H., Jequier E., Burger A. Comparison of the metabolic and endocrine effects of 3,3,3'-triiodothyroacetic acid and thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77, 221-228.
- Messier N., Laflamme L., Hamann G., Langlois M. F. In vitro effect of Triac on resistance to thyroid hormone receptor mutants: potential basis for therapy. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001, 28, 174 (1-2), 59-69.
- Sherman S., Ringel M., Smith M., Kopelen H., Zoghbi W., Landson P. Augmented hepatic and skeletal thyromimetic effects of Tiratricol in comparison with Levothyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 2153-2158.
- Brun L., Gagne C., Coulombe P., Lupien P., Dussault J., Moorjani S. Effects of dextrothyroxine on the pituitary-thyroid axis in hypercholesterolemic children and goitrous adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1980, 51, 1306-1310.
- Pohlenz J., Knöbl D. Treatment of pituitary resistance to thyroid hormone in an 8-year old boy. *Acta Paediatr.* 1996, 85, 387-390.

Adres do korespondencji:

Dr Urszula Oczkowska
Klinika Pediatrii, Oddział Endokrynologii
Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”
Al. Dzieci Polskich 20
04-736 Warszawa - Międzyzylesie
tel./fax: (0-22) 815 70 65

