

19. BÖLÜM

BOZULMUŞ TİROİD HORMON DUYARLILIĞI

Hülya ODLUYURT¹
Emin Murat AKBAŞ²

GİRİŞ

Tiroid hormonunun sentez ve salgılanması hipotalamus, ön hipofiz bezi ve tiroid bezinin dahil olduğu bir aks ile kontrol edilmektedir. Tiroid bezinin ürettiği ana hormonlar tiroksin veya tetraiodotironin (T4) ve triiodotironindir (T3). Tiroid hormonları, tiroid bezinde foliküler lümen içinde tiroglobuline bağlanarak depolanır. Hipotalamustan salınan tirotropin releasing hormon (TRH), ön hipofiz bezinden tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanmasını uyarır. TSH aracılığıyla ise tiroid bezinden T4 ve T3'ün sentezi ve salgılanması sağlanır. Tiroid hormonları homeostazı sürdürmek için uyum içinde çalışır. Tiroid hormonun yetersiz olduğu hipotiroidizm, tipik olarak bradikardi, soğuk intoleransı, konstipasyon, yorgunluk ve kilo alımı şeklinde kendini gösterir. Aksine, artan tiroid bezi fonksiyonunun neden olduğu hipertiroidizm ise kilo kaybı, ısı intoleransı, diare, ince tiremor ve kas zayıflığı olarak klinik bulgu verir.

Bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı (BTHD) daha önceden 'tiroid hormonuna karşı azalmış

duyarlılık' ya da 'tiroid hormon direnci' olarak biliniyordu (1). BTHD tiroid hormonunun etkisinde, taşınmasında veya metabolizmasında meydana gelen defektlere bağlı bir durum olarak tanımlanabilir (1). TSH ile tiroid hormonları arasındaki fizyolojik ilişkiye uymayan laboratuvar sonucu ve klinik öykü ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı da düşünülmelidir.

Bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı altta yatan mekanizmaya göre 3 gruba ayrılabilir.

1. Tiroid hormonunun hücre membranından taşınma kusuru,
2. Tiroid hormonunun metabolizma kusuru,
3. Tiroid hormon etki kusuru (Tiroid hormon direnci),
 - 3.1. Tiroid hormon reseptör beta defekti,
 - 3.2. Tiroid hormon reseptör alfa defekti,
 - 3.3. Reseptörden bağımsız etki defekti.

¹ Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hast. AD, hulyasazli@hotmail.com

² Doç. Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hast. AD, Endokrinoloji BD, dremakbas@hotmail.com

Tiroid hormon reseptörüne bağlı olmayan tiroid hormon direnci

THD- β fenotipindeki ailelerin %15'inde *THR- β* gen mutasyonları tespit edilememiştir; bu durum "tiroid hormon reseptörüne bağlı olmayan tiroid hormon direnci" olarak tanımlanmaktadır (28). Klinik ve biyokimyasal olarak *THR- β* gen mutasyonları ile THD'den ayırt edilemez (20). Bununla birlikte, bu ailelerin birçoğunda hem *THR- β* hem de *THR- α* genlerindeki mutasyonlar, mozoizim varlığı genetik analizlerle dışlanmıştır (20). Reseptörlerle etkileşime giren kofaktörlerden birinin mutasyonları, bu ailelerdeki dirençten sorumlu olabilir (29).

Tablo 1' de bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı alt tipleri özetlenmeye çalışılmıştır (28).

SONUÇ

BTHD tanısı konması ve tedavi etmesi zor bir hastalıktır. Özellikle hipotiroidi kliniği olan bir hastada, sT4 ve sT3 düzeylerinin artışıyla birlikte, TSH düzeyi normal kalmış ya da baskılanmamışsa ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Aynı şekilde hipertiroidi kliniği olan vakalarda, gereksiz tiroidektomiye önlemek adına hastada BTHD olabileceği unutulmamalıdır. BTHD tanısı konmadan önce, TSH salgılayan hipofiz adenomları, heterofil antikor varlığı ve tiroid dışı hastalık sendromu ekarte edilmelidir. BTHD'nin kesin tanısı aile taraması ve genetik inceleme ile konur. BTHD tedavisi sıklıkla semptomatik olup, kesin tedavisi net olarak belirlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev.* 1993;14(3):348-99.
2. Ceballos A, Belinchon MM, Sanchez-Mendoza E, Grijota-Martinez C, Dumitrescu AM, Refetoff S, et al. Importance of monocarboxylate transporter

- 8 for the blood-brain barrier-dependent availability of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Endocrinology.* 2009;150(5):2491-6.
3. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet (London, England).* 2004;364(9443):1435-7.
4. Visser WE, Friesema EC, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM.* 2008;19(2):50-6.
5. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *American journal of human genetics.* 2004;74(1):168-75.
6. Remerand G, Boespflug-Tanguy O, Tonduti D, Touraine R, Rodriguez D, Curie A, et al. Expanding the phenotypic spectrum of Allan-Herndon-Dudley syndrome in patients with SLC 16A2 mutations. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2019;61(12):1439-47.
7. Wémeau JL, Pigeyre M, Proust-Lemoine E, d'Herbomez M, Gottrand F, Jansen J, et al. Beneficial effects of propylthiouracil plus L-thyroxine treatment in a patient with a mutation in MCT8. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2008;93(6):2084-8.
8. Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, Stoupa A, Auriol F, Tonduti D, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2019;7(9):695-706.
9. Báñez-López S, Obregon MJ, Martínez-de-Mena R, Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Effect of Triiodothyroacetic Acid Treatment in Mct8 Deficiency: A Word of Caution. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2016;26(5):618-26.
10. Iwayama H, Liao XH, Braun L, Báñez-López S, Kaspar B, Weiss RE, et al. Adeno Associated Virus 9-Based Gene Therapy Delivers a Functional Monocarboxylate Transporter 8, Improving Thyroid Hormone Availability to the Brain of Mct8-Deficient Mice. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2016;26(9):1311-9.

11. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nature genetics*. 2005;37(11):1247-52.
12. Lescure A, Allmang C, Yamada K, Carbon P, Krol A. cDNA cloning, expression pattern and RNA binding analysis of human selenocysteine insertion sequence (SECIS) binding protein 2. *Gene*. 2002;291(1-2):279-85.
13. carlıoğlu A AEM. Vakalarla Tiroid hastalıkları. 2020.
14. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, Schoenmakers N, Papp L, Rajanayagam O, et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(12):4220-35.
15. Schomburg L, Dumitrescu AM, Liao XH, Bin-Abbas B, Hoeflich J, Köhrle J, et al. Selenium supplementation fails to correct the selenoprotein synthesis defect in subjects with SBP2 gene mutations. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(3):277-81.
16. Hamajima T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Saito Y, Onigata K. Novel compound heterozygous mutations in the SBP2 gene: characteristic clinical manifestations and the implications of GH and triiodothyronine in longitudinal bone growth and maturation. *European journal of endocrinology*. 2012;166(4):757-64.
17. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1967;27(2):279-94.
18. Sun H, Cao L, Zheng R, Xie S, Liu C. Update on resistance to thyroid hormone syndromeβ. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020;46(1):1-5.
19. Rurale G, Di Cicco E, Dentice M, Salvatore D, Persani L, Marelli F, et al. Thyroid Hormone Hyposensitivity: From Genotype to Phenotype and Back. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:912.
20. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1830(7):3987-4003.
21. Bassett JD, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Molecular and cellular endocrinology*. 2003;213(1):1-11.
22. Gauthier K, Chassande O, Plateroti M, Roux JP, Legrand C, Pain B, et al. Different functions for the thyroid hormone receptors TRα and TRβ in the control of thyroid hormone production and post-natal development. *The EMBO journal*. 1999;18(3):623-31.
23. Agrawal N, Goyal R, Rastogi A, Naik D, Singh S. Thyroid hormone resistance. *Postgraduate Medical Journal*. 2008;84(995):473-7.
24. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1994;4(2):225-32.
25. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, Schoenmakers E, Rajanayagam O, Keogh JM, et al. A Mutation in the Thyroid Hormone Receptor Alpha Gene. *New England Journal of Medicine*. 2011;366(3):243-9.
26. :Samuel Refetoff MMD, MD, PhD Roy E Weiss, MD, PhD. Impaired sensitivity to thyroid hormone. 2020.
27. van Gucht AL, Meima ME, Zwaveling-Soonawala N, Visser WE, Fliers E, Wennink JM, et al. Resistance to Thyroid Hormone Alpha in an 18-Month-Old Girl: Clinical, Therapeutic, and Molecular Characteristics. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(3):338-46.
28. Samuel Refetoff MMD, MD, PhD Roy E Weiss, MD, PhD. Impaired sensitivity to thyroid hormone 2021. Available from: https://www.uptodate.com/contents/impaired-sensitivity-to-thyroid-hormone?search=impaired%20thyroid%20hormone&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
29. Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, Pohlenz J, Carvalho GA, Macchia PE, et al. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor beta or alpha genes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(10):3609-17.