

BOZULMUŞ TİROİD HORMON DUYARLILIĞI VAKASINA YAKLAŞIM

4.

BÖLÜM

Çağatay Emir ÖNDER¹

GİRİŞ

Tiroid hormonu (TH), vücutta birçok dokunun işleyişinde önemli rol oynamaktadır. Bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı; tiroid hormon hücre membranı transport kusuru, tiroid hormon metabolizma kusuru ve tiroid hormon etki kusuru başlıklarını içerir. En sık olarak görülen neden ise tiroid hormon direnci betadır (THRβ).¹

İlk kez 1967 yılında Refetoff tarafından tanımlanan tiroid hormon direnci (THR), tiroid hormonuna duyarlılığın azalması nedeniyle plasmada artmış serbest tiroksin (sT4) ve serbest triiyodotironin (sT3) düzeyleri ile baskılanmamış tirotropin (TSH) seviyeleriyle karakterize nadir görülen otozomal dominant (OD) geçişli bir durum olarak sunulmuş olup yine kendi önerisi ile 2014 yılından itibaren bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı olarak isimlendirilmektedir.^{2,3}

THR vaka örneği ile birlikte burada ayrıntılı olarak gözden geçirilecektir.

VAKA SUNUMU

58 yaşında kadın hasta insidental olarak isthmusta 10x7x7 mm ebadında hipoekoik solid tiroid nodül saptanması üzerine yapılan tiroid inceleme aspirasyon biopsi (TİAB) sonucu önemi

bilinmeyen atipi (ÖBA) raporlanması üzerine endokrinoloji polikliniğimize yönlendiriliyor.

Hastanın öyküsünden kronik hastalık veya devamlı kullandığı ilaç olmadığı öğrenildi. Ara sıra olan çarpıntı semptomu dışında belirgin şikayeti yoktu. Vital bulgularında nabız 105 atım/dakika ve ritmik, tansiyon arteriyel 130/80 mmHg idi. Fizik muayenesinde tiroid bezinde grade 1A büyüme mevcut olup diğer sistem muayanelerinde patoloji saptanmadı.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde tiroid stimüle edici hormon (TSH): 5.28 mIU/L (0.4-4.5), sT4: 2.67 ng/dl (0.93-1.60) ve sT3: 6.42 ng/L (2.5-4.4) düzeyleri yüksek saptandı. Anti tiroid peroksidaz antikor (Anti TPO) ve anti troglobulin antikor (Anti TG) değerleri negatifti. Elektrokardiyogramda (EKG) sinüs taşikardisi olan hastanın tiroid ultrasonunda bez boyutları hafif artmış olup isthmusta 10x7x7 mm hipoekoik solid nodül görüldü. Hastada ön tanı olarak tiroid hormon interferansı, tirotropin salgılayan adenom (TSHoma) ve THR düşünüldü. Ayrıca tanılara yönelik olarak bakılan tiroksin bağlayan globulin (TBG): 19.9 µg/ml (13-39), heterofil antikor (HA) negatif, sex hormonu bağlayıcı globulin (SHBG): 40 nmol/L (14.5-48.4) ve TSH reseptör antikor (TRAB): 5

¹ Uzm. Dr., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, drcagatayemironder@gmail.com

yerleştirme sekansı bağlayıcı protein 2 (SECIS-BP2) deiyodinaz sentezinde görev alır.³¹ SBP2'de meydana gelen inaktive edici mutasyonlar seleno-sisteinin selenoproteinlere eklenmesini önleyerek deiodinasyon kusuruna yol açar.³² Kromozom 9 da bulunan SBP2 özellikle testiste yüksek oranda eksprese edilir.³³

Kısmi SBP2 eksikliği olanlarda boy kısalığı ve kemik yaşında gerilik görülebilir. Ciddi SBP2 eksikliği olan hastalar ise azaospermi, mental retardasyon ve işitme bozukluğu gibi anormalliklerle seyredebilir.^{34,35}

Labaratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Serum selenyum, selenoprotein P ve diğer selenoprotein düzeyleri azalmıştır.

Spesifik tedavisi yoktur. Günlük 400 mcg Selenyum (Se) replasmanının serum Se düzeylerini normale getirdiğini ancak tiroid hormon metabolizması işlev bozukluğuna etkisi olmadığı gösterildi.³⁶ T3 üretiminin azalmasına bağlı olarak büyüme geriliği L-T3 uygulamasıyla düzeltilir.³⁷ Antioksidanlarla (E vitamini) tedavinin yararı belirlenmemiştir.

SONUÇ

Bozulmuş tiroid hormon duyarlılığı, tiroid hormon hücre membranı transport kusuru, tiroid hormon metabolizma kusuru ve tiroid hormon etki kusurlarını içerir. En sık olarak görülen neden THRβ direncidir. Yaygınlığı sanıldığından daha fazladır. Hücreye özgü tiroid hormon eksikliği ve fazlalığının bir arada bulunması karakteristik özelliğidir. Semptomatik olan hastalarda tedavi verilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pappa T, Refetoff S. Human Genetics of Thyroid Hormone Receptor Beta: Resistance to Thyroid Hormone Beta (RTHβ). *Methods Mol Biol.* 2018;1801:225-240. Doi: 10.1007/978-1-4939-7902-8_18.
2. Wu D, Guo R, Guo H, et al. Resistance to thyroid hormone β in autoimmune thyroid disease: a case report and review of literature. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):468. Doi: 10.1186/s12884-018-2110-9.
3. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppel epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refrac-

4. toriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27(2):279.
4. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta.* 2013 ;1830(7):3987-4003. Doi: 10.1016/j.bbagen.2012.08.005.
5. Persani L, Campi I. Syndromes of Resistance to Thyroid Hormone Action. *Exp Suppl.* 2019;111:55-84. Doi: 10.1007/978-3-030-25905-1_5.
6. Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr.* 2003;143(3):296-301. Doi: 10.1067/S0022-3476(03)00184-7.
7. Vela A, Pérez-Nanclares G, Ríos I, et al. Thyroid hormone resistance from newborns to adults: a Spanish experience. *J Endocrinol Investig. J Endocrinol Invest.* 2019;42(8):941-949. Doi: 10.1007/s40618-019-1007-4.
8. Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ, et al. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-beta gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(1):49-55. Doi: 10.1210/jcem.74.1.1727829.
9. Onigata K, Szinnai G. Resistance to Thyroid Hormone. *Endocrine development.* 2014;26:118-129. Doi: 10.1159/000363159.
10. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid.* 1994;4(2):225-32.
11. Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, et al. Autoimmunity in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3189-3193. Doi: 10.1210/jc.2009-2179.
12. Khandwala H, Lee C. Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. *CMAJ.* 2006;175:351-3.
13. Ando S, Sarlis NJ, Oldfield EH, et al. Somatic mutation of TRβ can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5572-6.
14. Kong AP, Lam CW, Chan AO, et al. Resistance to thyroid hormone in a Chinese Family with R429Q mutation in the thyroid hormone receptor beta gene. *Hong Kong Med J.* 2005;11:125-9.
15. Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnostic approach to TSH producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2017 Oct;177(4):183-197. Doi: 10.1530/EJE-16-1029.
16. Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor alpha or beta genes may be due to a defective cofactor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4196.
17. Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3609.
18. Takeda T, Suzuki S, Liu R-T, et al. Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and*

- Metabolism (The). 1995; 80:2033–2040.
19. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, et al. Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,30-triiodothyroacetic acid (TRIAc). *J Endocrinol Investig* 1983;6:217–223.
 20. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid* 2004;14(1):71–74. Doi: 10.1089/105072504322783876.
 21. Anselmo J, Cao D, Karrison T, et al. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004;292(6):691–695. Doi:10.1001/jama.292.6.691.
 22. Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S. Approach to the patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3094–3102. Doi: 10.1210/jc.2010-0409.
 23. Pappa T, Anselmo J, Mamasiri S, et al. Prenatal Diagnosis of Resistance to Thyroid Hormone and Its Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;1;102(10):3775–3782. Doi: 10.1210/jc.2017-01 2 51.
 24. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med*. 2012;366(3):243.
 25. Van Gucht AL, Meima ME, Zwaveling-Soonawala N, et al. Resistance to Thyroid Hormone Alpha in an 18-Month-Old Girl: Clinical, Therapeutic, and Molecular Characteristics. *Thyroid*. 2016;26(3):338.
 26. Heuer H, Visser TJ. Minireview: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinology*. 2009;150(3):1078.
 27. Dumitrescu AM, Liao XH, Weiss RE, et al. Tissue-specific thyroid hormone deprivation and excess in monocarboxylate transporter (mct) 8-deficient mice. *Endocrinology*. 2006;147(9):4036.
 28. Wémeau JL, Pigeyre M, Proust-Lemoine E, et al. Beneficial effects of propylthiouracil plus L-thyroxine treatment in a patient with a mutation in MCT8. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2084.
 29. Di Cosmo C, Liao XH, Dumitrescu AM, et al. A thyroid hormone analog with reduced dependence on the monocarboxylate transporter 8 for tissue transport. *Endocrinology*. 2009;150(9):4450.
 30. Iwayama H, Liao XH, Braun L, 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*. 2016;26(9):1311.
 31. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet*. 2005;37(11):1247.
 32. Copeland PR. Regulation of gene expression by stop codon recoding: selenocysteine. *Gene*. 2003;312:17.
 33. Lescure A, Allmang C, Yamada K, et al. cDNA cloning, expression pattern and RNA binding analysis of human selenocysteine insertion sequence (SECIS) binding protein 2. *Gene*. 2002;291(1-2):279.
 34. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4220.
 35. Azevedo MF, Barra GB, Naves LA, et al. Selenoprotein-related disease in a young girl caused by nonsense mutations in the SBP2 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):4066.
 36. Schomburg L, Dumitrescu AM, Liao XH, et al. Selenium supplementation fails to correct the selenoprotein synthesis defect in subjects with SBP2 gene mutations. *Thyroid*. 2009; 19:277–281.
 37. Di Cosmo C, McLellan N, Liao XH, et al. Clinical and molecular characterization of a novel selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP2) gene mutation (R128X). *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:4003–4009.