Zespół oporności na hormony tarczycy u nastolatki z objawami tyreotoksykozy skutecznie leczony bromokryptyną – prezentacja przypadku

Resistance to thyroid hormone in an adolescent patient with signs of hyperthyroidism- efficient treatment with bromocriptine in a 2-year follow-up – a case report

Elżbieta Budzyńska, Iwona Beń-Skowronek

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno – Metaboliczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology with Endocrine – Metabolic Laboratory, Medical University of Lublin

Słowa kluczowe

zespół oporności na hormony tarczycy, receptor β dla hormonów tarczycy (TR β), mutacja, leczenie, bromokryptyna

Key words

resistance to thyroid hormone (RTH), thyroid hormone receptor β (TR β), mutation, treatment, bromocriptin

Streszczenie

Sztandarową cechą zespołu oporności na hormony tarczycy, wynikającą z zaburzenia funkcji receptora β dla hormonów tarczycy (*resistance to thyroid hormone due to defective TR β , RTH β*), są podwyższone wartości hormonów tarczycy, przy których poziom TSH nie ulega zahamowaniu, mieści się w granicach normy lub ją przekracza. Kliniczne objawy zespołu (tachykardia, wole i zespół nadpobudliwości ruchowej przy często prawidłowym rozwoju intelektualnym i wzroście) to wypadkowa stanu eutyreozy w tkankach, w których przeważa zmutowany receptor, i hipertyreozy tam, gdzie nadmiar T₃ oddziałuje na prawidłowe formy receptora. Mimo to tylko nieliczni pacjenci wymagają leczenia farmakologicznego. W pracy przedstawiono przypadek dziewczynki z zespołem oporności na hormony tarczycy z mutacją izoformy β receptora dla hormonów tarczycy (RTH β) z objawami tyreotoksykozy (fenotyp przysadkowego zespołu oporności na hormony tarczycy, PRTH) i potwierdzoną mutacją G344E opisywaną w RTH β . Ze względu na prezentowane objawy kliniczne pacjentka wymagała zastosowania farmakoterapii. Z kilku istniejących możliwości zdecydowaliśmy się na włączenie bromokryptyny w połączeniu z selektywnym β -blokerem (atenolol), a nasze dwuletnie doświad-

Abstract

Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid hormone receptor β (RTH β) is characterized by markedly elevated thyroid hormone levels accompanied by an inappropriately normal or slightly elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level. The most typical clinical manifestations of RTH β (frequent occurrence of tachycardia, goiter, and hyperkinetic behavior with not often seen mental retardation or short stature) results from euthyroid state in organs where the affected receptor is predominant and hyperthyroidism where thyroid hormones act with the wild type of thyroid receptor β (WT TR β). We report here an adolescent patient with signs of hyperthyroidism associated with RTH β (phenotypic pituitary resistance to thyroid hormone, PRTH) and identified known mutation in the TR β gene (G344E) previously described in this syndrome. Due to the presented symptoms, she required therapy and finally a dopamine agonist (bromocriptine, BC) was used. A cardioselective β -blocker (atenolol) was associated to obtain heart rate normalization. This safe and efficient BC therapy for RTH in a 2-year follow-up seems to confirm our therapeutic choice.

Pediatr. Endocrinol. 2016;14.1.54.63-70.

© Copyright by PTEIDD 2015

czenia z prowadzeniem pacjentki potwierdzają skuteczność tego prostego i taniego leczenia w RTH β .

Endokrynol. Ped. 2016.14.1.54.63-70.

© Copyright by PTEIDD 2015

Wstęp

Zespół oporności na hormony tarczycy (RTH) należy do wrodzonych zaburzeń działania hormonów tarczycy, wynikających z nieprawidłowej funkcji jednego z receptorów dla hormonów tarczycy (*thyroid hormone receptor*, TR). Zalicza się tu między innymi zespoły ze stwierdzoną mutacją w genach *THRA* na chromosomie 17 (17q21.1) i *THRB* na chromosomie 3 (3p24.2), kodujących odpowiednio receptory dla hormonów tarczycy TR α i TR β oraz RTH bez stwierdzonej mutacji (tzw. Non-TR RTH) [1]. Ze względu na odmienność fenotypów w RTH β znajduje zastosowanie podział na zespoły: przysadkowy (*pituitary*, PRTH) u pacjentów z objawami tyreotoksykozy („oporność centralna, ale tyreotoksykoza obwodowa” [2]) i uogólniony (*generalised*, GRTH) u pacjentów w eutyreozie. Od 2012 r. pojawiają się opisy pacjentów z mutacją izoformy α receptora (RTH α) o zupełnie odmiennym obrazie klinicznym (ciężka bradykardia, uporczywe zaparcia, brak zaburzeń osi podwzgórze-przysadka-tarczyca), stąd konieczność wprowadzenia symbolu formy receptora, której dotyczy defekt w nazewnictwie zespołu [1,7].

We wszystkich postaciach zespołu oporności na hormony tarczycy nieprawidłowa jest odpowiedź zmutowanego receptora na jego ligand (T3), a różnica w prezentowanych objawach wynika z rozmieszczenia izoform receptora, jego zdolności do wiązania liganda oraz możliwości tworzenia dimerów i przyłączania czynników modyfikujących jego działanie (kofaktory) [2,9–11]. Badania nad RTH, w tym modele zwierzęce, pozwalają poznać

rolę biologiczną poszczególnych form receptora i ich rozmieszczenie w tkankach (tab. I) [10].

RTH β , czyli zespół oporności na hormony tarczycy wynikający ze zmniejszonej wrażliwości izoformy β receptora dla hormonów tarczycy (TR β) na 3,5,3'-trójiodotyroninę (T3), w około 85% wynika z mutacji w miejscu wiążącym T3 receptora. Pozostałe 15% to RTH β bez stwierdzonej mutacji (tzw. Non-TR RTH) [3–6]. RTH β jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą (70% przypadków) lub rozwija się na podłożu mutacji powstałej *de novo* [7,8]. Szacowana częstość występowania RTH β wynosi od ok 1:40 000 do 1:50 000. Znaczna większość pacjentów to heterozygoty.

Ważną rolę w rozwoju fenotypu RTH β odgrywa stosunek ekspresji zmutowanego (mutant TR β) do prawidłowego typu receptora (*wild type receptor*, WT TR β) pochodzącego z allele bez mutacji. Mutant TR β blokuje działanie WT TR β w komórkach. Efekt wpływu zmutowanego TR β na WT TR β określany jest jako dominujący negatywny (*dominant negative effect*, DNE) [3,21,22]. DNE odpowiada między innymi za zaburzenie działania osi podwzgórze-przysadka-tarczyca (PPT), skutkujące nieadekwatnie wysokim poziomem TSH przy podwyższonych fT3 i fT4 oraz, obserwowanymi u części pacjentów, objawami tyreotoksykozy. U tych właśnie pacjentów istnieje potrzeba rozważenia leczenia farmakologicznego.

Prezentacja przypadku

Przedstawiono przypadek dziewczynki urodzonej z CI PI siłami natury w 37 tygodniu ciąży,

Tabela I. Rozmieszczenie głównych izoform TRs w tkankach myszy [2,9,17]

Table I. Localization of main TR isoforms in the mouse model

TR α 1	Serce, mózg, mięśnie szkieletowe, trofoblast, łożysko
TR β 1	Mięśnie szkieletowe, wątroba, nerki, trofoblast, łożysko
TR β 2	Mózg, przysadka, podwzgórze, siatkówka, ucho wewnętrzne
TR β 3	Nerka, wątroba, płuco

ocenianej na 9 punktów w skali Apgar, z masą urodzeniową 3380 g. W okresie wczesnodziecięcym była wielokrotnie leczona z powodu infekcji górnych dróg oddechowych i uszu, nie stwierdzono jednak zaburzeń słuchu. W drugim roku życia obserwowano zez, zaburzenia chodu oraz obniżone napięcie mięśniowe. W badaniu okulistycznym stwierdzono krótkowzroczność, bez wad przedniego odcinka oka. Dwa lata później została objęta opieką ortopedy i rehabilitanta – w rozpoznaniach: wysoki wzrost, szewska klatka piersiowa, lewostronna skolioza odcinka Th-L kręgosłupa i czynnościowe skrócenie kończyny dolnej lewej. Wysłano do podejrzenia zespołu Marfana, którego jednak w dalszej obserwacji nie potwierdzono.

Z powodu utrzymującej się tachykardii skierowano pacjentkę do kardiologa. W badaniu echokardiograficznym obserwowano wiotkość płatków zastawek przedsionkowo-komorowych z wypadaniem płatków zastawki aortalnej oraz hyperdynamiczną funkcję lewej komory. Mimo włączonego leczenia nieselektywnym β -blokerem (propranolol) nie uzyskano zadowalającej kontroli objawów.

W 11 r.ż. została przyjęta do Kliniki Endokrynologii z powodu podejrzenia nadczynności tarczycy. Przy przyjęciu wzrost dziewczynki przekraczał 97 centyl, masa ciała 25 centyl, zwracała uwagę szczupłą budową ciała, dysproporcja długości kończyn do tułowia (wskaźnik rozpiętości ramion do wzrostu: 1,02), szewska klatka piersiowa, skolioza lewostronna, zaznaczone objawy tyreotoksykozy: wole, tachykardia 120/min, niewielki wytrzeszcz gałek ocznych, niepokój i znaczna labilność emocjonalna.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom wolnych hormonów tarczycy (fT4, fT3), natomiast poziom tyreotropiny (TSH) i przeciwciał (a-TPO, a-TG, TSI) był prawidłowy. Wiek kostny był nieznacznie przyspieszony (13 lat). Wymiary i echogeniczność miększu tarczycy w badaniu ultrasonograficznym były prawidłowe. Badania obrazowe i testy farmakologiczne (rezonans magnetyczny przysadki i test z tyreoliberyną) nie potwierdziły obecności gruczolaka przysadki wydzielającego TSH (tab. II). Wykluczono również nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu (GH)

jako przyczynę wysokiego wzrostu (IGF1 i GH w normie). W ocenie psychologicznej pacjentka okazała się bardzo wrażliwa, z dużym napięciem emocjonalnym, o rozwoju intelektualnym nieco powyżej przeciętnej z niewielkim deficytem pamięci wzrokowej i słuchowej.

Po dwu miesiącach, przy nasileniu objawów tyreotoksykozy, wyraźnie wyższych wartościach wolnych hormonów tarczycy (przyrost fT4 z 26,78 do 42,25 pmol/l, fT3 z 14,00 do 15,21 pmol/l, TSH stabilne) i powiększeniu wymiarów tarczycy w USG, rozpoczęto leczenie tyreostatykiem (tiamazol). Obserwowano poprawę samopoczucia dziewczynki, zmniejszenie nerwowości oraz normalizację tętna. W badaniach laboratoryjnych obniżenie stężenia wolnych hormonów tarczycy w osoczu towarzyszyło narastającemu poziomowi TSH. Zwracała uwagę tendencja do dużych wahań poziomu hormonów tarczycy i TSH na względnie stałej dawce (5–10 mg) tiamazolu. Jednocześnie obserwowano szybki rozwój wola (ryc. 1). Wraz z rozrostem gruczołu i jego niejednorodną echogenicznością pojawiły się w nim obszary bezechowe do 8 mm średnicy (podobne obserwacje opisano w pracy Gershengorn i wsp.) [27]. W badaniu scyntygraficznym z $Na^{99m}TcO_4$, poza bardzo wysoką koncentracją znacznika w tarczycy, zwracał uwagę obszar chłodny w płacie lewym, nieznajdujący potwierdzenia w badaniu sonograficznym i palpacyjnym. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową tarczycy (BAC), w której patomorfolog opisywał guzki koloidowe z torbielą. Oznaczony poziom kalcytoniny był w normie.

Podejrzenie kliniczne zespołu oporności na hormony tarczycy (RTH) potwierdzono genetycznie. Analizowano egzony 7, 9, 10 genu *THRB* z zastosowaniem metody sekwencjonowania. Wykryto znaną dla RTH β mutację p. Gly344Glu (G344E) w jednym allelu genu receptora β dla hormonów tarczycy (*thyroid hormone receptor, beta; THRB*) w egzonie 9. Badanie wykonano w MEDGEN, Warszawa.

Po około roku zmodyfikowano terapię. Początkowo zredukowano, następnie odstawiono tyreostatyk. Włączono bromokryptynę (BC, 5 mg wieczorem) oraz selektywny β -bloker (atenolol 25 mg).

Tabela II. Test stymulacji TSH po TRH u przedstawionej pacjentki
Table II. TRH stimulation test in the presented patient

Czas	0'	30'	60'	90'	120'	jedn.
TSH	6,143	20,575	15,443	10,367	8,037	mU/l

Ryc. 1. Objętości pól tarczycy w USG i odpowiadające im wartości TSH, fT3 i fT4 podczas obserwacji
Fig. 1. Patient's thyroid volume referred to TSH, fT3 and fT4 levels before and during treatment

W trakcie 2-letniego już leczenia obserwujemy wyraźną i trwałą poprawę samopoczucia, ustąpienie tachykardii, znacznie lepszą kontrolę emocji przy jednoczesnym braku działań ubocznych BC. W ostatnim badaniu fizykalnym wzrost pacjentki wynosił 175,2 cm (>97 pc), masa ciała: 48,8 kg, ciśnienie tętnicze krwi 90/50 mmHg, akcja serca 63/min, faza dojrzewania IV. Od 1,5 roku dziewczynka miesiączkuje. W badaniach dodatkowych uzyskano zadowalającą supresję TSH. Utrzymuje się podwyższony (w mniejszym stopniu niż przed leczeniem) poziom fT3 i fT4, wskaźniki stanu tyreometabolicznego (SHBG, ferrytyna) pozostają w normie, wiek kostny jest przyspieszony (15 lat dla kalendarzowego 13 i 2/12). Wole jest wyraźnie mniejsze, o bardziej miękkiej i jednorodnej konsystencji, ale w badaniu sonograficznym, pomimo niewielkiej poprawy, obserwuje się wahania wielkości tarczycy i utrzymywanie się zmian wstecznych.

W rodzinie pacjentki nikt nie prezentował objawów chorób tarczycy. Rodzicom dziewczynki zaproponowano wykonanie badań genetycznych.

Dyskusja

Mutacje w genie *THRB* zazwyczaj lokalizują się w bardzo istotnej dla funkcji receptora domenie wiążącej ligand i przylegającym regionie zawiasowym (ang. *hinge region*). W pracy Adams i wsp. u większości z 29 badanych pacjentów z RTHβ stwierdzono mutacje w egzonach 9 i 10, głównie w dwóch regionach: od 310 do 349 i od 429 do 461 kodonu [12]. W późniejszych pracach opisywano mutacje praktycznie we wszystkich egzonach domeny wiążącej ligand i dodatkowo w miejscu zawiasowym (egzony 7–10) [11–15].

Mutacja G344E, stwierdzona u naszej pacjentki, została opisana w pracy Adams i wsp w 1993 r. po raz pierwszy. Jest to mutacja punktowa polegająca na substytucji (podstawieniu) pojedynczego nukleotydu (adenina w miejsce guaniny, GGG⇒GAG) w kodonie 344 w egzonie 9 w jednym z dwóch alleli genu *THRB*, czego efektem jest zastąpienie glicyny (G/ Gly) kwasem glutaminowym (E/Glu) w domenie wiążącej hormon zmutowanego receptora β.

Pacjent z mutacją G344E w opisywanej pracy miał wyraźnie wyższe wartości fT4 w porównaniu do pacjentów z pozostałymi mutacjami, ale pozostawał w eutyreozie (fenotyp GRTH, podobnie w pracy Yoh i wsp.) w przeciwieństwie do naszej pacjentki [12,19]. W pracy Pohlenz i wsp. osoby z mutacją G344E zaliczane są do grupy pacjentów z ciężkimi objawami RTH [13]. Rozbieżność między fenotypem naszej pacjentki a opisywanymi w literaturze potwierdza wcześniejsze doniesienia, że u pacjentów z tą samą mutacją TR β stwierdzano różne manifestacje fenotypowe (GRTH i PRTH), nawet wśród członków rodzin z tą samą mutacją [1,5,8,16].

Za działanie hormonów tarczycy odpowiadają ich receptory (TRs) [2,16,17]. Należą one do nadrodziny receptorów jądrowych i działają jak czynniki transkrypcyjne regulowane przez hormon, wykazują również działanie pozagenomowe. Najbardziej aktywne są izoformy TR α 1, TR β 1 i TR β 2, z czego dwie pierwsze rozmieszczone są licznie w tkankach obwodowych, podczas gdy TR β 2 głównie w okolicy przysadkowo-podwzgórzowej, uchu wewnętrznym i siatkówce (tab. I) [5,7,9,17]. Za precyzyjną równowagę między TSH a hormonami tarczycy odpowiada obecny w przysadce TR β 2, którego wrażliwość na T3 jest 5–10 x większa niż TR β 1 [2]. Zmutowany TR β 2 traci zdolność działania przy niskiej dostępności hormonu i wówczas upodabnia się do TR β 1 [2].

Ekspresja mutacji w genie *THRB* dotyczy obu izoform receptora TR β , czyli TR β 1 i TR β 2, powstających przez alternatywny splicing. Proporcjonalne zaburzenie funkcji TR β 1 i TR β 2 może prowadzić do postaci uogólnionej (GRTH) z dysfunkcją osi PPT i opornością tkankową, natomiast znacznie większe zaburzenie funkcji TR β 2 niż TR β 1 skutkuje dysregulacją wydzielania TSH i obwodową tyreotoksykozą, czyli fenotypem PRTH [2].

Aktywność receptora związanego z ligandem w dużej mierze zależy od jego zdolności do wiązania koaktywatora po wcześniejszym oddysocjowaniu korepresora (CoR), z którym receptor jest związany przy braku T3 [10,12,17,18,20]. W RTH mutant TR β ma upośledzoną zdolność do oddysocjowania korepresora i wymaga wyższego niż normalnie stężenia liganda (T3). W przypadku mutacji stwierdzonej u naszej pacjentki (G344E) wykazano zaburzenie dysocjacji receptor/ CoR (poniżej 50% w stosunku do prawidłowego receptora), co znacznie obniża aktywność transkrypcyjną receptora [19].

Poza konstelacją hormonalną brak jest specyficznych objawów dla RTH [3,4]. Obniżenie prog

wrażliwości przysadki na wzrost T3 skutkuje ustaleniem nowej równowagi hormonalnej, tak odmiennej od pozostałych chorób tarczycy [12,17]. Za kardynalne cechy RTH uważa się: 1) podwyższony poziom fT4 i często fT3; 2) poziom TSH w normie lub nieco powyżej; 3) brak typowych objawów nadmiaru HT [3]. Oprócz typowych zmian hormonalnych stwierdza się prawidłowe wskaźniki stanu tyreometabolicznego (SHBG, lipidogram, wykładniki kostne) mimo podwyższonych wolnych hormonów tarczycy. Cennym uzupełnieniem rozpoznania RTH jest stwierdzenie mutacji w miejscu typowym (*hot spot*). Dodatkowe testy farmakologiczne i badania obrazowe wykonuje się głównie celem wykluczenia gruczolaka przysadki wydzielającego TSH [6]. Guzy te stanowią ok 0,5–3% wszystkich guzów przysadki i powodują podobne odchylenia w badaniach laboratoryjnych, jak RTH. W RTH, w odróżnieniu od TSH-oma, obserwuje się kilkakrotny wzrost TSH po tyreoliberynie (TRH, tab. II), supresję TSH po T3 i brak zmian ogniskowych w obrazie przysadki [6,30]. W pojedynczych przypadkach TSH-oma opisywano jednak mutacje somatyczne typowe dla RTH [5].

Najczęstsze objawy zespołu RTH przedstawiono w tabeli III. Różnorodność obrazu klinicznego szczególnie widać u osób chorych w obrębie rodzin z tą samą mutacją, które prezentują objawy tyreotoksykozy, hipotyreozy lub brak objawów klinicznych czy odchyłeń laboratoryjnych [8,12,17,23,29]. U członków rodziny naszej pacjentki nie stwierdzono żadnych objawów chorób tarczycy, nie wykonywano też u nich badań genetycznych w kierunku RTH. Badanie takie jest dopiero planowane.

Kliniczne skutki mutacji *THRB* najbardziej odczuwalne są w sercu, gdzie przeważa izoforma TR α 1, stąd mutacje formy β receptora objawiają się tachykardią i przyspieszeniem metabolizmu kardiomiocytów [25]. Opisywano też u pacjentów z RTH β prolaps zastawki mitralnej (MVP) [8]. Te same objawy (hyperkinetyczna funkcja serca i MVP) obserwowano u naszej pacjentki.

Relatywna dominacja TR β 1 w wątrobie odpowiada za oporność tego narządu na hormony tarczycy w RTH β , stąd mimo wysokich poziomów T3 stwierdza się prawidłowy lub niski poziom białek, których produkcja jest pobudzana przez hormony tarczycy (w tym SHBG i ferrytyny) w obu typach oporności: PRTH i GRTH [12,26].

Niski wzrost i przyspieszone zarastanie nasad u części dzieci z RTH wynika, porównywalnie jak w tyreotoksykozie, z działania nadmiaru T3 na re-

Tabela III. Objawy kliniczne i częstość ich występowania w RTH [3,29]
Table III. Clinical features, frequency of symptoms, and signs of RTH

Układ /narząd	Objaw	Częstość [%]
Tarczycza	Wole	66–95
Serce	Tachykardia	33–75
Układ nerwowy	Zaburzenia emocjonalne	60
	Zespół deficytu uwagi z nadmierną aktywnością ruchową (ADHD)	40–60
	Trudności w nauce	30
	Opóźnienie umysłowe (IQ < 70)	4–16
	Gluchota (czuciowo-nerwowa)	10–22
Wzrastanie i rozwój	Niskorosłość	18–25
	Opóźniony wiek kostny	29–47
	Niski wskaźnik masy ciała	33
Drogi oddechowe/uszy	Nawracające infekcje ucha i gardła	55

ceptory kostne TR α [28]. U naszej pacjentki wysoki wzrost może wynikać z wpływu czynników pozatarczycowych (marfanoidalna budowa ciała, wysoki wzrost rodziców).

Opisywana u pacjentów z RTH podwyższona aktywność biologiczna TSH może dodatkowo podtrzymywać wyższy poziom HT i odpowiadać za rozwój wola w RTH [3,12,24]. U naszej pacjentki rozwój wola wystąpił jeszcze przed zastosowaniem tyreostatyku, przy prawidłowych stężeniach TSH. W ciągu pierwszych 2 miesięcy obserwacji wielkość każdego z płatów wzrosła o >1 ml [ryc. 1], co pozostaje w zgodzie z obserwacjami innych autorów [27].

Leczenie

Większość pacjentów z RTH nie wymaga leczenia. Problem terapeutyczny pojawia się, gdy pacjent, podobnie jak przedstawiona w pracy dziewczynka, prezentuje objawy tyreotoksykozy. Główną przesłanką do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego zespołu nie jest wynik laboratoryjny, ale objawy kliniczne. Tyreostatyki często niepotrzebnie stosowane są w tej chorobie. Zmniejszając stężenie hormonów tarczycy, jednocześnie powodują nadmierne odblokowanie TSH. Po operacjach tarczycy w RTH obserwowano bardzo duże trudności wyrównywania stanu tyreometabolicznego mimo stosowania lewotyroksyny i/lub trijodotyroniny w dawkach wielokrotnie przekraczających fizjologiczne [49]. Te obserwacje wskazują na konieczność szukania niestandardowych metod leczenia.

Zalecane terapie opierają się na lekach hamujących wydzielanie TSH w przysadce i/lub modyfikujących działanie wolnych hormonów tarczycy w tkankach obwodowych. Objawy kardiologiczne redukuje się dodając β -bloker. Supresja TSH zapobiega również rozwojowi zróżnicowanego raka tarczycy [31]. Jedną z częściej wymienianych terapii RTH β polega na stosowaniu kwasu 3,5,3'-trój-jodotyreoctowego (3,5,3'-*triiodothyroacetic acid*, TRIAC), który jest analogiem T3 [32–37]. TRIAC ma większe od T3 powinowactwo zarówno do prawidłowej, jak i zmutowanej formy TR β przy porównywalnym z T3 oddziaływaniu na receptor α . Hamuje wydzielanie TRH i TSH oraz reguluje obwodowe efekty HT [32]. Wymaga powtarzania dawek nawet 3–4 razy dziennie, do podtrzymania efektu ze względu na krótki okres półtrwania [32,35]. Skuteczność TRIAC zależy od dawki sumarycznej [37]. Są próby stosowania prekursora TRIAC (*tetraiodothyroacetic acid*, TETRAC) [10]. Obie te substancje nie są zarejestrowane w Polsce.

Z powodu ośrodkowego hamowania wydzielania TSH znajdują też uzasadnienie terapie agonistami dopaminy (np. bromokryptyna), analogami somatostatyny, dekstrotyroksyną oraz glikokortykoidami, choć te ostatnie nie są zalecane z powodu zbyt poważnych działań ubocznych [3,38–41]. Bromokryptyna powoduje supresję tyreotropów w przysadce przez receptory dopaminowe [41,42]. Podobnie jak sama dopamina, redukuje amplitudę pulsów TSH, nie wpływając na ich częstotliwość [39]. Od dziesiątek lat podejmuje się próby stosowania jej w RTH, a wyniki wielu autorów są zachęcające [43–48]. Jest to jedyny lek, jaki obec-

nie możemy zaproponować naszej pacjentce, ze względu na szeroką dostępność, niską cenę, wygodne dawkowanie i dobrą tolerancję leczenia. Stosowanie pozostałych środków w terapii tego zespołu ograniczone jest przez wysoki koszt (analogi somatostatyny) czy brak powszechnej dostępności i rejestracji w Polsce (TRIAC, TETRAC, dekstrotyroksyna).

Podsumowanie

Przedstawiona pacjentka należy do nielicznej grupy pacjentów z RTH β wymagających farmakoterapii. Obecnie stosowane przez nas leczenie odnosi zamierzony efekt kliniczny, jest akceptowane przez pacjentkę i jej rodziców.

Dziewczynka nie spełnia kryteriów zespołu Marfana, ale wymaga dodatkowo regularnej kon-

troli wielospecjalistycznej z powodu obserwowanych u niej pewnych cech tego zespołu. Nie można zapominać o efektach długofalowego działania nadmiaru wolnych hormonów tarczycy w tkankach docelowych, szczególnie w układzie krążenia, zwłaszcza w kontekście obecnych zaburzeń kardiologicznych (MVP). Dodatkowym wyzwaniem klinicznym, z którym w przyszłości trzeba się liczyć u pacjentki, jest ciąża.

Złożoność objawów klinicznych i konieczność indywidualizacji terapii, przy uwzględnieniu zapotrzebowania na hormony tarczycy w różnych okresach życia pacjenta, nasuwa wniosek, że obserwacja i terapia w tym zespole powinna być prowadzona przez zespół specjalistów, którym temat zespołu oporności na hormony tarczycy jest nieobcy.

Piśmiennictwo / References

1. Refetoff S., Bassett D., Beck-Peccoz P. et al.: Classification and Proposed Nomenclature for Inherited Defects of Thyroid Hormone Action, Cell Transport, and Metabolism. *Thyroid*, 2014;24(3), 407-409.
2. Lee S., Young B.M., Wan W. et al.: A Mechanism for Pituitary-Resistance to Thyroid Hormone (PRTH) Syndrome: a Loss in Cooperative Coactivator Contacts by Thyroid Hormone Receptor (TR) β 2. *Mol Endocrinol.*, 2011;25(7), 1111-1125.
3. Weiss R.E., Dumitrescu A., Refetoff S.: Approach to the Patient with Resistance to Thyroid Hormone and Pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95(7), 3094-3102.
4. Weiss R.E.: They have ears but do not hear (Psalms 135:17): non-thyroid hormone receptor beta (non-TR β) resistance to thyroid hormone. *Thyroid.*, 2008;18(1), 3-5.
5. Dumitrescu A.M., Refetoff S.: The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta.*, 2013;1830(7), 3987-4003.
6. Beck-Peccoz P., Lania A., Beckers A. et al.: 2013 European Thyroid Association Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors. *Eur. Thyroid. J.*, 2013;2(2), 76-82.
7. Zavacki A.M., Larsen P.R.: RTH α , a Newly Recognized Phenotype of the Resistance to Thyroid Hormone (RTH) Syndrome in Patients with TRA Gene Mutations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013 Jul;98(7), 2684-2686.
8. Campi I., Mannavola D., Beck-Peccoz P.: Resistance to Thyroid Hormone and Cardiovascular Risk. *European Endocrinology*, 2010;6(1), 77-80 <http://doi.org/10.17925/EE.2010.06.00.77>
9. Brent G.A.: Mechanisms of thyroid hormone action. *J. Clin. Invest.*, 2012;122(9), 3035-3043.
10. Cheng S.-Y., Leonard J.L., Davis P.J.: Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. *Endocr. Rev.*, 2010;31(2), 139-170.
11. Rosen M.D., Privalsky M.L.: Thyroid Hormone Receptor Mutations in Cancer and Resistance to Thyroid Hormone: Perspective and Prognosis. *J. Thyroid Res.*, 2011;2011, 361304.
12. Adams M., Matthews C., Collingwood T.N., Tone Y., Beck-Peccoz P., Chatterjee K.K.: Genetic analysis of 29 kindreds with generalized and pituitary resistance to thyroid hormone. Identification of thirteen novel mutations in the thyroid hormone receptor beta gene. *J. Clin. Invest.*, 1994;94(2), 506-515.
13. Pohlenz J., Weiss R.E., Macchia P.E. et al.: Five new families with resistance to thyroid hormone not caused by mutations in the thyroid hormone receptor beta gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84(11), 3919-3928.
14. Amor A.J., Halperin I., Alfayate R. et al.: Identification of four novel mutations in the thyroid hormone receptor- β gene in 164 Spanish and 2 Greek patients with resistance to thyroid hormone. *Hormones (Athens)*, 2014;13(1), 74-78.
15. İşık E., Beck Peccoz P., Campi I. et al.: Thyroid hormone resistance: a novel mutation in thyroid hormone receptor beta (TRB) gene – case report. *Turk J Pediatr.*, 2013;55(3), 322-327.
16. Machado D.S., Sabet A., Santiago L.A. et al.: A thyroid hormone receptor mutation that dissociates thyroid hormone regulation of gene expression in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009;106(23), 9441-9446.
17. Ortega-Carvalho T.M., Sidhaye A.R., Wondisford F.E. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2014;10(10), 582-591.
18. Alonso M., Goodwin C., Liao X. et al.: *In vivo* interaction of steroid receptor coactivator (SRC)-1 and the activation function-2 domain of the thyroid hormone receptor (TR) beta in TR β E457A knock-in and SRC-1 knockout mice. *Endocrinology*, 2009;150(8), 3927-3934.
19. Yoh S.M., Chatterjee V.K., Privalsky M.L.: Thyroid hormone resistance syndrome manifests as an aberrant interaction between mutant T3 receptors and transcriptional corepressors. *Mol. Endocrinol.*, 1997;11(4), 470-480.
20. Zhang X.Y., Kaneshige M., Kamiya Y. et al.: Differential expression of thyroid hormone receptor isoforms dictates

- the dominant negative activity of mutant Beta receptor. *Mol. Endocrinol.*, 2002;16(9), 2077-2092.
21. Messier N., Laflamme L., Hamann G. et al.: *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.
 22. Chiamolera M.I., Sidhaye A.R., Matsumoto S. et al.: Fundamentally Distinct Roles of Thyroid Hormone Receptor Isoforms in a Thyrotroph Cell Line Are due to Differential DNA Binding. *Mol. Endocrinol.*, 2012;26(6), 926-939.
 23. Larsen C.C., Dumitrescu A., Guerra-Argüero L.M. et al.: Incidental identification of a thyroid hormone receptor beta (TRB) gene variant in a family with autoimmune thyroid disease. *Thyroid.*, 2013;23(12), 1638-1643.
 24. Roelfsema F., Veldhuis J.D.: Thyrotropin secretion patterns in health and disease. *Endocr Rev.*, 2013 Oct;34(5), 619-657.
 25. Roef G.L., Taes Y.E., Kaufman J.-M. et al.: Thyroid Hormone Levels Within Reference Range Are Associated with Heart Rate, Cardiac Structure, and Function in Middle-Aged Men and Women. *Thyroid.*, 2013;23(8), 947-954.
 26. Chatterjee V.K.: Resistance to thyroid hormone, and peroxisome-proliferator-activated receptor gamma resistance. *Biochem. Soc. Trans.*, 2001;29(Pt 2), 227-231.
 27. Gershengorn M.C., Weintraub B.D.: Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of "inappropriate secretion of TSH". *J. Clin. Invest.*, 1975;56(3), 633-642.
 28. Williams G.R.: Thyroid Hormone Actions in Cartilage and Bone. *Eur. Thyroid. J.*, 2013;2(1), 3-13.
 29. Weiss R.E., Weinberg M., Refetoff S.: Identical mutations in unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone occur in cytosine-guanine-rich areas of the thyroid hormone receptor beta gene. Analysis of 15 families. *J. Clin. Invest.*, 1993;91(6), 2408-2415.
 30. Brucker-Davis F., Oldfield E.H., Skarulis M.C. et al.: Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84(2), 476-486.
 31. Ünlütürk U., Sriprapradang C., Erdoğan M.F. et al.: Management of Differentiated Thyroid Cancer in the Presence of Resistance to Thyroid Hormone and TSH-Secreting Adenomas: A Report of Four Cases and Review of the Literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013;98(6), 2210-2217.
 32. Messier N., Langlois M.F.: Triac regulation of transcription is T(3) receptor isoform- and response element-specific. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2000;25,165(1-2), 57-66.
 33. Suzuki S., Shigematsu S., Inaba H. et al.: Pituitary resistance to thyroid hormones: pathophysiology and therapeutic options. *Endocrine.*, 2011;40(3), 366-371.
 34. Radetti G., Persani L., Molinaro G., Mannavola D. et al.: Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. *Thyroid.*, 1997;7(5), 775-778.
 35. Ueda S., Takamatsu J., Fukata S. et al.: Differences in response of thyrotropin to 3,5,3'-triiodothyronine and 3,5,3'-triiodothyroacetic acid in patients with resistance to thyroid hormone. *Thyroid.*, 1996;6(6), 563-570.
 36. Guran T., Turan S., Bircan R. et al.: 9 years follow-up of a patient with pituitary form of resistance to thyroid hormones (PRTH): comparison of two treatment periods of D-thyroxine and triiodothyroacetic acid (TRIAC). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2009;22(10), 971-978. Abstract.
 37. Anzai R., Adachi M., Sho N. et al.: Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyperthyroidism caused by thyroid hormone resistance: pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid.*, 2012;22(10), 1069-1075. Abstract.
 38. Schwartz I.D., Bercu B.B.: Dextrothyroxine in the treatment of generalized thyroid hormone resistance in a boy homozygous for a defect in the T3 receptor. *Thyroid.*, 1992;2(1), 15-19.
 39. Haugen B.R.: Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;23(6), 793-800.
 40. Sakane N., Yoshida T., Shimatsu A. et al.: Octreotide and bromocriptine suppress thyroid hormone levels and thyroid nodule in an acromegalic patient with nontoxic autonomous goiter. *Endocr. J.*, 1997;44(2), 305-310.
 41. Ishihara T., Mori T., Waseda N. et al.: Effect of bromocriptine on serum TSH in euthyroid patients with endocrine disorders. *Endocrinol. Jpn.*, 1985;32(5), 745-751.
 42. Vis D.J., Westerhuis J.A., Hoefsloot H.C.J. et al.: Network Identification of Hormonal Regulation. *PLoS ONE*, 2014;9(5), e96284.
 43. Gu Y., Gong C., Dong Q. et al.: Three cases report of resistance to thyroid hormone and the genetic mutation of these patients and their family members. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, 2013;2013(Suppl 1), P155.
 44. Ohzeki T., Hanaki K., Motozumi H. et al.: Efficacy of bromocriptine administration for selective pituitary resistance to thyroid hormone. *Horm. Res.*, 1993;39(5-6), 229-234. Abstract.
 45. Salmela P.I., Wide L., Juustila H. et al.: Effects of thyroid hormones (T4,T3), bromocriptine and Triac on inappropriate TSH hypersecretion. *Clin. Endocrinol (Oxf)*, 1988;28(5), 497-507. Abstract.
 46. Zieleniewski W., Jurczyńska J., Kunert-Radek J.: Pituitary resistance to thyroid hormone- a case report. *Endokrynol. Pol.*, 2005;56(5), 790-793.
 47. Bajorunas D.R., Rosner W., Kourides I.A.: Use of bromocriptine in a patient with generalized resistance to thyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984;58(4), 731-735. Abstract.
 48. Dulgeroff A.J., Geffner M.E., Koyal S.N. et al.: Bromocriptine and Triac therapy for hyperthyroidism due to pituitary resistance to thyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992 Oct;75(4), 1071-1075. Abstract.
 49. Canadas K.T., Rivkees S.A., Udelsman R. et al.: Resistance to thyroid hormone associated with a novel mutation of the thyroid receptor gene in a four-year-old female. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, 2011(1), 3.