

Tiroid Hormon Rezistansı (3 Vaka Nedeniyle)

*Doç.Dr.Nilgün BAŞKAL**
*Prof.Dr. GürbüzERDOĞAN**
*Prof.Dr A.Nuri KAMEL**

GİRİŞ

Tiroid glandı tarafından yeterli derecede, hatta fazla hormon sentez ve sekresyonuna rağmen, hedef dokularda beklenen cevabın olmayışı şeklinde kısaca tanımlanabilen "Tiroid Hormon Rezistansı" (THR), son 20 yıldır laboratuvar yöntemlerindeki teknolojik gelişmelere paralel olarak üzerinde yoğun çalışmaların yapıldığı, çok ilgi çeken bir konudur (3-8,10-6,19-21).

Buna rağmen, etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir, patogenezi hakkında değişik görüşler mevcuttur, sınıflandırılması genellikle klinik temelde yapılmaktadır. Laboratuvar özellikleri açısından da tiroid hormonları ve metabolitlerini etkileri ile bunlara periferik cevaplar halen pek çok araştırmacı tarafından incelenmektedir. Henüz, açık bir şekilde klasikleşmiş, görüş birliğine varılamamış olan bu tip hastaların mümkün olduğunca detaylı incelenmeleri ve giderek artan sayıda vakanın teşhis edilip, yayınlanmaları ile ortak özellikleri tesbit edilebilecektir. Literatürde ilk kez Refetoff ve arkadaşları tarafından (14), 1967 yılında tanımlanmasından bu yana, detaylı incelemesi yapılarak yayınlanmış olan vaka sayısı yaklaşık olarak 100 dolayındadır (22).

Bu nedenle, 1989-1990 arasında, mevcut tanı kriterleri ile "Generalize Tipte" (Yaygın Tip) THR'ı olduğunu tesbit ettiğimiz ve detaylı incelemelerini yaparak, tedavi edip izlediğimiz 3 vakamızı yayınlamaya değer bulduk. Böylelikle konuya katkıda bulunacağımızı umuyoruz.

•Ankara Üniv. Tıp Fak. İbn-i Sina Hast. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ABD

VAKA 1

HG., 22 yaşında, bekar kadın hasta. Ocak 1989'da boynundaki kitle nedeniyle polikliniğimize müracaat etti ve ileri tetkike alındı. Fizik muayenesinde, tiroid glandı + + + diffüz, nodülsiyonlu, normal kıvamda, ağrısız hiperplazik idi. Klinik olarak ötiroid tabloda olan hastanın Kan Basıncı: 105/70 mmHg., nabızı dakikada 68 ve düzenli idi. Kafa yapısı, kranium deformitesi nedeniyle kule kafa şeklinde olan hastanın bilateral egzoftalmus'u vardı. Diğer sistem muayeneleri ve seksüel gelişimi normaldi. Menstrüasyon düzeni ise, oligohipomenore şeklinde idi. Anne ve babası, sağlıklı ve hayatta olup, 2 kız, 1 erkek kardeşi vardı. Daha sonra incelenen kardeşlerinde ötiroid diffüz guvatr vardı.

Guvatr nedeniyle incelemeye alınan hastanın ilk yapılan tetkikinde; serbest T₃ (ST₃): 9.7 (Normal: 2.5-7.5 pmol/L), serbest T₄ (sT₄): 113 (Normal: 9.4-25.0 pmol/L), Tiroid-Stimüle edici Hormon (TSH): 5.5 (Normal: 0.25-4.3 u.u/ml) iken, anti mikrozomal antikor (Anti M) negatif idi. İkinci kez yapılan ölçümlerde de, sT₃:7.8, sT₄:118.5 ve TSH: 2.9 olarak bulundu.

Tiroid hormonlarının yüksek oluşuna rağmen, hastada hipertiroidi kliniğinin olmayışı ve tirotropin (TSH) düzeyinin de baskılanmamış ve yüksek oluşu nedeniyle hastada "uygunsuz TSH sekresyonunun" olduğu düşünüldü. THR'ının klinik sınıflandırılması ve tiroid hormonlarının periferik etkilerinin değerlendirilmesi dikkate alınarak hasta detaylı incelemeye alındı.

Tiroide yönelik tetkiklerinde, görüntüleme yöntemlerinden Technitium 99m (tcc 99m) ile yapılan sintigrafide, glandın diffüz, nonhomojen aktivite dağılımı gösterdiği, Ultrasonografik incelemede de diffüz hiperplazik, heterojen parankimli olduğu tesbit edildi. Ayrıca tiroid sol lobunda, kistik dejenerasyon ile uyumlu düşük eko alanları ve kalifikasyon mevcuttu.

Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin (TİAB) sitolojik incelemesinde Class II-Kistik Régressif değişiklikler tesbit edildi.

Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG): 23 (Normal: 10-30), Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG): 4.9 (Normal: 1.8-9) değerleri ile normal sınırlarda idi.

Radyoaktif Tiroid Fonksiyon Testlerinden Iyod 131 ile yapılan "uptak" ölçümü 4.saat/24. saatte: 71/79 ile artmış değerde (Normal: %15-25/%25-55), Plazma Iyod 131 değeri ise: %0.08 ile normaldi (Normal %0.27).

Dinamik testlerden gerek TRH-Stimülasyon, gerekse T3 Supresyon testleri ile elde edilen sonuçlar çok ilgi çekici idi. 400 jxg TRH (Tirotropin Releasing Hormone) intravenöz uygulama ile yapılan TRH stimülasyon testinde, bazal TSH değeri, 2.9 iken, 20. dakikada 16.2 ve 60.dakikada 18.5 değerleri ile normal stimülatif cevap elde edildi. On gün süre ile günde 100 p.g T3 peroral verilerek yapılan T3-Supresyon Testinde ise, 10.gündeki Iyod 131 uptak değerleri 4.saatte 24, 24.saatte 35 ile tam supresyon gösterdi. Yine 10.günde yapılan TSH ölçümü ise, 0.1 gibi baskılanmış düzeyde idi. Bu iki önemli testin değerlendirilmesinde, TRH-stimülasyon testinde TSH'da elde edilen normal stimülatif cevap ve T3 supresyon testinde gerek Iyod uptake'i gerekse TSH düzeylerindeki baskılanmış değerler şeklindeki supressif cevap, artmış tiroid hormon düzeylerinin hipertiroidiye bağlı olmadığını, nitekim bazal TSH'un da bunlarla uygunsuz bir sekresyonu yansıttığını göstermektedir.

TSH'un supresyonu ayrıca dopamin agonisti ve glukokortikoid ile de elde edildi. Dopamin agonisti olan Bromokriptinin (BR) 2.5 mg/günlük oral dozu ile TSH düzeyinde 0.69'a kadar inen baskılanma cevabı elde edilirken, glukokortikoidlerden Deksamclazonun günlük 1 mg ve 2 mg oral dozları ile de yine TSH seviyesinin 1.0 ve 0.5 gibi baskılanmış olduğu tesbit edildi.

Tiroidin otoantikörleri (T3-T4 ve TSH antikörleri) negatif idi. Daha önce belirtildiği gibi Anli M'da negatif idi. Anti-Tiroglobulin (Anti TG) değeri de negatif bulundu.

Hastanın ön hipofiz, gonad ve surrenal fonksiyonları da incelendi. Follikül Stimüle edici Hormon (FSH), Lüteinleştirici hormon (LH), Prolaktin (PRL), Adrenokortikotropik Hormon (ACTH), Somatotropik hormon (STH), Östradiol (E2), Progesteron (P), Plazma Kortizol (K) seviyeleri normal idi. STH düzeyi normal olmasına karşın fizyolojik ve farmakolojik uyarılara karşı da STH cevabı incelendi. Uyku-STH değeri normal olup, egzersize ve insülin hipoglisemisine karşı normal stimülatif cevabı mevcuttu.

Kraniumun yapısal deformitesi ve egzoftalmisi nedeniyle, baş bölgesi detaylı incelendi. Bilgisayarlı Tomografide (BT), kafa kemiklerinin sinostoz bozukluklarına bağlı olarak asimetric olduğu belirlendi. Hipofizin yüksekliği 4.6 mm. idi. "Bulbus Oculi"ler ön konumda, retrobulber elemanlar normaldi ve retrobulber kitle tesbit edilmedi. Orbita Ultrasonografisi ve görme alanı normal olan hastanın egzoftalmi derecesi 95 aralıkta bilateral 21 Herleli'di.

Kemik yaşı, 20'in üzerinde olup, epifizler kapanmıştı. Zeka yaşı (IQ): 71'lik değer ile normal alt sınırdı idi.

Rutin biyokimyasal tetkikleri, açlık kan şekeri (AKŞ), kan üre nitrojeni (BUN), transaminazlar (SGOT-SGPT), kan proteinleri (Albumin/Globulin), kreatinin, kan elektrolitleri (sodyum-potasyum-kalsiyum-fosfor), ürik asit, lipid fraksiyonları kolesterol^ trigliserid), lam kan sayımı, sedimentasyon, periferik yayma, kreatinin fosfokinaz (CPK), serum ferritin düzeyi, hemoglobin elektroforezi, vit B12, folik asit, tam idrar, idrarda kalsiyum ve fosfor normal idi.

Egzोजen yolla verilen tiroid hormonlarına karşı periferik cevapları araştırmak amacı ile de hastanın bazal hidroksipirolin ve kreatin itrahi ile bazal eritrosit içi sodyum değeri ölçüldükten sonra 10 gün süre ile günde 100 mg T3 verildikten sonra bu değerler tekrar kontrol edildi. Hidroksipirolin itrahi bazal tetkikte 24.6 (Normal: 25-77 mg/24 saat) ile normal değer alt sınırının altında iken, T3 sonrası 28.32 lik değer ile normal sınıra ulaştı. İdrarda kreatin itrahi, başlangıçta, 123 (Normal: 0-40 mg/24

saat) ile normalin üst sınırının 3 katı yüksek iken, T₃ sonrası, yan yarıya azalarak 66 mg.lık değere indi. Eritrosit içi sodyum değerinde ise başlangıç değeri 38 mEq/L iken, T₃ sonrası 22 mEq/L lik değişiklik oldu.

Artmış tiroid hormonlarına rağmen TÜH seviyesi de yüksek olan ve yukarıda belirtilen detaylı tetkikler ile neoplastik olmayan "Gcneralize-Yaygın" tipte THR'ı olduğu tepsbit edilen hastanın esas problemi guvatr idi. Ötiroid tabloda olan hastaya, tiroid hormonu supresyon tedavisine başlandı. Bu amaçla, "Triiodotironin" 100 mg/gün lük dozda verildi. Halen bu tedavi ile birinci yılını tamamlamış olan hastanın klinik ve laboratuvar kontrollerinde olumlu progresyon oldu. Başlangıçta + + + diffüz nodülsyonlu olan tiroid hiperplazisi, yarıyarıya küçüldü. Klinik olarak ötiroidi devam etti. Tedavinin ikinci ayından itibaren menstrüasyon düzeni normaleşti. Siklusu 28 günlük periyodlar haline geldi. Laboratuvar olarak da tiroid hormon düzeyleri tedavi sırasında beklenen değişikliği gösterdi. **ST₃** düzeyi artıp, yüksek devam ederken (18.1-28.9), **ST₁** seviyesi baskılanarak normaleşti (9.7). TSH düzeyi de baskılanmış olarak devam etti (1.0-0.6). Tedavi altında iken yapılan TRH-Stimülasyon testine "Baskılanmış Cevap" örneği alındı. TRH injeksiyonundan önceki bazal TSH değeri 0.001 ile baskılanmış iken, 400 u.g TRH intravenöz verilmesinden sonra 20. dakikada 0.05, 60.dakikada 0.003'lük değerler ile yine baskılanmış idi, stimülatif cevap yoktu.

Hastanın takibi boyunca ilaca karşı herhangi bir intoleransı olmadı.

VAKA 2

RY., 40 yaşında, evli, 3 doğum yapmış kadın hasta. Boynunda kitle, halsizlik, sinirlilik şikayetleri ile Şubat 1989'da polikliniğimize müracaat eden hastanın anamnezinde 2 yıl öncesinde üç ay süre ile "propyltiouracil" (PTU) kullandığı tesbit edildi. Fizik muayenesinde, tiroid glandı + + diffüz, ağrısız, normal kıvamda hiperplazik olup, kan basıncı: 110/70 mmHg., nabızı: dakikada 88 ve düzenli idi. Sistem muayeneleri normal olup, somatik ve seksüel yapıya ait herhangi bir bozukluk yoktu. Düzenli menstrüasyonu olan hasta, 3 doğum ve 1 abortus tanımladı. Anne, babası sağlıklı ve hayatta olup, hayatta olan 5 kardeşinin de herhangi bir problemleri yokmuş.

İlk incelemesinde **ST₃**: 9.2 (yüksek), **sT₁**: 35.3 (yüksek), TSH: 2.8 (normal) bulunurken, tiroid hormonları ile TSH arasındaki uyumsuzluk nedeniyle ardısıra yapılan kontrollerinde bu tablonun devam ettiği, TSH değerinin normalin üst sınırında olduğu tesbit edildi. **sT₁**: 7.5-9.0 arasında, **sT₄**:27.0-0.68.4 arasında, TSH: 4.8-3.2-4.5-3.9 gibi değerlerde idi.

Radyoaktif tiroid fonksiyon testlerinden, Iyod 131 uptake'i 4. ve 24. saatlerde 25/51 (normal üst sınırı) iken plasma Iyod 131 değeri 0.12 (normal) idi.

Dinamik testlerden, **T₃** supresyon testi ile 10.günde iyod uptake'i 12/19'lük değerler ile bazale göre tam supresyon cevabı verirken, TSH seviyesi de 1.0'lık değere baskılanmıştı. TRH-stimülasyon testinde, bazal TSH değeri 2.1 iken, 20.dakikada 25.8, 60. dakikada 23.5 ile aşırı cevap örneği elde edildi. Bundan 3 ay sonra yapılan ikinci TRH-stimülasyon testinde ise, elde edilen cevap daha egzajere idi. O zamanki bazal TSH'ı 6.4 ile yüksek iken, 20. ve 60. dakikalardaki TSH düzeyi 60'ın üzerinde idi. Nitekim o tarihteki tiroid hormon düzeyleri de yine TSH ile uygunsuz idi. **ST₃**:32.2, **sT₁**:65 idi.

TSH'ın **ST₃** dışında, dopamin agonisti ve glukokortikoid ile de supresse edilebildiği tesbit edildi. Bromokriptin ile TSH değeri 0.9'a, dexamcthasone 1 mg ile 1.3'e, 2 mg ile 1.2'e baskılandı.

T₃-T₄-TSH antikorları, anti M negatif, anti TG normal idi. TBG: 20.5 (normal), SHBG: 5.5 (normal), Tiroglobulin düzeyi: 20.42 (normal: 3-52 ng/ml) idi.

Tec 99 m ile yapılan tiroid sintigrafisinde homojen aktivite dağılımlı diffüz hiperplazi, tiroid ultrasonografisinde ise, homojen eko yapısı tesbit edilmişti.

Ön hipofiz, gonad ve surrenal hormonları normal idi. Herhangibir eksiklik veya fazlalık tesbit edilmedi.

Sellanın bilgisayarlı tomografik incelemesinde, hipofiz homojen görüntülenirken, sella kemik yapısı ve boyutları ile suprasellar yapılar normal bulundu.

Hasta 40 yaşında olduğundan kemik yaşı incelenmedi.

Rutin biyokimyasal kan tetkikleri, idrar incelemeleri (1 no'lu vakada detayları verilen) normal idi.

Egzojen yolla verilen tiroid hormonlarına karşı periferik cevaplan araştırmak için yapılan tetkiklerden, bazal hidroksipiroün itrahı başlangıçta 13.8 mg/24 saat'lik değer ile düşük iken, 10 günlük T3 sonrası 45.0 mg/24 saat'lik normal düzeye çıktı. İdrarda kreatin, başlangıçta 120 mg/24 saat ile normalin 3 misli yüksek iken, 10 günlük T3 sonrasında, 40 mg/24 saatlik normal düzeye indi. Eritrosit içi sodyum değeri de başlangıçta 40 mEq/L iken, T3 sonrası 25 mEq/L lodu.

Hastada, artmış tiroid hormon düzeyleri, bununla uyumsuz olarak artmış TSH değeri, ötiroid klinik tablo, TRH testine alınan aşırı stimülasyon cevabı, T3 supresyonu ile TSH'nin baskılanması ve detayları yukarıda izah edilen incelemeleri hipofizer patolojinin de ekarte edilmesi ile, ncoplastik olmayan tipte ve genralize THR'ı tanısı konuldu.

Hastanın geliş şikayeti olan tiroid hiperplazinin derecesi fazla değildi. Bu nedenle, hemen tedavisine başlanmayıp, klinik ve laboratuvar olarak takipte tutuldu. Ancak, 1 yıllık takip süresinde, tiroid hormonları ile TSH arasındaki uyumsuzluk devam ettiği gibi, TRH stimülasyon testine alınan cevap da daha egzajere oldu. Klinik olarak, muayene bulgularında ise bir değişiklik tesbit edilmedi. Daha sonra T₃ ile (100 u.g/giin) supresyon tedavisine başlandı. Tedavinin 1. ayındaki klinik kontrolünde, hastanın subjektif şikayetlerinde gerileme ile, ötiroid metabolik tablonun devam ettiği tesbit edildi. Yeni bir şikayeti olmadı.

Halen T₃ ile supresyon tedavisine devam edilmekte olan hastanın kontrol TRH testi henüz yapılmamıştır.

VAKA 3

YÇ., 17 yaşında, bekar, kadın hasta. Kasım 1989'da polikliniğimize boynundaki kitle nedeniyle müracaat etmiş olan hastanın anamnezinde, 6 ay öncesinde 1 ay süre ile PTU kullandığı öğrenildi. Son 6 aydır ise hiçbir tedavi görmemişti. Fizik muayenesinde, tiroid bezi + + + diffüz hiperplazik idi. Glandın kıvamı normal olup, ağrısız idi. Kan Basıncı: 100/70 mmHg., nabız: dakikada 80 ve ritmik idi. Somatik yapısında herhangi bir anomali olmayan hastanın seksüel gelişimi yaşı ile uyumlu olup, normal menstrüasyon düzeni tanımlıyordu. Anne, baba ile 3 kardeşi hayatta ve sağlıklı idi.

İlk tetkikinde, sT₃: 8.2 (yüksek), sT₄: 28.3 (yüksek), TSH: 4.2 (Normalin üst sınırına yakın) idi. Tiroid hormonlarının ikinci kez değerlendirilmesinde, ST₃: 8.5, sT₄: 29.2 ve TSH: 4.7 (ile yüksek) olarak bulundu.

Dinamik testlerden, TRH stimülasyon testine TSH cevabı aşırı cevap örneği şeklinde idi. İki kez tekrarlanan testin ilkinde, bazal TSH: 4.66 iken, TRH 400 u.g injeksiyonundan sonra 20. ve 60. dakikalara 60.0'in üzerindeki değerler ile egzajere derecede cevap elde edilirken, ikinci testte, bazal TSH: 3.5 iken, 20. dakikada: 39.9, 60. dakikada: 41.6 düzeylerine ulaşmıştı. T3 Supresyon testi ile, gerek Iyod uptake'i gerekse TSH seviyesi baskılandı. Bazal Iyod uptake'i 4.saatate 56, 24. saatte 81 gibi yüksek değerlerde iken, 10 günlük T3 verilmesinden sonra 4.saatte: 18, 24. saatte: 28'lik seviyelere baskılandı. Bu arada 10.günkü TSH değeri de 0.001 gibi baskılanmış düzeyde idi. Bazal Plazma Iyod 131 değeri 0.13 ile normal idi. TSH'nin baskılanması, bromokriptin ile 1.1'e kadar, deksamethasone 1 mg ile 1.8'e kadar elde edildi.

T3-T4-TSH antikorları negatif, anti-TG normal idi. Antimikrozomal antikor ise, 2254-2365 gibi yüksek değerlerde idi (normal: 400 U/ml'den az). TBG: 20 (normal), SHBG: 5.4 (normal) idi.

Tcc 99 m ile yapılan tiroid sintigrafisinde, homojen dağılımlı diffüz hiperplazi tesbit edilirken, tiroidin ultarasonografik incelemesinde eko örneği homojen idi.

Ön hipofiz, gonad ve surrenal glandlara ait hormonal faaliyetler normal sınırlarda idi.

Kemik yaşı, kronolojik yaşı ile uyumlu idi.

Rutin biyokimyasal kan tetkikleri, idrar incelemeleri (1.vakada verilen) normal bulundu. İdrarda hidroksipirolin düzeyi: 25 mg/24 saat değeri ile normalin alt sınırında idi.

Sella bilgisayarlı tomografik tetkikinde, kemik yapı ve boyutlarının, para ve suprasellar yapıların normal olduğu, hipofizin homojen, normal görüntülediği tesbit edildi.

Hastanın Psikiyatrik kontrolünde ise, muhtemelen puberte ile ilgili emosyonel davranışları olduğu belirtildi.

Bu hastamızda da mevcut tanı kriterleri çerçevesinde, izah edilen hormonal incelemeleri sonunda, ncoplastik olmayan, genralize tipte

THR'ı olduğuna karar verdik. Ancak, bir özellik olarak vakada tiroidin mikrozomlarına karşı olan antikor pozitifliği de birlikte idi.

Klinik olarak ötiroid tabloda olan hastaya, T3 ile supresyon tedavisine günlük 75 u.g'lık doz ile başlandı. Hasta ilacı çok iyi tolere etti. Ötiroid tablo devam etti. Tiroid hiperpalizisinde gerileme oldu. Bu sırada emosyonel davranış örneklerinde azalma oldu. Tedavinin 5. ayındaki hormonal kontrolunda da klinik tablo ile paralel giden olumlu değişiklikler mevcuttu. ST3 değeri 8.67 (yüksek) iken, sT₄ düzeyi baskılanarak normalleşti. sT₄: 6.3 idi. TSH seviyesi de 0.4 olarak baskılanmıştı.

Bu dönemde tekrarlanan TRH-Stimülasyon testine baskılanmış cevap örneği alındı. Bazal TSH: 0.1 iken, TRH enjeksiyonundan sonra 20. dakikada 0.02, 60. dakikada: 0.02'lik seviyelerde idi.

Hastada halen T3 ile supresyon tedavisine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Bugün, serumda serbest tiroid hormonlarının (sT3-sT₄) artmasına rağmen, yüksek derecede spesifik "immunoassay" yöntem ile TSH'nin ölçülebilir veya artmış olduğu koşullarda, uygunsuz TSH sekresyonunun akla gelmesi gerektiği bilinmektedir (10,11,22). Burada, yeterli tiroid hormonlarına rağmen hedef dokularda beklenen cevapların olmayışı, bozukluğu söz konusudur. Temeldeki defekt, tiroid hormonlarına karşı hipofiz veya hipofiz dışı tüm dokularda yani periferde bir rezistansın oluşudur. Genellikle de kısmi bir rezistans vardır. Çünkü tam bir defektin oluşu hayatla bağdaşmaz. Etkilenen dokuların ve rezistansın derecesine, birlikte genetik bir bozukluğun mevcudiyetine göre de değişik klinik tablolar ortaya çıkmaktadır.

İlk kez, 1967'de Refcloff ve arkadaşları tarafından, ailevi bir sendrom olarak 3 kardeşle tanımlanmıştır. Sağır, dilsiz olan, guvatri bulunan bu üç kardeşle epifizlerde beneklenme gösterilmiş ve tiroid hormonlarının yükselmiş olmasına rağmen, dolaşımdaki TSH'nin ölçülebilir düzeyde olduğu belirtilmiştir (14). İşte, o zamandan bu yana, son iki dekada giderek artan sayıda vakalar bildirilmiş ve sendromun klinik, laboratuvar tablosu, mekanizması, etyopatogenezi, klasifikasyonu ve tedavisi konuları pekçok çalışmaya kaynak oluşturmuştur

(3-8, 10-16, 19-22). Buna rağmen, halen açıklanamayan yönleri mevcuttur ve mekanizma da tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle klasifikasyonu genellikle klinik tabloya göre yapılmaktadır. Çok önemli olan bir husus ise, bu tip hastaların TSH sekrete eden hipofiz tümörlerinden ayırdedilmesidir. Çünkü bu vakalarda da uygunsuz ve artmış TSH sekresyonu vardır. TSH sekrete eden tümörler "Ncoplastik TSH üretimi", diğerleri ise, "Neoplastik olmayan TSH hipersekresyonu" olarak gruplandırılmaktadır (2).

Neoplastik olmayan THR'ı vakaları 3 grupta toplanmaktadır (11).

1. Generalize tipte (Yaygın tip) THR,
2. Hipofizer tip THR,
3. PeriferiklipTHR.

Generalize tipte THR'ı en sık görülen ve yayınlamış olan defektir. RefetoffPun tanımlamasından bu yana 100'ün üzerinde yayınlamış vaka mevcuttur. Hem hipofizde, hem de periferik dokuda rezistans vardır. Vakalar klinik olarak ötiroid metabolik tablodadırlar. Sendromun bu tipini detaylı olarak inceleyeceğiz.

Hipofizer rezistans ise, ilk kez 1975'de Gershen-gorn ve VVeintraub tarafından tanımlanmıştır (6). Daha sonra bildirilen vaka sayısı fazla değildir (11,22). Selektif hipofiz rezistansı olan bu vakalar klinik olarak hipermetabolizma tablosu sergilerler, bu nedenle de neoplastik TSH üretimi ile karışabilirler. Bu grup vakalarda tirotoksikoz belirtileri olmasına rağmen, tedavide anlitiroid ajanlardan kaçınılmalıdır. Çünkü bu tedavide, tiroid hormonları azalırken, TSH seviyesinde daha da artış olur ve böylece tirootropik hiperplazi nedeniyle hipofiz tümörü gelişebilir. Yine TSH artışı nedeniyle guvatrda da büyüme olabilir. Bunlarda da en iyisi, daha sonra generalize tipte anlatılacağı üzere, TSH'ı baskılayacak tedavinin uygulanmasıdır. Ayrıca, dopamin antagonistleri ile glukokortikoidler verilebilir (11). Spesifik T3 tedavisi ile verilen T3 (TRIAC) (3,5,3' triiodothyacetic acid)'ün T3 nükleer reseptörlerine bağlanarak yüksek TSH'ı baskıladığı ve efektif olduğu bildirilmiştir (1). Beta-blokürler de verilebilirse de sonuçları kesin bilinmemektedir. Son yıllarda, somatostatin analogları ile tedavileri denenmiş ancak başarılı sonuç alınmamıştır (2). Öteyandan, somatostatin analogları ile, ncoplastik tipte TSH üretimi vakalarında başarılı sonuç alınmıştır (2).

Periferik Doku Rezistansı, ise, Kaplan ve arkadaşları tarafından 1981'de tanımlanmıştır (7). Çok enderdir. Hipofiz etkilenmemiştir. Klinik olarak hipometabolizma vardır. Aslında bunlarda uygunsuz TSH sekresyonu yoktur, böylece ilk iki tip-ten farklılık göstermektedir. Esasen bu tip vakalarda tanı problemi vardır. Belki de pekçok vaka tanınmadankalmaktadır. TSH sekresyonunun tiroid hormonlarınca yönetilen "feed-back" mekanizması normaldir. Ancak periferik dokudaki selektif rezistans nedeniyle, endojen tiroid hormon seviyesinin artışı ile kompensasyon sağlanamaz.

Uygunsuz TSH sekresyonunda, neoplastik olmayan sebepler içinde, tiroid hormonuna hedef doku rezistansından başka, TSH sekresyonunun TRH tarafından anormal stimülasyonu veya somatostatin dopamin ve diğer supressörlerce hatalı supresyonunun da olabileceği düşünülmüştür (21).

Generalize Tipte THR'ın kesin insidansı bilinmemektedir. Belki de tanı konulmamış vakalar nedeniyle bilinenden çoktur. 1967-1983 yılları arasında 71 vaka raporlandığı bilinmektedir (22). Daha sonraki yıllardaki yayınlar ile bu sayı 100'ü aşmıştır. Otozomal dominant geçiş özelliği gösterdiği düşünülmektedir (10,13). Ailevi vakalar genellikle konjenital olarak görülürken, diğerleri ileri yaşlarda belirlenmektedir. Erişkinlerin çoğunda guvatr vardır ve bu nedenle incelenmektedirler (11). Bizim erişkin olan 3 kadın hastamızda guvatrı vardı. Tiroid hiperplazisi hepsinde de diffüz karakterde ve ılımlı derecede idi. Birinci vakada ayrıca nodülasyon mevcuttu. Kadın-erkek dağılımı farklı olmayıp, sendromun yoğunlaştığı bir coğrafi bölge de tanımlanmamıştır (11).

Etyopatogenez konusunda çeşitli araştırmalar yapılmış ve görüşler öne sürülmüştür. Tiroid hormonlarının etkilerinin çeşitli kademelerinde defektler olabilir. Öncelikle, dolaşımdaki tiroid hormonlarının anormal olduğu düşünülmüş, ancak spesifik antikolar ve TBG'e bağlanmasının normal olduğu gösterilmiştir. Daha kesin bir delil olarak da, likici kromatografisi yöntemi ile hormonun L-aminooksidaz sindiriminin gösterilmesi ile, stereokimyasal olarak normal olduğu ispatlanmıştır (11,12,21).

Hormonun kandan dokulara transportunda bir hata olabileceği düşünülmüşse de, in vivo olarak T4 ve T3 ve albumin ile, in vitro olarak eritrosit, lökosit

ve fibroblastlar ile tiroid hormonlarının bu hücrelere uptake'inde hatalar gösterilememiştir. Sadece bir çalışmada, bir vakada T₄'ün membran transportunda hata belirlenmiş, bunun delili olarak da T₄'ün serumda daha fazla artmış olduğu ifade edilmiştir (3,5,8,11,22). Tiroid hormonlarının, T₃ ve T₄'ün metabolizması in vivo incelenmiş, değişik derecelerde yıkım artışı veya üretim artışı gösterilmiş ancak, tiroid dışında T₄'ü T₃'e konversiyonu henüz incelenmemiştir. Artmış serum T₄'ü esasen periferde T₄'ün T₃'e dönüşümündeki bir bozukluk sonucunda olabilir, ancak fibroblast kültürleri ile yapılan bir çalışmada T₃'ün TVden monodeiodinasyonu ile oluşumu normal bulunmuştur (11). Öte yandan, bu hastalarda T₃/T₄ oranı 0.010-0.025 arasında değişmekte ve bu değer ötiroid hastalardaki ile benzerlik göstermektedir. Halbuki, Graves hastalığı olan tirotoksikozlu vakalarda T₄'ün rölatif olarak tiroid glandından daha fazla sekresyonuna bağlı olarak bu oran, 0.020-0.040 olmaktadır (11,22). İşte, vakaların çoğunda, tiroid hormonlarının stereokimyasal olarak normal oluşu, yıkımı ve periferik dokuya geçişinin normal oluşu nedenleriyle, defektin esas olarak tiroid hormonlarının etkisinin görüleceği hücresele düzeyde olduğu düşünülmüştür (3,5,11,12,15). Bu nedenle, hormon reseptörlerinde kantitatif bozukluklar, hormon-reseptör ilişkisinde hatalar ve post-reseptör seviyede defektler olabileceği hipotezleri öne sürülmüştür. T₄'ün mononükleer hücrelerde varlığı düşünülen nükleer reseptörlere bağlanmasının incelendiği çalışmalardan bir kısmında, azalmış afinité gösterilirken, bir kısmında da maksimal bağlanma kapasitesinde artış gösterilmiş, pekçok çalışmada ise hiçbir bozukluk gösterilememiştir. T₄ ile yapılan çalışmalarda da anomali tesbit edilmemiştir (11,22). İyi fibroblast nükleusuna bağlanmasının incelendiği çalışmalarda da benzer uyumsuzluklar tesbit edilmiştir (3,5,9,11,15,22). T₃-nükleer reseptör bağlanmasının lenfosit veya fibroblast kültürlerinin hücre inkübasyonları ile araştırıldığı pekçok çalışmanın sonuçları değişiktir. Ancak genellikle, hastalarda normallerden farklı olan uyumlu sonuçlar bulunmamıştır (22). Bu konu ile ilgili olarak, Iyod-125 ile işaretli T₃'ün nükleer uptake'inin fibroblast çalışmalarından daha iyi bir teknik olduğu iddia edilmiştir. Ayrıca, fibroblastlardan ekstrakte edilen nükleer T₃ reseptörlerinin inkübasyonunun tüm hücre veya izole nükleus

kültürlerinden daha üstün olduğu da belirtilmiştir. Bu metod ile bazı ailelerde T₃ reseptörlerinin azalmış bağlanma kapasitesi gösterilmiştir (22).

Bu uyumsuzluklar, nükleer reseptörlerde bozuklukların olabileceğini düşündürmektedir. Bu sendrom, tiroid hormonlarının etkilerinin çeşitli kademelerindeki biyokimyasal defektlerin sonucu olarak ortaya çıkabilir. Dokuların fibroblast ve lenfosit muhtevalarına göre de bir heterojenite olması muhtemeldir ve selektif doku etkilenmesi, değişken klinik tablonun ortaya çıkışında etkili olmaktadır (11,22).

Son olarak, insan plasentası ve civciv embriyonundan elde edilen genlerin (c-erbA ve cDNAs) kullanılması ile, proteinlerin nükleer T₃ reseptörlerine bağlanmasının özelliği araştırılmış, bu genlerin lokalize olduğu kromozomlar incelenmiştir. Genlerde ve kromozom yapısında belirlenen bir hata gösterilememiş, ancak sendromun geninin 3. kromozomdaki c-erbAb genine yakın olduğu veya bununla idantik olabileceği belirtilmiştir. Bu genin mutasyonu, çocuklardaki sendromda santral sinir sistemi bozukluklarının, mental retardasyonun, kısa boy ve diğer vücut anomalilerinin ortaya çıkmasından sorumlu olmaktadır. Sendromun klinik heterojenitesinde belki de bu genin mutasyonu sorumludur. Bu genin reseptörlerinin azalmış olması sonucu tiroid hormon rezistansının ortaya çıkışı söz konusu olabilir (in 22).

Görüldüğü gibi, etyolojisi konusu halen tartışmalı iken, palogenezinde esas sorumlunun hipofizer TSH olduğu ve bu yolla tiroid glandı hiperaktivitesi ve fazla tiroid hormon sentezinin olduğu açıktır. Hastaların serumunda ölçülen TSH, immünolojik olarak hipofizden sekrete edilen aktif TSH'dır. Biyolojik olarak inaktif olan alfa subünitini İhtiva etmez. Vakalarda TSH-bağlayıcı antikorlar belirlenmemiştir. Tiroid stimülatörleri, immünglobulinler ve insan koryonik gonadotropinleri bulunmamıştır. Tiroid hormonlarına rezistansın selektivitesi, hipofizer düzeyde tirotrop ve laktotrop hücrelerin sadece tiroid hormonlarına daha az duyarlı oluşu ile gösterilmiştir. Normalde, tirotropolar dopaminerjik ajanlara, L-Dopa'ya, bromokriptine, glukokortikoidlere supressif cevap verir. Bu sendromda bu ajanlarla TSH'ın supresse edildiği hallerde serum T₃ seviyesi ve iyod uptak'ci de azalmaktadır ki bu da sendromun patogenezinde

esas faktörün TSH olduğunu göstermektedir (10-12, 22).

Dokuların patolojik özellikleri konusunda çok az şey söylenebilir. Çünkü, henüz otopsi bulguları mevcut değildir. Biyopsi ile, çizgili kaslarda mitokondrial genişleme, deri fibroblastlarında metakromazi gösterilmiştir. Tiroid glandının cerahi veya biyopsi ile incelenmesinde follikül epitel hücrelerinde değişik derecelerde hiperplazi, adenomatöz ve kolloidal guvatr örnekleri gösterilmiştir. Bir vakada da birlikte tiroidit oluşu nedeniyle lenfosit infiltrasyonu gösterilmiştir (11). Bizim birinci vakamıza nodülosyonlu bölgeden yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinin sitolojik tetkikinde kistik değişiklikler tesbit edilmiştir.

Klinikte, spesifik belirtiler yoktur. Hastadan hastaya farklılık gösteren semptomlar olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi çoğu vakada guvatr vardır. Somatik yapı ile ilgili anormallikler, gelişmenin geri kalması, kemik yaşı geriliği, mental retardasyon, emosyonel bozukluklar, işitme ve konuşma defektleri, nistagmus ile seyreden vakalar bildirilmiştir. Çoğu vaka ötiroiddir. Bazen, yorgunluk, somnolans, bradikardi, kilo artışı ile hipotiroidi şüphesi olabilir. Fizik muayenede ençok tesbit edilen belirti guvatr olup genellikle diffüz hiperplazi bildirilmiştir (10,11,21). Bizim vakalarımızın üçünde de guvatr varken, birinci vakamızda kraniumda somatik defekt mevcuttu. Aynı vakada zeka yaşı da sınırda bir gerilik gösteriyordu. Üçüncü vakamızda ise, emosyonel davranış bozukluğu vardı.

Laboratuvar bulguları enteresandır ve sendromun teşhisinde büyük önem taşır. Tiroid hormonlarının serum düzeyi artmıştır. Bu artış normalin iki misli olabilir. Tiroid hormonlarındaki artışın, dolaşımdaki otoantikörler nedeniyle veya serum proteinlerine anormal bağlanma nedeniyle olmadığı gösterilmelidir. TBG ve tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) konsantrasyonları normaldir. T₃/T₄ oranı normaldir. Bütün vakalarda ölçülmemiş olmasına rağmen kontrol edilen vakalarda reverse T₃ konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Serum tiroglobulini ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Bir vakada çok yüksek tiroglobulin seviyesi bulunmuştur. Çoğu vakada bazal TSH normaldir. Artmış da olabilir. TRH'a TSH cevabı ise normal veya egzajeredir. Ölçülen TSH, normal biyoreaktivitededir. TSH'ın serbest, biyolojik olarak inaktif alfa subünitlerinde artış yoktur. T₃, T₄ ve TSH antikorları mevcut

değildir. Tiroidi stimüle edici immünglobulinler de bulunmaz. Birlikte otoimmün tiroiditin olmadığı halde tiroglobuline veya tiroid mikrozomlarına karşı antikorlar bulunmaz (10,11,21,22). Radyoaktif iyod uptake'i de artmıştır (11,22). Bizim üç vakamızda da serum **T3** ve **T4** düzeyleri artmış, TSH seviyesi ise sensitif ölçümler ile yüksek veya normal sınırların üst değerlerinde idi. TRH testine 1.vakamızda normal, 2. ve 3. vakalarımızda ise aşırı cevaplar elde edildi. Hepsinde, T_3 , T_4 , TSH antikorları negatif, iyod uptake'i artmış idi.

Tiroid hormonlarının periferik dokulardaki etkilerini gösterecek çeşitli testler yapılmıştır. Metabolik durumu değerlendirmek için yapılan, bazal metabolizma, serum kolesterol, lipid düzeyleri, karoten tayini, bazı enzimler ve tirozin ölçümleri genellikle normaldir (11,21,22). Seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), tirotoksikozlu hastalarda artmış iken, rezistans vakalarında normal bulunmuştur. Sarne ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada 6 gün 50-100-200 mg dozda T_3 verdikten sonra SHBG'deki değişiklikleri incelemişler. Generalize rezistans vakalarında T_3 'den sonra SHBG'in arttığını, periferik rezistans vakalarında ise SHBG'de artış olmadığını göstermişlerdir (18). Eritrosit içi sodyum konsantrasyonu ölçülen bir vakada düşük bulunmuş, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz aktivitesi normal bulunmuş. İdrarla magnezyum, hidroksipirolin, kreatin, kreatinin, karnitin, "eyelic AMP (cAMP), normal veya düşük bulunmuştur. Bazı vakalarda, istirahatte kalb atım hızı artmış ise de kardiyak kasılma indeksi (QKd interval) normaldir. Aşıl tendon refleksi rölaksasyon zamanı genellikle normaldir veya hafif uzamıştır (11,21,22). Bizim vakalarımızda, lipid fraksiyonları, kolesterol, SHBG, kreatinin fosfokinaz. (CPK), eritrosit içi sodyum, idrarda kalsiyum, fosfat seviyeleri normal bulunmuştur. İdrarda hidroksipirolin normalin alt sınırında ve düşük, idrarda kreatin ise yüksek bulunmuştur. Dinamik inceleme olarak, glukagona cAMP artışı cevabı ile, insülin karşı STH cevabı, TRH'a PRL cevabı normal olarak gösterilmiştir. Bizim 1. vakamızda yapılan İnsülin-STH testinin cevabı normal bulunmuştur. Rezistans vakalarında, tiroid dışında diğer endokrin fonksiyonların da araştırılması yapılmış, bir hastada artmış kortizol gösterilirken, diğerlerinde hipofiz, gonad, surrenal hormonları statik ve dinamik stimülatif, suppressif testler ile normal bulunmuştur (11,21).

Bizim de her üç vakamızın detaylı hipofiz, gonad, adrenal aksı incelemelerinde patoloji tesbit edilmemiştir. Çocukluk dönemindeki vakalarda kemik yaşı incelemelerinde gerilik olduğu tesbit edilmiştir. Bizim 1. ve 3. vakalarımızda bu tetkik yapılmış ve normal bulunmuştur.

Sendromun patogenezinde esas faktör, tiroid hormonlarına karşı rezistans olduğundan, pek çok hastaya ekzojen tiroid hormonu verilerek cevapları incelenmiştir. Ancak, kullanılan hormonal preparatların farklılığı, değişik doz ve tedavi süreleri ile gözlem ve ölçüm metodlarına bağlı olarak değişik, farklı sonuçlar elde edilmiştir (1,2,10,11,16-18,21,22). Bu amaçla triiodotironin günlük 75-400 u.g/lık dozlarda, 7 gün-13 ay süre ile, tiroksin ise 200-1000 μ g/günlük dozlarda, 10 gürü-birkaç yıl süre ile verilmiştir. Tek bir istisna ile bütün çalışmalarda, tiroid hormonu verilmesi ile TSH'da supresyon olmuş ve TRH'a TSH cevabı da bozulmuştur. T_3 'ün etkisi T_4 'den daha kuvvetli olmuştur. Bunun tesbit edilmesi ise, T_3 'ün periferde T_3 'e konversiyonunda bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Suprafizyolojik dozlarda tiroid hormonu verilmesi ile TSH baskılanması olurken, radyoaktif iyod uptake'lerinde de baskılanma olmaktadır. Tiroid hormonu verilmesi ile periferik dokuda cevapların değerlendirilmesi, bazal metabolizma, nabız, aşıl tendon refleksi rölaksasyon zamanı, serum kolesterol, lipid düzeyleri, enzim ölçümleri, üriner hidroksipirolin, kreatin, karnitin itrahi ile araştırılmış ve bir değişiklik tesbit edilmemiştir (11,21,22). Bizim vakalarımızda ekzojen **T3** 100 u.g/gün, 10 gün süre ile verilmesinden sonra TSH ve iyod uptake'inde baskılanma elde edilmiştir. Birinci ve 2. vakalarımızda, idrarla hidroksipirolin, kreatin itrahi ve eritrosit içi sodyum konsantrasyonu da **T3** verilmesinden önce ve sonra incelenmiştir. İdrarla hidroksipirolin itrahi, her iki vakada da bazal olarak normalin altında, düşük iken, **T3** sonrasında normalleşmiştir. İdrarda kreatin itrahi, her iki vakada da bazal değer olarak normalin 3 misli artmış iken, **T3** sonrasında normalleşmiştir. Eritrosit içi sodyum konsantrasyonu, normal iken T_3 sonrasında azalma olmuştur. Literatürde, vakalara eksojentiroid hormonlarının uzun süre ve yüksek doz verilmesi ile hastalarda hiçbir katabolik etkinin gözlenmediği, tam tersine dramatik büyüme, gelişme ile anabolik etki tesbit edildiği bildirilmiştir (11). Bizim vakalarımızda da klinik gözlem olarak T_3 veril-

meşine olumlu cevap alınmıştır. TSH'nin supresyonu tiroid hormonundan başka, L-Dopa, bromokriptin ve glukokortikoidlerin verilmesi ile de elde edilmektedir (11,21,22). Bizim vakalarımızda da bromokriptin ve deksamelazon verilmesi ile TSH seviyeleri baskılanmıştır.

Dışarıdan verilen, "Methimazol" ve "Propylthiouracil" gibi antitiroid ajanlara ise değişik cevaplar elde edilmiştir. Bu ajanlar tedavi edici dozlarda genellikle etkisiz olurken, bir vakada etkili olmuş ve TSH'da resiprokal değişiklik lesbit edilmiştir. Propranolol, diazepam ve klorpromazin gibi ajanlar ile gözlemlenmelidir (11).

Sendromun ayırıcı tanısında, hipertiroidi sebepleri, TBG düzeyinde genetik konjenital veya akkiz artışlar dikkate alınmalı, oloimmün tiroid hastalıkları ekarte edilmelidir. Ayrıca tiroid dışı hastalıklarda tiroid fonksiyonlarının etkilenmesi de unutulmamalıdır. Tiroid dışı hastalıklarda, genellikle T4 artarken, periferde T₃'e konversiyonunda azalma olduğu hatırlanmalıdır. Rezistans vakalarında T4 ve T3 birlikte artmış olmalıdır. Bazal TSH düzeyi ve TRH stimülasyon testine alman normal veya egzajere cevap ile hipertiroididen kolaylıkla ayırılır. Ayırıcı tanıda TSH üreten hipofiz adenomlarına bağlı neoplaslik tipte vakalarda dikkate alınmalıdır. Bu tip adenomlarda TSH'nin otonom sekresyonu vardır. TSH serbest alfa subünili total TSH'a oranla rölatif olarak daha fazla artmıştır. Bunlarda, Alfa TSH/total TSH oranı 1'den büyüktür. TSİ 1 adenomlarında, galaktore, amenore, hiperprolaktinemi olabilir. Görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans ile (MRI) tümör demonstre edilebilir. Adenom vakalarında, TRH-stimülasyon testine genellikle normal TSH cevabı alınmazken, egzojen tiroid hormonu ile TSH supresyonu da minimal olmaktadır (10,11,21,22). Bizim vakalarımızın ayırıcı tanısında belirtilenler dikkate alınmıştır. Hepsinde BT ile normal hipofiz demonstre edilmiştir. Tirotoksikoz, TBG artışı, tiroid dışı hastalıklara bağlı patolojiler ekarte edilmiştir.

Sendromun etyolojisi kesin bilinmediğinden spesifik tedavisi yoktur. Çoğu vakada, gözlem, takipte tutma önerilmektedir. Ancak, guvahlı mevcutluğunda, guvatrı küçültmek, progresyonunu önlemek, çocuklukla kemik gelişmesi, büyüme, mental gelişmeyi sağlamak yani anabolik etki elde etmek amaçları ile farmakolojik dozlarda T3 veya T4 veril-

melidir. Tiroid hormonları ile yapılan tedavide, anabolik etki elde edilirken, tiroid hiperplazisinde küçülme olmakta ve yüksek bazal tiroid hormon düzeylerine rağmen hipermetabolizma gelişmemektedir. Tedavide özellikle kaçınılması gereken husus, tiroid hormonlarını azaltacak tedavi yöntemleri olmalıdır. Çünkü böyle durumlarda, tiroid hormon eksiklik belirtileri ortaya çıkmakta ve hayatın ilk yıllarında böyle bir tedavi uygulandıysa irreversibl hasarlanmalar olmaktadır (1,2,10,11,17,18,21,22). Bizim vakalarımızda da T3 ile uygulanan tedaviye klinik ve laboratuvar düzeyinde olumlu cevaplar alınmıştır. 1. vakada T3 tedavisi bir yıl süre ile başarılı bir şekilde yapılmıştır. Hastada tiroid hiperplazisi yarı yarıya küçülmüş, klinik tabloda ötiroidi devam etmiş, düzensiz olan menstrüasyonu normalleşmiştir. 2.vakada 1 yıllık gözlem periyodundan sonra T3 tedavisine başlanmış ve tedavinin henüz çok erken döneminde olunmasına rağmen hastanın subjektif şikayetlerinde gerileme olmuş, öliroid metabolik tablo bozulmamıştır. 3.vakada ise T3 tedavisinin 6. ayı tamamlanmış öliroid metabolik tablo devam ederken tiroid hiperplazisinde de gerileme olmuştur. Vakalarda tedavi sırasında alman hormonal cevaplar da klasik olarak beklendiği şekilde olmuş, TSH seviyeleri baskılanmıştır.

Bugünkü bilgilerimize göre, generalize tipte tiroid hormon rezistansında tanı ve ayırıcı tanıda aşağıdaki hususların dikkate alınması gerekmektedir:

1. Hastalar genellikle guvatrı nedeniyle tetkike alınırlar.
2. Somatik yapı ile ilgili bozukluklar, işitme kaybı, konuşma hataları, mental retardasyon ve emosyonel bozukluklar olabilir.
3. Serumda T3 ve T4 düzeyleri artmıştır.
4. Spesifik ve sensitif yöntemler ile TSH seviyesi ölçülebilir normal sınırdan veya yüksektir. Ölçülen TSH normal biyoreaktivitededir. Serbest alfa subünitlerinde artış yoktur.
5. Tirotoksikoz yoktur, kompanse ötiroidi vardır.
6. TRH stimülasyonuna TSH cevabı normal veya egzajeredir.
7. Serum proteinleri ile ilgili bir bozukluk yoktur. TBG, TBPA ve SHBG düzeyleri normal sınırlardadır.
8. T3, T4 ve TSH antikoru mevcut değildir.

9. Ekzojen tiroid hormonu verilmesi ile, suprafizyolojik dozlarda TSH'da ve bazal değeri yüksek olan radyoaktif iyod uptake'inde baskılanma olmaktadır.

10. TSH'nin supresyonu, dopamin agonistleri ve glukokortikoidler ile de elde edilmektedir.

11. Metabolik tabloyu ve periferik cevapları değerlendirmek için detayları yazıda belirtilen bir dizi tetkik yapılmalıdır.

12. Ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken tablolardan özellikle nöroplastik TSH üretiminin ekarte edilmesi için modern görüntüleme yöntemleri ile hipofiz incelenmelidir.

SONUÇ

Giderek artan sayıda bildirilmekte olan vakaların tanınması ve takipleri ile bu sendromun insidansı, etyopatogenezi, klinik özellikleri daha netleşecek, belki de yeni tedavi seçenekleri olabilecektir. Bu nedenle guvatri olan her vakada, tiroid hormon ölçümlerinin yanında, sensitif TSH tayininin de yapılması ve şüphelenilen her vakaya belirtilen detaylı incelemelerin yapılması gereklidir. Şüphesiz, ülkemizde çok sayıda guvatri vakasının oluşu da konunun önemini arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Beck-Peccoz P, Piscitelli O, Caltaneo MG, Faglia G: Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary 'ESI hypersecretion with 3,5,3' triiodothyroacetic acid (TRIAc). J.Clin. Endoc and Metab. 1983;6:217-23.
2. Beck-Peccoz P, Marioiti S, Guillausseau PJ et al: Treatment of hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin with the somatostatin analog SMS 201-995. J.Clin.Endoc and Metab. 1989, 68:1, 208-14.
3. Bernal J, Refetoff S, DeGroot IJ: Abnormalities of triiodothyronine binding to lymphocyte and fibroblast nuclei from a patient with peripheral tissue resistance to thyroid hormone action. J. Clin. Endoc. and Metab. 1978, 47:1266-72.
4. Bevan JS, Burke CW, Esiri MM et al: Studies of thyrotrophin-secreting pituitary adenomas: Evidence for dopamine receptor deficiency. Clinical Endocrinology. 1989, 31:59-70.
5. Chait A, Kanler R, Green W. et al: Defective thyroid hormone action in fibroblasts cultured from subjects with the syndrome of resistance to thyroid hormone. J.Clin. Endoc. and Metab. 1982, 54:767-72.
6. Gershengorn MC, Weintraub BD: Thyrotrophin induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of "inappropriate secretion of TSH". J.Clin Invest. 1975;56:633-42.
7. Kaplan MM, Swartz SE, Larsen PR: Partial peripheral resistance to thyroid hormone. Am J.Med. 1981, 70:1115-21.
8. Liewendahl K: Triiodothyronine binding to lymphocytes from euthyroid subjects and a patient with peripheral resistance to thyroid hormone. Acta Endocrinologica. 1976, 83:64-70.
9. Murate Y, Refetoff S, Ilorwitz AL et al: Hormonal regulation of glycosaminoglycan accumulation in fibroblasts from patients with resistance to thyroid hormone. J.Clin. Endoc. and Metab. 1983, 57:1233-1239.
10. Refetoff S: Syndromes of thyroid hormone resistance. Am.J. Physiol. 1982, 243:1288-98.
11. Refetoff S: Thyroid hormone resistance syndromes. Werner's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Fifth edition. Editors: Ingbar SII, Bravenman I.E. J.B. Lippencott company. 1986. chap: 56, 1292-307.
12. Refetoff S, De Groot IJ, Barsano C: Defective thyroid hormone feedback regulation defect in the syndrome of peripheral resistance to thyroid hormone. J.Clin.Endoc and Metab. 1980;51:41-45.
13. Refetoff S, De Groot IJ, Benard B. et al: Studies of a sibship with apparent hereditary resistance to the intracellular action of thyroid hormone. Metabolism. 1972, 21:723-56.
14. Refetoff S, Dewina ET, DeGroot IJ: Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. J.Clin. Endoc and Metab. 1967, 27:279-94.
15. Refetoff S, Matalon R, Bigazzi M: Metabolism of L-Thyroxine (E-T4) and L-triiodothyronine (T3) by human fibroblasts in tissue culture. Evidence for cellular binding proteins and conversion of T4 to T3. Endocrinology. 1972, 91:934-47.
16. Refetoff S, Salazar A, Siniilh TJ, et al: The consequences of inappropriate treatment due to failure to recognise the syndrome of pituitary and peripheral tissue resistance to thyroid hormone. Metabolism. 1983, 32:822-34.
17. Rosier A, Litvin Y, Hage C, et al: Familial hyperthyroidism due to inappropriate thyrotrophin secretion successfully treated with triiodothyronine. J. Clin. Endoc. and Metab. 1982;54:76-82.
18. Same DII, Refetoff S, Rosenfield RL, et al: Sex hormone binding globulin in the diagnosis of peripheral tissue resistance to thyroid hormone. The value of changes after short term triiodothyronine administration. J.Clin Endoc and Metab. 1988, 66: 740-746.
19. Sato T, Saida K, Suzuki Y, et al: A case of the syndrome of inappropriate secretion of TSH. Endocrinol. Japan. 1979, 26:623-30.
20. Schneider G, Keiser HR, Bardin CW: Peripheral resistance to thyroxine. A cause of short stature in a boy without goiter. Clin, endocrinol. 1975;4: 111-118.
21. Weintraub BD, Greshengorn MC, Kourides IA, et al: Inappropriate secretion of thyroid stimulation hormone. Ann. Inter. Med. 1981, 95:349-51.
22. Weintraub BD, Usala SJ, Bale AE, et al: Thyroid hormone resistance syndrome. Progress in Endocrinology. Elsevier Science Publishers B.V. 1988, 797-802.