

Tinvid Hormonlarına "Rezistans" Sendromları

Prof.Dr. Selahattin KOLOĞLU*

Endojen ve eg/ojen triiodotironin ve tiroksin etkisine karşı genel, Jiipofizer veya periferik cevapsızlık koşulları Tiroid hormonlarına rezistans sendromu" olarak tanımlanmaktadır, Vaka-ların önemli bölümü herediterdir. ilerediter ve ailevi olmayan vakalar da yayınlanmıştır. İlk olarak Refetoff (26-29) tarafından tarif edilmiştir. İlgili hedef strüktürlere göre 3 tipi tarif edilmiştir:

1- Genel tiroid hormonu rezistans sendromu (1,5,32,37):

Hastanın klinik olarak ötiroid veya hipotiroid görünmesine karşın dolaşımdaki tiroid hormonu serbest fraksiyonları yüksektir ve bu TSH üzerine süpresif etkisi olması gereken yüksek serbest T3 ve serbest Tj'e karşın TSH düzeyleri normal veya yüksek bulunur. Şu halde, bu genel tiroid hormonuna cevapsızlık sendromunda, hem periferik organlar, hem de adenohipofiz tiroid hormonu etkisine refrakterdir. Yayınlanan vakaların, birkaçı hariç, büyük kesimi ailevidir (3, 5, 8, 13, 14, 21, 26, 27,31,32,37,38). Bu hastalarda tiroid bezi hiperplazisi ile beraber bazı somatik anomaliler saptanmaktadır (kanat scapula'lar, güvercin göğsü, skafosfali, mental yetersizlik, işitme bozukluğu, nistagmus, epifizlerin benekli görüntüsü vs.).

2- Selektif adenohipofizer tiroid hormonu rezistans sendromu (3,9,11,12,25,31,32,37):

Klinik olarak hipertiroidizmin periferik belirtileri gözlenen hastada, kliniğe uygun olarak dolaşımdaki tiroid hormonu düzeyleri yüksektir. Tirotoksikoz belirtilerinin saptanması periferik dokuların tiroid hormonu etkilerine hassas olduğunun ifadesidir. Fakat baskılanması beklenen TSH düzeyleri de yüksektir. Halbuki bu hastalarda

adenohipofizer TSH salgılayan adenom mevcut değildir (3,9,12).

3- Selektif periferik tiroid hormonu rezistansı sendromu (4,19,20,32,37):

Hasta klinik olarak ötiroid veya hipotiroid olduğu halde dolaşımdaki tiroid hormonlarının düzeyleri yüksektir. Halbuki, TSH normal düzeylerde ve tiroid hormonu ile baskılanmıştır. Hipotiroid olan hastalarda ötiroidizmi sağlamak için yüksek dozlarda tiroid hormonuna ihtiyaç vardır. Tedavi görmeyen vakalarda bazal metabolizma (periferik dokuların oksijen tüketimi) düşüktür (4,19,21).

Tanı ve ayırıcı tanı: Tiroid hormonlarına rezistans sendromlarında tanı ve TSH adenomu ile ayırıcı tanı Tablo: I'de arzedilmiştir. Tamda olağan tiroid patolojisinin dikkatle ekarte edilmiş olması gerekir (15,25,26,32).

Tedavi: 1- Genel tiroid hormonu rezistansı: Başardı bir tedavisi yoktur. Erişkinde zaten çok defa böyle bir tedaviye gerek yoktur. Çünkü, yüksek düzeylerde bulunan endojen tiroid hormonu salgısı, tiroid hormonu yetersizliğini kompanse edebilir. Şu halde erişkin hastada ancak hipotiroidizm kompanse edilmemişse düzeltilmesi için tiroid hormonundan faydalanılabilir. Halbuki çocukta yüksek doz tiroid hormonu ile tedavi, hipotiroidizmin sonuçlarını, bilhassa mental ve somatik yetersizliği önlemek için gereklidir. Bu hastalarda tirotoksikoz olmadığına göre, antitiroid ajanlar cerrahi veya 1-131 konrendikedir. Bu tür bir tedavinin uygulandığı hastada hipotiroidizm tiroid hormonu ile hayat boyu kontrol altına alınmalıdır (1,7,17,30,32,37).

* A.Ü.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. Bilim Dalı

Tablo 1. Tiroid Hormonlarına Rezistans Sendromları ve TSH Adenomlarıyla Saptanan Klinik ve Biyolojik Bulgular

	Genel Th rezistansı (periferik ve hipofizer)	İzole hipofizer TH rezistansı	izole periferik TH rezistansı (1 vaka)	TSH adenomu
Klinik Status	Hipotiroid veya ötiroid	Hipertiroid	Hipotiroid	Bipertiroid
Tiroid hiperplazisi	+	+	_____+_____	+
Somatik anomaliler	+	(-)		(-)
Ailevi veya sporadik	Ekseri ailevi	Ekseri sporadik	Sporadik (1 vaka)	Sporadik
Total ve Serbest Ta ve T4	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
TSH	Yüksek	Yüksek	Normal	Yüksek
TBG	Normal	Normal	Normal	Normal
T3 veya <i>Ti</i> altında: a) Fizyolojik dozlarda b) Farmakolojik (yüksek) doziarda	TSH değişmez . TRH'ya TSH cevabı değişmez Yetersiz metaboik cevap (BM artmaz) TRH'ya TSH cevabı kısmen baskılanır	TSH değişmez Normal metaboik cevap "~"TRH'ya TSH cevabı men baskılanır	TSH baskılanır Yetersiz metaboik cevap TRH'ya normal TSH cevabı	TSH değişmez şiddetlenir TRH'ya TSH cevabı değişmez
TRH'ya TSH cevabı: a) IVTRH ile b) Gükokortikoid altında c) Bromoeriptin altında	Aşırı cevap Normal supresyon Normal supresyon	Aşırı cevap Normal supresyon Normal supresyon	Normal cevap	Cevap yok
Alfa subunit/TSH oranı	Normal	Normal	Normal	Artmış
Hipofiz	Normal	Normal	Normal	TSH adenomu

2- İzole hipofizer tiroid hormonu rezistansı:

Amaç TSH salgısının baskılanması yolu ile **tiroid hormonu** sentezini engelleme olduğuna göre, **muhtelif** tedaviler denenebilir:

- **Tiroid** hormonu yalnız basma veya ılımlı dozlarda **antitiroid** ajanlarla kombine olarak **verilerek TSH'nın** baskılanması ve tiroid hormonu **sentezinin** engellenmesi **denenebilir**. Bu tedavi ile **hem adenohipofiz baskılandığından**, hem de tiroid **hormonu sentezi engellendiğinden** tiroid glandı **büyümez ve hipofiz hiperplazisi veya tümörü önlenir**. Bir süre kombine tedaviyi takiben **yalnız tiroid hormonu ile** devam edilebilir. Yalnız **basma antitiroid ajanlar tiroid hormonu sentezini engelleyerek TSH salgısını** artırır. Böyle bir tedavi, **tiroid hiperplazisine neden** olabileceği gibi, **hipofiz hiperplazisine de neden olabilir**. Aynı mahzurlar 1-131 tedavisi ve cerrahi tedavi, için de bahis **konusudur**. **Hipofizektomi** ise önemli yetersizliklere **neden olabileceği** için ancak diğer önlemler

yeterli olmadığı zaman **uygulanmalıdır** (2,7,9,31,32,35,37).

— Tiroid **hormonu** yerine, metaboik etkisi olmayan, **fakat TSH salgısını baskılayabilen TRH'ya** (3,5,3 triiodothyroacetic acid ve B*-tfayroxine) **kullanılabilir**. Bu tedaviye **antitiroid ajan eklenmesi** gerekmez (32).

— TSH salgısı **dopamin agonistleri** ile **baskılanabilir** (7,35).

3- İzole periferik tiroid hormonu rezistansı **yeterli** dozlarda tiroid hormonu ile tedavi edilebilir (32,37).

Patogenez: Tiroid hormonunun etkisi **T3'ün nükleer reseptöre bağlanması ile başlar**. Bu sebeple **tiroid hormonuna rezistans sendromlarında en önemli araştırmalar** reseptör **düzeyinde yoğunlaşmış, fakat bu konuda çok değişik sonuçlar** elde edilmiştir. Bazı araştırmaların sonucunda

tiroid hormonu reseptör adedi ve afinitesinin azaldığı, transport (prereseptör, membran transporta) veya **post-reseptör** anomaliler saptanırken, diğer bazı araştırmalarda bu bulgular **doğrulanmamıştır** [4,6,10,13,18,24,27,28,32,38]. Bu sonuç rezistans **seiidromlanm** her vakada ayrı nedene bağlı olabileceğini (32), hatta **gözlenen**

rezistansın dokadan dokuya değişebileceğini düşündürmektedir (37).

Tiroksin tedavisi ile paradoksal yükselme gösteren bir uygunsuz TSH salgısı vakasında hipofizde "İYün Ts'e dönüşüm defektinin veya saptanamayan bir adenohipofiz mikroadenomunun varlığı ile sürülmüştür (17).

KAYNAKLAR

1. Batorunas DR et al: Use of Bromocriptine in a patient with **generalized resistance to thyroid hormone**. JCEM 58: 731, 1981.
2. Beck-Peccoz P et al.: Treatment of hyperthyroidism due to **inappropriate** secretion of TSH with the somatostatin analog SMS 201-995, JCEM 68/1: 208, 1989.
3. Bercu BB et al.: Pituitary resistance to thyroid hormone in cystinosis. JCEM 51: 1262, 1980.
4. Bemal J et al: Abnormality of triiodothyronine binding to lymphocyte and fibroblast nuclei from a patient with peripheral tissue resistance to thyroid hormone action. JCEM 47:1266,197g.
5. Brooks MH et al: Familial thyroid hormone resistance. AJ Med 71: 414, 1981.
6. Chait A et al.: Defective thyroid hormone action in fibroblasts cultured from subjects with the **syndrome** of resistance to thyroid hormones. JCEM 54: 767,1982.
7. Connell JMC et al.: Bromocriptine for **inappropriate** thyrotropin secretion, Ann intern Med 96: 251: 1982.
8. Cooper DS et al.: Familial Thyroid hormone resistance. Metabolism: 31: 504,1982.
9. Dorey F et al.: Thyrotoxicosis due to **pituitary** resistance to thyroid hormones, successful control with D-thyroxine: A study in three patients. CI End 32: 221-2,28,1990,
10. Eil C et al: **Nuclearbinding** of (125-I) triiodothyronine in dispersed cultured skin fibroblasts from patients with resistance to **thyroid** hormones. JCEM 55: 502,1982.
11. Emerson CH, Utiger RD: **Hyperthyroidism** and excessive thyrotropin secretion. New Eng. J of Med 287: 328, 1972.
12. Gershegorn MC, Weintraub BD: **Thyrotropin-induced** hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone: A new **syndrome** of inappropriate secretion of TSH. J Clin Invest 56: 633, 1975.
13. Gheri RG et al.: A new case of familial partial generalized resistance to thyroid hormones: Study of 3,5,3'-triiodothyronine (**T₃**) binding to lymphocyte and skin fibroblast nuclei and in-vivo conversion of thyroxine to T₃, JCEM 58: 563,1984,
14. Gross J: Inherited disorders of thyroid hormone action in "Frontier in Thyroidology" Ed. Medeiros-Neto and Gaitan, 1986, p: 103.
15. Ramon JL et al: Secretion **inappropriée** de thyreostimulie. 1. partie: Production **tumorale**. La Nouvelle Press Médicale, 10/27:2285,1981.
16. HamOH P et al: Secretion inappropriée de **thyreostimulie**. 2. parte: Production non-tumorale. la Nouvelle Press Médicale, 10: 28,236, 1981,
17. Hood S et al.: Inappropriate TSH secretion. **Paradoxical** rise in serum TSH in response to Xt therapy. JCEM 43/6: 1360,1976,
18. Ichikawa K et al.: Characterization of nuclear thyroid hormone **receptors** of cultured skin fibroblasts from patients with resistance to thyroid hormone. Metabolism, 36: 392,1987.
19. Kaplan MM et al: Partial peripheral resistance of thyroid hormone. Amer J of Med 70: 1115,1981.
20. Kaplowitz PB et al.; **Peripheral resistance to thyroid** hormone in an infant. JCEM 53:958,1981.
21. Lamberg BH et ah: Familial partial peripheral resistance to thyroid hormone. Acta Endocrinol (Copenhagen), 87: 303,1978.
22. Magner JA et al.: Inappropriate TSH secretion. J **Endocr Invest** 9:459,1986.
23. **Menczes-erreira** MM et ai, Iriappropriate TSH secretion. JCEM 55:502,1982.
24. Menezes-Ferreira MM et ah: Decreased nuclear uptake of **125-I-T₃** in fibroblasts from patients with peripheral **thyroid** hormone resistance, in RYAN and DeGroot: Congenital defects in hormone formation and action, in Endocrinology. Ed.DeGroot Saunders 1989 p: 777.
25. Novogroder M et ah: **Juvenile** hyperthyroidism with elevated thyrotropin and normal 24 hr. **FSH,LH,GH and PRE** secretory pattern. JCEM 45:1053,1977.
26. Refetoff S et al.: Familial syndrome combining **deaf-mutism, styppled epiphyses, goiter and abnormaly** high **PBI**. Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. -JCEM 27: 279, 1967,
27. Refetoff S et al.: Studies of sibship with apparent **hereditary** resistance to the intracellular action of thyroid hormone. Metabolism 21: 723,1972.
28. **Refetoff** S et ah: Defective thyroid hormone feedback regulation in the **syndrome** of perpheral resistance to **thyroid hormone**. JCEM 51: 41.1980.

29. Refetoff S: Syndrome of thyroid hormone resistance. *AJ Physiol* 243 (Endocr Meta 6): E88,1982.
30. Refetoff S: Thyroid function tests and effects of drugs on thyroid function, in *Endocrinology* Ed LS DeGroot Saunders 1989 p: 590.
31. Rosier A et al.: Familial hyperthyroidism due to inappropriate thyrotropin secretion succesfully treated with triiodothyronine. *JCEM* 54:76,1982.
32. Ryan M, DeGroot IJ: Syndromes of thyroid hormone resistance, in *Endocrinology*, Ed LS DeGroot Saunders 1989, s: 786.
33. Salazar A, Refetoffs et al.: Studies on a new case of resistance to the action of thyroid hormone. *Endocrinology (Suppl.)* 208: 265,1981.
34. Salti I et ah: Thyrotropin secreting pituitary tumos: a cause of hyperthyroidism. *J of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 43:1141,1980.
35. Sriwatanakul K et ah: Thyrotropin (TSH) induced hyperthyroidism: Response of TSH to dopamine and its agonists. *JCEM* 58:255,1984.
36. Weintraub BD et al.: Inappropriate secretion of TSH. *Ann Ind Med* 95:339,1981.
37. Weintraub BD et al.: Thyroid hormone resistance syndrome, in *Progress in Endocrinology, 1988, Vol. 1, s: 797. Ed. Hiroo Imura. Excerpta Medica, International Congress series, s: 799, Amsterdam.*
38. Wortsman J et at.: Familial resistance to thyroid hormone assciated with decreased transport across the plasma membrane. *Ann. Intern. Med* 98:904,1983.