

# Tyreoideahormonresistens

Per Helge Kvistad<sup>1</sup>

Barneavdelinga, Førde Sentralsjukehus, Førde

## Innleiing

Adekvat verknad av passelege mengder av tyreoideahormon (TH) er essensielt for tilfredsstillande organutvikling både pre- og postnatale og for normal fysiologi. TH er involvert i ei stor mengde metabolske og fysiologiske reaksjonar og dei modifierer/potensierer effekten av mange andre hormonsystem (1). Symptoma på over- og underaktivitet av TH er kjende og avspeglar avvik både i fysiologiske prosessar og i mentale/psykologiske funksjonar. Hormoneffekten skjer via stimulering av triiodtyronin(T3)- hormonreseptorar i cellekjernen. Det er karakterisert to ulike tyreoideahormon-reseptorar, kalla TR $\alpha$  eller erbA $\beta$  $\alpha$  og TR $\beta$  eller C-erbA $\beta$ . Desse er koda frå høvesvis kromosom 17 og kromosom 3. Det er påvist to subgrupper av kvar reseptortype. Reseptorane verkar ved at dei binder til DNA og stimulerer eller hemmar gentranskripsjon (2-4). TR $\alpha$  og TR $\beta$  tilhøyrer ein kjernereseptor-superfamilie som også inkluderer glucocorticoid-, mineralokortikoid-, østrogen-, progesteron-, vitamin D- og vitamin A-reseptorane (5).

Resistens for tyreoideahormon (RTH) vart første gong beskrive i 1967. Pas hadde relativt alvorlege symptom som ved kongenitt hypothyreose (6). Seinare er RTH beskrive i ei rekke familiar frå heile verda.

Tilstanden er karakterisert av nedsett respons av tyreoideahormon i perifert vev og/eller i hypofysen. Det typiske biokjemiske funnet er forhøya verdiar av frie tyreoideahormon utan korresponderande suprimert TSH. Det er indikasjon på eit heva "set-punkt" for inhibitorisk effekt av tyreoideahormon i hypofysen. RTH er klassifisert under diagnosegruppa *inadekvat* (inappropriate) *sekresjon av TSH*.

## Inndeling

Ein har tradisjonelt skilt mellom generalisert tyreoideahormonresistens (GRTH), med få eller lite symptom frå organsystem trass forhøya TH, og pituitær tyreoideahormonresistens (PRTH) med symptom på hypertyreose. Isolert resistens i perifert vev (PTRTH) er ekstremt sjeldan, med klinisk hypothyreose og normal TH og TSH. Det føreligg i litteraturen berre *eitt* sikkert tilfelle med dette (7). Seinare rapportar tyder på at det ofte er varierende grad av PRTH og GRTH i samme familiar, og at det kan vera varierende grad av resistens i forskjellige organ hos samme person (8,9). Dette kan resultera i ein mosaikk av hypo- og hypertyroide symptom hos pasientane. Ved "balansert resistens" i hypofysen og i perifert vev vil det

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:  
Overlege Per Helge Kvistad  
Barneavdelinga  
Førde Sentralsjukehus  
6807 Førde  
Tlf. 57839155  
Fax. 57639265  
E-post: per.helge.kvistad@helse-forde.no

forhøya nivået av tyreoideahormon kompensera for resistensen og personen vil vera eutyreat. Resistens for TH er i all hovudsak arva autosomalt dominant. Årsaken er mutasjonar i tyreoideahormon-reseptor- $\beta$ -genet. Det er til no ikkje påvist mutasjonar i  $TR\alpha$ . Mutasjonar som gjev RTH er opphopa hovudsakleg innan fire område i den karboksyterminale enden av proteinet, som er det hormonbindande domenet til reseptoren. Dei fleste mutasjonane som er påvist, no over 100 forskjellige, er enkle nukleotidsubstitusjonar som kvar fører til endring av ei enkel aminosyre i reseptorproteinet (3). Desse mutasjonane reduserer TH-bindinga i dei fleste tilfella, men bevarer reseptoren sin evne til å dimerisera og binda til DNA. RTH-mutantar reknar ein er inaktive, men dei har ein dominerande negativ effekt ved å blokkera tilgangen for *normale* reseptorar til TH-responsive gen (3, 4). Det er også gjort funn som tyder på at transkripsjonsaktivitet til andre kjernereseptorar inkludert retinoid X receptor- $\alpha$  ( $RXR\alpha$ ), vitamin D3 receptor (VDR) og retinoid A receptor ( $RAR\alpha$ ) vert inhibert av mutert  $TR\beta$  (11). Det er ikkje funne samanheng mellom graden av T3-binding og kor uttalt hormonresistensen er klinisk (3,12). Variasjon i organ-TH-sensitivitet ved RTH reknar ein i hovudsak er pga. ulik distribusjon av  $TR\alpha$  og  $TR\beta$  i veva. I organ med relativt stor mengde  $TR\alpha$  blir det tilnærma normal reaksjon på høge nivå TH, altså med hypertyreosesymptom. Der det er lite  $TR\alpha$  er det lite signaloverføring av TH, som resulterer i varierende grad av hypotyreosesymptom. I ca. 10% av tilfelle av klassisk RTH finn ein ikkje nokon mutasjon i  $TR\alpha$  eller  $TR\beta$ . Ein defekt i kofaktorar ved TH-signaloverføring er postulerert å vera årsak (3).

Det er beskrive tilfelle med RTH også i Norge (13,14). Ein nyleg publikasjon presenterer funn i fire generasjonar i ein svær familie på Vestlandet (15).

## Symptomatologi

Ein stor del av personane med thyreoideahormonresistens som er beskrivne, har få eller eventuelt ingen kliniske symptom på hormonet avvik (8).

**Struma.** Unormalt forstørta skjoldkjertel er det mest vanlege avvikande enkeltfunnet ved RTH, og er rapportert å vera til stades hos 65-90 % (8,9) Hormonproduksjonen er "driven opp" av

TSH. Struma er funne dobbelt så vanleg om mor er uaffisert som om ho er affisert, sannsynleg pga. at høgt TH-nivå hos mor "beskyttar" fosteret mot strumautvikling intrauterint.(9).

**Mentalt/psykisk avvik.** Ei rekke avvik i cerebral funksjon har vorte assosiert med RTH. Det er hos mange funne distinkte mønster av nevrologisk og kognitivt avvik, inkludert lettare venstre-hemisfæredysfunksjon (16). Det er rapportert fleire tilfelle av mental retardasjon relatert til RTH, og i fleire studiar er det hos affiserte gjennomgåande lågare evneniva bedømt ved formell testing enn i kontrollgrupper (8,9). Avvikande taleutvikling og spesifikke lærevanskar er óg assosiert med RTH (16,9).

Eit av dei mest nemnde symptoma ved RTH er motorisk uro/hyperaktivitet og konsentrasjonsvanskar. Stor sett er det i tidlege rapportar ikkje oppgjeve sikre kriterier for å stilla diagnosen ADHD. I seinare studiar er det oppgjeve formelle krav til denne diagnosen og den er funnen i relativt høg frekvens ved RTH, 60 - 70% hos barn og 40 - 50% hos vaksne (9,17), men det er også i samme studiar funne påfallande høg frekvens av diagnosen i kontrollgrupper, 20-27% hos barn mot 1-5% i ordinære populasjonsstudier (18). Hos vaksne kontrollar er diagnosen stilla hos 4-7%. Det er også påfallande høgt tal.

Prenatalt hemma hjernevekst av relativ hypothyreose vert rekna som mest sannsynleg årsak til cerebrale avvik (17). Imidlertid kan også intrauterin hypothyreose gje varig hjerneskada (19). Ein har også spekulert på om ADHD-symptom kan vera normal reaksjon på hypertyrosineemi, med altså tilnærma normal sensitivitet for hormona i aktuelle hjernesnitt (17,20). Totalt sett er RTH svært sjeldan årsak til ADHD (12).

**Hjarte.** TH har ein direkte effekt på myokard, mediert av stimulering av spesifikke nukleære reseptorar, men det er og evidens for at TH har ein direkte effekt på myokardial kontraktilitet og relaksasjon, kanskje ved T3-stimulering av spesifikke myokardiale enzym. TH kan og endra plasmamembranfunksjonen. TH interagerer og med det sympatiske nervesystemet ved å endra følsomhet for stimulering, hovudsakleg ved å modifisera adrenerg reseptorfunksjon og/eller -tettleik. Det er aukande evidens for at TH også har ein direkte kronotrop effekt (21). Tachycardi er eit svært vanleg funn ved RTH, symptomfritt eller med palpitasjonar.

**Vekst/skjelett/vekt.** TH påvirkar vekst truleg både ved direkte effekt på veksende bein og indirekte ved stimulering av veksthormonproduksjon i hypofysen og ved å påverka aktiviteten av IGF-I i vev. Avvik i TH-nivå gjev endring i fleire andre hormonelle parameter assosiert med vekst (22). RTH er assosiert med kortvokster hos barn, med 15 - 18 % under 5-percentilen, utan innhentingsvekst seinare. (8, 9,15). Lett veksthemming er påvist også hos nyfødde (15). Barn av affiserte mødre, med altså relativt høgt TH-nivå, har mindre tendens til kortvokster enn barn av uaffiserte (9,15). Truleg kan vevsresistensen verta delvis kompensert av relativ stor placental overgang av TH. Det er berre i ein studie funne signifikant lågare høgde også hos vaksne (15).

Forseinka skjelettmodning er og eit relativt hyppig funn ved tilstanden (8,15,22), men i nokon studiar er dette ikkje funne hyppigare enn i ei kontrollgruppe (9).

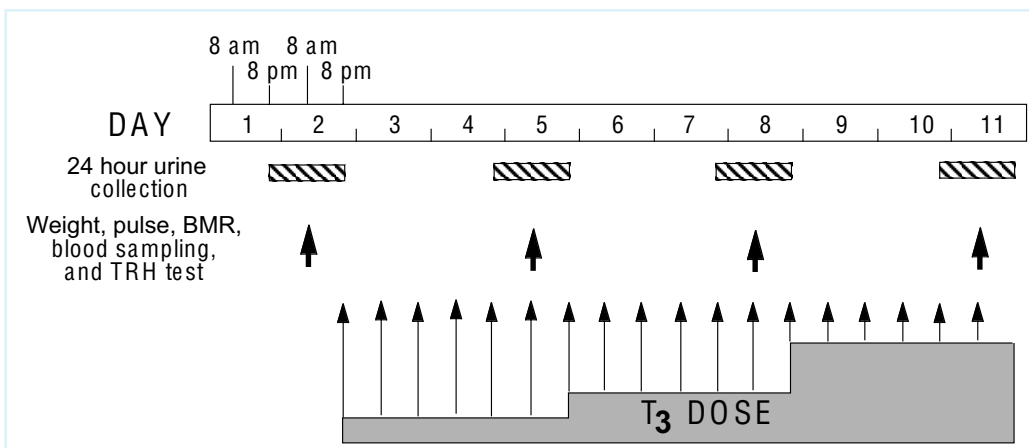
I ein studie hadde 1/3 av barna låg vekt-forlengde. Dette var korrelert til FT4, til BMR og til ADHD, men var ikkje signifikant (9). Det var ikkje tilsvarande funn hos vaksne. Det er ukjent om låg vekt er pga. auka metabolisme av hyperthyreose eller om det er resultat av auka energiforbruk av stor fysisk aktivitet.

**Andre funn.** Det er indikasjon på relativt markert TH-resistens i levervev. Ein ser ikkje den

normale stigninga i nivå av kolesterol, SHBG og ferritin, som er assosiert med hypertyreose, men ofte låge, hypotyreote verdiar (8). Det er i større materiale funne generelt auka infeksjonstendens hos affiserte og auka tendens både til sensorisk og til konuktivt hørselstap (9). Tendens til varig intestinal hyperfunksjon hos barn er beskrive (15).

## Diagnostikk

Det er få differensialdiagnosar ved funn av høge nivå av FT4/TT4 og samtidig ikkje-suprimert TSH. Tyroideahormon-autoantistoff kan gje falsk høg FT4 og må utelukkast. Det er påvist også falsk høg FT4 ved TBG-mangel med visse analysemetodar (23). Ein kan få gjort DNA-analyse av TR $\alpha$ -genet ved Haukeland Universitetssykehus og ved Hormonlaboratoriet, Aker Sykehus. Ved ein-skildtilfelle i ein familie, eventuelt om det er høg TSH, bør ein utelukka sentralt betinga hypertyreose/hypofyseadenom. Nokon ekspertar krev for å stilla diagnosen RTH spesifik utgreiing på reell perifer resistens med klinisk undersøking og blodprøvetaking etter stimulering av trijodtyronin i aukande dosar (3,8) (Figur 1 og 2). Ei slik utgreiing krev hospitalisering i ca. 10 dagar og synest å ha begrensa nytteverdi. Den kan vera aktuelt ved eventuell forskning og for planlagd vitenskapleg publisering.



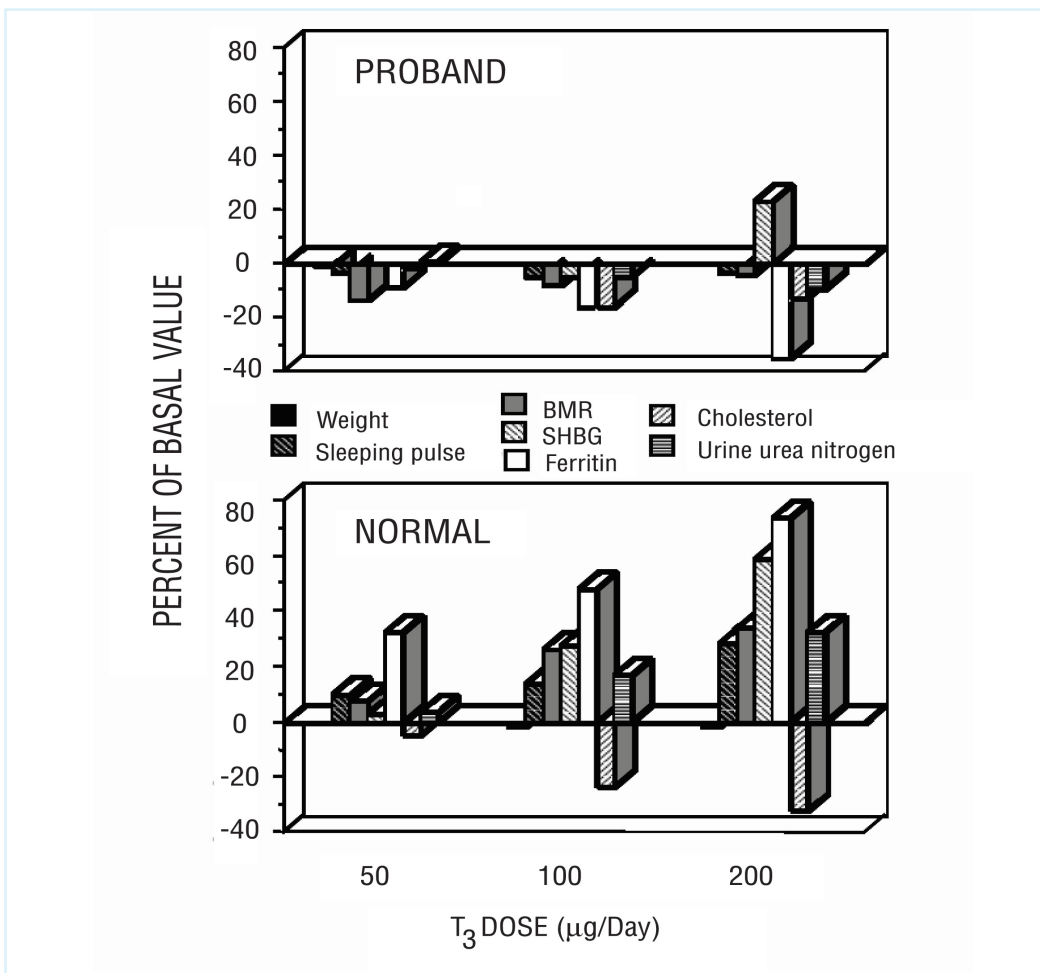
**Figur 1**

*T<sub>3</sub>-stimuleringstest.* Skjematisk framstilling av ein protokoll for in vivo bedømming av tyreideahormoneffekt brukt ved Chicago Universitetet for etablering av diagnosen generalisert tyreideahormonresistens (GRTH). For detaljar sjå "Diagnosis" i referanse 8. Den daglege dosen av L-T<sub>3</sub> til barn ekvivalent til 100  $\mu$ g hos vaksne er: 25  $\mu$ g for aldersgruppa 1-3 år (8 - 15 kg), 50  $\mu$ g for alderen 4 - 9 år (16 -25 kg) og 75  $\mu$ g for alder 10 -14 år (26 - 45 kg). Startdosen skal halverast og den siste dosen doblast som hos vaksne. Gjengjeve med løyve frå S. Refetoff.

## Behandling

Dei fleste personane med THR er friske med få og lette symptom som kan relaterast til hormon-avviket. Dei treng ikkje behandling. Då det i i vev ofte er varierende grad av hormonell resistens kan manipulering med homonnivå gje uønska effektar. Tidlegare forsøk på å behandla med tyrostatika har gjeve hypotyreosesymptom hos pasienten

og eventuell strumautvikling pga. kontuerleg auka tyrotropinstimulering (8). Det er i litteraturen delvis kasuistiske rapportar om behandling med trijodtyronin (24), levotyrosin, D-T4 og TRIAC (3,5,3'-trijodthyroacetic acid) med varierende resultat (25). Ved plagsame palpitasjonar og bekymringsfull tachycardi har ein tilrådd symptomatisk behandling med betablokkar (8).



**Figur 2**

*Responsar i perifert vev av tilført L-T<sub>3</sub>. Kvart dosenivå av L-T<sub>3</sub> vart gjeve i 3 påfølgande dagar kvar 12. time med i alt 6 dosar. Gjennomsnittrespons for kvar parameter og behandlingsperiode er uttrykt i prosentvis auke (+) eller minke (-) frå den korresponderande gjennomsnittlege basalverdien. Resultatet for ein pasient med RTH er samanlikna med dei til ein normal slektning. Serumnivå av T<sub>3</sub> oppnådd på kvar dose av L-T<sub>3</sub> var like eller høgare for dei enn for normalpersonar. Likevel var responsane hos pasientar med RTH klart svekka. Frå referanse 3 og Sakurai et al. (<http://www.pnas.org/cgi/reprint/86/22/8977>). Gjengjeve med løyve frå S. Refetoff.*

## Resyme

Tyreoidahormonresistens er ein relativt sjeldan dominant arveleg tilstand, ofte tilfeldig påvist ved utgreiing på eventuell hypo- eller hypertyreose. Den er lite omtala i litteratur om tyreoidasjukdom, men det har vore auka merksemd på tilstanden i det medisinske miljøet dei seinare åra. Oftast er det få og ingen kliniske symtom som kan sikkert relaterast til hormonavviket. Eventuelt kan det vera periodisk eller varig tachycardi, ADHD-symptom og lett struma. Det kan vera nyttig for pasientane å vita om tilstanden tidleg, om det seinare skulle oppstå spørsmål om eventuelt hormonavvik. Om avviket er elles kjent i slekta, er det unødvendig å gjera omfattande utgreiing på differensialdiagnosar. Det er viktig å ikkje behandla personar med tyrostatika som om dei har hypertyreose. Om personar med dette utviklar reell hypo- eller hypertyreose kan diagnostikken og behandlinga vera utfordrande. Det kan då vera nyttig om ein veit om serumnivå av tyreoidahormon før personen vart sjuk.

## Referansar

1. Reed Larsen P, Ingbar SH. The Thyroid Gland I: Wilson & Foster: Williams Textbook of Endocrinology. 8th ed. Saunders. Philadelphia. 1992.
2. Jameson JL. Mechanisms by which thyroid hormone receptor mutations cause clinical syndromes of resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 1994;4:485-91.
3. Refetoff S, Dumont J, Vassart G. Thyroid disorders. I: Schriver CR et al: The metabolic and molecular bases for inherited disease. 8th ed. New York. 2001: 4029-75.
4. Beck-Peccoz P, Mannavola D, Persani L. Syndromes of thyroid hormone resistance. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005;66:264-9.
5. Evans RM. The steroid and thyroid hormone superfamily. *Science* 1988;240:889-95.
6. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PJB: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *Clin Endocrinol Metab* 1967;27:279-94.
7. Kaplan M MM, Swartz SL, Larssen PR. Partial peripheral resistance to thyroid hormone. *Am J Med* 1981;70:1115-21.
8. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocrine Rev* 1993;14:348-99.
9. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, Weintraub BD. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. *Ann Intern Med* 1995;123:572-83.
10. Kopp P, Kitajima K, Jameson JL. Syndromes of resistance to thyroid hormones: insights into thyroid hormone action. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211:49-61.
11. Miyoshi Y, Nakao K. A mutant thyroid hormone receptor  $\beta 1$  identified in a patient with resistance to thyroid hormone inhibits the activities of not only the wild-type TRs, but also other nuclear receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;238:39-43.
12. Weiss RE, Marcocci C, Bruno-Bossio G, Refetoff S. Multiple genetic factors in the heterogeneity of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:257-9.
13. Marstein S. Generalisert resistens overfor tyreoidahormoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1987;107:254-3.
14. Erichsen KE, Berg JP, Torjesen PA, Haug E, Johannesen Ø. Thyreoidahormonresistens. Klinisk og genetisk utredning av en familie. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998;118:525-9.
15. Kvistad PH, Lovas K, Boman H, Myking OL. Retarded bone growth in thyroid hormone resistance. A clinical study of a large family with a novel thyroid hormone receptor mutation. *Eur J Endocrinol* 2004;150:425-30.
16. Mixson AJ, Parrilla R, Ransom SC, Wiggs EA, McClaskey JH, Hauser P, Weintraub BD. Correlations of language abnormalities with localization of mutations in the  $\beta$ -thyroid hormone receptor in 13 kindreds with generalized resistance to thyroid hormone: identification of four new mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1039-45.
17. Hauser P, Soler R, Brucker-Davis F, Weintraub BD. Thyroid hormones correlates with symptoms of hyperactivity but not in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22:107-14.

18. Barkley R. Attention deficit hyperactivity disorder  
New York: The Guilford Press. 1990: 310-4.
19. Daneman D, Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis:  
intellectual impairment and craniosynostosis in later  
years. *J Pediatr* 1980;97:257-9.
20. Jadresic DP. Psychiatric aspects of hyperthy-  
roidism. *Psychosom Res* 1990;34:603-15.
21. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thy-  
roid and the heart. *Circulation* 1993;87:1435-41.
22. Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on  
growth. Lessons from the syndrome of resistance to  
thyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*  
1996;25:719-30.
23. Kvistad PH, Myking OL. Hereditær tyroksinbindande  
globulinmangel - endringer i thyreoideafunksjon-  
sprøver. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121:1336-8.
24. Weiss RE, Stein MA, Refetoff S. Behavioral effects  
of liothyronine (L-T3) in children with attention deficit  
hyperactivity disorder in the presence and absence  
of resistance to thyroid hormone. *Thyroid*  
1997;7:389-93.
25. Weiss RE, Refetoff S. Editorial: Treatment of resis-  
tance to thyroid Hormone - Primum Non Nocere. *J  
Clin Endocrinol Metab* 1999;84:401-4.