

Синдром на резистентност към тиреоидните хормони (синдром на Refetoff)

Проф. Боян Лозанов

Научен център по медицина при Българска академия на науките и изкуствата

Синдромът на резистентност към тиреоидните хормони (РТХ) е херeditарно нарушение, свързано с намалена чувствителност и реактивност на целевите органи към тиреоидните хормони, дължащи се най-често на автономно-доминантни мутации на Т3 бета-рецептора.

Нарушението е описано за първи път през 1967 г. от S. Refetoff и сътр. при деца с глухонемота, забавено епифизарно развитие, гуша и обнормно високи стойности на тиреоидните хормони.³ Общият брой на описаните случаи надхвърля 1000, като при 300 фамилии досега са описани над 120 различни мутации на ТХ-бета локуса, разположен в 3 хромозома.^{5, 11} При около 15% от случаите не се доказват ТР-бета мутации, а наличие на дефекти в трансмембрания транспорт на тиреоидните хормони (ТХ) или на клетъчните дейодиназни системи. Допуска се също ролята и на други ко-фактори, включително присъствието на циркулиращи идиотипни антитела към тиреоидните хормони.^{6, 8, 9}

Синдромът на РТХ, означаван също като Refetoff's syndrome, се характеризира с трайно повишени серумни нива на тиреоидните хормони (FT3 и FT4) и несупресирани ТSH, при отсъствие на интеркурентни заболявания, медикаментозни въздействия и липса на отклонения в серумните ТХ-

транспортни протеини. Повечето случаи са еуметаболитни, с нормални стойности на серумния ТSH или такива около горната референтна граница. Това характеризира генерализираната форма на резистентност, която по правило е частична и в повечето случаи компенсирана от високите серумни нива на ТХ.

Порядко се наблюдава изолирана питуитарна форма на РТХ при запазена чувствителност на периферните тъкани към ТХ. В тези случаи болните са хиперметаболитни, с трайна синусова тахикардия и други прояви на тиреотоксикоза. Изолирана периферна резистентност към ТХ като самостоятелна форма е описана само в единични случаи.

Честотата на синдрома не е точно установена поради факта, че повечето скрининг-програми за неонатална диагностика включват определяне само на ТSH, но не и на FT4. Тези от тях, при които се определят и двата хормона, показват приблизителна честота от един случай на 40–50 000 раждания и еднакво разпределение между двата пола. При 75–78% от случаите се доказва фамиленост, останалите са спорадично изяви случаи поради *de novo* възникнали мутации.

Клиничните прояви на синдрома на резистентност към ТХ и тяхната относителна честота са представени както следва:⁵

- щитовидна жлеза: дифузна гуша (66–95%);
 - сърце: тахикардия (33–75%);
 - нервна система: емоционална лабилност (60%), хиперкинезия (33–68%), когнитивни нарушения – нарушена концентрация и памет (30–60%), умствено изоставане – IQ <60 (4–16%), сензорно-неврална загуба на слуха (10–22%);
 - нарушения в растежа и развитието: нисък раст (<5%) – 18–25%, забавена костна възраст (>2 SD) – 29–47%, нисък индекс на телесна маса (при деца) – 33%;
 - рекурентни инфекции на горните дихателни пътища – 55%.
- Съобщават се и някои асоциирани соматични дефекти, непряко зависими от тиреоидна дисфункция.

Лабораторни изследвания

Повишените серумни стойности на двата тиреоидни хормона са obligатна находка, характеризираща синдрома на РТХ. В някои случаи същите са неколккратно по-високи от референтните граници, докато стойностите на ТSH са нормални или горно-гранични. Тази констелация трябва да бъде потвърдена при повторно изследване, за да се избегнат евентуални лабораторни грешки. Не е достатъчен само FT4, но задължително трябва да бъде изследван и FT3, тъй като може да е налице блокирана или намалена конверсия на тироксин в пе-

риферните тъкани; тогава FT4 може да бъде висок при нормален или нисък FT3. Това се наблюдава при редица нетиреоидни заболявания, при прием на някои медикаменти, както и при вродени състояния на повишено свързване на тироксина със серумните албумини.

Във всички случаи на синдрома на РТХ съотношението T3:T4 се запазва нормално. Съществено е, че тироксин-свързващият глобулин (ТВГ) и транстиретинът (ТТР) също са в нормални граници.

Каптацията на радиоиода показва повишени стойности на натрупване, а тестът за подтискане е отрицателен (липсва супресия).

TRH-тестът за стимулация на TSH е с нормален или повишен отговор.

Тиреоидните антитела по правило са отрицателни, с изключение на редките случаи на съчетание с автоимунен хипертиреозидизъм.⁷

Метаболитният статус се оценява въз основа на данните от основната обмяна, серумните нива на холестерола, триглицеридите, каротина, креатинкиназата, алкалната фосфатаза, ангиотензин-конвертиращия ензим, секс-хормон-свързващия глобулин, феритина и остеокалцина – всички са в нормални стойности. Уринната екскреция на магнезий, хидроксипролин, креатин, креатинин, карнитин и АМР също е нормална (за разлика от тиреотоксикозата), докато намалението им е израз на хипотиреоидно състояние.

Не се установяват данни за нарушение на останалите ендокринни функции.

При рентгеново изследване 50% от децата и пограстващите показват забавена матурация на епифизарните хрущяли, но повечето от тях достигат нормален ръст впоследствие.

Диагнозата на синдрома на РТХ изисква провеждане на гореспоменатите изследвания, но също и изследване на роднините по първа линия – родители, близнаци, както и

децата на възрастните пациенти.

При спорадичните случаи без данни за фамиленост е необходимо да изключи хипофизарен тумор – тиреотропином или тумор със смесена хормонална продукция. Генетичният анализ може да докаже по безспорен начин дефект на ТХ бета-рецепторния ген.

Сериозни съмнения възникват при онези случаи с хипотиреоидизъм, които изискват много високи, свърхфизиологични дози левотироксин за компенсирание на тиреоидната недостатъчност.

Трябва да има предвид също, че синдромът на РТХ в различните случаи би могъл да варира по своята тежест на изява в зависимост от степента на генетичните дефекти и техния характер, както и повлияването им от допълнителни и компенсирани механизми. Ето защо, не се изключва възможността РТХ да се изяви в различни възрастни периоди след раждането, оставайки недиагностициран или с единствена проява дифузна хиперплазия на щитовидната жлеза (гуша), особено в ендемични райони.

В случаите, при които генетичният анализ не доказва мутация на ТХ бета-рецепторния ген или такъв не може да бъде проведен, се използва стандартизиран диагностичен протокол с краткотрайно прилагане на прогресивно увеличаващи се през 3 дни дози левотироксин: 50–100–200 микрограма дневно, разделени в два приема (сутрин и вечер). При базални условия и след всяка приложена доза LT3 се определят цен-

тралните и метаболитни ефекти по съответни показатели, като се отчитат процентите на отклонение спрямо базалните им стойности.

При нормални индивиди феритинът и SHBG се покачват, докато холестеролът и креатинкиназата спадат. При пациенти със синдрома на РТХ отговорът на същите два показателя е подтиснат или парадоксален (обратен). Липсва очакваното потискане на ТСХ при теста с TRH.

Лечението. В повечето случаи лечение не се налага, тъй като дефектът е парциален и повишените серумни нива на двата тиреоидни хормона го компенсират. Ако обаче бъде проведено оперативно лечение на струмата, задължително е включване на левотироксин.

Нерядко някои периферни тъкани са по-резистентни в сравнение с хипофизата. За компенсирането на периферния хипотиреоидизъм в тези случаи е необходимо включване на тиреоидни хормони (за предпочитане трийодтиронин във високи, супрафизиологични дози), като се мониторира SHBG и азотният баланс, а при децата – растежът, костната матурация и психическото им развитие.

При изолираната питуитарна форма на РТХ са налице прояви на тиреотоксикоза, налагащи съответно лечение. Средство на избор при тези случаи са бета-блокери. Лечението с тиреостатици или оперативното лечение при тях е свързано с риск за вторична хиперплазия на тиреотропните клетки и развитие на хипофизен аденом.

Литература

1. Beck-Peccoz P, Chatterjee VKK: The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994; 4, 225–232.
2. Mitchell CS, Savage DB, Dufour S et al: Resistance to thyroid hormone is associated with raised energy expenditure, muscle mitochondrial uncoupling, and hyperphagia. *J Clin Invest* 2010; 120, 4, 1345–1354.
3. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LG: Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol. Metab* 1967; 27, 2, 279–294.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.