

Thyroideahormonresistens

Stud.med. Bo Sonnich Rasmussen,
overlæge Åse Krogh Rasmussen &
klinikchef Ulla F. Feldt-Rasmussen

Rigshospitalet, Medicinsk Endokrinologisk Klinik PE

Syndromet thyroideahormonresistens (THR) er karakteriseret ved høje serumværdier af T_4 og/eller T_3 og normalt eller forhøjet thyroideastimulerende hormon (TSH). Klinisk findes der oftest ændringer i knoglerne (hæmmet knoglealder og osteoporose), i hjertet (takykardi) eller i centralnervesystemet (hyperaktivitet, mental retardering og nedsat hørelse). Ligeledes ses der ofte struma. Syndromet forårsages af en af flere mulige mutationer i genet, $TR\beta$. Syndromet arves oftest autosomt dominant, men både autosomale recessive og sporadiske mutationer forekommer. På molekylært plan resulterer en mutation i en ændret affinitet for T_3 eller en ændret post-receptorisk effekt af T_3 .

Thyroideahormonreceptorer (TR) er intracellulære receptorer (c-erbA-proteiner), som findes intranukleært, og som specifikt binder thyroideahormoner, hvorefter transkription af DNA reguleres. Grundstrukturen i TR kan underinddeles i fem domæner. TR kodes af to forskellige gener. $TR\alpha$ -genet, som er lokaliseret på kromosom 17, og $TR\beta$ -genet, som er lokaliseret på kromosom 3. Hvert af disse har forskellige isoformer. Der er beskrevet tre α -receptorer ($TR\alpha1$, $TR\alpha2$ og $TR\alpha3$) og to β -receptorer ($TR\beta1$ og $TR\beta2$). Mutationer i det ligandbindende domæne af β -formen medfører THR [1].

Sygehistorie

En 37-årig iransk kvinde, der tidligere havde været udsat for tortur og efterfølgende havde tendens til hjertebanken, åndenød og indre uro, blev henvist til vurdering af thyroideafunktion. Der blev påvist forhøjet total T_4 , 205 nmol/l (60-140 nmol/l) og frit T_4 , 43,1 pmol/l (9,0-28,0 pmol/l). Man fandt normal total T_3 , 2,2 nmol/l (1,5-2,7 nmol/l) og frit T_3 , 6,8 pmol/l (4,6-7,8 pmol/l) og ligeledes normal TSH, 3,88 mIU/l (0,5-4,2 mIU/l). Klinisk var patienten eutyroid med palpatorisk lille diffus struma. En thyroideascintigrafi viste en lille diffus toksisk struma. Kontrol af thyroideaprøver viste stigende frit T_3 , 8,5 pmol/l og stadig forhøjet frit T_4 , 32,7 pmol/l, men normal TSH på 1,79 mIU/l. Patienten påbegyndte antityroid behandling med tabl. thiamazol 10 mg×2 dagl.

En *thyrotrophin releasing hormone* (TRH)-test $2\frac{1}{2}$ måned senere viste en stigning i TSH fra basalt 16,4 til 132 mIU/l, og thiamazol blev seponeret. Thyroideabindende globulin (TBG) fandtes marginalt forhøjet, 146 arbejdsenheder (68-140 arbejdsenheder) - sexhormonbindende globulin (SHBG) var normal. Seks måneder senere fandtes uændrede thyroidea-

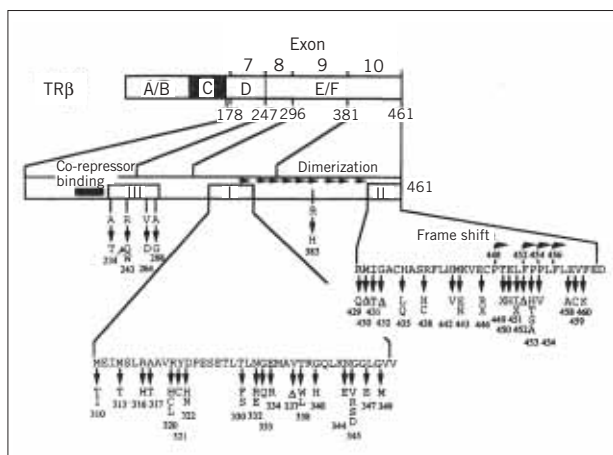
prøver. Patientens almentilstand var ikke bedret. Hun klagede over træthed og vægtøgning. Thyroideaprøver viste stadig forhøjede værdier med total T_3 , 2,9 nmol/l, og total T_4 , 259 nmol/l, men fortsat normal TSH, 2,23 mIU/l. Den manglende suppression af TSH samtidig med forhøjede perifere hormonkoncentrationer gav mistanke om familiær thyroideahormonresistens. Mutationen Pro453Thr i patientens $TR\beta$ -gen, der tidligere er beskrevet ved thyroideahormonresistenssygdommen [2], blev påvist på et belgisk laboratorium (Center for Medical Genetics, Brussel Universitet, Belgien).

Thyroideahormonresistens

Der skelnes mellem tre forskellige varianter af THR med forskellige kliniske kendetegn. Den mest almindelige form er den, hvor alle væv inklusive hypofysen er resistente over for thyroideahormon (TH). Denne form kaldes generaliseret thyroideahormonresistens. Disse patienter er oftest eutyroide, fordi både hypofyse og perifere væv er lige resistente over for TH. Dog ses struma og forhøjede værdier af frie TH som reaktion på den generaliserede resistens.

Ved central thyroideahormonresistens er kun hypofysen resistent over for TH, hvorimod de perifere væv udviser tilnærmelsesvis normal respons på TH-påvirkning. Denne variant giver overvejende klinisk hypertyroide patienter, fordi thyroideahormonernes negative feedback af hypofysens TSH-sekretion hæmmes af resistensen [3]. Perifer thyroideahormonresistens, som er den tredje variant, blev første gang beskrevet i 1967 af *Refetoff et al* [4]. Perifer THR er defineret ved nedsat følsomhed over for TH i de perifere målorganer/væv og er karakteriseret ved høje serumværdier af T_4 og/eller T_3 samt normalt eller forhøjet TSH hos eutyroide personer [5]. Siden den første familie med perifer THR er der beskrevet over 600 tilfælde af THR på verdensplan (her skelnes der ikke mellem de tre typer), og ca. 85% af tilfældene er nedarvede [6]. De kliniske manifestationer varierer afhængigt af balancen mellem vævenes følsomhed over for TH og tilgængeligheden af TH. I de væv, der er resistente over for TH, vil symptomerne være af hypothyroid karakter såsom mental retardering, sproglige abnormaliteter, hæmmet knoglealder og nedsat stofskifte, fordi de forhøjede værdier af TH ikke kan kompensere for resistensen. Når de forhøjede koncentrationer af TH kan kompensere for vævenes hypothyroidisme ses en eutyroid tilstand. Derimod vil der i de væv, der reagerer normalt på TH, ved høje serumværdier af TH ses hypertyroide symptomer som for eksempel takykardi, hyperaktivitet og koncentrationsbesvær. Disse kliniske manifestationer varierer blandt afficerede familier og sågar blandt de enkelte familiedlemmer, hvilket gør det svært at skelne mellem generaliseret THR og perifer THR [1].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK



Figur 1. Fordelingen af påviste mutationer i TR β -genet [1]. De fleste mutationer er lokaliseret i tre *hot spots* (I, II og III) i det ligandbindende domæne. Patientens mutation Pro453Thr ses i *hot-spot* nummer II. (Med tilladelse fra The Endocrine Journal).

Genetik

De fleste mutationer af TR β 1 er lokaliseret omkring tre *hot-spots* i ligandbindingsdomænet (**Figur 1**) og påvirker herved receptorens evne til hormonbinding. Dette giver anledning til syndromet THR [1]. Der kendes foreløbig over 90 punktmutationer i en af TR β -genets alleler, samt enkelte andre muta-

tionerformer. Hovedparten af punktmutationerne er nukleotids substitutioner, der medfører udskiftning af en enkelt aminosyre i receptorens ligandbindende domæne [5, 6].

Konklusion

Patienten i sygehistorien havde perifer- eller generaliseret THR, hvilket blev bekræftet ved mutationsundersøgelse. Genundersøgelse åbner mulighed for genetisk rådgivning af patienten og dennes familie.

Korrespondance: *Ulla F. Feldt Rasmussen*, Medicinsk Endokrinologisk Klinik PE, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.

Antaget: 7. maj 2003

Interessekonflikt: Ingen angivet

Litteratur

- Nagaya T, Seo H. Molecular basis of resistens to thyroid hormone (RTH). *Endocrine J* 1998;45:709-18.
- Parrilla et al. Characterization of seven novel mutations of the c-erbA β gene in unrelated kindreds with generalized thyroid hormone resistance. *J Clin Invest* 1991;88:2123-30.
- Gesundheit N. Thyrotropin-induced hyperthyroidism. I: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. Seventh edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996;559-65.
- Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphysis, goiter, an abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:279-94.
- Kvetny J. Perifer thyroideahormonresistens. *Ugeskr Læger* 1994;156:7525-7.
- Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:97-108.

Multipel sklerose diagnosticeret på baggrund af status epilepticus

Læge Annette Brinkmann Sørensen & læge Mehry Eizadishajani

Odense Universitetshospital, Neurologisk Afdeling og Radiologisk Afdeling

Klinisk stilles diagnosen multipel sklerose (MS) i reglen, når patienterne henvender sig med klager over et vidt spektrum af forskellige neurologiske udfaldssymptomer. Irritative fænomener som for eksempel epileptiske anfald giver sjældent anledning til diagnosticering af MS [1-3], og det er endnu mere usædvanligt, at diagnosen stilles på baggrund af status epilepticus.

Sygehistorie

En 30-årig udisponeret, tidligere rask kvinde blev indlagt på grund af status epilepticus med generaliserede toniske, kloniske kramper. Patienten blev behandlet akut med diazepam initialt i refrakte doser, i alt 30 mg, herefter som infusion 16 mg/time. Patienten blev intuberet og sederet og *loaded* med

fosphenytoin 20 mg fenytoinnatriumækvivalenter/kg, hvorefter kramperne ophørte. Efter et døgn blev patienten gradvist vækket og efter yderligere tre døgn ekstuberet. Der var ikke yderligere krampetilfælde under indlæggelsen.

Akut neurologisk blev patienten udredt med CT af cerebrum to gange, hvilket ud over cerebellar atrofi intet abnormt viste. Der blev foretaget spinalvæskeundersøgelse, hvor der fandtes normalt celletal, normalt spinalprotein og -glukose og ingen xantokromi. Som led i den videre neurologiske udredning blev der foretaget MR-skanning af cerebrum, hvilket viste multiple *white-matter-lesions* periventrikulært, subkortikalt og infratentorialt, hvilket er foreneligt med MS (**Figur 1**). En supplerende spinalvæskeundersøgelse viste forhøjet IgG-indeks og tydelig oligokloni. *Visual evoked potentials* (VEP) var med normale VEP-latenser bilateralt.

Patienten blev behandlet med infusion methylprednisolon 1 g intravenøst dagligt i fem dage og fortsatte i antiepileptisk behandling med phenytoin 150 mg to gange dagligt suppleret