



Pituitary resistance to thyroid hormone – a case report

W. Zieleniewski, J. Jurczyńska, J. Kunert-Radek

Department of Clinical Endocrinology, Chair of Endocrinology, Medical University of Lodz

Abstract

Pituitary resistance to thyroid hormone is a very rare cause of hyperthyroidism. It is characterized by normal, or elevated TSH concentration with high concentration of T3 and T4. Here, we present a case of a 24-year-old woman who suffered from mild thyrotoxicosis and diffuse goiter for several years. She had elevated fT3 and fT4 with slightly elevated TSH concentration. Pituitary adenoma was excluded as magnetic resonance imaging showed normal pituitary gland, alpha subunit was within normal range and TSH concentration increased after TRH administration. Sonography revealed normoechogenic, slightly enlarged thyroid gland. Previously, she was given thiamazole, but without any significant amelioration. Thus, the diagnosis of the syndrome of pituitary resistance to thyroid hormone was established.

The patient was given bromocriptine at a dose of 10 mg per day. After 2 months of treatment she achieved a state of constant euthyrosis and following next few months thyroid volume diminished.

(Pol J Endocrinol 2005; 5(56): 790-793)

Key words: resistance to thyroid hormone, hyperthyroidism, bromocriptine



W. Zieleniewski
Department of Clinical Endocrinology,
Sterlinga 3,
91-425 Lodz

Przysadkowa oporność na hormony tarczycy – opis przypadku

W. Zieleniewski, J. Jurczyńska, J. Kunert-Radek

Klinika Endokrynologii, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Przysadkowa oporność na hormony tarczycy jest rzadką przyczyną nadczynności tarczycy. Cechuje się prawidłowym lub podwyższonym stężeniem TSH, któremu towarzyszą wysokie stężenia T4 i T3. W niniejszej pracy przedstawiamy przypadek 24-letniej chorej z kilkuletnim wywiadem wola, klinicznymi cechami nadczynności tarczycy oraz podwyższonym stężeniem TSH i wolnych hormonów tarczycy. Rezonans magnetyczny głowy oraz prawidłowe stężenie podjednostki alfa i wynik testu z TRH pozwoliły wykluczyć podejrzenie tyreotropinoma. Badanie usg ujawniło nieco powiększoną, jednorodną tarczycę o prawidłowej echogeniczności. Chora otrzymywała początkowo tiamazol, jednakże bez istotnej poprawy, gdyż nadal utrzymywały się podwyższone stężenia TSH, T4 i T3. Po rozpoznaniu przysadkowej oporności na hormony

tarczycy rozpoczęto leczenie bromokryptyną w dawce 10 mg na dobę. Po 2 miesiącach leczenia chora osiągnęła stan pełnej klinicznej i biochemicznej eutyreozы, który utrzymuje się do chwili obecnej, a wole uległo istotnemu zmniejszeniu.

(Endokrynol Pol 2005; 5(56): 790-793)

Słowa kluczowe: oporność na hormony tarczycy, nadczynność tarczycy, bromokryptyna



W. Zieleniewski
Klinika Endokrynologii,
ul. Sterlinga 3, 91-425 Łódź,
e-mail: wz1964@wp.pl;
tel.: 42 633 19 31

Oznaczanie stężenia tyreotropiny (TSH) we krwi, zwłaszcza metodami ultraczułymi, stanowi podstawę rozpoznawania zaburzeń czynności tarczycy. Istnieje jednak wiele sytuacji, gdy stężenie TSH we krwi nie odzwierciedla rzeczy-

wistego stanu funkcjonalnego osi podwzgórze-przysadka-tarczyca. Jednym z takich stanów są tzw. zespoły niedostosowanego wydzielania TSH, do których zalicza się gruczolak wywodzący się z komórek tyreotropowych

przysadki oraz zespoły oporności na hormony tarczycy [1, 2, 3].

W niniejszej pracy przedstawiamy przypadek chorej z przysadkową opornością na hormony (PRTH), u której występowały objawy hipertyreoz, stężenie TSH znajdowało się w granicach normy, a stężenia wolnych hormonów tarczycy były podwyższone.

Opis przypadku

23-letnia chora, M.B., została przyjęta do Kliniki Endokrynologii Instytutu Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w maju 2001 r. Przy przyjęciu chora zgłaszała uczucie stałego kołatania serca, potliwość całego ciała, drżenie kończyn górnych, utratę masy ciała (kilka kg w ciągu kilku miesięcy) oraz zwiększoną częstotliwość wypróżnień. Chora skarżyła się również na zmniejszoną tolerancję ciepła, wypadanie włosów i łamliwość paznokci. Badaniem fizykalnym stwierdzono tachykardię i szmer skurczowy na koniuszku serca, drżenie drobnofaliste oraz aksamitną, wilgotną skórę. W dzieciństwie chora była leczona z powodu wola obojętnego (rozpoznanie nie potwierdzone badaniami laboratoryjnymi) jodem nieorganicznym, a następnie L-tyroksyną. Leczenie kontynuowano 6 lat. Po zakończeniu leczenia u chorej oznaczono po raz pierwszy w życiu stężenia hormonów tarczycy oraz stężenie TSH w surowicy (stężenie TSH mieściło się w granicach normy, a stężenia hormonów tarczycy były podwyższone). Wykonane wówczas badanie rezonansu magnetycznego głowy wykluczyło proces rozrostowy w obrębie siodła tureckiego. Po kilkumiesięcznej obserwacji chorej zastosowano tiamazol, jednak nie uzyskano poprawy stanu klinicznego ani normalizacji wyników badań laboratoryjnych.

Przy przyjęciu do Kliniki Endokrynologii wykonano panel badań hormonalnych, w których stwierdzono prawidłowe stężenie TSH oraz podwyższone stężenia wolnych hormonów tarczycy (Tab. I).

Stężenie podjednostki alfa znajdowało się w granicach normy. Miana przeciwciał przeciwko receptorowi dla TSH, peroksydazie tarczycowej oraz tyreoglobulinie były ujemne. W wykonanym teście z tyreoliberyną (TRH) zaobserwowano wzrost stężenia TSH (0,46 → 3,66 → 2,70 mIU/ml). W badaniu ultrasonograficznym tarczycy wymiary płatów gruczołu oraz cieśni były następujące: płat prawy - 49 x 29 x 22 mm, płat lewy - 49 x 19 x 17 mm, szerokość cieśni - 4,4 mm, miąższ normo-echogeniczny, jednorodny (aparatury GE Logic 400, głowica liniowa 11 MHz). Na podstawie całości obrazu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych rozpoznano u chorej nadczynność tarczycy na tle przysadkowej oporności na hormony tarczycy i początkowo włączono leczenie tiam-

zolem w dawce 40 mg/dobę. Z powodu wzmożonego napięcia układu współczulnego zastosowano u pacjentki bisoprolol. Dalsze leczenie tiamazolem prowadzono w warunkach ambulatoryjnych przez 11 miesięcy, kontrolując okresowo wartości stężeń hormonów tarczycy i TSH. U chorej nie uzyskano jednak eutyrozy klinicznej i biochemicznej (TSH - 6,03; fT3 - 3,53). W czerwcu 2002 r. po odstawieniu tiamazolu podano chorej bromokryptynę w dawce 10 mg/dobę. Po 2 miesiącach leczenia stan kliniczny chorej znacznie się poprawił, a stężenia hormonów tarczycy i TSH znajdowały się w granicach wartości referencyjnych (Tab. II). Po 6 miesiącach leczenia bromokryptyną wykonane badania hormonalne potwierdziły utrzymujący się stan eutyrozy (Tab. II), a kontrolne usg wykazało zmniejszenie wymiarów gruczołu tarczowego (Tab. III). Chora pozostaje w obserwacji i jest w stanie pełnej klinicznej i biochemicznej eutyrozy, nadal otrzymuje 10 mg bromokryptyny na dobę.

Tabela I. Chora M.B. Wyniki badań hormonalnych przy przyjęciu do Kliniki Endokrynologii

Table I. Patient M.B. Hormonal pattern at the admission to the Department of Clinical Endocrinology

Badanie	Wynik chorej	Zakres wartości referencyjnych
wolna T3 (pg/ml)	3,98	1,64-3,45
wolna T4 (ng/ml)	2,25	0,71-1,85
TSH (mIU/ml)	0,46	0,32-5,0
PRL (ng/ml)	10,3	1,75-23,5
FSH (mIU/ml)	3,31	1,38-11,6
LH (mIU/ml)	3,16	0,83-15,5
ACTH (pg/ml)	22,8	10,0-60,0
estradiol (pmol/ml)	243,89	97,5-592
kortyzol (mg/dl)	16,4	4,45-24,7
podjednostka alfa (mIU/ml)	0,0	0,0-0,5

Tabela II. Chora M.B. Hormony tarczycy i TSH przed i po leczeniu bromokryptyną

Table II. Patient M.B. Thyroid hormones and TSH concentration before and after bromocriptine treatment

Badanie	Przed leczeniem bromokryptyną	Po dwóch miesiącach leczenia bromokryptyną
TSH (mIU/ml) (N: 0,32 - 5,0)	6,03	4,29
wolna T3 (pg/ml) (N: 1,64 - 3,45)	3,53	2,35
wolna T4 (ng/ml) (N: 0,71 - 1,85)	1,24	1,2

Tabela III. Chora M.B. Usg tarczycy przed i po leczeniu bromokryptyną**Table III.** Patient M.B. Thyroid sonography before and after bromocriptine treatment

Płat tarczycy	wymiary przed leczeniem bromokryptyną	wymiary po 6 miesiącach leczenia bromokryptyną
prawy	49 x 29 x 22 mm	31 x 15 x 13 mm
lewy	49 x 19 x 17 mm	33 x 12 x 6 mm

Dyskusja

Wśród zespołów oporności na hormony tarczycy zwyczajowo wyróżnia się uogólnioną, obwodową i przysadkową oporność. W uogólnionej postaci klinicznie stwierdza się eutyreozę, mimo iż stężenia hormonów tarczycy i TSH są podwyższone. Obwodowy zespół zaś manifestuje się klinicznymi objawami niedoczynności, przy prawidłowym stężeniu hormonów tarczycy i TSH. Obraz kliniczny przysadkowej oporności wskazuje na nadczynność tarczycy, a w badaniach laboratoryjnych stwierdza się podwyższone lub prawidłowe stężenie TSH oraz podwyższone stężenia hormonów tarczycy [1].

W niniejszej pracy przedstawiliśmy chorą z przysadkową opornością na hormony tarczycy. Dotychczas opisano około 70 przypadków tej choroby [1]. Występuje ona dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn (w przeciwieństwie do oporności uogólnionej, która występuje z jednakową częstością u obu płci [1]). U chorych z PRTH obserwuje się objawy hipertyreozы (tachykardia, wzmożona potliwość, drżenie rąk, utrata masy ciała, zaburzenia miesiączkowania, łamliwość paznokci, wypadanie włosów). W kilku przypadkach PRTH współistniało ze schizofrenią [4, 5, 6], upośledzeniem umysłowym [5, 7], zespołem nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi [8], cechami dysmorficznymi, takimi jak np. skrócenie czwartej kości śródreżca [9]. W badaniach laboratoryjnych typowe jest podwyższenie stężenia wolnych hormonów tarczycy przy prawidłowym lub podwyższonym stężeniu TSH, wyraźny wzrost stężenia TSH w teście z TRH, prawidłowe stężenie białek wiążących steroidy płciowe oraz podjednostki alfa [10]. W świetle współczesnej wiedzy u podłoża wszystkich zespołów oporności na hormony tarczycy leży mutacja w genie kodującym jeden z receptorów dla hormonów tarczycy, receptor beta. Zróżnicowane objawy kliniczne zależą natomiast od różnej dystrybucji tkankowej receptorów dla hormonów tarczycy [11, 12, 13, 14]. Mutacja ta dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. Zmutowany receptor wiąże hormony tarczycy z mniejszym powinowactwem, a dodatkowo hamuje aktywność receptora prawidłowego. W zespole przysadkowej oporności zaburzone wiązanie

trijodotyroniny do receptora beta w przysadce uniemożliwia skuteczne hamowanie sekrecji TSH. i odpowiada za objawy kliniczne wtórnej nadczynności tarczycy oraz typowe odchylenia w badaniach laboratoryjnych.

U przedstawionej chorej zespół przysadkowej oporności na hormony tarczycy rozpoznaliśmy na podstawie objawów klinicznych oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych. W zebranym wywiadzie wyłączyliśmy rodzinne występowanie mutacji. W przyszłości opieką należy objąć dzieci chorej, gdyż sporadyczna mutacja, która wystąpiła w prezentowanym przypadku, będzie dziedziczyla się w sposób dominujący.

W diagnostyce różnicowej braliśmy pod uwagę możliwość występowania gruczolaka przysadki o charakterze tyreotropinoma. W tym celu wykonano badanie MRI, które nie potwierdziło procesu rozrostowego w obrębie siodła tureckiego. Również badania laboratoryjne nie wykazały nieprawidłowości typowych dla tyreotropinoma, takich jak brak wzrostu stężenia TSH w teście z TRH, czy podwyższone stężenia podjednostki alfa. Wyłączyliśmy również inne czynniki, które mogłyby mieć wpływ na obserwowane wyniki badań laboratoryjnych, a szczególnie stosowanie leków (np. amiodaron), zaburzenia w proteogramie (np. rodzinna dysalbuminemia) oraz współistniejące choroby (np. choroby psychiczne) [2].

W przedstawionym przypadku celem leczenia było zmniejszenie wydzielania hormonów tarczycy u chorej poprzez zahamowanie sekrecji TSH. Z danych z piśmiennictwa wynika, że supresję TSH można uzyskać po zastosowaniu D-tyroksyny (D-T4) oraz kwasu 3-jodooctowego (TRIAC), jak również bromokryptyny i sandostatyny [1, 11]. U chorej zastosowaliśmy bromokryptynę, uzyskując skuteczną supresję TSH, a poprzez to zmniejszenie wydzielania hormonów tarczycy. Odzwierciedleniem normalizacji wyników badań laboratoryjnych była znaczna poprawa stanu klinicznego chorej.

Wnioski

1. Pojedyncze oznaczenie stężenia TSH przy zaniechaniu pozostałych badań może prowadzić do błędnych wniosków diagnostycznych.
2. Bromokryptyna jest skutecznym, lekiem hamującym wydzielanie TSH w przewlekłym leczeniu chorych z przysadkową opornością na hormony tarczycy.

Piśmiennictwo

1. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev*, 1993; 14:348-399.
2. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L et al. Thyrotropin – secreting pituitary tumors. *Endocr Rev*, 1996; 17: 610-638.
3. Beckers A, Abs R, Mahler C et al. Thyrotropin – secreting pituitary adenomas: report of seven cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 72: 477 – 183.
4. Drucker D, Josse R. Inappropriate TSH secretion with abnormal thyrotroph sensitivity to dopamine. *Clin Invest Med*, 1985; 8: 117-120.
5. Salema PI, Wide L, Juustila H et al. Effects of thyroid hormones (T4, T3), bromocriptine and TRIAC on inappropriate TSH hypersecretion. *Clin Endocrinol*, 1988; 28: 497-507
6. Aguilar Diosdado M, Escobar-Jimenez L, Fernandez Soto ML, et al. Hyperthyroidism due to familial pituitary resistance to thyroid hormone: successful control with 3,5,3'-triiodothyroacetic associated with propranolol. *J Endocrinol Invest*, 1991; 14: 663-668
7. Novogroder M, Utiger R, Boyar Ret al. Juvenile hyperthyroidism with elevated thyrotropin (TSH) and normal 24 hour FSH, LH, GH and prolactin secretory patterns. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977; 45: 1053-1059
8. Gershengorn 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*, 1975; 633-642
9. Takamatsu J, Mozai T, Kuma K. Bromocriptine therapy for hyperthyroidism due to increased thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984; 58: 934-936
10. Castro MR, Kocher D, Morris JC. An unusual case of inappropriate secretion of thyrotropin: neoplastic or nonneoplastic? *Endocr Pract*, 2000; 6: 29-33
11. Vlaeminck-Guillem V, Wemeau JL. Thyroid hormone resistance syndromes: clinical aspects. *Rev Med Interne*, 1999; 20: 1114-1122
12. Beck-Peccoz P, Forloni F, Cortelazzi Det al. Pituitary resistance to thyroid hormone. *Horm Res*, 1992; 38: 66-72.
13. Sasaki S, Nakamura H, Tagami T et al. Pituitary resistance to thyroid hormone associated with a base mutation in the hormone-binding domain of the human 3,5,3'-triiodothyronine receptor-beta. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 76:1254-1258.
14. Tsukaguchi H, Yoshimasa Y, Fujimoto K et al. Three novel mutations of thyroid hormone receptor beta gene in unrelated patients with resistance to thyroid hormone: two mutations of the same codon (H435L and H435Q) produce separate subtypes of resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80: 3613-3616.