



MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

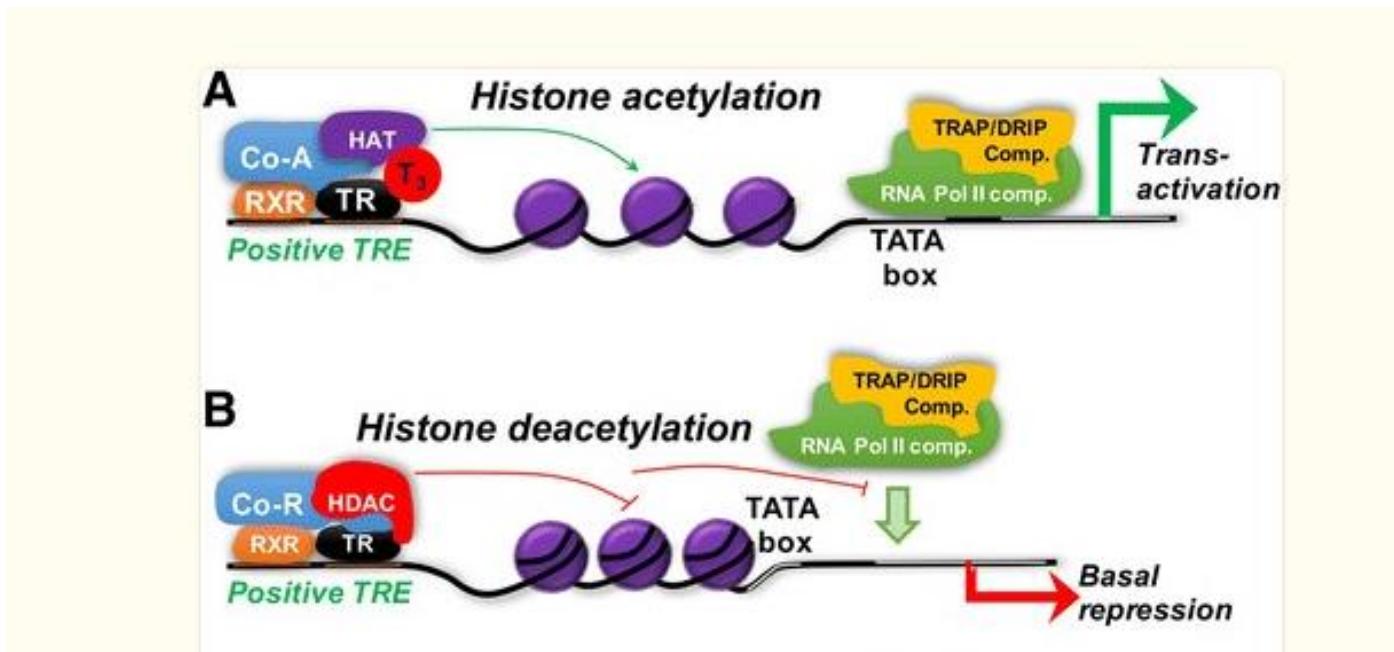
Resistenz gegen Schilddrüsenhormon

Ao. Prof. Dr. Elisabeth Steichen-Gersdorf
Department für Kinder- und Jugendheilkunde,
Pädiatrie 1, Innsbruck

Pathophysiologie

- Schilddrüsenhormonrezeptoren (TRs) gehören zur Familie der nukleären Rezeptoren (z.B. Steroidhormone)
- Intrazelluläre Lokalisation
- Hormonbindung erfolgt im Nucleus, Komplex bindet an hormone response element (HREs). Lokalisation in der Promotor Region von Target- Genen
- Transkriptionsfaktoren- Aktivierung durch Histonacetylierung (HAT)

Regulation Hormonabhängiger Gene



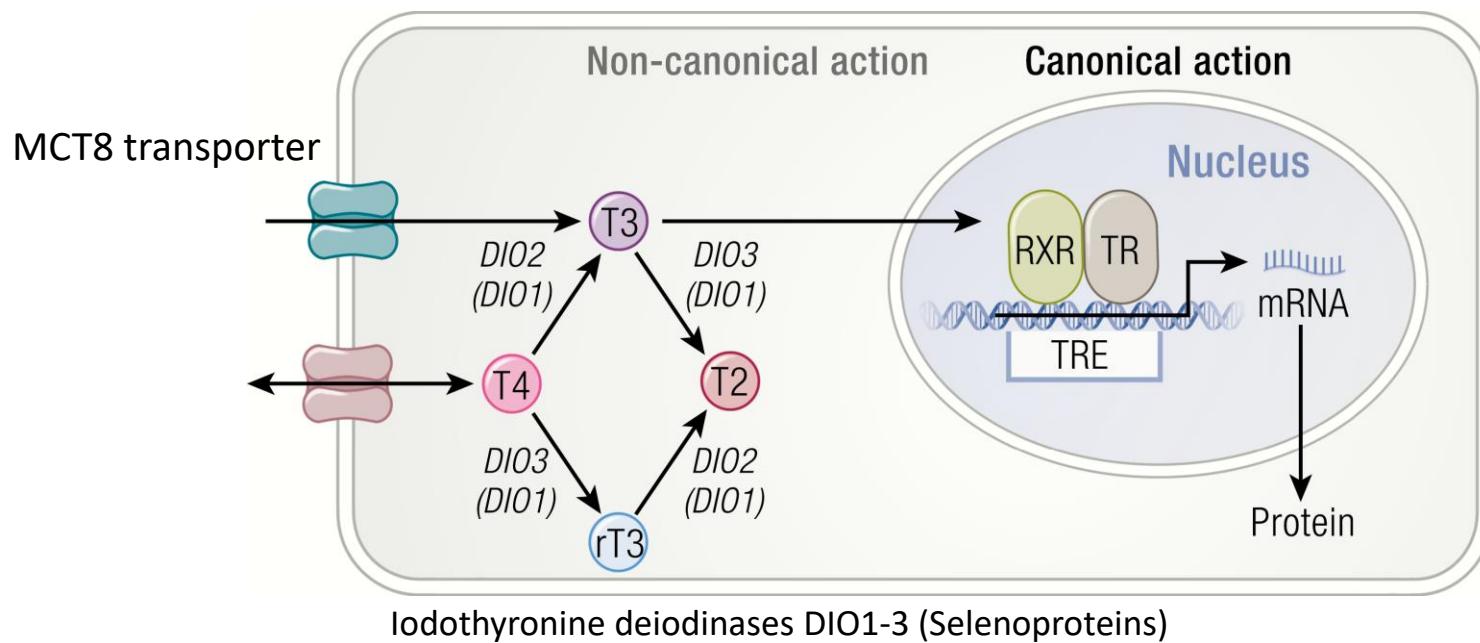


Figure 1. Transport, metabolism, and action of thyroid hormone in a thyroid hormone target cell. Transport across the plasma membrane is facilitated by transporter proteins. Deiodination of thyroid hormones is catalyzed by iodothyronine deiodinases (type 1, D1; type 2, D2; type 3, D3). T3 enters the nucleus, where it binds its receptor (TR) that forms a heterodimer with RXR at T3-responsive elements (TREs) in the promotor regions of T3 target genes. mRNA indicates messenger RNA.

Grundlagen der Hormonwirkung

Gewebsspezifität:

Schildrüsenhormone binden an Rezeptorsubtypen (TR α 1, TR α 2, TR β 1: Gehirn, Leber, Niere, TR β 2: Hypophyse, Retina, Cochlea)

Genetische Unterformen:

THRB- thyroid hormone receptor Gene B

THRA- thyroid hormone receptor Gene A

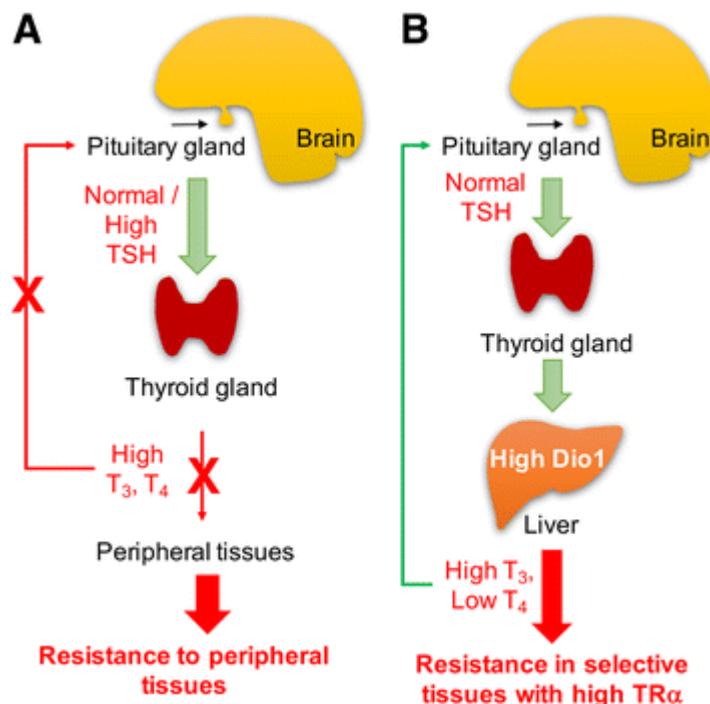
THR β - Isoform

- Inzidenz 1:50.000, AD, **familiär 80%**, sporadisch 20%
- Erhöhtes fT3, TSH inadequat normal oder leicht erhöht
- Diagnose selten im NG- Screening (TSH/T4 erhöht)
- Zusfallsbefund oder Struma
- Symptome: variabel - asymptatisch, Wachstumsstörung, ADHS, Ruhe-Tachycardie,
- Osteoporose

THRa - Isoform

- Mutationen im THRA-Gen
- Dysproportionierter Kleinwuchs
- Bradycardie
- Anämie
- Obstipation
- Niedrig normale fT4-Werte und hoch normale fT3 Werte, niedrige T4/T3 Ratio
- Subnormale reverse T3- Werte

Modell für RTH β und RTH α - Mutationen

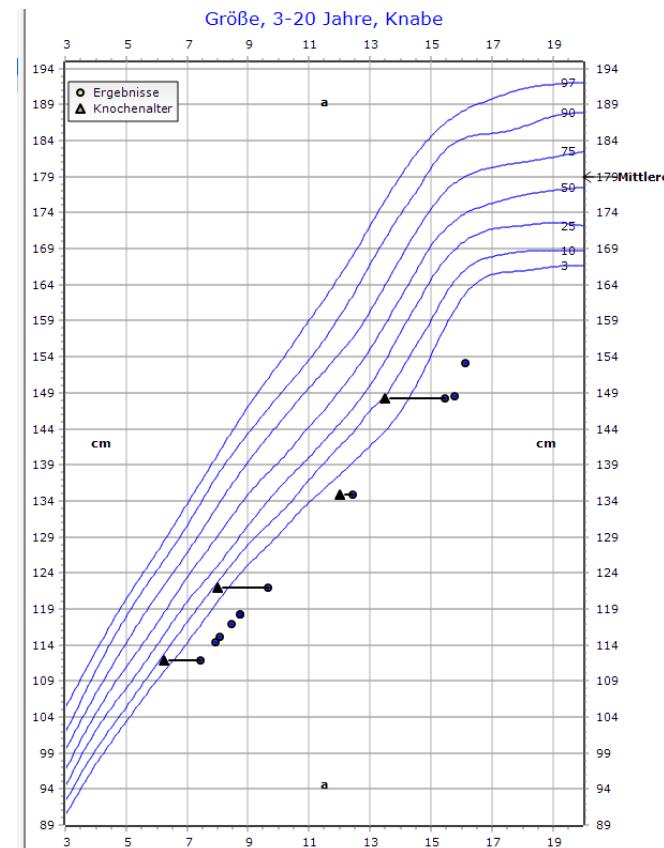


Models for RTH β and RTH α . **a** RTH β occurs in tissues expressing TR β and causes a rise in serum T₃ and T₄ levels due to impaired negative feedback of the hypothalamic/pituitary/thyroid axis. **b** RTH α occurs in tissues expressing predominantly TR α (bone, gut, and heart) and causes symptoms shown in Table [Table1.1](#). In contrast to RTH β , there is no defect in the negative feedback of the HPT axis by TH. However, patients have increased serum T₄/T₃ ratios suggesting that a downstream effect such as increased deiodinase 1 (Dio 1) activity may occur

Fallbeispiel 1

Tobias ist der Kleinste in der Klasse, kommt zur Abklärung

7 Jahre 11 Monate,
Länge 114,4 cm (< 3. Perzentile, -2,87 SD)
Gewicht 19,6 kg (< 3. Perzentile)
Knochenalter -1 Jahr retardiert
Genetischer Zielbereich 170cm (V 179,5;M 165,5cm)
Pubertas tarda



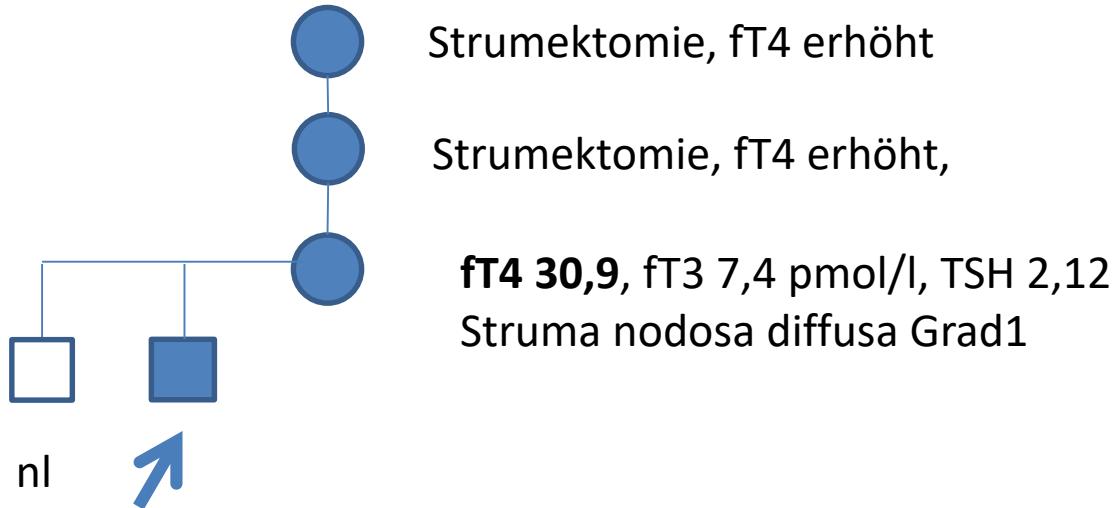
Befunde

	Wachstum
IGF-I (IDS)	73 ug/l (49 - 351) (*)
IGFBP-3 (IDS)	2.5 mg/l (2.3 - 6.1) (*)

	Schilddrüsen-Hormone
fT4	25.1 pmol/l (10.3 - 21.9) (-)
fT3	10.2 pmol/l (3.1 - 6.5) (-)
TSH basal	2.80 µU/ml (0.35 - 3.50) (*)
	TPO AK, TAK, TRAK neg., Thyreoglobulin 14,6 nl

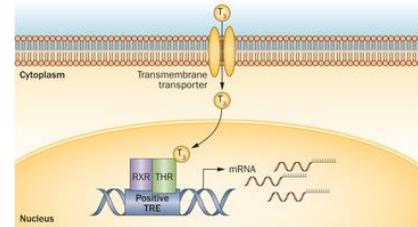
Sonographie der SD: strukturell, Volumen nl

Schildrüsenerkrankungen in der Familie



V.A Schilddrüsenhormonresistenz, AD
z.B. TR α 1, TR β 1/2 (85%)

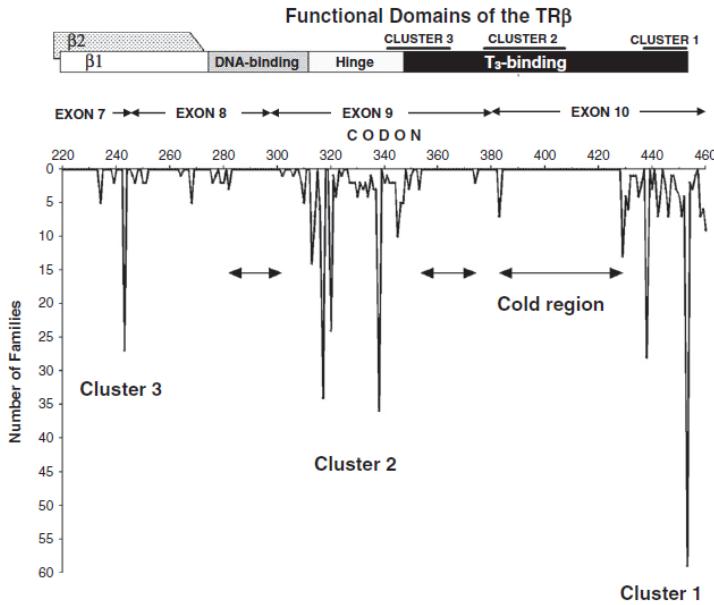
Genetik



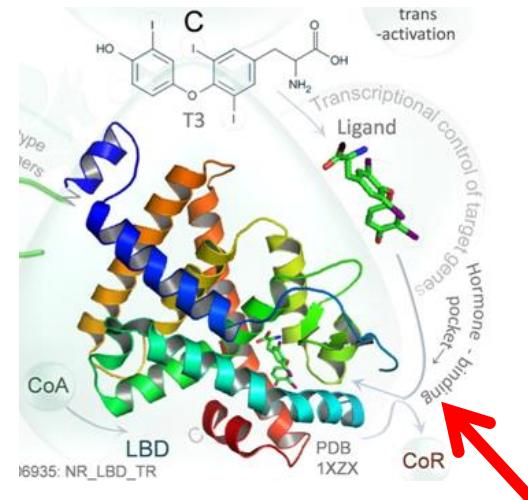
THRB-Gen:

c.749T>C heterozygot (Exon 8, ligandenbinden Domaine des T3-Rezeptors)
p.Ile250Thr heterozygot

A.M. Dumitrescu, S. Refetoff / Biochimica et Biophysica Acta 1830 (2013) 3987–4003



CpG- reiche Regionen



Pathogenese der Hormonresistenz

3988

A.M. Dumitrescu, S. Refetoff / Biochimica et Biophysica Acta 1830 (2013) 3987–4003

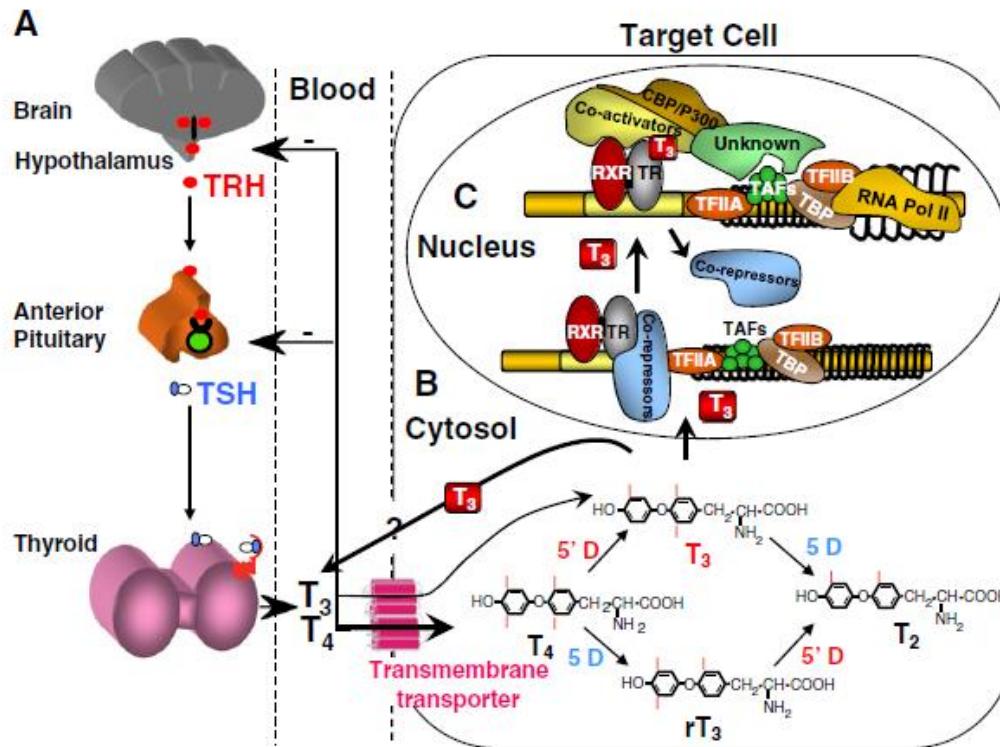


Fig. 1. Regulation of TH supply, metabolism and genomic action. (A) Central feedback control that regulates the amount of TH in blood. (B) Intracellular metabolism of TH, regulating TH bioactivity. (C) Genomic action of TH. For details see text. CBP/P300, cAMP-binding protein/general transcription adaptor; TFIIA and TFIIB, transcription intermediary factor II, A and B; TBP, TATA-binding protein; TAF, TBP-associated factor.

Modified from Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun;21(2):277–305.

Fallbeispiel 2

David 10 Jahre, L P10, Gewicht P3

Lebt in Wohngemeinschaft, ADHS artige Symptome (Th: Medikament - impulsive Durchbrüche, oppositionelles Verhalten, Sachbeschädigung, Wutanfälle)

FA Mutter: anamnestisch psychiatrische Erkrankung

Befunde:

2019

freies T4 (fT4)	32.1 pmol/l (10.6 - 20.9) ()=>
freies T3 (fT3)	12.6 pmol/l (4.1 - 7.5) ()=>
TSH basal	5.90 µU/ml (0.80 - 5.40) ()->

2021

freies T4 (fT4)	36.4 pmol/l (10.6 - 20.9) ()=>
freies T3 (fT3)	13.2 pmol/l (4.1 - 7.5) ()=>
TSH basal	3.70 µU/ml (0.80 - 5.40) (*)

Genetik: THRB: c1313G>A (p.Arg438His) heterozygot

Befunde RTH α/β

	FT4	FT3	TSH	Manifestation	Gen
RTHβ	*↑ ↑	N↑	N ↑	Kleinwuchs, Reifungsverzögerung, Struma, ADHS	THRB
RTHα	↓	N↑	N	EWR, Wachstums- verzögerung, Obstipation, verzögerte Dentition, verz. Verschluß der Schädelnähte, Hüftdysplasie	THRA

*T3/T4 Ratio annähernd normal, Thyreoglobulin teilweise erhöht (turnover)

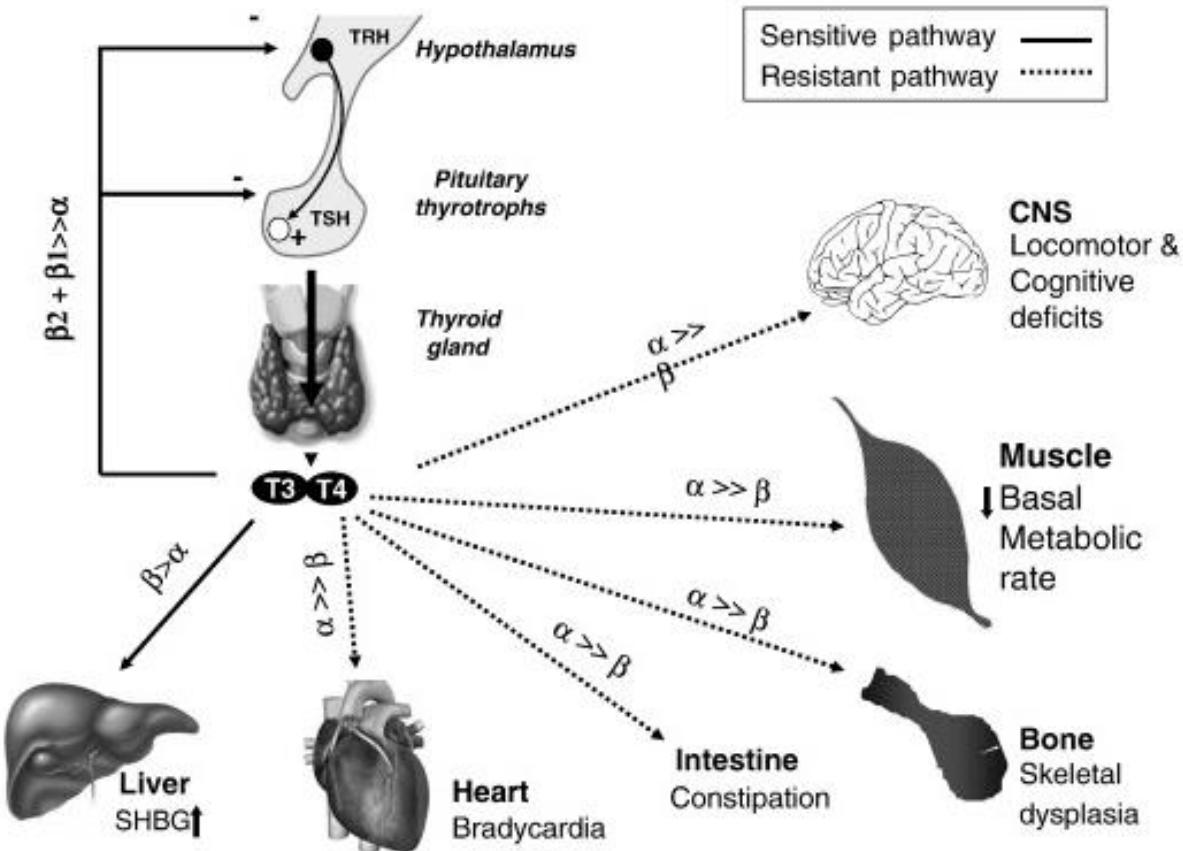
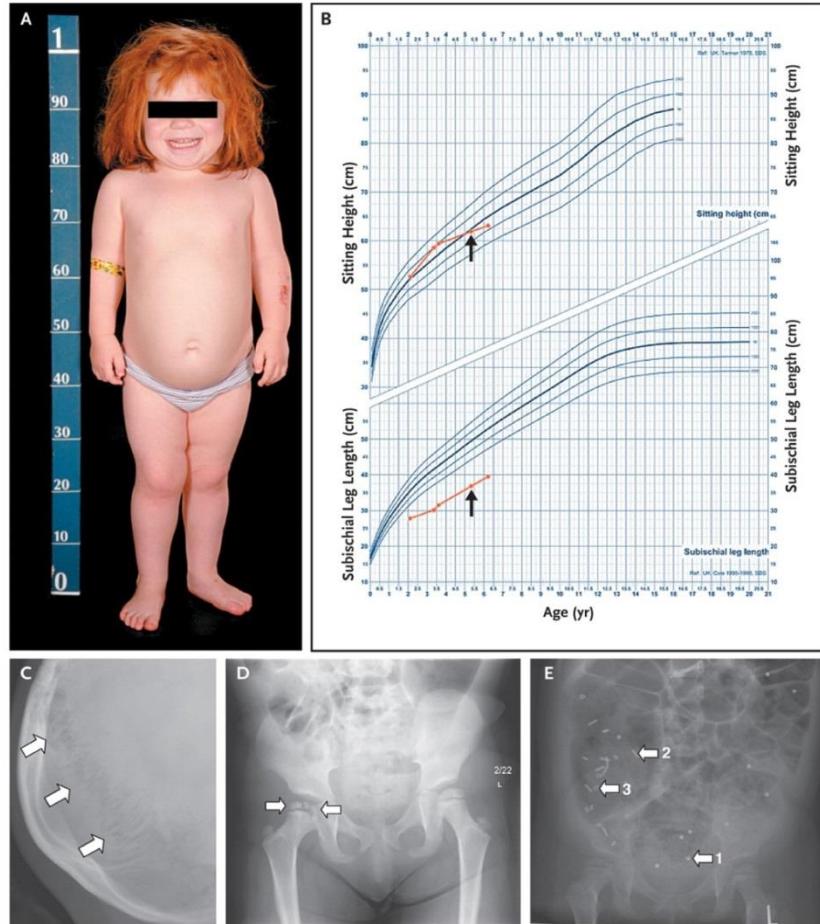


Fig. 2.

Major pathways of thyroid hormone action are shown, together with the principal receptor subtypes (TR α or TR β) mediating such effects in different target tissues. Clinical manifestations of either resistance or retention of sensitivity to hormone action in patients with TR $\alpha 1$ mutations are indicated.

Heterozygote nonsense Mutation im Schildrüsenhormon alpha Rezeptor (THRA)



Bochukova E et al. N Engl J Med 2012;366:243-249.

Figure 1. Phenotypic Features of the Patient. A photograph of the patient (Panel A) illustrates relative macrocephaly and skeletal disproportion. The chart in Panel B indicates linear growth retardation (in red), which affected the lower segment of her body, with arrows denoting the initiation of thyroxine treatment. Radiographs show multiple wormian bones in the lambdoid skull suture (Panel C, arrows), dysgenesis and fragmentation of the femoral epiphysis (Panel D, arrows), and marked bowel dilatation (Panel E), with abnormally delayed retention of radiopaque markers ingested 72 hours (arrow 1), 48 hours (arrow 2), and 24 hours (arrow 3) before examination.

Therapie

1. stabil, keine Therapie erforderlich
2. Zeichen der Hypothyreose
3. Zeichen der Hyperthyreose
4. Kombinierte Zustände- Hypothyreoter Zustand im Gehirn („mental fog“), Hyperthyreose in der Peripherie
5. Cave- Ablative Therapie- Chirurgie oder RAI

Therapieempfehlungen

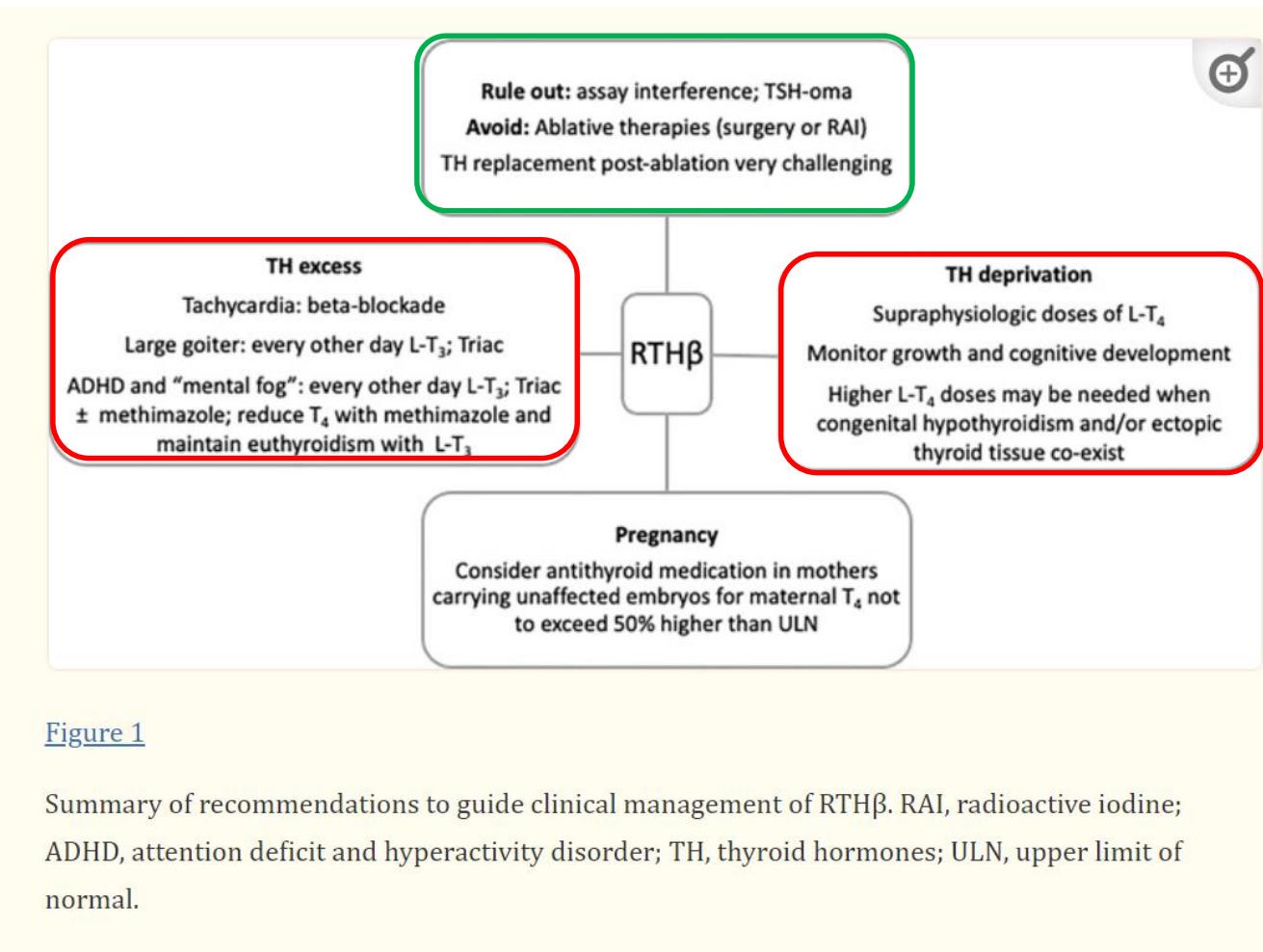


Figure 1

Summary of recommendations to guide clinical management of RTH β . RAI, radioactive iodine; ADHD, attention deficit and hyperactivity disorder; TH, thyroid hormones; ULN, upper limit of normal.

Tiratricol (also known as TRIAC or triiodothyroacetic acid) is a thyroid hormone analog.

Verfügbare Präparate

T3- Monopräparate

T3 Liothyronin 25mcg Tabl 30St/Fa. Wabosan und Trijodthyronin 25mcg/Fa. Sandoz sind nicht mehr im Handel, werden aber ersetzt durch **THYBON Henning Tabl 20mcg und 100mcg 50St**, die über Deutschland verfügbar sind.

In Italien gibt es **LIOTIR Liotironina soda gtt** (z.Z. aber Lieferprobleme)

TRI – AC: **Tiratricol**, Triiodothyroacetic Acid [4-(4-Hydroxy-3-iodophenoxy)3.5-di-iodophenyl] acetic acid

Das Fertigarzneimittel Teatros® wurde zuletzt in Frankreich gelistet und ging nach uns vorliegenden Informationen im April 2020 außer Handel.

Die einzige Alternative scheint das Präparat Emcitate® (Anhang) des schwedischen Unternehmens Rare Thyroid Therapeutics International AB zu sein, welches jedoch derzeit in keinem Land der Welt zugelassen ist.

Zulassungsstudien sind zum Beispiel unter der Nummer NCT05579327 zu finden.

Vor diesem Hintergrund können wir Ihnen leider nur empfehlen, den direkten Kontakt zum Hersteller zu suchen um die Möglichkeit eines Direktbezuges zu prüfen.