

Problémy s interpretací nízkých hladin tyreoidálních hormonů podmíněné změnami v transportních proteinech

Z. Fryšák, D. Karásek, M. Halenka, J. Skyvová

III. interní klinika Lékařské fakulty UP a FN, Olomouc, přednosta prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.

Souhrn: V klinické praxi se často setkáváme se stavy druhotně provázenými poklesem vazebných bílkovin, které více či méně specificky poutají hormony štítné žlázy. Považujeme to za natolik obvyklou situaci, že ji nekomentujeme a většinou klinicky správně interpretujeme resp. bereme na vědomí především proto, že se opíráme o hodnoty volných hormonů, FT3, FT4. Podstatně méně častá situace nastane, kdy je v důsledku genetické chyby tyroxin vázající globulin (TBG) výrazně snížen nebo dokonce naprosto chybí a součástí hodnoceného laboratorního profilu se stane celková hladina hormonů štítné žlázy. Neobvyklá laboratorní konstelace je v naprostém kontrastu se „zdravým nemocným“. Migrace osob nám umožnila přechodně pečovat o jednoho takového pacienta.

Klíčová slova: deficit tyroxin vázajícího globulinu

Problems with interpretation of low levels of thyroidal hormones conditioned by changes in transport proteins

Summary: In clinical practice, we often observe conditions accompanied by secondary drop of binding proteins that bind, more or less specifically, thyroidal hormones. This is usually considered as normal situation that is often not properly interpreted from clinical point of view. In other words, we tolerate such conditions because we build on values of free hormones FT3 and FT4. However, it is very rare to observe significant decrease or even absence of thyroxine binding globulin (TBG) due to inborn error of metabolism. In such situations, the overall level of thyroidal hormones becomes a part of evaluated laboratory profile. Unusual laboratory constellation is in sharp contrast to the so-called „healthy patient“. Due to increased migration of persons, we had an opportunity to take care of a patient of this kind.

Key words: Thyroxine-Binding Globulin Deficiency

Popis případu

45letý Japonec, krátkodobě služebně pobývajícím v České republice, byl vyšetřován pro typické klinické příznaky myasthenia gravis. Při hospitalizaci na neurologii se onemocnění jednoznačně potvrdilo a léčba Mestinonem přinesla pacientovi očekávanou úlevu. Součástí diagnostického algoritmu bylo ultrasonografické vyšetření oblasti krku a mediastinu s fyziologickým morfologickým nálezem na nezvětšené štítné žláze. Ačkoliv nemocný nejevil sebemenší klinické známky závažného snížení funkce štítné žlázy, které by nutně s ohledem na zjištěné extrémně nízké

hodnoty celkového tyroxinu (TT4) musely být přítomny, byly laboratorní nálezy vztahující se ke štítné žláze jednoznačně patologické. Naměřené hodnoty volného tyroxinu (FT4) se v diskrepanci s tím naopak pohybovaly lehce nad horní hranicí fyziologické normy. Hladiny celkového (TT3) a volného trijodotyroninu (FT3) byly zřetelně nižší a ani zdaleka nedosahovaly dolního fyziologického rozmezí. Normální hodnoty tyreostimulačního hormonu (TSH) naopak jednoznačně svědčily proti primární chorobě štítné žlázy.

Podrobné interní vyšetření včetně běžně dostupných biochemických

metod neprokázalo žádné další patologické odchylky. Pacientovi jsme nechali stanovit hladinu globulinu, který váže tyroxin (TBG). Mimořádně nízká hodnota tohoto parametru posloužila jako objektivní doklad pro naše podezření, že příčinou výše uvedených laboratorních změn musí být mimořádně nízká, až neměřitelná hladina TBG.

Nemocný pobýval na území republiky poměrně krátce, a protože jsme s ním zůstali v kontaktu, doporučili jsme po kompletaci laboratorního profilu a potvrzení diagnózy odpovídající vyšetření i ostatním pokrevním příbuzným v Japonsku.

Tab. 1.

TSH	TT4	TT3	FT4	FT3	Anti TPO	Anti hTG	TBG
1,039	42,2	0,69	26,33	0,78	< 5	< 5	< 10

TSH – tyreostimulační hormon (0,35–5,5 mU/l), TT4 – celkový tyroxin (60–150 nmol/l), TT3 – celkový trijodotyronin (0,9–2,8 nmol/l), FT4 – volný tyroxin (11,5–22,7 pmol/l), FT3 – volný trijodotyronin (3,54–6,47 pmol/l), anti-TPO – protilátky proti tyreoidální peroxidáze (< 20 kU/l), anti-hTG – protilátky proti tyreoglobulinu (< 30 kU/l), TBG – globulin vázající tyroxin (12,0–24,0 mg/l)

Diskuse

Hormony štítné žlázy cirkulují v krvi pouze v minimálním množství ve volné, na bílkovinný nosič nevázané podobě. Změny v koncentracích vazebných proteinů proto mívají za následek různě výrazný posun v celkových hladinách hormonů štítné žlázy, což se může stát příčinou interpretačních nepřesností zásadního charakteru a z toho pak vyplývajících léčebných pochybení.

Vazebné proteiny hormonů štítné žlázy včetně specifických se liší nejen plazmatickou koncentrací, ale také svou afinitou poutat hormony štítné žlázy. Hlavní vazebné bílkoviny jsou představovány 3 transportními proteiny, a to tyroxin-(T4)-binding globulinem (TBG), tyroxin-binding prealbuminem, který je jinak označován jako transthyretin (TBPA), a albuminem. Jako další nevýznamní vazební činitelé fungují za určitých okolností lipoproteiny a příležitostně (za patologických stavů) dokonce i imunoglobuliny [1]. V uvedeném pořadí mají pro svou nízkou vazebnou afinitu posledně jmenované jen poměrně malý význam [2,3,7]. Vlohu pro syntézu TBG lze lokalizovat na chromozomu Xq22, kde ji kóduje gen pro TBG. Jde o polypeptid o 54-kDa se 4 glycidovými řetězci, který je syntetizován v játrech. Představuje hlavní transportní protein a váže téměř 75 % tyroxinu v oběhu [1]. TBG je řazen do nadčeledi inhibitorů serinových proteáz. Do stejné skupiny patří například také bílkovinný nosič kortizolu (CBG) a angiotezin, které ale nemají vlastní antiproteázovou aktivitu.

Poměrně často se setkáváme se získaným nedostatkem vazebných proteinů. Sem lze zařadit hypertyreózu, nefrotický syndrom, chronické selhání ledvin, jaterní choroby, těžké celkové nemoci s výjimkou HIV/AIDS, akutní intermitentní porfyrii a Cushingův syndrom. Uvedený obraz můžeme nalézt u malnutrice a velmi zřídka je možno zmíněnou poruchu prokázat i u akromegaliků. Androgeny, glukokortikoidy a nebo L-asparagináza představují zástupce lékových skupin, které navozují obdobné změny [12].

Výsledky získané stanovováním FT4 různými komerčně dostupnými sety se u stavů spojených s vrozeným deficitem TBG mohou dost podstatně lišit. Nález zvýšených hladin FT4 by měl v kombinaci normálními hodnotami TSH signalizovat vrozený deficit TBG [5]. Prevalence je udávána kolem 1/2 500–15 000 novorozenců podle toho, zda chybí TBG částečně či zcela [4], nicméně, kompletní deficit lze nalézt z pochopitelných důvodů jen u novorozenců mužského pohlaví. Porucha se častěji objevuje u afrických a amerických černochů, australských domorodců a u obyvatel ostrovů Pacifiku, přičemž v postižení se muži a ženy neliší. Vrozený deficit TBG je prokazatelný při narození a manifestuje se jen u mužů, protože je lokalizován na X chromozomu [9]. 50 % žen vlohu přenáší a přitom má zcela normální hladinu TBG [8,11]. Vrozený nedostatek TBG je uváděn ve 2 základních variantách.

První jsou podmíněny chybením genu pro TBG vázaného na chromo-

zom X. Vyskytují se buď jako částečný nebo úplný nedostatek TBG [10].

Druhou variantou představují ostatní genetické defekty zastoupené autozomálně recesivně dědičným syndromem CDG1 (syndromem karbohydrát-deficitního glykoproteinu typu 1) [6].

Získané poznatky nás opravňují k vyslovení diagnostického závěru, podle něhož se u našeho nemocného evidentně jednalo o laboratorní zvláštnost podmíněnou chybením genu pro TBG. Jde o stav, který nevyžaduje a dokonce ani nesmí být důvodem k léčebnému zásahu ve smyslu substituce hormonu štítné žlázy.

Literatura

1. Bartalena L. Thyroid binding proteins: update 1994. *Endocr Rev* 1994; 3: 140–142.
2. Benvenga S, Gregg RE, Robbins J. Binding of thyroid hormones to plasma lipoproteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 6–16.
3. Hoch H, Lewallen CG. Low affinity binding of thyroxine to proteins of human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 663–673.
4. Charbonneau M, Dussault JH, Retoff S. A study of the inheritance of thyroxine of thyroxine-binding globulin (TBG) deficiency from data obtained in 13 families detected by a neonatal screening program. *Clin Invest Med* 1988; 11: 34–39.
5. Kvistad PH, Myking OL. Hereditary thyroxine-binding globulin deficiency-changed thyroid function tests. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001; 121: 1336–1338.
6. Macchia PE, Harrison HH, Scherberg NH. Thyroid function tests and characterization of thyroxine-binding globulin in the carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3744–3749.

7. Miyai K, Itoh KF, Abe H et al. Radioimmuno-electrophoretic analysis of thyroxine binding proteins in normal human sera. Clin Chem Acta 1968; 22: 341–347.
 8. Mori Y, Refetoff S, Flink IL. Detection of thyroxine-binding-globulin (TBG) gene in six unrelated families with complete TBG deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 727–733.
 9. Noguchi T, Yamamori I, Takamatsu J et al. Hereditary complete thyroxine-binding globulin deficiency: Identification

by T3 resin uptake test and DNA analysis. Intern Med 1993; 32: 6–9.
 10. Su CC, Wu YC, Chiu CY et al. Two novel mutations in the gene encoding thyroxine-binding globulin (TBG) as a cause of complete TBG deficiency in Taiwan. Clin Endocrinol 2003; 58: 409–414.
 11. Takamatsu J, Refetoff S, Charboneau M. Two new inherited defects of the thyroxine-binding globulin (TGB) molecule presenting as partial TBG deficiency. J Clin Invest 1987; 79: 833–834.

12. Larsen P et al. William's Textbook of Endocrinology. 10th edit. Philadelphia: WBSaunders 2003.

doc. MUDr. Zdeněk Fryšák, CSc.
www.fnol.cz
e-mail: frysakz@fnol.cz

Doručeno do redakce: 7. 12. 2005
Přijato po recenzí: 19. 1. 2006

www.currentjournals.cz