МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*Проф. д-р **М. Боянов**, дмн, гл. редактор*
*Проф. д-р **Цв. Танкова**, дмн, Доц. д-р **И. Цинликов**, дм,*
*Доц. д-р **К. Тодорова**, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLIV **2015** **Брой 1**

РЕФЕРАТИ

СИНДРОМИ НА НАМАЛЕНА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ КЪМ ТИРЕОИДНИТЕ ХОРМОНИ

Dumitrescu, A. and S. Refetoff. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. – Biochim. Biophys. Acta, **1830**, 2013, № 7, 3987-4003.

Въведение

Шест последователни етапа делят циркулиращите тиреоидни хормони от упражняването на тяхното действие върху прицелните органи. За три от тях са известни мутации, които могат да попречат на крайния резултат. По-долу са описани клинично-лабораторните, генетичните и молекулярните белези, по които да бъдат разпознавани тези три *дефекта в действието* на тиреоидните хормони. Първият е описан преди 45 години и носи името *резистентност към тиреоидните хормони*. В повечето случаи става въпрос за мутация в β-рецептора за тиреоидните хормони (ТХ). Описани са над 3000 индивиди от 1000 фамилии с такава мутация. Другите два синдрома са открити сравнително скоро. Те също са *синдроми на намалена чувствителност* към ТХ. При тях са засегнати стъпки от мембранния транспорт на ТХ и метаболизирането им. Пример тук е мутацията в трансмембранния транспортер MCT8, при която клинично има **тежък психомоторен дефицит**. Такава мутация е доказана при над 170 мъже от 90 големи семейства. След като попаднат в клетката, ТХ обичайно се метаболизират. За това може да попречи мутацията в SECISBP2 гена, който е необходим за синтез на селенопротеини, сред които са и дейодиназите на ТХ. Всъщност зад „различната чувствителност" към тиреоидните хормони могат да се крият мутации във всяка една стъпка по пътя на ТХ от кръвообращението към клетката и по пътя им в самата клетка. Разбирането на тези иначе редки синдроми може да стане само при добро познаване на физиологията. Вярно е и обратното – те дават ключ към по-доброто ѝ разбиране.

Как се е родила концепцията за резистентност към ТХ? При три деца от едно семейство се установяват високи нива на ТХ, но кли-

нично те нямали признаците на хипертиреоидизъм, точно обратното – клинично се подозирал хипотиреоидизъм. Години по-късно клиничните наблюдения най-сетне били обяснени – били открити тиреоидните рецептори. Така, 22 години по-късно е описана мутацията в гена за β-рецептора за ТХ (известен като THRB ген). По-късно са описани и други мутации, които могат да попречат на един химически пълноценен тиреоиден хормон, при това синтезиран в нормално количество, да упражни биологичното си действие. Терминът „намалена чувствителност към тиреоидните хормони" е приет през 2007 г. на Осмия международен симпозиум по резистентност към тиреоидните хормони. През 2012 год. е описана и дълго подозираната мутация в гена, кодиращ α-рецептора за ТХ (известен като THRA).

Физиология на действието на тиреоидните хормони

В регулацията на действието на ТХ участват хипоталамусът, хипофизата и щитовидната жлеза. Намаляването на количеството на ТХ в кръвообращението води до секреция на тиреотропин-рилизинг хормон (TRH) от хипоталамуса в порталното кръвообращение, откъдето той достига предната хипофиза и стимулира тиреотрофите да отделят по-голямо количество тиреотропен хормон (TSH). Тиреотропният хормон попада в системното кръвообращение и достига щитовидната жлеза, в която стимулира фоликуларните клетки да произвеждат и да секретират повече ТХ. При излишък на ТХ регулацията се обръща в обратна посока – TSH и TRH спират да се отделят, докато се възстанови хомеостазата. Това е така наречената негативна обратна връзка, като тя може да е дълга и къса. Дългата е, когато ТХ блокират производството на TRH, а късата – на TSH.

Тази централизирана регулация не разпознава и не отговаря на нуждите от тиреоидни хормони на даден орган или клетка. Тя контролира количеството ТХ в кръвта. Локалните (тъканни и клетъчни) нужди от ТХ се регулират по няколко допълнителни механизъма. Първо, ТХ не навлизат пасивно в клетките, а чрез активен трансмембранен транспорт, опосредстван от мембранни рецептори. Второ, за да бъдат пренесени през клетката, ТХ трябва да претърпят химическо преструктуриране – тироксинът (тетрайодтиронин, Т4) се превръща в активния метаболит трийодтиронин, Т3. Това става чрез отстраняване на един йоден анион от външностоящия атомен пръстен на 3,5,3`,5`-тетрайодтиронина (тироксина) посредством ензима от йодтиронин-5-дейодиназа (5`-дейодина-

ция). Промяната в количеството на дейодиназите на локално ниво също има регулиращ ефект. Така, за да се осъществи ефектът на тиреоидните хормони, те трябва да се синтезират от тиреоидната жлеза, да достигнат до прицелната клетка (орган), да преминат през мембраната и цитоплазмата на клетката, където да се активират, и да навлязат в ядрото, където да се свържат с тиреоидните рецептори. За тях е известно, че упражняват геномни ефекти. Самите тиреоидни рецептори са транскрипционни фактори, които се свързват за региони от ДНК и така регулират експресията на определени гени. Следователно редица пострецепторни събития също могат да попречат на тиреоидните хормони да упражнят ефектите си.

Как съществува едновременно дефицит и излишък на тиреоидни хормони?

Правилото е, че при излишък или дефицит на хормони последствията са видими във всички органи и тъкани. Изключение от това правило в ендокринологията са синдромите на резистентност към даден хормон. В тези случаи хормонът е повишен, а ефектът му не се проявява.

Синдромите на резистентност към тиреоидните хормони обикновено се дължат на мутация в TRβ гена. Тиреоидните хормони Т4 и Т3 са повишени, а ТСХ не е потиснат. Този лабораторен парадокс се установява клинично и биохимично, като степента на изразеност на симптомите зависи от обичайната степен на експресия на β-тиреоидни рецептори в съответната тъкан.

Синдроми на резистентност към тиреоидните хормони

За да се изявят ефектите на тиреоидните хормони, е необходимо достатъчно количество от тях да бъде налично в клетката в тяхната активна форма (Т3). Преминаването на тиреоидните хормони през клетъчната мембрана става бързо, през йонни канали, чрез окислително фосфорилиране и то не е геномно обусловено. Геномната фаза се осъществява в клетъчното ядро и изисква свързване на Т3 с тиреоидния рецептор. Така започва транскрипцията на прицелните гени. Съществуват специфични последователности, наречени **тиреодни хормони-отговорни елементи (TRs)**. Те позволяват свързване на тиреоидните рецептори с ДНК в отсъствието на тиреоидни хормони (особеност при тиреоидните хормони). В отсъствието на Т3 тиреоидните рецептори се свързват с други молекули, например корегулаторът ретиноид-Х-рецептор,

както и с корепресори (корегулаторите и корепресорите са транскрипционни фактори). Това води до „мълчание“ (потискане) на гените, положително регулирани от тиреоидните хормони. При свързване на такива гени с Т3, вече свързаният тиреоиден рецептор променя структурата си и ДНК става достъпна за транскрипционните фактори, които медиират свързването на РНК полимераза II.

Така, при липса на ТХ, тиреоидните рецептори сами се свързват с ДНК и оказват негативна регулация – „мълчание“ на гените, а при наличие на ТХ, по-точно на Т3, настъпва положителна регулация и същите гени се активират.

Синдроми на резистентност, дължащи се на мутация в TRβ

Това са най-честите от тази група синдроми. Мутациите в тиреоидния рецептор-бета (TRβ) се характеризират с повишени нива на Т4 и Т3, нормално или леко завишено ниво на ТСХ, липса на симптоми на тиреотоксикоза и наличие на гуша.

Вариантите са клинични и генетични. Преди да бъдат идентифицирани мутациите в гените за бета-тиреоидните рецептори, резистентността към тиреоидни хормони се разделяла на клинично основание на три подвида – генерализирана, изолирана хипофизна и периферна форма. Последните две форми на практика се дължат на една и съща мутация в TRβ и се характеризират с едни и същи лабораторни изменения. Последният подтип – периферната форма, всъщност е описана само при един индивид, при който може да се касае за развитие на толерантност към екзогенния внос на високи дози тиреоидни хормони.

Синдроми на резистентност, недължащи се на мутация в TRβ

При 15% от семействата със синдром на резистентност към тиреоидни хормони не се доказва мутация в TRβ. За първи път този вариант е описан през 1996 г., като лабораторните и клиничните находки са неразличими от случаите с мутация в посочения ген. Среща се три пъти по-често при жени. Унаследяването може да бъде автозомно-доминантно.

Синдроми на резистентност, дължащи се на мутация в TRα

През 2014 г. е описана и дълго търсената мутация в гена за TRα. Случаят е с 6-годишно момиче със забавено развитие и растеж и хроничен запек, забелязан при отбиване от кърмене на

7-месечна възраст. Касае се за „нон-сенс" мутация, при която липсва част от С-терминалния край на гена за алфа-рецептора, което води до скъсяване на крайния ген TRα1. Дефицитът на тиреоидни хормони засяга тъканите, които експресират TRα в най-големи количества – костите, гастроинтестиналния тракт, сърдечните и напречно набраздените мускули и централната нервна система. Рентгенографски се установяват забавено костно развитие, забавена дентиция, дисгенезия на бедрените епифизи. Отслабеният дебелочревен мотилитет с мегаколон, забавената сърдечна честота, намалената мускулна сила са други белези, насочващи към тъканен хипотиреоидизъм. При момичето са установени забавена, монотонна реч и когнитивен дефицит. Скоро след това е описан и друг случай на мутация в TRα. Клиничната картина се проявява през първите три години от живота и е тежка, включваща макроглосия, омфалоцеле, вродена дислокация на бедрената става, изоставане в костното развитие, забавено затваряне на черепните фонтанели, забавено моторно развитие и макроцефалия.

Лабораторната находка при мутация в TRα включва нисък серумен Т4, висок Т3, много нисък обратен Т3 (rT3). Този синдром наподобява синдрома, при който поради дефект в MCT8 е засегнат трансмембранният транспорт на ТХ.

Лабораторната находка при мутация в TRβ включва високи Т4, Т3 и rT3. Т4 и Т3 могат да бъдат само леко завишени над горната референтна граница или до 7 пъти над нея, но за разлика от автоимунната тиреотоксикоза съотношението Т3:Т4 винаги е запазено. Отговорът на ТСХ по време на стимулация с тиреотропен-рилизинг хормон (TRH тест) е нормален или усилен – ТСХ се повишава пропорционално на базалното му ниво. С този тест синдромът се диференцира от ТСХ-продуциращия аденом (при него липсва отговор – ТСХ не се повишава). ТСХ има по-висока от обичайното биоактивност – това е обяснението защо и при нормална лабораторна стойност на ТСХ пациентите имат гуша. Радиойод-каптацията е повишена. Наличието на тиреопероксидазни и тиреоглобулинови антитела не изключва диагнозата. Всъщност те са повишени малко по-често при синдромите на резистентност към тиреоидни хормони.

Тестове, оценяващи периферните ефекти на ТХ. Протоколът е стандартизиран и включва прилагане на синтетичен трийодтиронин (L-T3) – три различни дози – 50, 100 и 200 μg/ден, всяка

доза, разделена на две равни части, приемана два пъти дневно в три последователни дни, след което се измерват секс хормон-свързващият глобулин (SHBG), феритинът, ТСХ, общият холестерол и креатинкиназата. Недостатъчната стимулация на SHBG и феритин и недостатъчното потискане на ТСХ, общия холестерол и креатинкиназата потвърждават диагнозата (табл. 1).

Таблица 1

	Мутация в TRβ	**Норма**
ТСХ след тест с L-T3	Понижава се	Потиска се
Феритин	Реагира парадоксално (понижава се) или слабо се повишава	Повишава се
SHBG	Реагира парадоксално или слабо се повишава	Повишава се
Общ холестерол	Намалява недостатъчно	Намалява
Креатинкиназа	Намалява недостатъчно	Намалява

Синдроми на резистентност към тиреоидните хормони – клинични характеристики

Чести прояви са наличието на гуша, хиперактивно поведение, трудности в запомнянето, изоставане в развитието и синусова тахикардия. С изключение на случаите с мутация в **TRα**, в останалите случаи **лабораторната находка включва повишен серумен Т4 и непотиснат ТСХ**, който обикновено е нормален или леко повишен. При хетерозиготните носители на мутация в **TRβ**, които са и преобладаващата част от случаите на такава мутация, се поддържа относително нормален метаболизъм за сметка на високите нива на тиреоидните хормони. Това е компенсаторен механизъм, различно изявен при различните индивиди и за различните тъкани. Така се съвместяват клинични и лабораторни белези на излишък и недостиг на тиреоидни хормони, в зависимост от компенсаторните възможности на засегнатия индивид.

Най-честата клинична находка е гушата – при 66-95% от засегнатите. Щитовидната жлеза е дифузно увеличена и асиметрична. Нодозни изменения се развиват най-често след по-щадяща тиреоидектомия.

Синусовата тахикардия е много чест симптом и заедно с наличието на гуша може погрешно да насочи мисленето към автои-

мунна тиреотоксикоза. Около 1/3 от индивидите с резистентност към тиреоидни хормони имат трудности в запаметяването, но честотата на истинското умствено изоставане с коефициент на интелигентност IQ < 60 е 3%. При 50% от децата се описва синдром на дефицит на вниманието с хиперактивност, един относително нов синдром в психиатрията. Нарушения в слуха, изразени в различна степен, има при 10-20%.

Протичането на заболяването е непредвидимо – някои деца достигат нормален ръст и интелектуално развитие, напълно компенсирани за сметка на повишените нива на тиреоидните хормони и наличието на гуша. При други прогнозата е по-лоша – ниският ръст и смутеното интелектуално развитие персистират. Симптомите на хиперактивност имат склонност значително да се подобрят с напредване на възрастта. Гушата се появява отново след операция. В тези случаи се налага повторна тиреоидектомия или радиойодаблация.

Генетика

Унаследяване и честота. Неонаталният скрининг рядко може да бъде от помощ за откриването на тези редки синдроми (задължителният скрининг за вроден хипотиреоидизъм включва изследване само на ТСХ). Въпреки това в едно малко проучване при деца със синдром на резистентност, при раждането е изследван и Т4, като се намира честота на повишения серумен Т4 от 1/40 000 живородени. Общо са описани 3000 случая. Засягат се всички раси, а разпределението между половете е равномерно. Унаследяването е предимно по автозомно-доминантен тип.

Гени за тиреоидните рецептори. Тиреоидните рецептори TRβ и TRα принадлежат към семейството на ядрените рецептори. Кодират се от гени, разположени съответно на 17-а и 3-та хромозома. Има четири известни изоформи – TRα1, TRα2, TRβ1 и TRβ2. Три от тях – TRα1, TRβ1 и TRβ2, са особено важни, тъй като имат способността да свързват ТХ. Четвъртата изоформа, TRα2, няма свързващ домен за ТХ, но може да свързва ТХ-отговорни елементи чрез ДНК-свързващия си домен. Алфа- и бета-изоформите се експресират в различно количество в различните тъкани, експресията им варира и в различните етапи от развитието на индивида. Двата рецептора – TRα и TRβ, до голяма степен са взаимозаменяеми, но не напълно. Изглежда част от

ефектите на тиреоидните хормони се изявяват само при свързването им със специфична за целта изоформа на съответния рецептор. Все още не е дадено обяснение защо при една и съща мутация се наблюдават такива широки вариации в клиничната картина, някои от които не могат да бъдат обяснени с доказания генетичен дефект. Голямата хетерогенност на синдромите на резистентност към тиреоидни хормони предстои да бъде разбрана, но се предполага, че при една и съща мутация различни други дефекти определят доколко тежка ще е клиничната картина.

Миши модели с отстраняване на TRβ и TRα

Пълната липса на ген за TRβ предизвиква сензоневрална глухота и цветна слепота. Цветната слепота се дължи на липсата на TRβ2. При отстраняване на TRβ, сърдечната честота се ускорява, при отстраняване на TRα1 – се забавя. Хомозиготните носители на мутация в TRβ развиват често метастазиращ тиреоиден карцином.

При манипулиране на гена за TRα1 с предизвикване на вече известни при TRβ дефекти в хомоложни райони се установяват намалена сърдечна честота и термогенеза при излагане на студ, инфертилитет, повишена мастна тъкан и инсулинова резистентност. Делеции в TRα1 в хомозиготно състояние не са съвместими с живота, което подсказва пагубния ефект на несвързания TRα1. Какво означава това? При делеции едновременно в α- и β-рецепторите състоянието е съвместимо с живота. Делецията в TRα1 спасява атиреоидната мишка с отстранен Pax8 от смърт. **Оцеляването без тиреоидни рецептори не се дължи на факта, че има и други рецептори, които още не са открити, а на липсата на вредния ефект на несвързания тиреоиден рецептор**.

Дефект в трансмембранния клетъчен транспортер на тиреоидни хормони

С откриването на този дефект се отхвърля предходната концепция за пасивното навлизане на тиреоидните хормони в клетките. Няколко класа молекули транспортират ТХ през клетъчната мембрана. Това са протеини, принадлежащи към различни семейства разтворими преносители. Един от тях е Х-свързаният монокарбоксилатен транспортер 8 (MCT8). **Мутацията в гена за MCT8 (на SLC16A2 място) води до: 1. тежък неврологичен и когнитивен дефицит, 2. патогномична лабораторна констела-**

ция – висок Т3, нисък rT3, нормален или нисък Т4, нормален или леко завишен ТСХ.

Новородените имат нормален резултат по Apgar оценъчната скала. Анамнезата обичайно свидетелства за нормално протекла бременност. Има съобщения обаче за случаи на полихидрамнион и отслабени фетални движения. Мускулната хипотония е сред първите белези на този генетичен дефект и се проявява през първите 6 месеца от живота. Неврологичният дефицит постепено прогресира от отпуснатост до ригидност на крайниците, а в по-късна възраст – до спастична квадрипареза. Повечето засегнати деца не са в състояние да вървят, да седят и да стоят самостоятелно или да говорят. Само при три от описаните случаи децата успешно вървят с атаксична походка и имат ограничена, дисартрична реч. Обяснението за тази по-лека фенотипна изява е частично, около 15-37% съхранена транспортна активност на мутантния тиреоиден транспортер. Клиничната картина може да включва още дистония и дискинезия, гърчове – при ¼ от засегнатите, трудности в заспиването и често събуждане. Сухожилните надкостни рефлекси са оживени, с наличие на клонус. С напредване на възрастта линерният растеж е нормален, но се явява микроцефалия. Мускулната маса е редуцирана, с генерализирана мускулна слабост и лош контрол на положението на главата. Възможно обяснение за ниското телесно тегло и редуцираната мускулна маса е ускореният метаболизъм, дължащ се на тиреотоксикозата на периферно ниво с повишен серумен Т3. Друго обяснение е затрудненото преглъщане, свързано с комплексния неврологичен дефицит.

Лицевият дисморфизъм се дължи на мускулната хипотония – птоза, отворена уста, смъкната горна устна. Ушите са дълги, задебелени, с чашковидна форма. Често се установяват сколиоза и pectus exacavatus.

Умственото изоставане е тежко, но засегнатите индивиди не са агресивни. Рекурентните инфекции и аспирационната пневмония стават причина за летален изход още в детска или юношеска възраст. Описани са и по-леки случаи, при които продължителността на живота достига до 70 години.

Женският пол може да бъде само носител на мутацията, без изява на болестта. Въпреки това и при носителите от женски пол се описва умствено изоставане, вероятно дължащо се на случайно инактивиране на „здравата” Х-хромозома.

Генетика

Унаследяване и честота. Мутацията в гена за MCT8 е X-свързан дефект. Има 100% пенетрантност, ако новороденото е от мъжки пол, с пълна изява на клиничната картина и типична лабораторна констелация. При женските индивиди, които се явяват преносители на гена, може да има само леки лабораторни отклонения в тиреоидните тестове. Описани са неблагоприятни комбинации от събития и при женския пол – de novo транслокация, засягаща MCT8, с инактивация на другата X-хромозома. Въпреки че нито един мъжки индивид с MCT8 мутация не е оставил поколение, мутацията се предава от женските индивиди, които са относително здрави, фертилни носители.

Делециите в MCT8 могат да са различно големи, със засягане на части от екзони до няколко екзона.

Лабораторната находка при мутация в MCT8 е патогномична и включва високи общи и свободни фракции на T3, нисък rT3, нисък T4 и леко завишен TCX (рядко TCX е над 6 mU/L). При задължителния неонатален скрининг TCX обикновено е в норма. При 8 новородени с описаната мутация по време на задължителния неонатален скрининг са изследвани и нивата на T4 – той бил понижен при 6 и нормален при останалите новородени. Няма информация относно нивата на T3 и rT3 през тези първи дни от живота на засегнатите индивиди. При мутация в MCT8 типичната лабораторна констелация се обективизира на първия месец след раждането. При някои, но не при всички индивиди, са завишени SHBG и лактатът, а общият холестерол е намален. Тестът с перорален L-T3 води до недостатъчно потискане на TCX.

Образни изследвания. При провеждане на МРТ на глава в ранна възраст се вижда леко до тежко нарушена миелинизация. След 4-годишна възраст миелинизацията се ускорява и това отличава този генетичен дефект от други синдроми, протичащи с левкодистрофия, при които липсва подобрение с времето.

Миши модели с отстраняване на MCT8

При изследване на тъканното ниво на T3, който е повишен в серума, се установява, че той е висок и в черния дроб, където въпреки липсата на MCT8 има и други транспортни молекули, пренасящи TX през клетъчната мембрана. В мозъка изглежда те са по-малко, тъй като там нивото на T3 е понижено. MCT8 участ-

ва и в екскретирането на ТХ през бъбреците. В щитовидната жлеза той се намира по базолатералната мембрана на тиреоцитите. В мишки с отстранен MCT8 ген Т4 и Т3 са в повишена концентрация вътре в щитовидната жлеза, но секрецията им към циркулацията е намалена. Това свидетелства за роля на MCT8 в секрецията на тиреоидни хормони.

Повишените дейодиназа тип I (D1) на нивото на черния дроб и дейодиназа тип II (D2) на нивото на мозъка имат компенсаторна роля – стимулирани са от относителния излишък и относителния дефицит на ТХ, съответно в черния дроб и в мозъка.

За разликата от лабораторната находка, която напълно се припокрива с тази при хора, мишите модели не могат да пресъздадат клиниката на неврологичен дефицит, видима при хората, което намеква за други дефекти, неоткрити до момента.

Дефекти във вътреклетъчния метаболизъм на тиреоидните хормони

Вътре в клетките концентрацията на ТХ се подлага на фина настройка според нуждите на клетката от три селенопротеина – йодтиронин-дейодиназите. В центъра на всеки ензим стои аминокиселината селеноцистеин (Sec), без която ензимите не могат да упражняват функциите си. При човека промените в метаболизма на ТХ обикновено са придобити, например синдромът на ниския Т3 при нетиреоидна болест. През 2005 г. е идентифициран и генетичният дефект – **мутация в SBP2 гена**, кодиращ синтеза на селенопротеини. Описани са общо 8 семейства. Засегнатите индивиди са със забавен растеж, характерна е и лабораторната находка – **висок серумен Т4, нисък Т3 и висок rT3** при нормален или леко завишен ТСХ. В допълнение, серумното ниво на селена е ниско.

Мутациите в **SBP2, намиращ се върху 9 хромозома**, се предават автозомно-рецесивно. Засегнати са и двата пола. Честотата не може да бъде изчислена, тъй като клиничната картина е хетерогенна, понякога с изява на много лека симптоматика, неналагаща по-задълбочени изследвания.

Човешките селенопротеини са поне 25 на брой. Не е изненадващо, че освен типичната хормонална констелация се наблюдават редица фенотипни изяви, някои от които особено тежки – имунен дефицит, аксиална мускулна дистрофия, азоспермия и др. Тежестта на клиничното протичане зависи от тежестта на засягане на SBP2 гена и остатъчната SBP2 активност.

Лабораторната находка при описаните синдроми е представена в обощен вид в табл. 2.

Таблица 2

	T4	**T3**	**rT3**	**ТСХ**	**Серумно ниво на селен**
Мутация в TRβ	висок	висок	висок	нормален или леко завишен	–
Мутация в TRα	нисък	висок	много нисък		–
Мутация в MCT8	нисък	висок	нисък		–
Мутация в SBP2 гена	висок	нисък	висок		ниско

Забележка. *При еутиреоидния "sick" синдром (синдром на ниския Т3 при тежки общи заболявания) Т3 е нисък, rT3 е повишен, а Т4 – нормален. При много тежки състояния и Т4 се понижава*

В заключение, синдромите на намалена чувствителност към тиреоидните хормони са хетерогенна група редки генетични дефекти, обикновено наследствени, с многообразна клинична картина и протичане, зависещо донякъде от случайността.

М. Ванкова

СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА ДИФЕРЕНЦИРАНИЯ ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ

P a c i n i , F. et L. De Groot. Contemporary management of differentiated thyroid cancer. Last Updated: April, 2014 Availabe online at: http://www.thyroidmanager.org/chapter/s1-contemporary-management-of-differentiated-thyroid-cancer/

Поведението при диференциран рак на щитовидната жлеза обикновено включва няколко стъпки – поставяне на диагноза, оперативно отстраняване и стадиране – изходно и постоперативно. Основни етапи от диагностичния процес са снемането на анамнеза, физикалният преглед, функционалните хормонални тестове, определянето на нивото на калцитонин в кръвта, ултразвуковото изследване на шийна област, често се провежда и тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ). Понякога за прецизиране на диагнозата са необходими радиоизотопна сцинтиграфия, КТ, МРТ или позитронно-емисионна томография (ПЕТ). Предоперативно се изследват тиреотропен хормон (ТСХ), свободен тироксин (СТ4) и тиреопероксидаз-