

Yeni bir TSH reseptör aktive edici mutasyon ile ilişkili ailevi hipertiroidi: Beş vaka takdimi

Korcan Demir^{1,*}, Selma Tunç², Alies A. van Mullem³, Theo J. Visser⁴

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Uzmanı, Erasmus University Medical Center Department of Internal Medicine, (The Netherlands) ³Dahiliye Uzmanı, ⁴Kimya Profesörü

*İletişim: korcandemir@gmail.com

SUMMARY: Demir K, Tunç S, van Mullem AA, Visser TJ. (Department of Pediatric Endocrinology, Dr. Behçet Uz Children's Hospital, İzmir, Turkey). Familial hyperthyroidism associated with a novel activating TSH receptor mutation: report of five cases. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2015; 58: 23-27.

Familial non-autoimmune hyperthyroidism, a rare disorder that results from activating germline mutations in the TSH receptor gene, is inherited in an autosomal dominant fashion and has a variable age at onset. Here, we present a family, five members of which were determined to have non-autoimmune hyperthyroidism. Levels of free T3 and free T4 were high and TSH suppressed in two siblings aged 12 and 16, who were admitted due to failure to gain weight and swollen necks. Thyroid autoantibodies were negative and thyroid ultrasonography demonstrated no nodules. A similar situation was detected in their father and two other siblings, none of whom had remarkable complaints. A novel heterozygous missense mutation (c.1906T>A) in the 10th exon of the TSH receptor gene was found in the affected cases. Treatment with methimazole and propranolol was initiated in all cases. During follow-up, one case underwent total thyroidectomy, and radioactive iodine treatment was administered to another. Gain-of-function germline mutations in the TSH receptor should be considered in cases of hyperthyroidism not associated with autoimmune thyroid disease, and family screening, including asymptomatic individuals, should be done.

Key words: hyperthyroidism, mutation, autosomal recessive, methimazole.

ÖZET: Ailevi nonotoimmün hipertiroidi, TSH reseptör geninde aktive edici germline mutasyonlar sonucu oluşan, başlangıç yaşı değişken olan, otozomal dominant geçişli seyrek görülen bir hastalıktır. Bu makalede beş bireyinde nonotoimmün hipertiroidi saptanan bir aile sunulmaktadır. Kilo alamama ve boyunda şişlik şikayetleri ile getirilen 12 ve 16 yaşlarındaki iki kardeşte serbest T3 ve serbest T4 düzeyleri yüksek, TSH düzeyleri baskılanmış idi. Tiroid otoantikörleri negatif olan hastalarda tiroid ultrasonografisinde nodül gözlenmedi. Belirgin şikayeti olmayan baba ve iki kardeşte daha benzer durum saptandı. Etkilenen bireylerde TSH reseptör geninin 10. ekzonunda yeni bir heterozigot missens mutasyon bulundu (c.1906T>A). Olguların tümünde tedaviye metimazol ve propranolol şeklinde başlandı. İzlemin birinde total tiroidektomi, diğerinde radyoaktif iyot tedavisi uygulandı. Hipertiroidi saptanan, ancak otoimmün tiroid hastalığı bulunmayan hastalarda TSH reseptöründe fonksiyon kazandıran 'germline' mutasyonlar akla gelmeli ve asemptomatik bireyler dahil aile taraması yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: hipertiroidi, mutasyon, otozomal resesif, metimazol.

TSH reseptörü, G proteinine bağlı bir glikoprotein olup tiroid organogenezinin geç evresinde, tiroid hücrelerinin büyümesinde, farklılaşmasında ve fonksiyonunda majör bir rol oynar.¹ On dördüncü kromozomun

uzun kolunda yer alan TSH reseptör geninde (TSHR) gelişen 'germline' mutasyonlar sporadik konjenital nonotoimmün hipertiroidi ve ailevi nonotoimmün hipertiroidi ile ilişkili iken somatik mutasyonlar toksik tiroid nodüllerine

neden olur.^{2,3} Ailevi nonotoimmün hipertiroidi otozomal dominant kalıtım gösteren ve pediatrik popülasyonda çok seyrek görülen bir durumdur.⁴ Değişik şiddette hipertiroidi ve guatr varlığı ile karakterize olup, hipertiroidin en sık görülen nedeni olan Graves hastalığının tersine tiroid otoantikörleri saptanmaz ve tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon bulunmaz.⁵⁻⁷

Hipertiroidi kliniği yenidoğan döneminden erişkin döneme kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir.⁵⁻⁷ Ancak kalıtsal ailevi TSH reseptör mutasyonları genellikle yaşamın daha ileri dönemlerinde ve daha hafif bir klinik tablo ile ortaya çıkarken, sporadik TSH reseptör mutasyonları daha şiddetli hipertiroidi ve guatr ile yenidoğan veya süt çocukluğu döneminde başlar.^{2,8,9} Aynı mutasyonu taşıyan aile üyelerinde arasında hipertiroidi başlangıç yaşı, şiddeti ve guatr boyutu gibi klinik bulgular çok değişken olabilir.^{10,11} Bu hastalıkta hipertiroidin antitiroid ilaçlarla kontrolü, hipertiroide yol açan diğer durumlara göre oldukça güçtür. Antitiroid ilaçların kesilmesi ile hızla tekrarlamalar görülür.⁴

Ailesel nonotoimmün hipertiroide yol açan genetik değişikliğin TSH reseptörü aktive edici 'germline' mutasyonları olduğu beş aileden 49 hasta ile ilk defa 1997 yılında bildirilmiştir.¹² Bugüne kadar ailevi nonotoimmün hipertiroide yol açan 21 farklı TSH reseptör aktive edici 'germline' mutasyon bildirilmiş ve bu mutasyonların tümü tek nükleotid değişikliği şeklinde meydana gelmiştir.¹³ Biz burada TSH reseptör geninde yeni bir heterozigot 'missense' mutasyon nedeniyle ortaya çıkan nonotoimmün hipertiroidili bir aileyi sunuyoruz.

Vakaların Takdimi

Vaka 1

Uzun süredir bulunan zayıflık ve yeni fark edilen boyunda şişlik yakınması ile getirilen 16 yaşındaki kız hastanın terleme, çarpıntı ya da kilo kaybı gibi bir şikayeti olmadığı, menstrüasyon düzeninin normal olduğu, öz ve soy geçmişinde bir özellik bulunmadığı, anne-baba arasında akrabalık bulunmadığı öğrenildi. Ağırlığı 52 kg [-0,14 standart sapma skoru (SDS)], boyu 167.9 cm (+0.84 SDS), vücut kitle indeksi (VKİ) 18.6 kg/m² (-0.77 SDS), nabızı dakikada 84, kan basıncı 120/70 mmHg olan ve ekzoftalmi saptanmayan hastanın sistemik muayenesi evre 2 guatr

dışında normal sınırlardaydı. Tiroid fonksiyon testlerinde yüksek sT3 ve sT4 ile baskılanmış TSH bulgularıyla hipertiroidi tanısı konuldu. Tiroid ultrasonografisi belirgin boyut artışı (16.7 ml, +2.65 SDS) dışında normaldi. Tiroid otoantikörlerinin (anti-tiroglobülin antikoru, tiroid peroksidaz antikoru, TSH reseptör antikoru) negatif saptanması ve ultrasonografide tiroid nodülü gözlenmemesiyle hastada nonotoimmün hipertiroidi düşünüldü. Ekokardiyografide patolojik bulgu saptanmadı. Hipertiroide yönelik metimazol (1 mg/kg/gün) ve propranolol tedavisi başlandı. Ancak hipertiroidi kontrol altına alınamadı ve izlemde total tiroidektomi uygulandı.

Vaka 2

Birinci vakanın on iki yaşındaki erkek kardeşi de aynı anda zayıflık nedeniyle getirilmişti. Ek bir belirti tanımlanmayan olgunun özgeçmişinde patolojik bir durum bulunmuyordu. Ağırlığı 48 kg (+0.18 SDS), boyu 171.3 cm (+1.96 SDS), VKİ 16.3 kg/m² (-0.75 SDS) idi. Kan basıncı 110/50 mmHg ve nabızı dakikada 92 olan olgunun sistemik muayenesi normal sınırlar içindeydi. Hastada ekzoftalmi bulunmuyordu. Tiroid fonksiyon testleri hipertiroidi ile uyumluydu. Anti-tiroglobülin antikoru, tiroid peroksidaz antikoru ve TSH reseptör antikörlerinin negatif olması ve diğer kardeşte de benzer bulgular elde edilmesiyle ailevi nonotoimmün hipertiroidi düşünüldü. Tiroid ultrasonografisinde heterojen parankim dışında özellik saptanmadı. Ekokardiyografi bulguları normal sınırlardaydı. Hipertiroidi açısından metimazol ve propranolol (1 mg/kg/gün) tedavisi başlandı.

İki kardeşte ailevi nonotoimmün hipertiroidi düşünülmesi ile ailenin diğer üyeleri de tarandı ve üç olguda daha hipertiroidi tablosu saptandı.

Vaka 3

Otuz dokuz yaşında olan babanın sıcak intoleransı dışında bir şikayeti olmadığı, kronik bir hastalığı bulunmadığı öğrenildi. Ağırlığı 75 kg, boyu 180 cm ve VKİ 23.2 kg/m² (normal; 18-25) idi. Kan basıncı 130/70 mmHg olarak ölçüldü, sistemik muayenesi olağandı. Ekzoftalmi saptanmadı. Tiroid otoantikörleri negatif saptandı. Ultrasonografi ile tiroid bezinin normal ekojenitede olduğu ancak boyutlarının (16 ml) üst sınıra yakın olduğu saptandı. Erişkin endokrinoloji birimine yönlendirilen

hastada metimazol ve propranolol ile ötiroid durum sağlandı ve ardından radyoaktif iyot tedavisi uygulandı.

Vaka 4

Belirgin bir şikayeti bulunmayan, menstrüasyon düzeni normal olan ve özgeçmişinde bir özellik bulunmayan 17 yaşındaki hastanın ağırlığı 49 kg (-0.78 SDS), boyu 162.3 cm (-0.09 SDS), VKİ 18.6 kg/m² (SDS -0.90) idi. Kan basıncı 130/70 mmHg olan hastada ellerde tremor dışında patolojik bir fizik muayene bulgusu saptanmadı. Ekzoftalmi yoktu. Tiroid otoantikörleri (anti-tiroglobulin antikoru, tiroid peroksidaz antikoru, TSH reseptör antikoru) negatifti. Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezinin ekojenitesi ve hacmi normaldi (11.6 ml, -0.25 SDS). Metimazol ve propranolol tedavisi ile ötiroidi sağlandı.

Vaka 5

Sıcak intoleransı dışında bir şikayeti olmayan, özgeçmişinde bir özellik bulunmayan yedi yaşındaki erkek hastanın ağırlığı 22.5 kg (-0.26 SDS), boyu 127.2 cm (0.80 SDS), VKİ 13.4 kg/m² (SDS -1.40) idi. Kan basıncı 120/60 mmHg olarak ölçüldü, sistemik muayenesi normal saptandı. Ekzoftalmi yoktu. Anti-tiroglobulin antikoru, tiroid peroksidaz antikoru, TSH reseptör antikoru negatifti. Tiroid ultrasonografisinde tiroid bezinin ekojenitesi ve hacmi (5.13 ml, +1.46 SDS) normal sınırlardaydı. Kemik yaşı 6.5 yaş ile uyumluydu. Metimazol ve propranolol tedavisine yanıt alındı.

Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları Tablo I'de özetlenmiştir.

Genetik incelemeler

Etkilenmiş bireylerde TSHR mutasyon analizi Erasmus Üniversitesi'nde gerçekleştirildi ve TSH reseptörünün 636. amino asitinin sistein yerine serin olması ile sonuçlanan yeni bir heterozigot missens mutasyon (c.1906T>A) saptandı. Bu mutasyonun, Polyphen-2 (1,00) ve Mutation Taster (0,99) analizleri ile yüksek olasılıkla hastalık nedeni olduğu düşünüldü.

Tartışma

Ailevi nonotoimmün hipertiroidili olgular aynı mutasyona sahip olsalar bile hipertiroidi başlangıç yaşı ve şiddeti açısından farklılık gösterebilirler.^{5-8,14} Ülkemizde yapılan bir çalışmada, multinodüler toksik guatrı olan bir baba, kilo alamama, huzursuzluk şikayeti ile getirilen 3.5 yaşındaki oğlu ve aile taraması sonucunda asemptomatik hipertiroidi saptanan bir yaşındaki kızında yapılan genetik analizde TSH reseptör aktive edici mutasyon saptanmıştır.⁷ Japonya'da yapılan bir çalışmada, 24 yaşında iken baş ağrısı, yorgunluk ve guatr şikayetleri ile hipertiroidi tanısı konan annenin ilk çocuğunda kordon kanında normal tiroid fonksiyon testi saptandıktan sonra bir aylıkken kilo alamama ve taşikardi ile hipertiroidi meydana geldiği, asemptomatik olan beş yaşındaki diğer bir kardeşin ise aile taraması ile tanı aldığı bildirilmiştir.¹⁴ Sunduğumuz aile üyelerinin her birinde de hipertiroidi belirtisi, saptanma yaşı ve tiroid büyüklükleri birbirinden farklıydı. Bu farklılığı oluşturan endojen ve/veya ekzojen nedenler henüz tam olarak bilinmemekle birlikte iyot alımının yüksek düzeyde olması ile TSH reseptörü aktive

Tablo I. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları.

	Yaş (yıl)	Semptomlar	Guatr	sT3 (2.3-4.2 pg/ml)	rT3 (0.22-0.52 nmol/L)	sT4 (0.89-1.76 ng/dl)	TSH (0.3-4.6 mU/L)
1. Olgu	16	Boyunda şişlik	+	13.18	1.61	3.5	<0.015
2. Olgu	13	Zayıflık	-	9.18	0.97	2.67	<0.015
3. Olgu	39	Sıcak intoleransı	-	7.11	-	2.21	0.02
4. Olgu	17	Tremor	-	9.34	1.12	3.4	0.01
5. Olgu	7	Sıcak intoleransı	-	8.43	0.72	2.73	0.01

sT3 serbest triiyodotironin, sT4 serbest tiroksin, rT3 reverse triiyodotironin, TSH tiroid stimüle edici hormon.

edici mutasyonların hipertiroidik etkisinin baskılanabileceği bildirilmiştir. Bu durum aynı mutasyona sahip olup iyot alımı farklı düzeyde olan bireylerdeki klinik farklılıkları açıklayabilir.^{15,16}

Tiroid bezinin büyümesi ve fonksiyonu TSH reseptörü tarafından kontrol edilir. TSH reseptörünün fonksiyon kazandıran mutasyonları sonucunda değişen düzeyde guatr meydana gelir. Genç hastalarda tiroid boyutu normal olabilir.¹¹ Ek olarak, hipertiroidi bulguları tiroid dokusu büyümeden yıllar önce ortaya çıkabilir. Vakalarımızda daha küçük yaşta aile üyelerinde hipertiroidi bulunmasına rağmen tiroid boyutu normal ya da hafif düzeyde artmıştı. Bu durum, fonksiyonel sonuca kıyasla, TSH reseptörünün aktivasyonuna cevap olarak foliküler hücrelerin büyümesi için daha uzun zaman geçmesi gerektiği şeklinde açıklanmıştır.^{14,17}

TSH reseptörüne bağlı hipertiroidinin antitiroid ilaçlarla kontrolü, hipertiroidiye yol açan diğer durumlara göre oldukça güçtür. Antitiroid ilaçların kesilmesi ile hızla tekrarlamalar görülür.⁴ Çocuklarda en çok kullanılan antitiroid ilaç metimazoldür. Propiltiourasilin karaciğer toksisitesi nedeni ile çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.¹⁸ Son yıllarda radyoaktif iyot tedavisi özellikle adolesan yaş grubundaki seçilmiş hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Genellikle tıbbi tedaviye yanıt alınamayan, çok büyük guatrı olan, radyoaktif iyot tedavisi uygulanamayan hastalarda total tiroidektomi uygulanmaktadır.¹⁹ Bizim ailemizde de üç hastada metimazol ile hipertiroidi kontrol altına alındı. Metimazol tedavisine yanıt alınamayan adolesan olguda total tiroidektomi ve babada ise kendi tercihi ile radyoaktif iyot tedavisi uygulandı.

Sonuç olarak, tiroid otoantikörleri negatif olan hipertiroidili olgularda ailevi nonotoimmün hipertiroidi akla gelmelidir. Asemptomatik aile üyelerinin taranması ile hipertiroidik olgular erken dönemde saptanabilir ve olası komplikasyonlar önlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Nishi S, Hsu SY, Zell K, Hsueh AJ. Characterization of two fly LGR (leucine-rich repeat-containing, G protein-coupled receptor) proteins homologous to vertebrate glycoprotein hormone receptors: constitutive activation of wild-type fly LGR 1 but not LGR 2 in transfected mammalian cells. *Endocrinology* 2000; 141: 4081-4090.
2. Lueblinghoff J, Eszlinger M, Jaeschke H, et al. Shared sporadic and somatic thyrotropin receptor mutations display more active in vitro activities than familial thyrotropin receptor mutations. *Thyroid* 2011; 21: 221-229.
3. Hébrant A, van Staveren WC, Maenhaut C, Dumont JE, Leclère J. Genetic hyperthyroidism: hyperthyroidism due to activating TSHR mutations. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 1-9.
4. Aycan Z, Ağladioğlu S, Ceylaner S, Çetinkaya S, Baş VN, Kendirci HN. Sporadic nonautoimmune neonatal hyperthyroidism due to A623V germline mutation in the thyrotropin receptor gene. *J Clin Res Ped Endocrinol* 2010; 2: 168-172.
5. Nishihara E, Chen CR, Higashiyama T, et al. Subclinical nonautoimmune hyperthyroidism in a family segregates with a thyrotropin receptor mutation with weakly increased constitutive activity. *Thyroid* 2010; 20: 1307-1314.
6. Gozu HI, Lublinghoff J, Bircan R, Paschke R. Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 125-134.
7. Akcurin S, Turkkahraman D, Tysoe C, et al. A family with a novel TSH receptor activating germline mutation (p.Ala485Val). *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1231-1237.
8. Nishihara E, Fukata S, Hishinuma A, et al. Sporadic congenital hyperthyroidism due to a germline mutation in the thyrotropin receptor gene (Leu 512 Gln) in a Japanese patient. *Endocr J* 2006; 53: 735-740.
9. Schwab KO, Gerlich M, Broecker M, Söhlemann P, Derwahl M, Lohse MJ. Constitutively active germline mutation of the thyrotropin receptor gene as cause of congenital hyperthyroidism. *J Pediatr* 1997; 131: 899-904.
10. Nishihara E, Fukata S, Hishinuma A, Amino N, Miyauchi A. Prevalence of thyrotropin receptor germline mutations and clinical courses in 89 hyperthyroid patients with diffuse goiter and negative anti-thyrotropin receptor antibodies. *Thyroid* 2014; 24: 789-795.
11. Bertalan R, Sallai A, Sólyom J, et al. Hyperthyroidism caused by a germline activating mutation of the thyrotropin receptor gene: difficulties in diagnosis and therapy. *Thyroid* 2010; 20: 327-332.
12. Leclère J, Béné MC, Aubert V, et al. Clinical consequences of activating germline mutations of TSH receptor, the concept of toxic hyperplasia. *Horm Res* 1997; 47: 158-162.

13. <http://innere.uniklinikum-leipzig.de/tsh> (Erişim tarihi 27.10.2014).
14. Nakamura A, Morikawa S, Aoyagi H, Ishizu K, Tajima T. A Japanese family with nonautoimmune hyperthyroidism caused by a novel heterozygous thyrotropin receptor gene mutation. *Pediatr Res* 2014; 75: 749-753.
15. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, et al. A novel germline mutation in the TSH receptor gene causes non-autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 249-254.
16. Al-Khafaji F, Wiltshire M, Fuhrer D, et al. Biological activity of activating thyrotropin receptor mutants: modulation by iodide. *J Mol Endocrinol* 2005; 34: 209-220.
17. Fuhrer D, Lewis MD, Alkhafaji F, et al. Biological activity of activating thyroid-stimulating hormone receptor mutants depends on the cellular context. *Endocrinology* 2003; 144: 4018-4030.
18. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3260-3267.
19. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 109-126.