

Molekulargenetische Diagnostik
bei
Schilddrüsenhormonresistenz

Schilddrüsenhormonrezeptor-beta (THRB, MIM 190160)

Indikationen:

- erhöhte Schilddrüsenhormonwerte (fT3, fT4) im Serum bei nicht supprimierbarem TSH

Pathophysiologie und klinische Bedeutung:

Das Syndrom der Schilddrüsenhormonresistenz ist charakterisiert durch eine reduzierte Hormonwirkung in Relation zu den zirkulierenden Hormonspiegeln. Die Patienten mit Schilddrüsenhormonresistenz haben sowohl erhöhte T3- und T4-Spiegel im Serum als auch ein erhöhtes oder nicht supprimiertes basales TSH. Die Gabe von supraphysiologischen Schilddrüsenhormonmengen führt bei diesen Patienten nicht zu der erwarteten Supprimierung der TSH-Sekretion. Das klinische Bild der Erkrankung ist sehr variabel. Die Patienten zeigen meist eine Struma, begleitet von Hyperaktivität, Hör- und Lernstörungen, klassischen Symptomen einer Hyperthyreose (z.B. Tachyarrhythmie), Thyreotoxikose oder auch Entwicklungsstörungen des Zentralnervensystems und des Skeletts. Die klinischen Manifestationen sind sowohl zwischen den jeweiligen Familien als auch unter den einzelnen Familienmitgliedern mit Schilddrüsenhormonresistenz sehr verschieden. Klinisch läßt sich eine generelle Resistenz von einer hypophysären Resistenz unterscheiden. Bei der generellen Resistenz sind Hypophyse und periphere Gewebe betroffen, bei der hypophysären die TSH-Produktion in der Hypophyse. Bei der Schilddrüsenhormonresistenz handelt es sich meistens um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die auf Mutationen im THRB-Gen (thyroid hormone receptor beta) zurückzuführen ist. Einige Fälle sind jedoch sporadisch, wenige auch rezessiv. Die Inzidenz ist unbekannt.

Seit der Erstbeschreibung dieses Syndroms durch Refetoff et al. im Jahr 1967 wurden über 350 Fälle von Schilddrüsenhormonresistenz der Literatur beschrieben.

Schilddrüsenhormonrezeptor-beta:

Schilddrüsenhormonrezeptoren werden durch zwei verschiedene Gene kodiert, das THRA-Gen auf Chromosom 17 (17q11.2) und das THRB-Gen auf Chromosom 3 (3p24.3). Von beiden Genen werden durch alternatives Splicing verschiedene Isoformen gewebsspezifisch exprimiert.

Die Schilddrüsenhormonrezeptoren sind Teil einer großen Familie von nuklearen Rezeptoren, die die Expression von Genen regulieren. Die Rezeptoren haben eine DNA-Bindungs-Domäne am Aminoterminus und eine Liganden-Bindungsdomäne (Hormon-Bindungsdomäne) am Carboxyl-Terminus. Fast alle Mutationen des THRB-Gens, die bisher weltweit im Zusammenhang mit einer Schilddrüsenhormonresistenz beschrieben wurden, betreffen die Liganden-Bindungsdomäne. Das THRB-Gen besteht aus 10 Exons, wobei etwa 99% aller Mutationen in den Exons 7, 8, 9 und 10 nachgewiesen wurden.

Methode:

DNA-Extraktion, PCR und Sequenzierung der Exons 7, 8, 9 und 10 sowie der Exon/Intron-Übergänge des THRB-Gens

Untersuchungsmaterial:

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

Dauer der Untersuchung: ca. 6 Wochen

Literatur

Refetoff et al. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphysis, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone (1967) J Clin Endocrinol Metab 27:279-294

Refetoff et al. The Syndromes of Resistance to Thyroid Hormone (1993) Endocrine Reviews 14(3): 348-399

Yen et al. Physiological and Molecular Basis of Thyroid hormone Action (2001) Physiological Reviews 81(3) : 1097-1142

Die angegebene Literatur können Sie per Fax oder E-mail in unserem Labor anfordern.

Stand 02/2005