

# Hereditær tyroksinbindande globulinmangel – endringer i thyreoideafunksjonsprøver

Avvik i serumkonsentrasjonen av berarprotein for hormon kan skapa vanskar i tolkinga av laboratoriesvar. Laboratoriefunn i ein familie med hereditær tyroksinbindande globulin (TBG)-mangel i serum vert presentert.

Av 22 personar undersøkt hadde seks menn svært låge serumverdiar av tyroksin (T4) og ikkje påviseleg mengde TBG. Hos alle var nivået av fritt tyroksin (FT4) over øvre normalverdi ved ein analysemetode, ved ein annan metode var alle verdiar normale. Seks kvinner hadde T4 og TBG i nedre normalområdet. Alle personane var klinisk eutyrote.

Vi reknar at TBG-mangel i familien representerer X-kromosombunden arv med hemizygot affiserte menn og heterozygot kvinnelege berarar med mellomverdiar av T4 og TBG. Den er ikkje beskriven her i landet tidlegare, og prevalensen i Noreg er ukjent. TBG-mangel er differensialdiagnose ved normal TSH-konsentrasjon og låg total-T4. Ulike analysemetodar kan gje store skilnader for FT4 i serum ved tilstanden, og den kan vurderast om ein finn isolert høg FT4 utan supprimert TSH.

Vanleg klinisk-kjemisk primærundersøking på thyreoideasjukdom omfattar måling av eitt eller fleire hormon i serum, til dømes tyroksin (T4), tyrotropin (TSH), fritt tyroksin (FT4) og eventuelt trijodotyronin (T3). Om det er lite samsvar mellom dei kliniske funna og laboratorieverdiane, eventuelt mellom T4 og TSH, kan det vere på grunn av unormale konsentrasjonar av tyroksinbindande globulin (TBG) i serum. Ei rekkje faktorar kan gje abnorm TBG-konsentrasjon. Vi presenterer her ein familiar type av TBG-mangel. Tilstanden er så vidt ein veit ikkje beskriven i Noreg tidlegare.

## Materiale og metode

**Pasient 1.** Ein gut, yngst av tre brør (fig 1, II-18). Eldre bror fekk påvist låg T4 og TBG-mangel under utgreiing for kortvokster. Det var lett asfyksi under fødselen. I navlestrengsblod var det låg verdi av T4 og øvre grenseverdi for TSH. Det var ikkje påviseleg mengde TBG. TSH fall raskt, men ved oppfølging var verdiane stadig noko over det normale, i gjennomsnitt det doble av øvre normalverdi. Det var òg nokre normale målingar. «Thyrotropin releasing hormone»-test (10 µg/kg) då guten var sju år syntte TSH-respons til 5,5 gonger

---

**Per Helge Kvistad**

*per.helge.kvistad@sf.f.kommune.no*

Barneavdelinga

Sentralsjukehuset i Sogn og Fjordane

6800 Førde

**Ole L. Myking**

Laboratorium for biokjemisk endokrinologi

Haukeland Sykehus

5021 Bergen

---

Kvistad PH, Myking OL.

## Hereditary thyroxin-binding globulin deficiency.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1336–8.*

**Background.** Variation in concentrations of carrier proteins of hormones may influence the effect of the hormones and may cause confusion in the interpretation of laboratory results.

**Material and method.** A Caucasian family with a hereditary thyroxin-binding globulin (TBG) deficiency was investigated. 22 persons in two generations had blood tests for TBG, thyrotropin (TSH), three-iodothyronin (T3), thyroglobulin (TG), thyroxin and for free thyroxin (FT4) by two different commercial tests, Delfia and IMx Abbott (IMx). Relevant health information was collected of all persons.

**Results.** Six males had very low T4 values, non-detectable TBG, increased FT4 values on the Delfia test and within normal range on the IMx test. Six females had lower borderline T4 and TBG. All persons were clinical euthyroid.

**Interpretation.** The condition is considered to represent X-chromosome linked inheritance with hemizygot affected males and heterozygot female carriers with intermediate values for T4 and TBG. Commercial test kits for FT4 may present considerably different results in conditions with TBG deficiency. When a high level of measured FT4 combined with normal TSH is found; TBG deficiency should be considered.

---

utgongsverdi, svarande til latent hypothyreose. FT4-verdiane var i det øvre normalområdet, dels litt over. Han har ikkje fått substitusjonsbehandling med tyroksin, og har vore klinisk eutyrot med normal lengde, vekt og psykomotorisk utvikling til 13 års alder. Røntgen har vist beinkjernealder lik kronologisk alder.

**Pasient 2.** Mor til pasient 1 (fig 1, I-13). Ho vart fødd med leppe-gane-spalte. Ho har hatt nervøse plager med depresjon og med ubehagelege palpitasjonar. Ein har mistenkt både hypo- og hyperthyreose ved legekonsultasjonar. Blodprøver har vist T4 i nedre grenseområde, med normale TSH-verdiar.

20 familiemedlemmer av ovannemnde samtykka til blodprøvetaking og intervju. Blodprøvene vart etter mellombels frysing ved

–70 °C analysert samla. Analyse av tyroksin, trijodotyronin, tyrotropin, tyroksinbindande globulin og tyroglobulin vart gjort med etablerte metodar med kommersielle analysekit. Fritt tyroksin vart målt med to metodar, Delfia Free Thyroxin frå Wallac hos alle og IMx Free frå Abbot hos dei med TBG-mangel.

Ingen av kvinnene oppgav at dei var gravide. Ei kvinne hadde fått analysert blodprøver fleire gonger før ved eit anna laboratorium. Hos ei kvinne hadde ein lege mistenkt stoffskiftesjukdom, men ho hadde ikkje fått behandling. Elles hadde ingen av personane hatt noko relevant helseproblem.

## Resultat

Resultata av hormonalalysene, inkludert for pasient 1 og pasient 2, framgår av figur 2. Det markerer seg tre grupper med omsyn til TBG- og T4-verdiar. Ei gruppe på seks gutar/menn hadde TBG under deteksjonsgrensa for metoden, som samsvarar med TBG-mangel. T4-verdiar låg godt under nedre normalområde. Ei gruppe av begge kjønn hadde normale TBG- og T4-verdiar, og seks kvinner hadde TBG- og T4-verdiar ved nedre normalgrense. Den første gruppa hadde i gjennomsnitt signifikant høgare FT4 ved Delfia-metoden, men normalverdiar ved IMx-metoden. Serum-T3-verdiane var gjennomgåande låge normale. Det var ikkje signifikant skilnad i TG-verdi mellom gruppene. Alle hadde normal TSH, med unntak av pasient 1.

## Diskusjon

Thyreoidahormon vert transportert i blodet bunde kovalent til plasmaprotein. Normalt er berre om lag 0,03 % av T4 og 0,3 % av T3 fritt i plasma. Det føreligg likevekt mellom fritt og proteinbunde hormon (1). Om lag 70 % av T4 og 45 % av T3 er normalt bunde til tyroksinbindande globulin. Ein mindre del er bunde til transtyretin (TTR), tidlegare kalla tyroksinbindande prealbumin (TBPA), og til albumin (1). TBG er eit surt glykoprotein, elektroforetisk interalfaglobulin, oppbygd av ei enkel polypeptidkjede med fire sialyiserte karbohydrat sidekjeder. Molekylvekt er ca. 54 kDa. Proteinert vert produsert og truleg òg destruert i levera. Halveringstid i plasma er ca. 3,5 dagar, og denne vert lengre med aukande mengd sialinsyre i karbohydratkjedene (1). Det humane TBG-genet er eksakt lokalisert på den lange armen på X-kromosomet (2). Det er beskrive 15 forskjellige mutasjonar som resulterer i TBG-mangel. Dei er i hovudsak enkle nu-

kleotidsubstitusjonar som gjev såkalla mis-sense eller nonsense-mutasjonar. Endringar i genet fører til inkomplett transkripsjon og eventuelt til produksjon av eit dysfunksjonelt protein (1, 3, 4).

Globulinet vert kvantitert ved forskjellige radioimmunologiske metodar. Konsentrasjonen er relativt høg hos småbarn og fell ca. 30 % til stabile verdiar frå om lag 15-årsalderen (1, 5). Ei rekkje kjente faktorar påverkar direkte eller indirekte konsentrasjonen av TBG i serum. Østrogen aukar konsentrasjonen av proteinet via auka sialylering under syntesen, og destruksjonen vert med det seinka (1).

Redusert TBG-nivå finn ein ved ei rekkje tilstandar. Serum-T4 og -T3 er oftast korresponderande låge. Nivåa av fritt T4 og fritt T3 er oftast normale, og pasientane er eutyreote. Farmakologiske dosar av testosteron og andre androgen, t.d. teke inn som prestasjonsfremjande middel i idrett, og høge dosar adrenokortikotrop hormon og glukokortikoid senkar TBG markert. Ved patologisk proteintap, som ved nefrotiske tilstandar og ved proteintapande enteropati, kan ein òg sjå reduksjon. Det er òg beskrive det same ved levercirrhose og hos pasientar med akutt eller kronisk systemsjukdom (1).

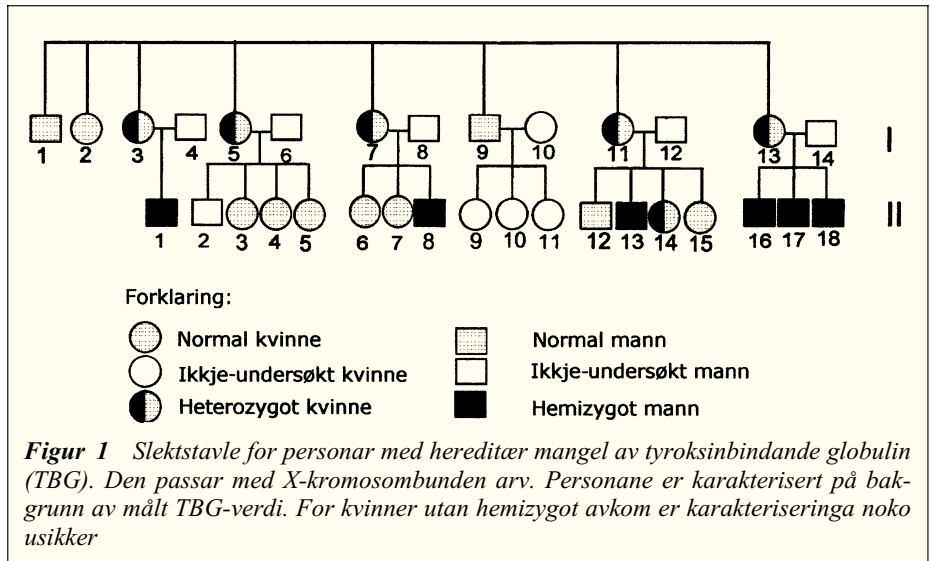
Medfødde hereditære TBG-forstyringar har vore kjent lenge. Kvalitative avvik kan gje redusert tyroksinbinding (6). Arveleg høg konsentrasjon er sjeldnare enn genetisk hypo- og a-TBG-emi (1).

Isolert TBG-mangel er rapportert i ei rekkje familiar verda rundt (1, 2). Som for andre TBG-forstyringar er det X-bunden arvegang i dei fleste familiane. Med få unntak er berre menn/gutar affisert, med låge TBG-nivå, eventuelt med total mangel. Heterozygote kvinner, som er berarar av genet, har nivå som ligg mellom verdiar for hemizygotte hannkjønn og normale.

Kvinner kan ha «mannleg hemizygotnivå» ved X-monosomi (7), om dei er homozygote for tilstanden (8) og ved selektiv X-kromosominaktivering (9). Det er postulert at det er ein svak komponent av multifaktoriell arv i tillegg til X-bunden overføring (10). I ein familie med partiell mangel er det konkludert med autosomal arvegang (11).

Tilstanden er til vanleg ikkje assosiert med sjukdom, men vert oftast oppdaga ved diagnostisk screening ved uklare tilstandar og ved screening av nyfødde for medfødd hypotyreose ved undersøking av T4. Mest alle personar som er beskrivne, er eutyreote og friske, men det er rapportert sjeldne tilknyttingar til ymse andre tilstandar, som hypotyreose, tyrotoksikose og struma. Ein har rekna desse tilfella som tilfeldige samantreff av ikkje-assosierte tilstandar. I ein familie der det òg var mental retardasjon av ukjent årsak, rekna ein med at det var genetisk skilde tilstandar, men at aktuelle genloci var nær einannan på kromosomet (12).

TBG-mangel/-reduksjon er relativt sjeldan. I Stocholms-regionen har ein funne ein

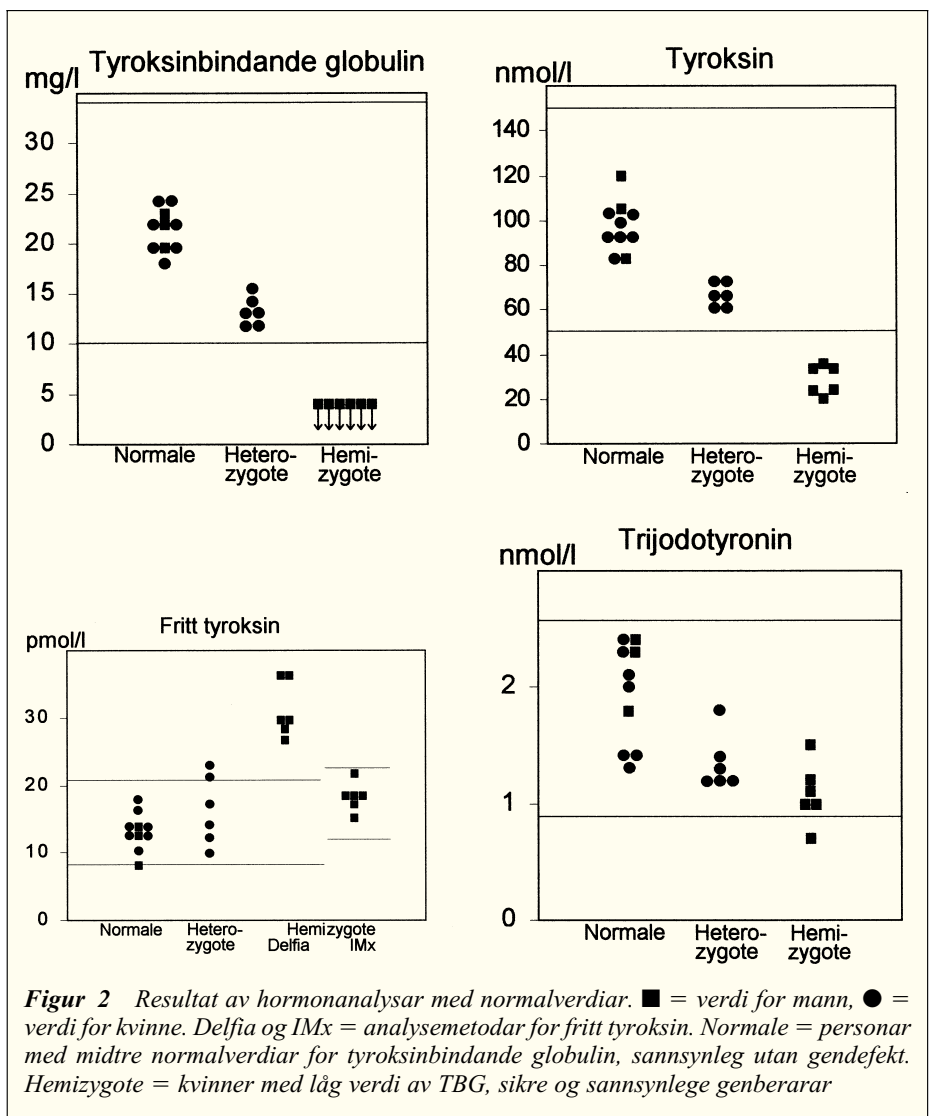


**Figur 1** Slektstavle for personar med hereditær mangel av tyroksinbindande globulin (TBG). Den passar med X-kromosombunden arv. Personane er karakterisert på bakgrunn av målt TBG-verdi. For kvinner utan hemizygot avkom er karakteriseringa noko usikker

prevalens på 1/4 000 hos nyfødde (13). Det er om lag same siffer som ein finn i andre studiar i kaukasiske folkegrupper (1).

Tilstanden skildra her, med affeksjon av berre hannkjønn og intermediære verdiar

berre hos kvinner (fig 1), passar heilt med tidlegare publisert X-kromosombunden total TBG-mangel. For fleire kvinner er det ikkje prov for at dei er heterozygote eller normale, av di dei manglar avkom eller av-



**Figur 2** Resultat av hormonanalysar med normalverdiar. ■ = verdi for mann, ● = verdi for kvinne. Delfia og IMx = analysemetodar for fritt tyroksin. Normale = personar med midtre normalverdiar for tyroksinbindande globulin, sannsynleg utan gendefekt. Hemizygotte = kvinner med låg verdi av TBG, sikre og sannsynlege genberarar

kommet er uaffisert. Personane I-7 og II-14 (fig 1) kan teoretisk vere genetisk normale med TBG i ytre normalområde, og kvinner med normal TBG-konsentrasjon kan vera berarar av det mutante genet med t.d. skeiv X-inaktivering. Men TBG-verdiane i dette materialet fordeler seg relativt markert med ei gruppe relativt konsentrert midt i normalområdet og ei kvinnegruppe i nedre del av området (fig 2). Ein har ingen sikker forklaring på kvifor FT4 hos personar med TBG-mangel er gjennomgåande høg ved den eine analysemetoden. Dette er ikkje likt funna ved dei fleste tidlegare undersøkingar. Då verdiane var «normale» med den andre metoden, reknar vi med at det er tekniske problem med den første. Den er ikkje tilfredsstillande nok ved svært låg TBG-mengde i serum og lågt totalt tyroksinnivå. Til vanleg reknar ein likevektsdialyse som den beste analysemetoden ved måling av frie hormon i serum. Samanliknande forsøk mellom ulike kommersielle analysemetodar og likevektsdialyse har vist til dels store avvik i resultat når bindingsproteinmengda vert for låg eller for høg (14). I nokre studiar har ein ikkje funne påverknad av endogene bindingsprotein (15, 16). I ei undersøking har ein funne unormalt låge verdiane av FT4 ved TBG-mangel (17).

Pasient I har frå fødselen hatt indikasjonar på latent hypotyrose. Ein har ikkje noko sikker forklaring på dette. Teoretisk kan det hos han oppstå kortvarige og forbigåande reduksjonar i FT4. På grunn av relativt låg reserve av thyreoideahormon totalt kan dette gje stimulus til auka TSH-sekresjon (1). Ingen kliniske hypotyroseteikn, einskilde målingar av normal TSH og heile tida normal og dels litt høg FT4 har gjort at ein har vald ikkje å gje tyroksintilskot. Ein har følgd guten nøye med kontrollar. Det er nyleg beskrive eit temmeleg identisk tilfelle med TBG-mangel og latent hypotyrose, der ein valde å behandla med tyroksintilskot (18).

## Konklusjon

Ved dårleg samsvar mellom verdiane for T4 og tyrotropin, eller om eventuelle T4-verdiane ikkje passar med kliniske funn, må ein vurdere analyse av tyroksinbindande globulin. Mangel på TBG hos gutar/menn er ikkje heilt uvanleg. Ved mange laboratorium har ein gått bort frå analyse av total tyroksin og undersøker berre fritt T4. Ein del av tolkingsproblema omkring varierende mengde eller mangel på TBG vert då eliminert. Men ein må vere merksam på at enkelte målemetodar kan gje falskt avvikande verdiane av FT4 når total tyroksin er låg. Om ein finn kombinasjonen normalt TSH og høg FT4, bør ein inkludere TBG-mangel mellom differensialdiagnosene.

## Litteratur

- Hayashi Y, Refetoff S. Genetic abnormalities of thyroid hormone transport serum proteins. I: Weintraub BD, red. Molecular endocrinology: basic concepts and clinical correlations. Kap. 22. New York: Raven Press, 1995: 371-87.
- Mori Y, Miura Y, Oiso Y, Hisao S, Takazumi K. Precise localization of the human thyroxine-binding globulin gene to chromosome Xq22.2 by fluorescence in situ hybridization. *Hum Genet* 1995; 96: 481-2.
- The Human Gene Mutation Database Cardiff. TBG. <http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/search/120399.html> (2.1.2001)
- Carvalho GA, Weiss RE, Vladutiu AO, Refetoff S. Complete deficiency of thyroxine-binding globulin (TBG-CD Buffalo) caused by a new nonsense mutation in the thyroxine-binding globulin gene. *Thyroid* 1998; 8: 161-5.
- Fisher DA, Sack J, Oddie TH, Pekary AE, Hershman JM, Lam RW et al. Serum T4, TBG, T3 uptake, T3, reverse T3, and TSH concentrations in children 1 to 15 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 191-8.
- Sarne DH, Refetoff S, Nelson JC, Linarelli LG. A new inherited abnormality of thyroxine-binding globulin (TBG-San Diego) with decreased affinity for thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 114-9.
- Refetoff S, Selenkow HA. Familial thyroxine-binding globulin deficiency in a patient with Turner's syndrome (XO): genetic study of a kindred. *N Engl J Med* 1968; 278: 1081-7.

- Bigazzi M, Ronga R, Olivotti AL, Scarcelli G, Refetoff S. Inherited X-chromosome linked thyroxine-binding globulin (TBG) deficiency in a homozygous female. *J Endocrinol Invest* 1980; 4: 349-52.
- Okamoto H, Moei Y, Tani Y, Nakagomi Y, Sano T, Ohshima K et al. Molecular analysis of females manifesting thyroxine-binding globulin (TBG) deficiency: selective X-chromosome inactivation responsible for the difference between phenotype and genotype in TBG-deficient females. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2204-8.
- Kollind M, Iselius L, Pettersson T, Adamson U, Carlström A. Genetics and clinical significance of thyroxine binding globulin deficiency, an analysis of seven families. *Acta Endocrinologica* 1985; 109: 83-9.
- Kobayashi H, Sakurai A, Katai M, Hashizume K. Autosomally transmitted low concentration of thyroxine-binding globulin. *Thyroid* 1999; 9: 1959-63.
- Avruskin TW, Braverman LE, Crigler JF. Thyroxine-binding globulin deficiency and associated neurological deficit. *Pediatrics* 1972; 50: 639-45.
- Larson A, Ljunggren J-G, Ekman K, Nilsson A, Olin P. Screening for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 141-6.
- Helenius T, Liewendahl K. Improved dialysis method for free thyroxine in serum compared with five commercial radioimmunoassays in nonthyroidal illness and subjects with abnormal concentrations of thyroxine-binding globulin. *Clin Chem* 1983; 29: 816-22.
- Docter R, van Toor H, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. Free thyroxine with three assays in sera of patients with nonthyroidal illness and of subjects with abnormal concentrations of thyroxine-binding proteins. *Clin Chem* 1993; 39: 1668-74.
- Zweig MH, Csako G. New automated non-isotopic immunoassays for free thyroxine: effect of albumin and thyroxine-binding globulin concentrations. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 551-5.
- Hansted LC, Møller A. Kongenitt mangel på tyroksinbindende globulin (TBG). *Ugeskr Læger* 1984; 146: 4022-4.
- Carrel AL, Allen DB. Persistent infantile hypothyroidism attributable to thyroxine-binding globulin deficiency. *Pediatrics* 1999; 104: 312-4.