



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA PATRÍCIA MENDES DE CARVALHO

***Síndrome de Resistência às Hormonas Tiroideias: Breve
Revisão e Casuística do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e
Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR MIGUEL MELO

MARÇO DE 2017

ARTIGO CIENTÍFICO

TÍTULO: Síndrome de Resistência às Hormonas Tiroideias: Breve Revisão e Casuística do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

AUTORA: Joana Patrícia Mendes de Carvalho* (1)

ORIENTADOR: Professor Doutor José Miguel Lourenço Aviz Miranda De Melo (1,2)

AFILIAÇÃO:

(1) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(2) Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

ENDEREÇO DE CORREIO ELECTRÓNICO: * jopamecarvalho@gmail.com

Índice

Resumo.....	5
Palavras chave.....	7
Abstract.....	8
Key words.....	9
Lista de abreviaturas.....	10
Introdução.....	11
Materiais e Métodos.....	14
Resultados.....	16
1. Perfil demográfico.....	16
2. Descrição dos doentes, por famílias.....	17
2.1. Família 1.....	17
2.1.1. II-1.....	17
2.1.2. I-1.....	18
2.1.3. I-2.....	18
2.2. Família 2.....	18
2.2.1. II-1.....	19
2.2.2. I-2.....	19
2.2.3. II-2.....	20
2.3. Família 3.....	21
2.3.1. II-6.....	21
2.3.2. II-2.....	23
2.3.3. III-1.....	23
2.3.4. Restantes familiares.....	23
2.4. Família 4.....	24

2.4.1. II-1.....	24
2.4.2. Restantes familiares.....	25
2.5. Família 5.....	25
2.5.1. II-5.....	25
2.5.2. I-1.....	26
2.5.3. I-2.....	26
2.5.4. II-2.....	26
3. Resultados globais.....	27
3.1. Motivo de referenciação.....	27
3.2. Abordagem diagnóstica.....	27
3.3. Sinais e sintomas.....	28
3.4. Outros achados.....	29
3.5. Terapêutica.....	30
3.5.1. Fármacos com ação ao nível das HT.....	30
3.5.2. Terapêutica sintomática.....	30
3.6. Seguimento.....	31
Discussão.....	32
1. Resultados.....	32
2. Limitações ao estudo.....	35
Conclusão.....	36
Agradecimentos.....	37
Referências Bibliográficas.....	38

Resumo

Introdução: A síndrome de resistência às hormonas tiroideias (SRHT) é uma entidade clínica rara, com uma incidência estimada de um caso em cada 40 000 nascimentos. A hereditariedade é predominantemente autossómica dominante, resultando a síndrome maioritariamente de mutações do gene *THRB*. Os aspetos mais características desta síndrome são os níveis elevados de T4L e T3L e níveis de TSH normais ou aumentados. O diagnóstico baseia-se na clínica e nos doseamentos hormonais e é confirmado através de estudo genético. O fenótipo é altamente variável, sendo o bócio e a taquicardia sinusal as manifestações clínicas mais frequentes. A maioria dos indivíduos apresenta crescimento e desenvolvimento normais, tendo uma vida normal apesar de apresentarem níveis elevados de hormonas da tiroide (HT) e pequeno bócio. O tratamento é sintomático e adaptado a cada doente.

Objetivos: Realizar um estudo retrospectivo dos doentes diagnosticados e tratados por esta doença no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), comparando os resultados com a literatura internacional recente. Fazer uma breve revisão bibliográfica sobre esta síndrome.

Materiais e Métodos: Neste estudo retrospectivo incluímos os doentes com SRHT seguidos no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do CHUC. Recolheram-se dados sociodemográficos e clínicos, incluindo idade, motivo de início do seguimento, sinais e sintomas apresentados, antecedentes patológicos e informação relativa aos familiares dos doentes, assim como resultados de exames complementares de diagnóstico (incluindo estudo genético) e terapêutica realizada. Para a revisão bibliográfica efetuámos uma pesquisa em diferentes bases de dados informáticas, nomeadamente a PubMed.

Resultados: Estudámos oito indivíduos, pertencentes a cinco famílias. Desses, 50,0% têm mutação confirmada por estudo genético e 50,0% aguardam os resultados deste. Encontrámos duas mutações do gene *THRB*. Observámos a presença de sintomas de excesso e de défice de HT, sendo os mais frequentes: em sete doentes palpitações, em seis insónias, em cinco bócio e hipercolesterolemia. Dois indivíduos evidenciaram baixa estatura e um surdez. Constatámos a presença de microadenomas hipofisários em três doentes e nódulos tiroideus em cinco. Verificámos a necessidade de terapêutica em 87,5% (n=7), incluindo levotiroxina, antitiroideus de síntese, ansiolíticos, bloqueadores beta, antidepressivos e estatinas. Um doente beneficiou de internamento para estabilização sintomática e avaliação da terapêutica.

Discussão: Constatou-se uma grande amplitude na idade de diagnóstico nos doentes avaliados, parecendo existir um atraso significativo no início do seguimento em alguns casos. Todos os doentes apresentam alterações de pelo menos uma das seguintes hormonas: TSH, T4L e T3L. Os microadenomas hipofisários detetados aparentaram ser clinicamente silenciosos (compatível com incidentaloma). Parece haver uma relação entre a SRTH e a presença de nódulos tiroideus.

Os sintomas encontrados foram sobreponíveis aos referidos na literatura, confirmando-se a presença de sintomas de excesso e de insuficiência de HT. Na maioria dos doentes houve melhoria sintomática após instituição terapêutica, sendo comum a necessidade de ajuste de dose e polimedicação. A maioria dos indivíduos apresentou crescimento e desenvolvimento normais. Os diferentes sinais e sintomas em indivíduos com a mesma mutação reforçam a existência de grande variabilidade fenotípica entre doentes.

Conclusão: De uma forma geral, podemos concluir que os dados obtidos neste estudo estão de acordo com a literatura. O diagnóstico desta síndrome requer um elevado grau de suspeita, o que pode levar a atrasos significativos no diagnóstico. Face à enorme

heterogeneidade e à natureza dinâmica da clínica e dos níveis hormonais, o tratamento constitui um desafio permanente.

Palavras Chave: resistência hormonas tiroideias; *THRB*; tiroide; hormonas tiroide

Abstract

Introduction: thyroid hormone resistance syndrome (RTH) is a rare clinical entity caused by mutations in the *THRB* gene. It is mostly characterized by elevated levels of fT4, fT3 and non-suppressed or high TSH. The diagnosis is based on the clinical presentation and laboratory tests, and confirmed by genetic study. In the majority of cases the heredity is autosomal dominant. The most frequent symptoms are goitre and sinus tachycardia, but the presentation is highly variable. The treatment consists in controlling the symptoms. Almost all patients present normal growth and development, and lead a normal life at the expense of high thyroid hormone levels and small goitre.

Objectives: To perform a retrospective study of patients diagnosed and treated for this disease at CHUC, comparing the results with international literature. To do a brief review of the literature.

Methods: In this retrospective study, we included patients with thyroid hormone resistance syndrome followed at Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo of CHUC. We collected data on socio-demographic characteristics, clinical features, results of complementary exams, therapeutics, pathological background and information about patients' relatives. We made a bibliographical research in some online databases, namely PubMed.

Results: We studied eight patients of five families. Of these, 50,0% presented a *THRB* mutation, and the other 50,0% are still waiting for the results. We found two different mutations. We observed symptoms of excess and deficiency of TH, and the most frequent were: palpitations in seven patients, insomnia in six, goitre and hypercholesterolemia in five. Two patients presented short stature and one deafness. We verified the presence of pituitary microadenomas in three patients and thyroid nodules in five patients. 87,5% (n=7) benefited from pharmacological intervention with: HT analogues, anti-thyroid

drugs, anxiolytics, beta blockers, antidepressants and statins. One patient needed internment to manage the clinical condition.

Discussion: We found a large interval in the age at diagnosis; in some patients, there seems to be a significant delay in the beginning of follow up. All patients present changes in at least one of the following hormones: TSH, T4L and T3L. The pituitary microadenomas detected corresponded to clinically non-functioning pituitary microadenomas. There seems to be a relation between RTH and the presence of thyroid nodules.

The symptoms found are in agreement with those reported in the literature. In the majority of patients there was a symptomatic improvement after treatment. Dose adjustment and the use of more than one drug is often necessary. Most of the patients present normal growth and development. The different signs and symptoms in patients with the same genetic mutations reinforce the existence of phenotypical variability between patients.

Conclusion: Generally, we can conclude that the data found in this study is in agreement with the literature. The diagnosis of this syndrome requires a high level of suspicion, which can lead to significant delays in diagnosis. The treatment constitutes a permanent challenge given to its high heterogeneity and to the dynamic nature of clinical features and hormonal levels.

Key Words: Thyroid hormone resistance; *THRB*; thyroid; thyroid hormones

Lista de Abreviaturas

CHUC: Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra

HT: hormonas tiroideias

T4: 3,5,3',5'-tetraiodo-L-tironina

T3: 3,5,3'-triiodo-L-tironina

TR α : recetor alfa das hormonas
tiroideias

TR β : recetor beta das hormonas
tiroideias

THRA: gene do recetor alfa das
hormonas tiroideias

TR α 1: recetor alfa-1 das hormonas
tiroideias

THRB: gene do recetor beta das
hormonas tiroideias

TR β 1: recetor beta-1 das hormonas
tiroideias

TR β 2: recetor beta-2 das hormonas
tiroideias

ADN: ácido desoxirribonucleico

SRHT: síndrome de resistência às
hormonas tiroideias

RHT β : síndrome de resistência às
hormonas tiroideias por mutação do
THRB

T4L: T4 livre

T3L: T3 livre

TSH: tirotrofina

TRH: hormona libertadora de tirotrofina

RMN-CE: ressonância magnética
crânio-encefálica

DMO: densitometria óssea

anti-TPO: anticorpos anti peroxidase

anti-TG: anticorpos anti tiroglobulina

TRAb: anticorpos anti recetores de TSH

CT: colesterol total

AD: autossómica dominante

Introdução

A glândula tireoideia localiza-se na região cervical anterior e desempenha um papel fulcral na regulação endócrina do metabolismo. A tireoide secreta duas hormonas, a T4, uma pró-hormona inativada, e a T3, a hormona ativa, essenciais na regulação do desenvolvimento intrauterino e pós-natal e na manutenção das vias metabólicas após o período de desenvolvimento.(1–3) A manutenção dos níveis de hormonas tireoideas é assegurada por um mecanismo de feedback que envolve o hipotálamo, a hipófise e a tireoide.(3,4)

A T3 regula, através de recetores nucleares específicos, o recetor alfa das hormonas tireoideas ($TR\alpha$) e o recetor beta das hormonas tireoideas ($TR\beta$), a taxa de transcrição genética. O gene do recetor alfa das hormonas tireoideas (*THRA*), no cromossoma 17, codifica o recetor $TR\alpha1$. O gene recetor beta das hormonas tireoideas (*THRB*), no cromossoma 3, codifica os recetores $TR\beta1$ e $TR\beta2$.(1) A expressão relativa dos dois genes e a distribuição dos seus produtos varia entre os diferentes tecidos e durante os diferentes estágios do desenvolvimento.(4) Estes recetores ligam-se à T3 com alta afinidade e interagem com o ADN, modelando a transcrição genética pela interação dos recetores com moléculas que estimulam ou inibem a atividade transcricional, co-ativadores e co-repressores, respetivamente.(5) Na ausência de T3, o recetor reprime a transcrição genética.(3,5) Após a adição de hormonas tireoideas e ligação destas, verifica-se uma alteração conformacional do recetor, dissociando-se dos co-repressores.(3,5) Adicionalmente, são recrutados co-ativadores, com indução da transcrição genética. (5)

Quando há mutação num destes recetores perde-se a ligação T3-recetor, com conseqüente alteração da transcrição genética, o que leva a um quadro de resistência tecidual parcial às hormonas tireoideas, a SRHT. Esta foi descrita pela primeira vez em 1967 por Refetoff et al. (6) e refere-se, classicamente, à resistência às HT resultante de

uma mutação do gene *THRB* ($RHT\beta$).⁽³⁾ As primeiras mutações do *THRB* foram identificadas em 1989.⁽⁷⁾

Os aspectos mais características da $RHT\beta$ são os níveis elevados de T4L e em menor grau, de T3L, níveis de TSH não suprimidos que respondem à TRH, ⁽⁸⁾ e bócio (maioritariamente detetado ecograficamente), na ausência de doença intercorrente, consumo de drogas e alterações das proteínas plasmáticas transportadoras de HT. O diagnóstico baseia-se na clínica, em testes laboratoriais standardizados e é confirmado através do estudo genético.⁽⁴⁾ Os principais diagnósticos diferenciais são as anomalias das proteínas transportadoras de hormonas tiroideias ⁽⁷⁾, a doença de Graves, a doença nodular tóxica e o adenoma hipofisário secretor de TSH.^(1,3)

A hereditariedade é maioritariamente autossómica dominante, apesar de estarem descritos casos de transmissão autossómica recessiva.^(4,6,9) A incidência precisa de $RHT\beta$ é desconhecida, tendo vários estudos sugerido a ocorrência de aproximadamente um caso em cada 40 000 recém-nascidos.^(10–12) Esta doença é encontrada com a mesma frequência nos dois sexos, aparenta ter uma grande distribuição geográfica e foi reportada em caucasianos, africanos, asiáticos e ameríndios.⁽⁴⁾

O grau de compensação à hipossensibilidade dos tecidos aos altos níveis de HT varia entre indivíduos e entre tecidos, podendo coexistir dados clínicos e laboratoriais de deficiência e de excesso.^(4,8) Assim, o fenótipo é altamente variável e a mesma mutação pode causar diferentes sintomas em diferentes doentes, até dentro da mesma família.⁽²⁾

O bócio e as palpitações (taquicardia sinusal) são os aspectos mais frequentes. Outros achados são: hipercolesterolemia, distúrbios emocionais, comportamento hiperativo, dificuldades de aprendizagem, atraso mental ($QI < 70$), surdez, baixa estatura e atraso do crescimento ósseo.⁽⁴⁾ Muitos sintomas são subjetivos, não sendo específicos de disfunção tiroideia.⁽⁸⁾ Uma grande percentagem dos doentes é assintomática.

O tratamento é maioritariamente sintomático e não deve ter como objetivo normalizar os níveis de HT.(8,13) É frequente a utilização de ansiolíticos e bloqueadores beta.(8) Alguns doentes podem beneficiar de terapêutica com levotiroxina (8) ou agentes antitiroideos.(14,15)

O prognóstico é variável. A maioria dos indivíduos apresenta crescimento e desenvolvimento normais, apesar de evidenciarem níveis elevados de HT (8) e pequeno bócio. Outros manifestam vários graus de atrasos mental e de crescimento.(4)

Recentemente foram identificados doentes com mutações heterozigóticas do *THRA*, que apresentam principalmente atraso de crescimento proeminente e anomalias da função gastrointestinal.(2,3,16)

O presente trabalho pretende caracterizar os doentes com esta patologia seguidos no Serviço de Endocrinologia e Diabetes do CHUC, avaliando as manifestações clínicas, o diagnóstico bioquímico e molecular, o tratamento e a evolução dos doentes.

Materiais e Métodos

Realizou-se uma análise retrospectiva observacional descritiva dos doentes com diagnóstico de SRHT, seguidos em consulta no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do CHUC.

Foram consultados os processos clínicos e consideradas as seguintes variáveis: sexo, naturalidade, escolaridade, idade do início do seguimento, motivo de referenciação, sintomas e sinais de hipotireoidismo e/ou hipertireoidismo, alterações do desenvolvimento sensorial e psicomotor, tratamento sintomático realizado, antecedentes pessoais patológicos e informação relativa aos familiares dos doentes.

Foram igualmente recolhidos os resultados dos seguintes exames complementares de diagnóstico: doseamentos hormonais (TSH, T4L, T3L), ecografia tiroideia, colesterol total (CT), anticorpos antiperoxidase (anti-TPO), anticorpos antitiroglobulina (anti-TG), anticorpos anti-recetor da TSH (TRABs), citologia aspirativa, densitometria óssea (DMO) e ressonância magnética crânio-encefálica (RMN-CE), quando verificados.

Analisaram-se dados de 11 indivíduos. Desses, três doentes foram excluídos; dois por ausência de mutação no gene *THRB* após estudo genético, e outro por não se enquadrar na síndrome.

Para a revisão bibliográfica e discussão, foram consultadas as bases de dados *GeneTests.org*, *Guideline.gov*, *Omim.org*, *Orpha.net*, *Pubmed* e *The Cochrane Library*. Na *Pubmed* foram usadas as seguintes equações de pesquisa:

- thyroid hormone resistance syndrome AND (hasabstract[text] AND ("1990/01/01"[PDat] : "2017/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))

- thyroid hormone resistance syndrome management AND (hasabstract[text] AND ("1990/01/01"[PDat] : "2017/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))

- thyroid hormone resistance syndrome pituitary adenoma AND (hasabstract[text] AND ("1990/01/01"[PDat] : "2017/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))

A primeira equação originou 454 resultados potencialmente relevantes, a segunda 39 e a terceira 33. Através da leitura do título e *abstract* foi possível reduzir a seleção. Pela pertinência, foi também incluído o seguinte artigo: Refetoff S, Loren T, Leslie J. Familial Syndrome Combining Deaf-Mutism, Stippled Epiphyses, Goiter and Abnormally High PBI: Possible Target Organ Refractoriness to Thyroid Hormone 1 2. 1967. Consultou-se também o livro: Jameson, J. Larry, Harrison's Endocrinology, 4th Edition, McGraw-Hill Education, 2017

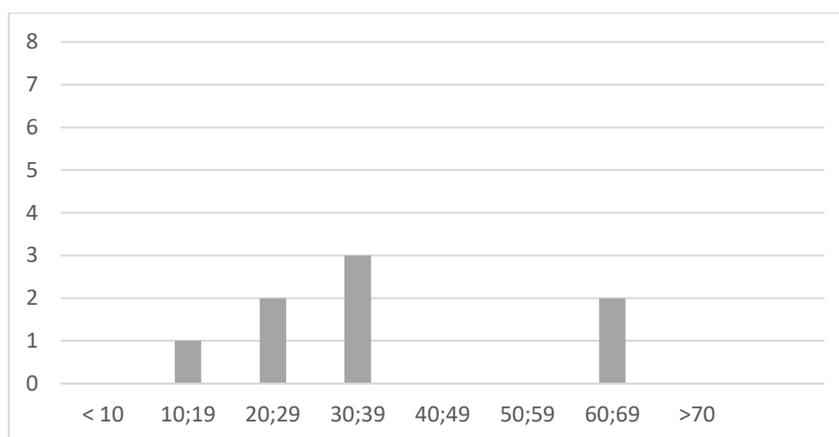
A pesquisa bibliográfica foi realizada em fevereiro de 2017.

Resultados

1. Perfil demográfico

Foram estudados oito doentes, pertencentes a cinco famílias.

Gráfico 1.1. Idade de início do seguimento



A relação F/M é de 6:2 e a idade média de início de seguimento é de 37,1 anos (limites de 15 e 67 anos) (*Gráfico 1*). São naturais dos concelhos de Cantanhede, de Montemor-o-Velho, de Coimbra e de Vila Nova de Poiares (*Tabela 1*).

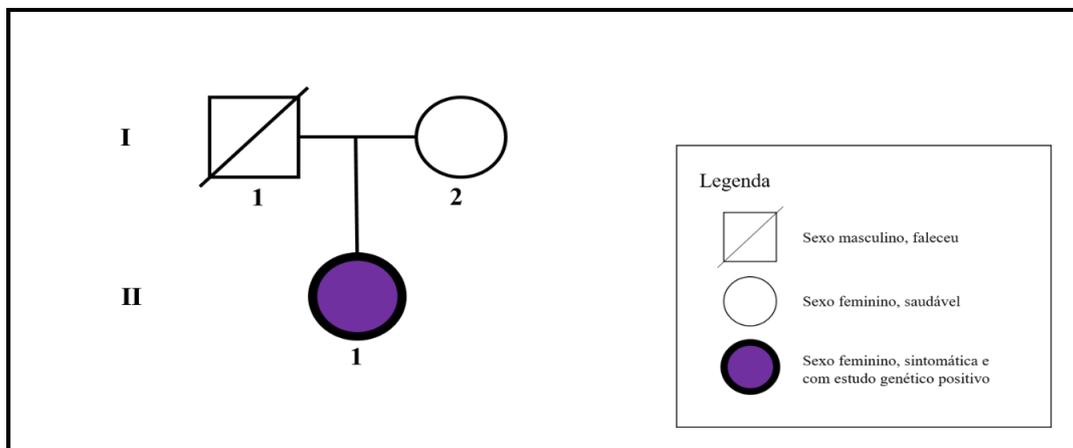
Tabela 1. Naturalidade

	Nº de doentes	Nº de famílias
Coimbra	1	1
Cantanhede	4	2
Montemor-o-Velho	2	1
Vila Nova de Poiares	1	1
Total	8	5

2. Descrição dos doentes, por famílias

2.1. Família 1

Figura 2.1. Heredograma da Família I



O indivíduo II-1 é seguido em consulta de Tiroide do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do CHUC.

2.1.1. II-1

O indivíduo II-1, do sexo feminino, iniciou seguimento em 2005, aos 23 anos. Apresentava os seguintes sintomas: bócio simples, depressão, palpitações e insónias. Os resultados analíticos encontram-se descritos na *Tabela 2.1.1.*

Tabela 2.1.1. Análises de II-1

TSH	T4L	T3L	Prova TRH	anti-TPO	anti-TG	TRAb	CT
s/a	↑	↑	s/a	s/a	s/a	s/a	↑

Nota: s/a – sem alterações; ↑ - acima dos valores de referência

Entre 2005 e 2010 foi medicada com propiltiouracilo. Fez tratamento com antidepressivo (escitalopram), estabilizador do humor (pregabalina) e ansiolítico (pimozida), entre 2010 e 2011.

O estudo genético confirmou a existência de uma mutação no gene *THRB*, mais concretamente a variante missense em heterozigotia (c.1030G>A;p.Gly344Arg).

A RM-CE (2013) revelou um microadenoma hipofisário (resultado sobreponível em 2014).

Como antecedentes pessoais patológicos destacam-se: artrite reumatoide, rinite, miopia, estrabismo, trombose venosa cerebral e miomas uterinos. Em termos de percurso académico, de referir que concluiu o 12º ano através de um currículo alternativo, tendo reprovações no 1º e 5º anos de escolaridade.

2.1.2. I-1

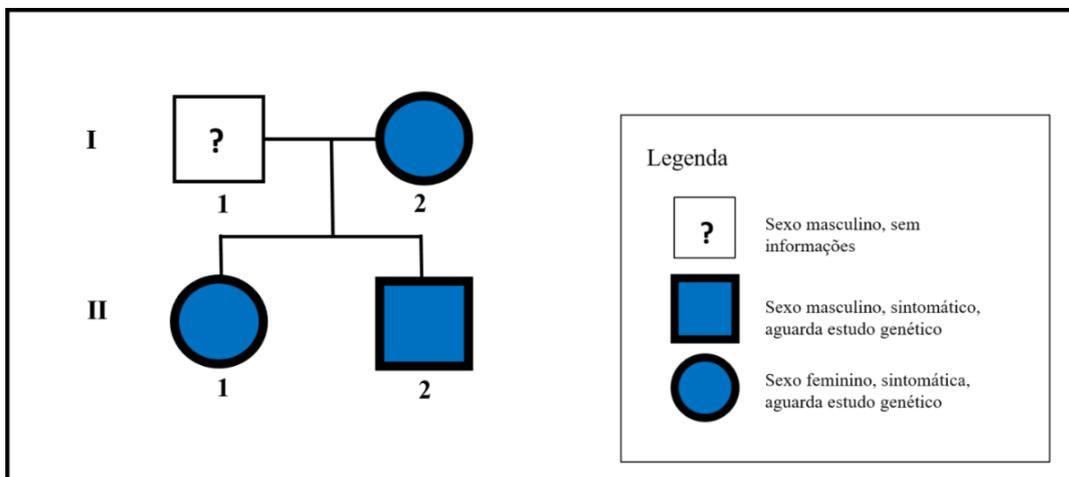
O individuo I-1 faleceu subitamente aos 55 anos, não tendo sido estudado.

2.1.3. I-2

O individuo I-2, assintomático e sem alterações das provas tiroideias, fez estudo genético dada a relação de parentesco com individuo II-1. Este foi negativo para mutações no gene *TRHB*.

2.2. Família 2

Figura 2.2. Heredograma da Família 2



Os indivíduos I-2, II-1 e II-2 são seguidos em consulta de Tiroide do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do CHUC.

2.2.1. II-1

O individuo II-1, do sexo feminino, iniciou seguimento, em 2011, aos 34 anos de idade, apresentando os seguintes sintomas: ansiedade, insónias e palpitações.

Os resultados analíticos encontram-se descritos na *Tabela 2.2.1*.

Tabela 2.2.1 análises de II-1

TSH	T4L	T3L	Prova TRH	anti-TPO	anti-TG	TRAb	CT
↑	s/a	n/r	s/a	s/a	s/a	n/r	s/a

Nota: s/a – sem alterações; ↑ - acima dos valores de referência; n/r – não realizou

A ecografia cervical revelou a presença de micronódulos tiroideus. A RMN-CE não denotou alterações da morfologia hipofisária.

Está sob terapêutica com levotiroxina sódica e antidepressivo (trazodona).

Aguarda os resultados do estudo genético.

De referir um aborto espontâneo de causas não especificadas; posteriormente teve uma gestação normal (sob terapêutica com levotiroxina sódica).

Tem o grau académico de licenciada.

2.2.2. I-2

O individuo I-2, do sexo feminino, foi convocado à consulta de Endocrinologia pelo grau de parentesco com o individuo II-1 (filha), aos 62 anos.

Os sintomas observados foram: palpitações e períodos de emagrecimento associados ao aumento das palpitações.

Os resultados analíticos seguem descritos na *Tabela 2.2.2.*

Tabela 2.2.2. análises de I-2

TSH	T4L	T3L	Prova TRH	anti-TPO	anti-TG	TRAb	CT
↑	s/a	n/r	n/r	s/a	s/a	n/r	↑

Nota: s/a – sem alterações; ↑ - acima dos valores de referência; n/r – não realizou

A ecografia cervical revelou a presença de um nódulo hipoecogénico, que a citologia diagnosticou como nódulo colóide. A DMO apresentou resultados normais.

Aguarda os resultados do estudo genético.

Está sob terapêutica com levotiroxina sódica, beta bloqueador (propranolol) e inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

Como antecedentes pessoais patológicos destacam-se: artrite reumatoide e hipertensão arterial.

2.2.3. II-2

O indivíduo II-2 foi convocado à consulta de Endocrinologia pelo parentesco com o indivíduo II-1 (irmã), em 2016, aos 37 anos.

Não foi possível obter informação relativamente à clínica que apresentava.

Os resultados analíticos seguem descritos na *Tabela 2.2.3.*

Tabela 2.2.3. análises de II-2

TSH	T4L	T3L	Prova TRH	anti-TPO	anti-TG	TRAb	CT
↑	s/a	s/a	s/i	s/i	s/i	s/i	s/i

Nota: s/a – sem alterações; ↑ - acima dos valores de referência; s/i – sem informação

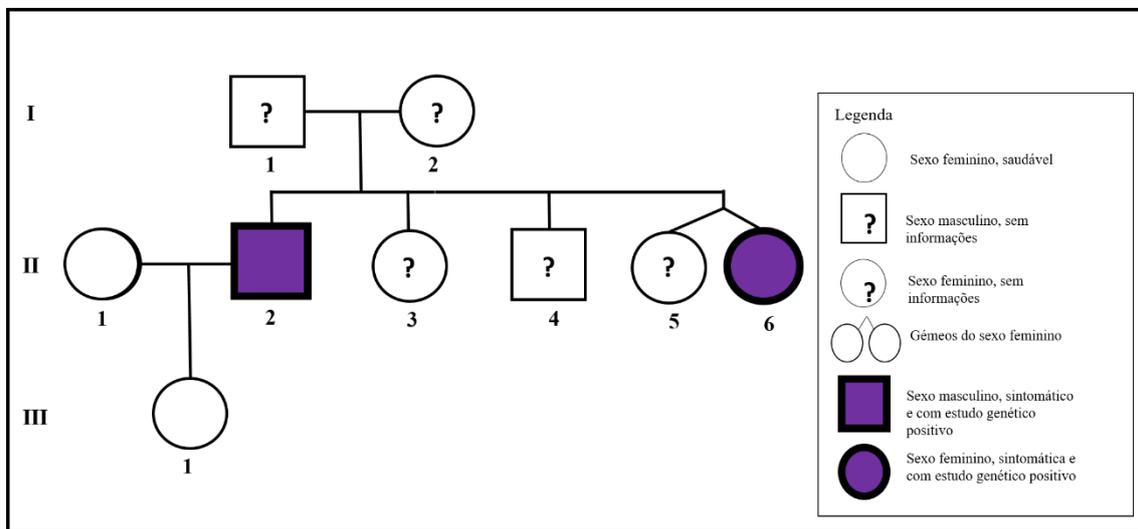
A ecografia cervical revelou a presença de um nódulo hipocogênico e excluiu a existência de bócio.

Não foi possível apurar informação relativamente à terapêutica farmacológica.

Aguarda os resultados do estudo genético.

2.3. Família 3

Figura 2.3. Heredograma da Família 3



Os indivíduos II-2 e II-6 são seguidos em consulta de Tiroide no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do CHUC.

2.3.1. II-6

O indivíduo II-6 iniciou seguimento em 1995, aos 20 anos, apresentando os seguintes sintomas: bócio, insónias e vômitos esporádicos. A ecografia cervical revelou a presença de um nódulo tiroideu no lobo esquerdo, que a citologia aspirativa classificou como tumor folicular. Neste contexto, foi submetida a hemitiroidectomia esquerda e istmectomia em 1998, e o estudo histológico confirmou o diagnóstico de adenoma folicular.

Os resultados analíticos seguem descritos na *Tabela 2.3.1.*

Tabela 2.3.1. análises de II-6

TSH	T4L	T3L	Prova TRH	anti-TPO	anti-TG	TRAb	CT
s/a	s/a	↑	s/i	s/i	s/i	s/a	↑

Nota: s/a – sem alterações; ↑ - acima dos valores de referência; s/i – sem informação

Em 1997 necessitou de um primeiro internamento na enfermaria de Endocrinologia para controlo da sintomatologia: emagrecimento, febre vespertina, sudorese, tonturas e vômitos. Em 2014 foi novamente internada por quadro de tirototoxicose.

A RM-CE (2004) revelou um microadenoma hipofisário (resultado sobreponível em 2006). Ecografias recentes revelaram a presença de um nódulo tiroideu, que a citologia caracterizou como sendo coloide quistizado.

Apresenta baixa estatura (148 cm), surdez bilateral de origem neurosensorial e osteopenia a nível do fémur e antebraço, confirmada com DMO.

Intercala períodos de eutiroidia clínica com períodos de ansiedade, cansaço, emagrecimento, febre vespertina, insónias, tremor fino das mãos, palpitações e vômitos.

O estudo genético confirmou a existência mutação no gene *THRB*, variante missense em heterozigotia (c.1030G>A;p.Gly344Arg).

Está sob terapêutica com ansiolítico (diazepam), bloqueador beta, antiespasmódicos (cloreto de tróspio e brometo de etilónio), anti-histamínico e estatina (sinvastatina). Fez tratamento com levotiroxina sódica (abandonou por intolerância), tiratricol (2000 a 2001) e triiodotironina (2001 a 2016).

Como antecedentes pessoais patológicos destacam-se: asma, baixa acuidade visual e cataratas (cirurgia em 2007).

2.3.2. II-2

O indivíduo II-2, do sexo masculino, foi convocado à consulta pelo grau de parentesco com o indivíduo II-6 (irmã), em 2007, aos 39 anos. Os sintomas observados foram: depressão e insónias. Apresenta baixa estatura (156cm).

Os resultados analíticos seguem descritos na *Tabela 2.3.2.*

Tabela 2.3.2. análises de II-2

TSH	T4L	T3L	Prova TRH	anti-TPO	anti-TG	TRAb	CT
↑	↑	s/a	s/i	s/i	s/i	s/a	s/a

Nota: s/a – sem alterações; ↑ - acima dos valores de referência; s/i – sem informação

O estudo genético confirmou a existência de mutação no gene *THRB*, variante missense em heterozigotia (c.1030G>A;p.Gly344Arg).

Está sob terapêutica com levotiroxina sódica, antidepressivo (fluoxetina), ansiolítico (diazepam) e com um antagonista dos recetores da angiotensina em associação com diurético tiazídico.

Como antecedentes pessoais destaca-se: hipertensão arterial.

2.3.3. III-1

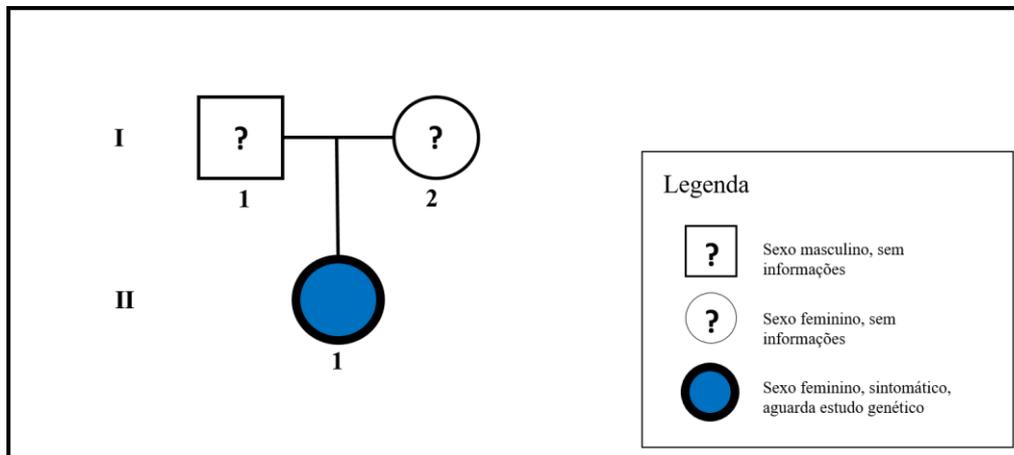
O indivíduo III-1, do sexo feminino, assintomático e sem alterações das provas tiroideias, fez estudo genético dada a relação de parentesco com indivíduo II-2 (pai). Este foi negativo para mutações no gene *TRHB*.

2.3.4. Restantes familiares

Não foi possível recolher informações relativas a I-1, I-2, II-3, II-4 e II-5.

2.4. Família 4

Figura 2.4. Heredograma da Família 4



O indivíduo II-1 é seguido em consulta de Tireoide do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo no CHUC.

2.4.1. II-1

O indivíduo II-1, do sexo feminino, iniciou seguimento em 2012, aos 67 anos. Os sintomas observados foram: bócio, hipersudorese e palpitações.

Os resultados analíticos seguem descritos na *Tabela 2.4.1.*

Tabela 2.4.1. análises de II-1

TSH	T4L	T3L	Prova TRH	anti-TPO	anti-TG	TRAb	CT
s/a	↑	↑	s/a	s/a	s/a	s/a	↑

Nota: s/a – sem alterações; ↑ - acima dos valores de referência; s/i – sem informação

A ecografia tiroideia revelou a existência de um nódulo tiroideu, que a citologia aspirativa caracterizou como nódulo colóide.

Aguarda resultados do estudo genético.

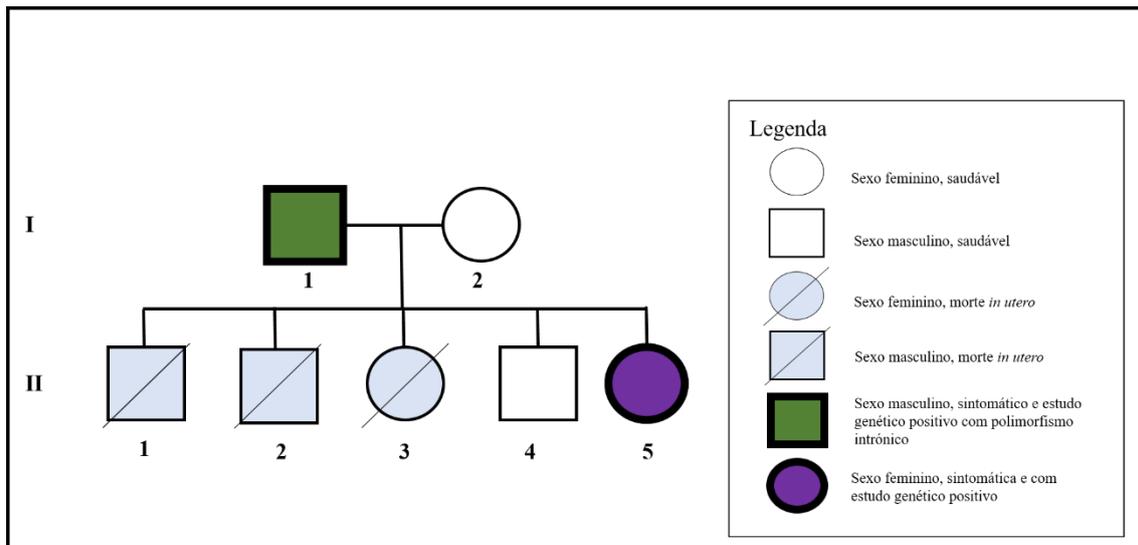
Está sob terapêutica com bloqueador beta, antidepressivo (mirtazapina), ansiolítico (zolpidem) e estatina (sinvastatina).

2.4.2. Restantes familiares

Não foi possível obter dados sobre I-1 e I-2.

2.5. Família 5

Figura 2.5. Heredograma da Família 5



2.5.1. II-5

O indivíduo II-5 iniciou seguimento, em 2003, aos 15 anos.

Os sintomas observados foram: bócio, emagrecimento, insónias e palpitações.

Os resultados analíticos seguem descritos na *Tabela 2.5.1*

Tabela 2.5.1. análises de II-1

TSH	T4L	T3L	Prova TRH	anti-TPO	anti-TG	TRAb	CT
s/a	↑	↑	s/i	s/i	s/i	s/i	s/a

Nota: s/a – sem alterações; ↑ - acima dos valores de referência; s/i – sem informação

A RM-CE revelou um microadenoma hipofisário. Na ecografia cervical (2015) observou-se um nódulo isoecogénico tiroideu, que se associa a rouquidão.

De momento não faz qualquer terapêutica, mas anteriormente esteve medicada com metimazol (efeitos secundários de cansaço extremo, aumento de apetite e aumento ponderal de cerca de 10kg no intervalo de um mês), ansiolítico e bloqueador beta.

O estudo genético confirmou a mutação no gene *THRB*, variante Arg383Cys (CGC→TGC) no exão 10.

Como antecedentes pessoais patológicos destaca-se: prolapso da válvula mitral.

Tem o grau académico de Mestre.

2.5.2. I-1

O indivíduo I-1 apresenta alterações das provas tiroideias e microadenoma da hipófise. Apresenta um estudo genético com um polimorfismo intrónico IVS9+9G→A.

2.5.3. I-2

O indivíduo I-2, do sexo feminino, é assintomático e não apresenta alterações das provas tiroideias. Apresenta alteração da morfologia do colo uterino que condicionou três abortos espontâneos às 24 semanas de gestação.

2.5.4. II-2

O indivíduo I-2, do sexo masculino, é assintomático e não apresenta alterações das provas tiroideias.

3. Resultados globais

3.1. Motivo de referênciação

O motivo de referênciação para consulta foi:

- Pedido de consulta pelo médico assistente/de outra especialidade por alterações analíticas e/ou ecográficas e/ou sintomas compatíveis com patologia tiroideia, em 62,5% (n=5).
- Convocação pelo grau de parentesco com doentes seguidos por SRHT, em 37,5% (n=3).

3.2. Abordagem diagnóstica

A primeira abordagem diagnóstica, em todos os doentes, foi o doseamento sérico da TSH, T3L e T4L. Os resultados desta análise encontram-se descritos na *Tabela 3.2.1*.

Tabela 3.2.1. Valores de TSH, T4L e T3L

	Frequência Absoluta (n=8)	Frequência Relativa
TSH s/a, T4L ↑ e T3L ↑	2	25,0%
TSH s/a, T4L ↑ e T3L s/a	1	12,5%
TSH s/a, T4L s/a e T3L ↑	1	12,5%
TSH ↑, T4L ↑ e T3L s/a	1	12,5%
TSH ↑, T4L s/a e T3L s/a	3	37,5%

Nota: s/a – sem alterações; ↑ - acima dos valores de referência

O estudo genético foi efetuado em 100% dos doentes (*Tabela 3.2.2*). Em 37,5% (n=3) foi encontrada a mutação missense em heterozigotia no gene *THRB* (c.1030G>A;p.Gly344Arg), e 12,5% (n=1) apresentavam a mutação Arg383Cys

(CGC→TGC) no exão 10 do gene *THRB*. Os restantes 50,0% (n=4) aguardam o resultado.

Tabela 3.2.2. Estudo genético

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
<i>THRB</i> (c.1030G>A;p.Gly344Arg)	3	37,5%
<i>THRB</i> Arg383Cys (CGC→TGC) exão 10	1	12,5%
Aguardam resultados	4	50,0%

3.3. Sinais e sintomas

Em 87,5% (n=7) foram registados sintomas de excesso e/ou défice de HT (*Tabela 3.3.1.*). Em 12,5% (n=1) não é referida qualquer sintomatologia.

Foram descritos os seguintes sinais e sintomas, por ordem de frequência: palpitações (85,7%), insónias (71,4%), bócio (57,1%), hipercolesterolemia (57,1%), depressão (42,9%), ansiedade (28,6%), baixa estatura (28,6%), emagrecimento (28,6%), febre vespertina persistente (14,3%), hipersudorese (14,3%), osteopenia (14,3%), surdez (14,3%), tremor (14,3%) e vômitos persistentes (14,3%).

Tabela 3.3.1. Sintomas, ordenados pela ordem de frequência

	Frequência absoluta (n=7)	Frequência relativa
Palpitações	6	85,7%
Insónias	5	71,4%
Bócio	4	57,1%

<i>Continuação da tabela 3.1.1</i>	Frequência absoluta (n=7)	Frequência relativa
Hipercolesterolemia	4	57,1%
Depressão	3	42,9%
Ansiedade	2	28,6%
Baixa estatura	2	28,6%
Emagrecimento	2	28,6%
Hipersudorese	1	14,3%
Febre vespertina persistente	1	14,3%
Osteopenia	1	14,3%
Surdez	1	14,3%
Tremor	1	14,3%
Vômitos persistentes	1	14,3%

3.4. Outros achados

Em 75,0% (n=6) foram detetados nódulos tiroideus através da ecografia cervical. Em 37,5% (n=3) não foi feito estudo adicional. Nos restantes 37,5% (n=3) foi feita citologia aspirativa, tendo-se obtido os seguintes resultados:

- Em 12,5% (n=1) foi feito o diagnóstico citológico de tumor folicular, posteriormente confirmado por estudo histológico (após tireoidectomia parcial esquerda e istmectomia). À posteriori foi-lhe diagnosticado também um nódulo colóide;
- Em 25,0% (n=2) foi feito o diagnóstico de nódulo colóide.

Em 37,5% (n=3) fez-se o diagnóstico de microadenoma hipofisário por RMN-CE.

3.5. Terapêutica

Em 87,5% (n=7) foi necessária terapêutica ao longo do curso da doença. Em 12,5% (n=1) não foi possível recolher informação quanto à tabela terapêutica, não sendo por isso possível aferir se esta foi necessária.

3.5.1. Fármacos com ação ao nível das HT

Em 57,1% (n=4) foi usada levotiroxina sódica, tendo esta, num caso 14,3% (n=1), sido substituída por tiratricol (posteriormente suspenso e por sua vez substituído por triiodotironina) por intolerância terapêutica. Em 28,6% (n=2) foram utilizados antitiroideos: propiltiuracilo em 14,3% (n=1) e metimazol em 14,3% (n=1). Em 14,3% (n=1) não foi utilizada terapêutica dirigida às HT (*Tabela 4*).

Tabela 4. Terapêutica dirigida às HT

	Frequência absoluta (n=7)	Frequência relativa
Levotiroxina	3	42,9%
Levotiroxina ou Tiratricol ou Triiodotironina	1	14,3%
Antitiroideos	2	28,6%
Propiltiuracilo	1	14,3%
Metimazol	1	14,3%

3.5.2. Terapêutica sintomática

Foram usados fármacos para tratamento puramente sintomático, nomeadamente ansiolíticos/hipnóticos e bloqueadores beta em 71,4% (n=5), antidepressivos, isoladamente, em 42,9% (n=3) e em associação com um estabilizador do humor em 14,3% (n=1) e estatinas em 28,6% (n=2).

Tabela 3.5.2. Terapêutica sintomática, por ordem de frequência

	Frequência absoluta (n=7)	Frequência relativa
Ansiolíticos/Hipnóticos	5	71,4%
Bloqueadores beta	5	71,4%
Antidepressivos	3	42,9%
Estatinas	2	28,6%
Antidepressivo + estabilizador de humor	1	14,3%

3.6. Seguimento

O seguimento destes indivíduos é feito, geralmente, através de consultas, estando o intervalo entre estas dependente da gravidade sintomática. Verifica-se um intervalo máximo de um ano entre consultas. Nestas consultas avaliam-se: queixas do doente, exame objetivo, resultados das análises TSH, T4L e T3L, ecografia cervical e outros exames complementares de diagnóstico, se necessários. É feito um plano terapêutico individualizado a cada doente.

Em 12,5% (n=1) foi necessário proceder a dois internamentos para estabilização sintomática e reavaliação da terapêutica.

Discussão

1. Resultados

Na população em estudo registou-se uma predileção pelo sexo feminino, ao contrário de outros estudos efetuados, em que a incidência de SRHT parece ser semelhante nos dois sexos.(3) Contudo, dado o tamanho da amostra, estes resultados não são estatisticamente significativos.

Foi realizado estudo genético em 100% dos casos, sendo que em 50,0% aguarda-se o resultado. Os restantes 50,0% apresentam mutação do *THRB*. Foram encontradas duas mutações, ambas de hereditariedade AD, como é usual na SRHT. A mutação *THRB* (c.1030G>A;p.Gly344Arg) foi encontrada em elementos de duas famílias, que desconhecem qualquer grau de parentesco entre si e habitam em concelhos limítrofes. No restante doente encontrou-se a mutação *THRB* Arg383Cys (CGC→TGC) no exão 10. No pai deste último foi encontrado um polimorfismo intrónico, descrito na literatura como benigno. No entanto, este indivíduo apresenta alterações das HT e sintomas, o que nos leva a reequacionar o verdadeiro significado biológico desta alteração génica.

A idade média do início de seguimento em consulta é de 35,1 anos, havendo uma grande discrepância entre a idade mínima e a máxima. Este largo intervalo poderá ser justificado por: início precoce/tardio dos sintomas, *timing* da avaliação tiroideia (HT e ecografia cervical) e valorização/desvalorização dos sintomas (pelo próprio doente e/ou pelo médico assistente). Parece existir um atraso significativo do início do seguimento em alguns doentes, mais evidente em II-2 e II-6 da família 3, que demonstram alterações do crescimento e desenvolvimento, eventualmente mitigáveis se o diagnóstico e terapêutica tivessem sido mais precoces. Um diagnóstico atempado desta patologia poderá apresentar efeitos benéficos (apesar de não existir terapêutica curativa),

nomeadamente: melhor controlo sintomático, minimização das alterações do neurodesenvolvimento,(8) deteção mais precoce de casos familiares e aconselhamento genético pré-natal, e um acompanhamento personalizado durante a gravidez.(8) Existem testes neonatais que podem levar à suspeição de SRHT.(10–12) No entanto, face à raridade desta patologia, seriam necessários estudos de custo-benefício antes da sua implementação.

Todos os doentes apresentam alterações de pelo menos uma das seguintes hormonas: TSH, T4L e T3L. Habitualmente a SRHT manifesta-se pela presença de níveis aumentados de T4L e em menor grau de T3L, bem como de TSH não suprimida ou aumentada. No entanto, em três indivíduos da mesma família e ainda sem resultado do estudo genético, observou-se TSH aumentada e T4L normal, o que não era esperado. Não há informações quanto aos níveis de T3L. Tal levanta dúvidas quanto ao diagnóstico de SRHT, sendo essencial avaliar cuidadosamente o resultado do estudo genético.

Detetaram-se microadenomas hipofisários em 37,5%, tendo-se equacionado o diagnóstico diferencial entre incidentalomas hipofisários/microadenomas hipofisários clinicamente não secretores e tumores hipofisários secretores de TSH. Os incidentalomas podem estar presentes em até 20% da população.(17) Já os tumores hipofisários secretores de TSH são raros, apresentando-se geralmente como macroadenomas e o seu diagnóstico associa-se a sintomas como cefaleias, alterações da perceção visual e défice de outras hormonas hipofisárias.(17) No entanto, está descrito um caso de um microadenoma secretor de TSH num doente com SRHT,(18) e estudos defendem a existência de relação entre a mutação do gene *THRB*, sendo ela herdada ou somática, e a formação de microadenomas secretores de TSH.(19,20) Nos doentes em estudo, estes aparentam ser clinicamente silenciosos (compatível com incidentaloma). A abordagem clínica consistiu em vigilância periódica através de RMN-CE e doseamento das hormonas hipofisárias.

Na população em estudo parece haver uma relação entre a SRTH e a presença de nódulos tiroideus. Os nódulos de maiores dimensões foram submetidos a citologia aspirativa, tendo o diagnóstico sido benigno. Num doente foi feito o diagnóstico histológico de adenoma folicular. Não foi encontrada, na literatura, referência a relação entre SRHT e formação de adenomas foliculares.

Os sintomas encontrados são sobreponíveis ao de outros indivíduos estudados,(2,4,8) confirmando-se a presença de sintomas de excesso e de insuficiência de HT. Encontraram-se em maior frequência: insónias, bócio, palpitações e depressão. A hipercolesterolemia, um marcador de hipotiroidismo,(3) é também um achado comum.

Existe bastante controvérsia quanto à abordagem farmacológica dos doentes com SRHT. Estudos defendem que o tratamento base deve ser sintomático e não deve ter como objetivo normalizar os níveis de HT (8,13), uma vez que o aumento das HT nestes doentes faz parte de um processo adaptativo que visa ultrapassar a resistência.(15) Os fármacos mais usados no tratamento sintomático são os ansiolíticos e beta bloqueadores.(8, 15) Contudo, os análogos das HT e os antitiroideos de síntese são muitas vezes prescritos numa tentativa de melhorar os sintomas, e também em casos de atraso do neurodesenvolvimento, onde parecem ter alguns efeitos benéficos. O tiratricol, apesar de apresentar resultados promissores em alguns estudos,(15,21) não está de momento aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos. A levotiroxina e a triiodotironina parecem ter efeitos ao nível da redução do bócio.(22) No entanto, o seu uso em doses elevadas pode levar ao aparecimento de sintomas de tirotoxicose.(15) O propiltiuracilo e metimazol (14) diminuem os níveis de HT e são usados em casos selecionados no tratamento de sintomas de tirotoxicose,(15) mas levam ao aumento da TSH e do bócio.

Nos doentes estudados, a terapêutica farmacológica foi sempre necessária (excetuando-se o indivíduo para o qual não foi possível recolher informações). Foram

utilizados fármacos para tratamento dos sintomas e fármacos com efeito direto nos níveis de HT. Dos primeiros utilizaram-se ansiolíticos, antidepressivos (associados ou não a estabilizadores de humor), estatinas e beta bloqueadores. Dos segundos utilizaram-se maioritariamente levotiroxina sódica, tiratricol e triiodotironina. Os doentes foram também medicados com antitiroideos de síntese (propiltiuracilo e metimazol). Estes foram prescritos de acordo com a sintomatologia predominante de cada indivíduo. Na maioria dos doentes houve melhoria sintomática após instituição terapêutica, sendo comum a necessidade de ajuste de dose e polimedicação.

A maioria dos indivíduos apresenta crescimento e desenvolvimento normais, tal como descrito na literatura.(2) De referir a presença de baixa estatura em dois indivíduos da mesma família (II-2 e II-6 da Família 3), sendo que um deles manifesta também surdez bilateral (II-6). Estes apresentam a mesma mutação de outra doente estudada (II-1 da Família 1), em que não se registam alterações do crescimento. É possível que esta revele dificuldades de aprendizagem, dado o seu percurso escolar. Estes dados reforçam a existência de variabilidade fenotípica entre doentes, mesmo entre indivíduos com a mesma mutação e da mesma família.

2. Limitações ao estudo

- Apenas metade dos doentes apresentam resultado do estudo genético, sendo possível que 50,00% dos doentes avaliados não tenham qualquer mutação e enviesem o estudo.
- Nas avaliações analíticas da TSH, T3L e T4L são usados diferentes valores de referência, o que dificulta a uniformização dos resultados. Por vezes, regista-se a ausência do uso de valores de referência, usando-se apenas sinalética de aumentado/normal. Em alguns casos verificou-se mesmo ausência de qualquer sinalética, não permitindo aferir se os valores estão ou não dentro dos valores de referência.

- Na maioria dos doentes não há dados relativos aos graus de escolaridade, bem como a possíveis dificuldades de aprendizagem.

Conclusão

De uma forma geral, podemos concluir que os dados obtidos neste estudo estão de acordo com a literatura, reforçando a natureza heterogénea da síndrome de resistência às hormonas tiroideias em termos de apresentação clínica e alterações genéticas subjacentes. O diagnóstico desta síndrome requer um elevado grau de suspeita, o que leva a atrasos significativos no diagnóstico em alguns casos. Face à enorme heterogeneidade e à natureza dinâmica da clínica e dos níveis hormonais, o tratamento constitui um desafio permanente.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Miguel Melo, pelo seu incansável apoio e orientação, bem como pela total disponibilidade demonstrada.

Às funcionárias do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do CHUC, que tudo fizeram para que este estudo corresse da melhor forma possível.

Aos meus pais, namorado e amigos, pela paciência e compreensão.

Referências Bibliográficas

1. Bernal J. [Thyroid hormone resistance syndromes]. *Endocrinol Nutr.* 2011 Apr;58(4):185–96.
2. Ortega-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. 2015;33(4):395–401.
3. Jameson J. Larry. *Harrison's endocrinology*. 4th edition. McGraw-Hill Education; 2017.
4. Dumitrescu AM, Refetoff S. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormone: Defects of Transport, Metabolism and Action. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. South Dartmouth (MA); 2015.
5. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Resistência às Hormonas Tiroideias. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab.* 2007;1:27–33.
6. Refetoff S, Loren T, Leslie J. Familial Syndrome Combining Deaf-Mutism, Stippled Epiphyses, Goiter and Abnormally High PBI: Possible Target Organ Refractoriness to Thyroid Hormone 1 2. 1967;
7. Refetoff S, Bassett JHD, Beck-peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, et al. Classification and Proposed Nomenclature for Transport , and Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;99(March):768–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4005262&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Characteristic H. Editorial: Treatment of Resistance to Thyroid Hormone — Primum Non Nocere. 2015;84(2):401–4.
9. Ferrara AM, Origata K, Ercan O, Woodhead H, Weiss RE, Sam. Homozygous Thyroid Hormone Receptor β -Gene Mutations in Resistance to Thyroid Hormone:

- Three New Cases and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1328–36.
10. LaFranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, Skeels MR, Singh N, Brent GA, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr.* 2003;143(3):296–301.
 11. Tajima T, Wakako JO, Fujikura K, Fukushi M, Fujieda K. Elevated free thyroxine levels detected by a neonatal screening system. *Pediatr Res.* 2009;66(3):312–6.
 12. Wong GWK, Shek CC, Lam STS, Tsui MKM, Leung SSF. Detection of resistance to thyroid hormone by cord blood screening. 1967;9–10.
 13. Rivas AM, Lado-abeal J. Thyroid hormone resistance and its management \r. 2014;32224:2014–6.
 14. Tsai SL, Ahmet A. Novel Insights from Clinical Practice HOR MON E RE SE ARCH I N Treatment with Methimazole in a 3-Year-Old Male with Thyroid Hormone Resistance. 2012;1:402–6.
 15. Lai S, Zhang S, Wang L, Chen Z, Fu X, Jianhao P, et al. A Rare Mutation in Patients With Resistance to Thyroid Hormone and Review of Therapeutic Strategies. *Am J Med Sci* [Internet]. 2015;350(3):167–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26273722>
 16. van Mullem A a, Visser TJ, Peeters RP. Clinical Consequences of Mutations in Thyroid Hormone Receptor- α 1. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2014;3(1):17–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4005264&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 17. Safer JD, Colan SD, Fraser LM, Wondisford FE. A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma. *Thyroid.* 2001;11(3):281–

- 91.
18. Teng X, Jin T, Brent GA, Wu A, Teng W, Shan Z. A patient with a thyrotropin-secreting microadenoma and resistance to thyroid hormone (P453T). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2511–4.
 19. Furumoto H, Ying H, Chandramouli GVR, Zhao L, Walker RL, Meltzer PS, et al. An Unliganded Thyroid Hormone β Receptor Activates the Cyclin Kinase / Retinoblastoma / E2F Pathway and Induces Pituitary Tumorigenesis An Unliganded Thyroid Hormone α Receptor Activates the Cyclin D1 / Cyclin-Dependent Kinase / Retinoblastoma / E2F Pathw. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2005;25(1):124–35.
 20. Ando S, Sarlis NJ, Oldfield EH, Yen PM. Somatic mutation of TR?? can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5572–6.
 21. Guran T, Turan S, Bircan R, Bereket A. 9 years follow-up of a patient with pituitary form of resistance to thyroid hormones (PRTTH): comparison of two treatment periods of D-thyroxine and triiodothyroacetic acid (TRIAAC). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(10):971–8.
 22. Anselmo J, Refetoff S. Case History Regression of a Large Goiter in a Patient with Resistance to Thyroid Hormone by Every Other Day Treatment with Triiodothyronine. 2004;14(1):71–4.