

Miha Jesenko¹, Tomaž Kocjan², Blaž Krhin³, Simona Gaberšček⁴

Odpornost na ščitnične hormone β

Resistance to Thyroid Hormone β

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ščitnični hormoni, odpornost, genska bolezen

Odpornost na ščitnične hormone β je genska bolezen, ki jo označuje zmanjšana občutljivost tkiv na ščitnične hormone. Povzroča jo mutacija gena, ki kodira zapis za receptor za ščitnične hormone β . Značilnost odpornosti na ščitnične hormone β je povišana serumska vrednost ščitničnih hormonov ob nezadostno zavrtem tirotropinu, katerega serumska koncentracija je normalna ali blago povišana. Klinična slika bolezni je zelo raznolika, od asimptomatskih bolnikov do bolnikov s klinično izraženimi znaki hipotiroze ali hipertiroze, ki potrebujejo posamezniku prilagojeno zdravljenje (nadomeščanje ščitničnih hormonov, zaviralci receptorjev β). Diagnozo odpornosti na ščitnične hormone β potrdimo z genetskim testiranjem. V prispevku želimo predstaviti glavne genetske in klinične značilnosti odpornosti na ščitnične hormone β , diagnostiko, zdravljenje in lastne izkušnje pri obravnavi teh bolnikov. Poudariti želimo tudi pomen diferencialne diagnostike stanj, kjer najdemo enako neskladje med serumsko vrednostjo ščitničnih hormonov in tirotropinom kot pri odpornosti na ščitnične hormone β (adenom hipofize, ki izloča TSH, družinska disalbuminemična hipertiroksinemija, laboratorijska napaka).

ABSTRACT

KEY WORDS: thyroid hormones, resistance, genetic disease

Resistance to thyroid hormone β is a genetic disease defined by an impaired sensitivity of target tissue to the thyroid hormone caused by a mutation of the thyroid hormone receptor β gene. The characteristic biochemical profile of resistance to thyroid hormone β is an elevated serum thyroid hormone level and an inappropriate serum thyrotropin level, which is normal or elevated. The clinical picture is variable ranging from asymptomatic patients to patients with overt signs of hyperthyroidism or hypothyroidism. The treatment of resistance to thyroid hormone β should be individually tailored (substitution with thyroid hormones, β blockers). The diagnosis of resistance to thyroid hormone

¹ Miha Jesenko, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

² Prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana;

³ Znan. sod. dr. Blaž Krhin, univ. dipl. kem., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

⁴ Prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med., Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; simona.gaberscek@kclj.si

β is confirmed by genetic testing. In this article we want to present the main genetic and clinical features of resistance to thyroid hormone β , the diagnostics, treatment, and our own experience with these patients. We also emphasize the meaning of the differential diagnosis of conditions, where the same disbalance between serum thyroid hormone level and serum thyrotropin level, which is found at resistance to thyroid hormone β , is present (thyrotropin producing pituitary adenoma, familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia, laboratory interference).

UVOD

Odpornost na ščitnične hormone β (angl. *resistance to thyroid hormone β* , RTH β) je dokaj pogosta genska bolezen. Označuje jo zmanjšana občutljivost tkiv na ščitnične hormone (angl. *thyroid hormone*, TH) zaradi mutacije gena za receptor za ščitnične hormone β (angl. *thyroid hormone receptor β gene*, THRB), ki kodira zapis za receptor ščitničnih hormonov β (angl. *thyroid receptor β* , TR β). Bolezen je bila prvič opisana leta 1967, mutacijo THRB pa so odkrili leta 1989 (1, 2). Značilnost RTH β je povišana serumska koncentracija prostega tiroksina (pT $_4$) in običajno tudi prostega trijodtironina (pT $_3$) ob neustrezno normalni ali blago povišani serumski koncentraciji tiotropina (angl. *thyroid-stimulating hormone*, TSH) (1). Klinična slika bolezni je zelo raznolika in sega od asimptomatskih bolnikov do bolnikov s klinično izraženimi znaki hipertiroze ali celo hipotiroze (3).

Veliko redkeje se pojavlja odpornost na ščitnične hormone α (angl. *resistance to thyroid hormone α* , RTH α), ki jo povzroča mutacija gena za receptor za ščitnične hormone α (angl. *thyroid hormone receptor α gene*, THRA), odkrita leta 2012 (4, 5). Do sedaj je bilo odkritih 32 posameznikov z RTH α . Bolezen se kaže s hudimi motnjami v duševnem razvoju in zaostankom v rasti, ob tem pa so laboratorijski izvidi ščitničnih hormonov običajno v mejah normale (6).

RAZVRSTITEV

RTH β delimo na generalizirano obliko odpornosti na ščitnične hormone β (angl.

generalized resistance to thyroid hormone β , GRTH β) in redkejšo, centralno odpornost na ščitnične hormone β (angl. *pituitary resistance to thyroid hormone β* , PRTH β). Razdelitev temelji na klinični sliki. Bolniki s PRTH β imajo bolj izraženo hipofizno odpornost. Povišani TH zato bolj vplivajo na periferna tkiva, bolniki pa imajo zaradi tega izrazitejše klinične znake hipertiroze (7). Razlikovanje obeh oblik RTH β na podlagi genetskih preiskav ali laboratorijskih parametrov za zdaj ni možno. Mutacije THRB so pri GRTH β in PRTH β enake (8–10). Pri obeh oblikah odpornosti najdemo enako neskladje med serumsko koncentracijo TH in TSH ter primerljive vrednosti serumskih kazalcev, ki odražajo vpliv TH na periferna tkiva (globulin, ki veže spolne hormone (angl. *sex-hormone binding globulin*, SHBG), alkalna fosfataza, feritin, holesterol, trigliceridi) (3).

INCIDENCA, ETIOLOGIJA IN GENETIKA

Pri presejalnem testiranju novorojenčkov za kongenitalno hipotirozo merimo le serumsko koncentracijo TSH, ki je pri RTH β večinoma normalna, zato natančna incidenca bolezni ni znana. Raziskave, ki so vključevale manjše število novorojenčkov, pri katerih so poleg TSH merili tudi serumsko koncentracijo pT $_4$, so pokazale incidenco RTH β 1 na 40.000 rojstev (11–13). Tudi kasneje, v otroški in odrasli dobi, pri laboratorijskih meritvah običajno najprej izmerimo koncentracijo TSH in šele ob njegovih patoloških vrednostih tudi koncentracijo

pT_4 in pT_3 , zaradi česar veliko primerov RTH β ostaja neodkritih (14). RTH β se enako pogosto pojavlja pri moških in ženskah. Večinoma se deduje avtosomno dominantno, v 20 % se pojavlja sporadično, pri eni družini pa je bil način dedovanja avtosomno recesiven (15).

Vzrok RTH β je mutacija *THRB*, ki kodira zapis za TR β in se nahaja na kromosomu 3. Vse mutacije so doslej našli na eksonih 7, 8, 9 in 10. Največkrat gre za zamenjavo enega nukleotida, redke so zamenjave dveh nukleotidov, vstavitve, izgube, podvojitve. Do sedaj je bilo ugotovljenih 236 različnih mutacij pri 805 družinah, skupno je bila bolezen prepoznana pri več kot 4.000 bolnikih. Mutacije ležijo v predelu gena, ki kodira vezavno mesto TR β za trijodtironin (T_3) (14). Čeprav so mutacije pri GRTH β in PRTH β enake, se nekatere mutacije pri PRTH β pojavljajo pogosteje (mutacije R338W, R338L, R429Q) (16). Ali bo določena mutacija povzročila klinično sliko GRTH β ali PRTH β , ni odvisno samo od vrste mutacije, temveč tudi od nekodirajočih področij DNA. Tako bo polimorfizem enega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphism*, SNP) v intronskem regulatornem področju *THRB* v kombinaciji z mutacijo R338W povzročil hipofizno specifično povečano izražanje mutiranega TR β 2 in klinično sliko PRTH β (9).

Pri 15 % bolnikov z značilnimi laboratorijskimi izvidi za RTH β (ob izključitvi drugih možnih vzrokov – laboratorijska napaka, družinska disalbuminemična hipertiroksinemija (angl. *familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*, FDH), hipofizni TSH-adenom) niso odkrili mutacije *THRB*. V takih primerih govorimo o RTH brez mutacije *THRB*, kjer gre najverjetneje za motnjo v delovanju katerega od kofaktorjev (koaktivatorji, korepresorji, koregulatorji), ki sodelujejo pri vezavi T_3 na TR β ali pri prepisovanju tarčnih genov, ki ga povzroči vezava T_3 na TR β (17–22).

FIZIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Ščitnična hormona tetrajodtironin oz. tiroksin (T_4) in T_3 vplivata na rast, razvoj in številne presnovne procese v telesu, večino biološkega učinka ima T_3 . Izgradnjo ščitničnih hormonov uravnava os hipotalamus (tvori tiroliberin, (angl. *thyrotropin-releasing hormone*, TRH)) – hipofiza (tvori TSH) – ščitnica (tvori T_4 in T_3), ki deluje po mehanizmu negativne povratne zanke. Višje koncentracije TH zavirajo, nižje pa stimulirajo izločanje TRH in TSH. Ves T_4 in manjši del T_3 nastaneta v ščitnici, od koder se izločita v kri, kjer se vežeta na vezavne beljakovine (vezavni globulin za tiroksin (angl. *thyroxine-binding globulin*, TBG), transtiretin in albumin). Samo 0,1 % T_4 in 0,3 % T_3 se nahaja v prosti obliki (pT_4 , pT_3), v kateri lahko hormona vstopata v tarčne celice z difuzijo in s pomočjo prenašalnih beljakovin v celični membrani. V citoplazmi encim dejodaza katalizira odstranitev joda z zunanlega obroča in s tem pretvorbo T_4 v T_3 , ki nato vstopi v jedro. Tam se veže na specifične jedrne receptorje za ščitnične hormone (angl. *thyroid receptor*, TR), katerih afiniteta je 10–15-krat večja za T_3 kot za T_4 (23–25). TR so vezani na specifično zaporedje DNA, odzivno na ščitnične hormone (angl. *thyroid hormone response element*, TRE), ki se nahaja v promotorskem področju tarčnih genov. Vežava T_3 na TR sproži zaporedje dogodkov, ki povzročijo prepisovanje tarčnih genov, ki vplivajo na rast, razvoj, presnovo, srčno frekvenco in druge fiziološke procese (26).

Poznamo dva tipa receptorjev za ščitnične hormone TR α in TR β , ki sta v tkivih različno razporejena. TR α najdemo v srčni mišici, možganih in skeletnih mišicah.

Različna začetna točka prepisovanja omogoča, da iz enega gena za TR β , ki se nahaja na kromosomu 3, nastaneta dve izoobliki TR β 1 in TR β 2. TR β 1 najdemo v vseh tkivih, TR β 2 pa v hipofizi, hipotalamusu in notranjem ušesu (9, 23).

Zaradi mutacije *THRB* se pri RTH β spremeni vezavna domena TR β za T $_3$. Posledično se zniža afiniteta receptorja za T $_3$, kar bi v primeru normalnih serumskih koncentracij TH povzročilo celično hipotirozo. Povišana serumska koncentracija TH pri bolnikih z RTH β je prilagoditveni (kompenzatorni) mehanizem, s katerim poskuša organizem premagati znižano afiniteto receptorja za T $_3$ in vzdrževati evtirotično stanje. Hipotalamus in hipofiza zaradi zmanjšane občutljivosti zaznavata lažno nižjo koncentracijo TH od dejanske serumske koncentracije TH, TSH je tako višji (vrednosti TSH so pri RTH β normalne ali blago povišane), kot bi pričakovali glede na serumsko koncentracijo TH (14, 23, 24).

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika RTH β je raznolika in neznanična. Večina bolnikov z RTH β ustrezno kompenzira tkivno odpornost s povišano serumsko koncentracijo TH. Ti bolniki so lahko asimptomatski ali pa imajo zaradi delovanja povišanih TH na tkiva, ki izražajo predvsem TR α (srce, možgani), klinične znake hipertiroze. Hipotiroza se razvije samo pri hujših oblikah odpornosti. Najpogostejša klinična najdba pri bolnikih z RTH β je golša (pri 80 % bolnikov), pogosto se pojavljajo tahikardija (pri 40 % bolnikov), palpitanje (pri 30 % bolnikov), hiperaktivnost (pri 40 % bolnikov), redkeje atrijska fibrilacija ali undulacija (pri 10 % bolnikov), zaostanek v rasti (pri 20 % bolnikov) in duševna manjrazvitost (pri 10 % bolnikov) (7, 23, 27).

Zaradi tkivno specifične razporeditve izooblik TR (TR α prevladuje v srcu, možganih in skeletnih mišicah, v drugih tkivih pa TR β) klinična slika pri posamezniku včasih zajema kombinacijo znakov hipotiroze in hipertiroze. Povišana koncentracija TH stimulira TR α in lahko povzroča tahikardijo, palpitanje ali hiperaktivnost, odpornost na TH v tkivih, ki izražajo predvsem TR β , pa znake hipotiroze (zaostanek v rasti, duševna manjrazvitost) (28, 29).

Pri GRTH β , kjer so vsa tkiva enakomerno odporna na TH, so bolniki pogostejše klinično evtirotični, medtem ko so pri bolnikih s PRTH β , kjer so periferna tkiva manj odporna na TH kot hipofiza in tako bolj dovzetna za vpliv TH, bolj izraženi znaki hipertiroze (7).

Nekatere mutacije *THRB* povzročajo izrazitejšo odpornost tkiv na TH. V takih primerih so lahko zaradi preprečevanja celične hipotiroze serumske vrednosti TH izrazito visoke, klinična slika pa bolj izražena (7, 30–33).

Bolniki z enako mutacijo *THRB* imajo lahko zelo različno klinično sliko. Simptomi in znaki RTH β se lahko razlikujejo tudi pri posameznikih znotraj prizadete družine (3, 34, 35). Poleg mutacije *THRB* na klinično sliko vplivajo še drugi genetski dejavniki. Pomembno vlogo imajo nekodirajoči regulatorni odseki DNA (npr. SNP znotraj intronskega kontrolnega področja), ki vplivajo na izražanje mutiranih TR β in se pri posameznikih z enako mutacijo *THRB* lahko razlikujejo (9).

DIAGNOZA

Pri bolnikih z RTH β najdemo v serumu neskladje med vrednostjo TH in TSH – povišana je vrednost pT $_4$ in običajno tudi pT $_3$ (s starostjo se pT $_3$ fiziološko znižuje) ob nezavrtem TSH (normalna ali blago povišana vrednost TSH). Vrednosti pT $_4$ in pT $_3$ segajo od blago povišanih do vrednosti, ki so nekajkrat nad zgornjo mejo normale (14).

Zlati standard za potrditev diagnoze RTH β je genetsko testiranje, s katerim ugotovimo mutacijo *THRB*.

TSH in TH izmerimo tudi pri svojcih. Najdba značilnih laboratorijskih izvidov pri svojcih posredno potrdi diagnozo RTH β že pred pridobitvijo rezultatov genetskega testiranja, na katere običajno čakamo več mesecev, obenem pa posredno izključijo možnost TSH-adenoma, ki se ne pojavlja družinsko (razen v primeru multiple endokrine neoplazije tipa 1 (MEN1)).

V odsotnosti mutacije *THRB* moramo opraviti dodatne preiskave zaradi možnosti RTH brez mutacije *THRB*, TSH-adenoma (MR hipofize, stimulacijski test s TRH, supresijski test s T_3 , oktreetidni test) in FDH (genetsko testiranje) (36).

Meritev parametrov vpliva TH na periferna tkiva (SHBG, alkalna fosfataza, feritin, holesterol, trigliceridi) pomaga pri oceni učinka povišanih vrednosti TH. UZ ščitnice v večini primerov pokaže povečano ščitnico, ki je normalne strukture (23).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Laboratorijske napake, ki jih povzročajo heterofilna protitelesa proti mišjim antigenom (angl. *human anti-mouse antibodies*, HAMA), avtoprotitelesa proti T_4 , sprememba v koncentraciji ali afiniteti vezalnih beljakovin za TH, uživanje biotina, so pogoste in lahko povzročijo enako neskladje med TH in TSH kot pri RTH β , čeprav so dejanske koncentracije TH v serumu normalne. Izključitev laboratorijskih napak dovolj zanesljivo omogoča samo dvostopenjska imunokemična metoda meritve TH, ki pa v Sloveniji ni na voljo. Za meritev serumskih vrednosti TH v Sloveniji in drugod po svetu uporabljamo enostopenjske imunokemične metode, ki omogočajo hitro meritev TH in so cenovno ugodne, je pa pogostnost laboratorijskih napak pri uporabi teh metod večja (36, 37).

Enako neskladje med TH in TSH kot pri RTH β najdemo še pri adenomu hipofize, ki izloča TSH (TSH-adenom) in FDH. TSH-adenom se pojavlja z incidenco 1 na 1.000.000 in predstavlja do 1 % hipofiznih adenomov. Izredno redko se pojavlja družinsko, posamezni družinski primeri TSH-adenoma so bili opisani v sklopu MEN1 (38). Diagnoza TSH-adenoma temelji na slikovni diagnostiki (MR) in hormonskem testiranju (odsotnost porasta TSH po stimulaciji s TRH, odsotnost supresije TSH po obremenitvi s T_3 , povišana vrednost SHBG) (39). Ob dokazani mutaciji *THRB* običajno ni težav

pri razlikovanju RTH β od TSH-adenoma. V literaturi je opisan samo en primer TSH-adenoma pri bolniku z RTH β (40). Diagnostično težavo predstavlja predvsem razlikovanje med redkejšimi oblikami RTH (RTH brez mutacije *THRB*) in TSH-adenomom (36). Dodatno pa lahko diagnostiko zapletejo še incidentalomi hipofize, ki jih s sodobnimi slikovnimi preiskavami odkrivamo vse pogosteje (41, 42). Pri razlikovanju teh redkih stanj so izredno pomembni dinamični in drugi hormonski testi, s kombinacijo katerih lahko postavimo pravilno diagnozo praktično v vseh primerih (TRH-test pri porastu TSH za več kot 5,2-krat z 92-% občutljivostjo in 96-% specifičnostjo loči med RTH β ali RTH brez mutacije *THRB* in TSH-adenomom, obremenitveni test s T_3 je pomemben v dokazovanju TSH-adenoma, oktreetid pri večini TSH-adenomov zniža vrednosti TH za okrog 40 % in veliko manj pri RTH β ali RTH brez mutacije *THRB*) (36, 40). V Sloveniji je trenutno stalno dostopen samo oktreetid, TRH-test le občasno, medtem ko supresijski test s T_3 za zdaj ni na voljo.

FDH je pogosta, ampak redko diagnosticirana avtosomno dominantna genska bolezen, ki se pojavlja z incidenco 1 na 10.000. Vzrok je mutacija gena za albumin *ALB*, ki povzroči spremembo vezavne afinitete albumina za T_4 , kar povzroči laboratorijsko napako pri meritvi serumskega pT_4 , redkeje pT_3 , in lažno neskladje med TH in TSH (lažno povišana vrednost pT_4 in pT_3 ob normalni vrednosti TSH). Bolniki s FDH so asimptomatski in ne potrebujejo zdravljenja. Bolezen dokažemo z genetskim testiranjem (43).

ZDRAVLJENJE

Tkivna RTH β je skoraj vedno delna in zadostno kompenzirana s povišano koncentracijo TH, bolniki z RTH β pogosto ne potrebujejo nobenega zdravljenja. Zaradi različne stopnje izraženosti kliničnih simptomov in znakov potrebujejo simptomatski

bolniki posamezniku prilagojeno zdravljenje (29).

Golša, ki je najpogostejši klinični znak RTH β , običajno ne povzroča težav in ne potrebuje zdravljenja. Možnosti zdravljenja simptomatske golše pri bolnikih z RTH β so zdravljenje z visokimi odmerki liotironina (L-T₃) ali definitivno zdravljenje (radiojod ali tiroidektomija). Po definitivnem zdravljenju so za vzdrževanje evtiroze (TSH v normalnem območju) običajno potrebne zelo visoke doze levotiroksina (L-T₄) (7, 44–46).

Za zdravljenje tahikardije in palpitacij uporabljamo zaviralce receptorjev β (propranolol, atenolol). Tirostatikov zaradi izrazitega porasta TSH, ki lahko ob dolgotrajnem zdravljenju povzroči hiperplazijo hipofize, običajno ne uporabljamo (23).

V literaturi so pri bolnikih z RTH β opisani primeri uspešnega zdravljenja z analogom T₃, trijodotiroacetno kislino (angl. *triiodothyroacetic acid*, TRIAC), ki ima pri nekaterih mutacijah *THRB* večjo afiniteto do mutiranega TR β kot T₃ (47–51).

Kriteriji zdravljenja RTH β pri otrocih niso jasno določeni, kot vodilo nam delno lahko služi izid bolezni pri starših, ki v otroštvu niso bili zdravljeni. Ob znakih hipotiroze (zaostanek v rasti in razvoju) je smiselno zdravljenje z L-T₃ ali L-T₄ ob pogostem spremljanju presnovnega stanja (SHBG, osteokalcin). Tahikardijo in palpitacije zdravimo z zaviralci receptorjev β (18, 23).

NAŠE IZKUŠNJE

Glede na incidenco bolezni je v Sloveniji približno 40 družin z RTH β . Z genetskim testi-

ranjem na RTH β smo na Oddelku za bolezni ščitnice v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana pričeli leta 2022. Prvi primer RTH β smo dokazali julija 2022 pri asimptomatski 63-letni bolnici z golšo. Genetska analiza je v eksonu 8 *THRB* pokazala heterozigotno zamenjavo arginina s histidinom na mestu 320 (R320H). Mutacija je že opisana v genskih bazah pri bolnikih z RTH β . Z meritvijo TH pri svojcih smo RTH β potrdili tudi pri njenem sinu. Pri več bolnikih s sumom na RTH β trenutno še čakamo na izvide genetskega testiranja. Prepoznavna bolezen bo omogočila spremljanje prizadetih družin in ustrezno zdravljenje simptomatskih posameznikov.

ZAKLJUČEK

RTH β je dokaj pogosta genska bolezen z značilnim neskladjem med serumsko vrednostjo TH in TSH, ki pa je redko prepoznana. Genetsko testiranje nam pri ugotovljenem neskladju med TH in TSH omogoča postavitve diagnoze RTH β in enostavno razlikovanje RTH β od TSH-adenoma. Možnost dvostopenjske imunokemične metode določanja TH in stalna razpoložljivost dinamičnih hormonskih testov (TRH-test, supresijski test s T₃) bi nam v kombinaciji z genetskim testiranjem in slikovnimi metodami omogočila razlikovanje, postavitve pravilne diagnoze, izbiro ustreznega zdravljenja ali izogib napačnemu zdravljenju pri vseh stanjih, ki povzročajo neskladje med TH in TSH (laboratorijska napaka, RTH β , RTH brez mutacije *THRB*, TSH-adenom, FDG).

LITERATURA

1. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBI: Possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967; 27 (2): 279–94.
2. Sakurai A, Takeda K, Ain K, et al. Generalized resistance to thyroid hormone associated with a mutation in the ligand-binding domain of the human thyroid hormone receptor β . *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86 (22): 8977–81.
3. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid.* 1994; 4 (2): 225–32.
4. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med.* 2012; 366 (3): 243–9.
5. Van Mullem A, van Heerebeek R, Chrysis D, et al. Clinical phenotype and mutant TRalpha1. *N Engl J Med.* 2012; 366 (15): 1451–3.
6. Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone alpha-emerging definition of a disorder of thyroid hormone action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101 (7): 2636–9.
7. Pappa T, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone beta: A focused review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 656551.
8. Adams M, Matthews C, Collingwood TN, et al. Genetic analysis of 29 kindreds with generalized and pituitary resistance to thyroid hormone. Identification of thirteen novel mutations in the thyroid hormone receptor beta gene. *J Clin Invest.* 1994; 94 (2): 506–15.
9. Alberobello AT, Congedo V, Liu H, et al. An intronic SNP in the thyroid hormone receptor beta gene is associated with pituitary cell-specific over-expression of a mutant thyroid hormone receptor beta2 (R338W) in the index case of pituitary-selective resistance to thyroid hormone. *J Transl Med.* 2011; 9: 144.
10. Safer JD, O'Connor MG, Colan SD, et al. The thyroid hormone receptor-beta gene mutation R383H is associated with isolated central resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (9): 3099–109.
11. LaFranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr.* 2003; 143 (3): 296–301.
12. Tajima T, Jo W, Fujikura K, et al. Elevated free thyroxine levels detected by a neonatal screening system. *Pediatr Res.* 2009; 66 (3): 312–6.
13. Vela A, Perez-Nanclares G, Rios I, et al. Spanish group for the study of thyroid hormone resistance from newborns to adults: A Spanish experience. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42 (8): 941–9.
14. Pappa T, Refetoff S. Human genetics of thyroid hormone receptor beta: Resistance to thyroid hormone beta (RTHbeta). *Methods Mol Biol.* 2018; 1801: 225–40.
15. Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ, et al. Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-beta gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74 (1): 49–55.
16. Wan W, Farboud B, Privalsky ML. Pituitary resistance to thyroid hormone syndrome is associated with T3 receptor mutants that selectively impair beta2 isoform function. *Mol Endocrinol.* 2005; 19 (6): 1529–42.
17. Weiss RE. »They have ears but do not hear« (Psalms 135:17): Non-thyroid hormone receptor beta (non-TRbeta) resistance to thyroid hormone. *Thyroid.* 2008; 18 (1): 3–5.
18. Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptors α or β genes may be due to a defective co-factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (12): 4196–203.
19. Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, et al. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without thyroid hormone receptor β or α genes mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (10): 3609–17.
20. Koenig RJ. Thyroid hormone receptor coactivators and corepressors. *Thyroid.* 1998; 8 (8): 703–13.
21. Mamasari S, Yesil S, Dumitrescu AM, et al. Mosaicism of a thyroid hormone receptor (TR) beta gene mutation in resistance to thyroid hormone (RTH). *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (9): 3471–7.
22. Weiss RE, Xu J, Ning G, et al. Mice deficient in the steroid receptor co-activator 1 (SRC-1) are resistant to thyroid hormone. *EMBO J.* 1999; 18 (7): 1900–4.
23. Dumitrescu AM, Korwutthikulransi M, Retetoff S. Impaired sensitivity to thyroid hormone: Defects of transport, metabolism, and action. In: Braverman LE, Cooper DS, Kopp P, eds. *The Thyroid.* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. p. 868–881.

24. Nyström E, Berg GEB, Jansson SKG, et al. Anatomy and physiology. Nyström E, Berg GEB, Jansson SKG, et al. *Thyroid disease in adults*. Berlin: Springer-Verlag; 2011. p. 5-25.
25. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001; 81 (3): 1097-42.
26. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012; 122 (9): 3035-43.
27. Illouz F, Briet C, Mirebeau-Prunier D, et al. Cardiac complications of thyroid hormone resistance syndromes. *Endocrinol (Paris)*. 2021; 82 (3-4): 167-9.
28. Toumba M, Neocleous V, Fanis P, et al. Phenotype variability and different genotype of four patients with thyroid hormone resistance syndrome due to variants in the THRB gene. *Hippokratia*. 2019; 23 (3): 135-9.
29. Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, et al. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 15: 458: 82-90.
30. Wu SY, Cohen RN, Simsek E, et al. A novel thyroid hormone receptor-beta mutation that fails to bind nuclear receptor corepressor in a patient as an apparent cause of severe, predominantly pituitary resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (5): 1887-95.
31. Machado DS, Sabet A, Santiago LA, et al. A thyroid hormone receptor mutation that dissociates thyroid hormone regulation of gene expression in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (23): 9441-6.
32. Meier CA, Dickstein BM, Ashizawa K, et al. Variable transcriptional activity and ligand binding of mutant beta 1,3,5,3'-triiodothyronine receptors from four families with generalized resistance to thyroid hormone. *Mol Endocrinol*. 1992; 6 (2): 248-58.
33. Hayashi Y, Weiss RE, Sarne DH, et al. Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant thyroid hormone-beta receptors? *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80 (11): 3246-56.
34. Pohlenz J, Wirth S, Winterpacht A, et al. Phenotypic variability in patients with generalised resistance to thyroid hormone. *J Med Genet*. 1995; 32 (5): 393-5.
35. Ferrara AM, Onigata K, Ercan O, et al. 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.
36. Campi I, Covelli D, Moran C, et al. The Differential diagnosis of discrepant thyroid function tests: Insistent pitfalls and updated flow-chart based on a long-standing experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 432.
37. Després N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: A potential for clinical misinformation. *Clin Chem*. 1998; 44 (3): 440-54.
38. Taylor TJ, Donlon SS, Bale AE, et al. Treatment of a thyrotropinoma with octreotide-LAR in a patient with multiple endocrine neoplasia-1. *Thyroid*. 2000; 10 (11): 1001-7.
39. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013; 2 (2): 76-82.
40. Safer JD, Colan SD, Fraser LM, et al. A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: A diagnostic dilemma. *Thyroid* 2001; 11 (3): 281-91.
41. Boguszewski CL, de Castro Musolino NR, Kasuki L. Management of pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33 (2): 101268.
42. Constantinescu SM, Maiter D. Pituitary incidentaloma. *Presse Med*. 2021; 50 (4): 104081.
43. Khoo S, Lyons G, Solomon A, et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia confounding management of coexistent autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020; 2020: 19-0161.
44. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid*. 2004; 14 (1): 71-4.
45. Ünlütürk U, Sriprapradang C, Erdoğan MF, et al. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: A report of four cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (6): 2210-7.
46. Moghe R, Exley S, Kabadi UM. Selective pituitary resistance to thyroid hormone: Clinical hyperthyroidism with high TSH on levothyroxine administration in I-131 ablated »Graves disease«. *Open J Endocr Metab Dis*. 2022; 12: 177-83.
47. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, et al. Successful treatment of hyperthyroidism due to nonneoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAc). *J Endocrinol Invest*. 1983; 6 (3): 217-23.
48. Radetti G, Persani L, Molinaro G, et al. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. *Thyroid*. 1997; 7 (5): 775-8.

49. Takeda T, Suzuki S, Liu R-T, et al. Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (7): 2033–40.
50. Anzai R, Adachi M, Sho N, et al. Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyperthyroidism caused by thyroid hormone resistance: Pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid.* 2012; 22 (10): 1069–75.
51. Moran C, Habeb AM, Kahaly CJ, et al. Homozygous resistance to thyroid hormone β : Can combined antithyroid drug and triiodothyroacetic acid treatment prevent cardiac failure? *J Endocr Soc.* 2017; 1 (9): 1203–12.

Prispelo 23. 4. 2023