



Caso Clínico

Síndrome de Resistência às Hormonas Tiroideias: Uma Entidade de Apresentação Clínica Heterogénea



ID Mafalda Martins Ferreira ^{a,*}; Sofia Lopes ^a; Carolina Moreno ^{a,b}; Patrícia Oliveira ^a; Isabel Paiva ^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SEDM) / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal

^b Faculdade de Medicina de Coimbra; Coimbra Institute for Biomedical Imaging and Translational Research (CIBIT), Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-09-24

Accepted/Aceite: 2024-01-21

Ahead of Print: 2024-03-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Síndrome de Resistência às Hormonas Tiroideias.

Keywords:

Thyroid Hormone Resistance Syndrome.

R E S U M O

A síndrome de resistência às hormonas tiroideias (SRHT), ou síndrome de Refetoff, é uma entidade rara causada principalmente por mutações germinativas no gene do recetor nuclear tipo β da triiodotironina (THRB) de transmissão autossómica dominante. Cursa com elevação das frações livres das hormonas tiroideias e ausência de supressão da tirotrófina (TSH). A apresentação clínica é heterogénea, mesmo entre casos familiares com a mesma mutação.

Geralmente, a elevação da TSH é ligeira ou ausente. Perante uma elevação marcada da TSH no contexto da SRHT, é necessário excluir tratamentos tiroideus ablativos prévios, coexistência de doença autoimune tiroideia ou tireotrofinoma, hipotireoidismo primário congénito, incumprimento terapêutico ou mutações homocigóticas do *THRB*.

Descrevemos dois irmãos com a mesma mutação do *THRB*, com diferente clínica e magnitude de elevação da TSH. No primeiro caso, os níveis elevados de TSH permaneceram inexplicáveis por vários anos: a presença de anticorpos anti-tiroglobulina poderá constituir uma explicação para essa elevação.

Thyroid Hormone Resistance Syndrome: A Clinically Heterogeneous Presentation Entity

A B S T R A C T

Thyroid hormone resistance syndrome (THRS), or Refetoff Syndrome, is a rare genetic disorder primarily caused by germline mutations in the gene encoding the beta isoform of the nuclear thyroid hormone receptor (THRB) with autosomal dominant inheritance. It is characterized by elevated levels of free thyroid hormones and a failure of thyrotropin (TSH) suppression. Clinical presentation varies, even among individuals within the same family sharing the same mutation.

Typically, TSH elevation is mild or even absent. In cases with marked TSH elevation within THRS, it is crucial to rule out prior thyroid ablative treatments, coexisting autoimmune thyroid disease, TSH-secreting pituitary adenomas, congenital primary hypothyroidism, non-compliance with therapy, or homozygous mutations of *THRB*.

We report two siblings harboring the same *THRB* mutation but displaying distinct clinical features and varying degrees of TSH elevation. In the first case, persistently elevated TSH levels remained unexplained for several years, possibly linked to anti-thyroglobulin antibodies.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: mafalda.ferreira@campus.ul.pt (Mafalda Andrade Martins Ferreira)

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ULS Coimbra

Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal

<https://doi.org/10.26497/cc230043>

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Introdução

A síndrome de resistência às hormonas tiroideias (SRHT) tem uma incidência estimada de 1 em cada 40 000 nados vivos.^{1,2} É subdiagnosticada e de diagnóstico tardio, seguindo-se habitualmente a um período de doseamentos pouco compreendidos da função tiroideia.^{2,3}

Cursa com elevação das frações livres das hormonas tiroideias (T4L e T3L) e ausência de supressão da TSH, que pode ser normal ou ligeiramente elevada.¹⁻³ Valores de TSH superiores a 20 μ UI/mL (0,4-4,0) não são comuns e devem motivar exclusão de doença autoimune da tiroide, cirurgia tiroideia ou tratamento com 131-I prévios, tireotrofina, entre outras.^{2,3}

A clínica da SRHT é heterogénea. Pode ser totalmente assintomática, mas quando os sintomas existem predomina a clínica de hipotireoidismo.^{3,4} O bócio é o sinal clínico mais frequente.^{3,4} Indivíduos da mesma família e com a mesma mutação podem apresentar clínica distinta, por motivos ainda pouco esclarecidos.^{3,4}

Descrevemos dois irmãos com a mesma mutação do gene *THRB* com sintomatologia distinta: um deles apresentava valores de TSH superiores a 40 μ UI/mL e várias tentativas foram feitas para explicar a magnitude desta elevação.

O objetivo do presente artigo é rever a apresentação clínica e diagnóstico da SRHT, enumerar os fatores que contribuem para a elevação atípica da TSH, e as hipóteses apresentadas na literatura científica para indivíduos com a mesma mutação poderem apresentar clínica divergente.

Casos Clínicos

Caso 1

Um homem de 38 anos foi referenciado por elevação das hormonas tiroideias com vários anos de evolução: TSH 43 μ UI/mL (0,4-4,0), T4L 2,7 ng/dL (0,7-1,5), T3L 3,4 pg/mL (1,8-4,2).

Apresentava história de síndrome depressivo *major* e surdez neurossensorial progressiva. Destacava-se um bócio palpável de grandes dimensões e uma estatura de 163 cm. O desenvolvimento cognitivo era normal. Negava alterações campimétricas visuais, cefaleias, tremor, aumento ou redução ponderal, alterações do apetite ou trânsito gastrointestinal ou intolerância marcada ao frio ou calor. Negava cirurgia tiroideia prévia ou tratamento com 131-iodo.

A história familiar revelou uma irmã de 45 anos de idade submetida a hemitireoidectomia e uma filha de 11 anos, sem antecedentes patológicos conhecidos. A restante história familiar não foi possível de apurar.

O doseamento da função tiroideia foi repetido de forma seriada e em diferentes laboratórios, verificando-se persistência da elevação da T4L com doseamentos de TSH superiores a 20 μ UI/mL.

O doseamento basal das hormonas da adeno-hipófise e das respetivas hormonas periféricas foi realizado e encontra-se na [Tabela 1](#).

A ecografia tiroideia mostrou uma tiróide aumentada com parênquima heterogéneo e marcadamente hipocogénico, sem nódulos individualizáveis.

Perante a elevação marcada da TSH, o doseamento de subunidade α foi realizado: <0,1 UI/mL (<0,8). A ressonância magnética selar excluiu a presença de adenoma hipofisário.

Dada a elevação da T4L, a ausência de supressão da TSH e a magnitude da sua elevação, e a exclusão de adenoma hipofisário que pudesse corresponder a tireotrofina num doente com história familiar de doença tiroideia, a pesquisa de mutações do gene *THRB* foi pedida, tendo sido identificada a mutação *G344R* (exão 9), em heterozigotia, compatível com o diagnóstico da síndrome de resistência às hormonas tiroideias (SRHT-*THRB*).

Perante a elevação atípica da TSH, a ressonância magnética foi repetida, continuando a não se observar massas selares ou paraselares. Os anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e anti-receptor da TSH (TRAbs) demonstraram resultado negativo.

Foi iniciado tratamento com levotiroxina em titulação crescente até à dose de 200 μ g/dia e constatou-se uma melhoria substancial dos sintomas depressivos e redução da TSH de 43 para 27 μ UI/mL.

O doente perdeu seguimento durante mais de uma década. Regressa sob tratamento com levotiroxina 125 μ g/dia, com a seguinte função tiroideia: TSH 112 μ UI/mL (0,4-4,0), T4L 1,9 ng/dL (0,7-1,5), T3L 4,1 pg/mL (1,8-4,2). Neste período a sintomatologia depressiva ter-se-á agravado e registou-se uma tentativa de suicídio. O peso corporal aumentou 5% e apresentava agora elevação da creatinofosfoquinase (CK) e da enzimologia hepática: ALT 73 U/L (<45); GGT 105 U/L (<55); CK 347 U/L (<171).

A dose de 200 μ g de levotiroxina foi retomada e o doseamento de TSH reduziu de 112 para 73 μ UI/mL em 3 meses, com melhoria clínica e normalização das alterações analíticas.

Perante a permanência da elevação da TSH, a ressonância magnética foi repetida novamente, continuando a não se identificar lesões selares, nasofaríngeas, esfenoidais ou cavernosas que pudessem corresponder à situação clínica rara de secreção ectópica de TSH.

A macroTSH foi excluída através de precipitação com polietilenglicol: recuperação de analito livre de 72% (excluída quando >50%).

Os anticorpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) – que, por lapso, não tinham sido previamente doseados – mostraram resultado positivo: 24 UI/mL (<4,0), levantando a hipótese de a coexistência da tireoidite autoimune poder ser a possível causa explicativa da magnitude da elevação da TSH.

A filha do doente apresentava função tiroideia normal e recuou teste genético.

Tabela 1. Primeiro caso clínico – Doseamento basal das hormonas da adeno-hipófise e das respetivas hormonas periféricas. Salienta-se a elevação da T4L e da TSH.

	Hormonas hipofisárias		Hormonas periféricas		
	Resultado	Valor de referência	Resultado	Valor de referência	
TSH (μ UI/mL)	43	0,4-0,4	T4L (ng/dL)	2,7	0,7-1,5
			T3L (ng/dL)	3,4	1,8-4,2
ACTH (pg/mL)	17	9-52	Cortisol (μ g/dL)	16	5-25
GH (μ g/L)	0,1	<1	IGF-1 (ng/mL)	142	48-209
FSH (mUI/mL)	5,3	<15	Testosterona total (ng/mL)	3,6	2,7-11
LH (mUI/mL)	2,5	<9			
Prolactina (ng/mL)	4,6	<18			

Caso 2

A irmã do doente descrito, com 45 anos, apresentava a mesma mutação, em heterozigotia, do gene *THRB*. Apresentava baixa estatura (148 cm), perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), surdez neurossensorial e taquicardia sinusal em repouso. Não apresentava clínica de hipo ou de hipertiroidismo.

Aos 30 anos tinha sido submetida a lobectomia tiroideia direita devido a nódulo sólido de 29 mm com citologia compatível com tumor folicular. A anatomia patológica revelou tratar-se de um adenoma folicular.

A função tiroideia prévia à cirurgia era a seguinte: TSH 5,4 μ UI/mL (0,4-4,0), T4L 4,1 ng/dL (0,7-1,5), T3L 4,3 pg/mL (1,8-4,2). Todos os autoanticorpos tiroideus eram negativos.

Após a lobectomia, a TSH elevou-se discretamente: TSH 6,9 μ UI/mL (0,4-4,0); T4L 2,8 ng/dL (0,7-1,5); T3L 4,4 pg/mL (1,8-4,2) e a clínica de hipotiroidismo nunca foi aparente.

Discussão

Os casos ilustram a heterogeneidade de apresentação da síndrome de resistência às hormonas tiroideias (SRHT) perante a mesma mutação do *TRHB*.

No segundo caso ocorreu elevação discreta da TSH mesmo após hemitiroidectomia e a sintomatologia de hipotiroidismo não ocorreu. Sabe-se que o tratamento ablativo da tiróide, muitas vezes realizado antes do diagnóstico da SRHT para redução do volume do bócio, é um dos principais fatores de descompensação clínica da SRHT, culminando na elevação da TSH por incapacidade de compensação endógena da resistência à atuação das hormonas tiroideias.

Já o doente do primeiro caso clínico, apresentava clínica de hipotiroidismo e elevação marcada da TSH – atípica nos casos de SRHT. O doseamento da TSH foi repetido em vários laboratórios, persistindo muito elevado, tornando improvável a existência de anticorpos heterofílicos. A coexistência de doença autoimune tiroideia, evidenciada pela heterogeneidade e hipoecogenicidade do parênquima tiroideu e pela presença dos anticorpos anti-Tg, poderá ser uma possível explicação para esta elevação atípica da TSH no contexto da SRHT. Outras causas de elevação da TSH foram excluídas, como o tireotrofinoma, a secreção ectópica de TSH, as mutações em homozigotia e a macroTSH.

Existe, contudo, uma ressalva a fazer: a pesquisa de outras mutações associadas a casos de hipotiroidismo primário congénito por disormonogénese não foi realizada.

De facto, a coexistência de surdez neurossensorial, hipotiroidismo e bócio poderia ser explicada pela síndrome de Pendred, uma forma de hipotiroidismo primário congénito causada, em 50% dos casos, por mutações da pendrina (codificada pelo gene *SLC26A4/PDS*), que constitui um cotransportador transmembranar de sódio e iodo expresso tanto na tiroide como no ouvido interno⁶. Nesta síndrome, a surdez neurossensorial ocorre em 100% dos doentes, é severa e na maioria dos casos está presente desde o nascimento^{6,7}; já na SRHT, a surdez ocorre em cerca de 20% dos casos e tem um curso progressivo.⁷ A coexistência da SRHT e da síndrome de Pendred seria improvável, ainda que esteja descrita.⁷

Contudo, quanto é do nosso conhecimento são raros os casos descritos de coexistência de SRHT com outras causas de hipotiroidismo primário congénito e, quando existentes devem-se à coexistência de mutações no gene *THRB* com mutações em genes envolvidos na disgenesia tiroideia (*NKX2-1*, *PAX8*, *FOXE1*, *NKX2-5*, *TSHR*),^{8,9} não presente neste caso.

Se eventual coexistência de duas causas de hipotiroidismo pri-

mário congénito – uma mutação envolvida na síntese de hormona tiroideia e outra na atuação das hormonas tiroideias periféricas nos órgãos-alvo – seria de esperar um curso clínico mais severo na ausência de reposição com levotiroxina até à idade adulta, com desenvolvimento cognitivo subótimo, hipotiroidismo franco e possível ocorrência de coma mixedematoso, que não ocorreram no caso descrito.

Conclusão

A síndrome da resistência às hormonas tiroideias foi descrita pela primeira vez em 1967.^{1,2} Em 80% dos casos segue uma hereditariedade autossómica dominante por mutações germinativas e heterozigóticas do gene *THRB* (SRHT-*THRB*).³ As mutações esporádicas ocorrem em até 20% dos casos.⁴ A hereditariedade autossómica recessiva também foi descrita.⁴ As mutações no gene *THRA* são raras.⁴

A SRHT cursa com T4L e T3L aumentadas e ausência de supressão da TSH, que é normal ou ligeiramente elevada.^{4,5} Ao contrário da doença de Graves, o rácio T3L:T4L é habitualmente normal.⁵

Na SRHT-*THRB*, o bócio é a manifestação clínica mais frequente, ocorrendo em 66%-95% dos casos.⁵ É habitualmente exuberante, refratário ao tratamento e o primeiro sinal clínico que motiva a investigação diagnóstica, juntamente com a história familiar de patologia tiroideia que atinge várias gerações.^{4,5} A taquicardia sinusal é comum pela atuação das hormonas tiroideias no tecido cardíaco que expressa maioritariamente os recetores TH α não mutados.^{4,5} Também o osso expressa sobretudo estes recetores, portanto a osteoporose pode ocorrer pelo maior *turnover* ósseo.^{4,5} A baixa estatura, a PHDA, as infeções respiratórias superiores e as otites são comuns.^{4,5} A surdez neurossensorial progressiva é uma manifestação frequente.⁵ O coeficiente de inteligência pode ser inferior.⁵

A clínica é heterogénea e nem sempre totalmente compreendida. Casos familiares portadores da mesma mutação podem ter apresentações distintas. Os mecanismos propostos são largamente desconhecidos, mas podem envolver modificadores epigenéticos.^{4,5}

O tireotrofinoma constitui o principal diagnóstico diferencial. Em 90% dos casos apresenta-se como macroadenoma. Co secreta subunidade α em 65% dos casos, sendo o seu doseamento uma pista diagnóstica importante para o diagnóstico diferencial com a SRHT, embora nem sempre disponível em todos os centros.¹⁰ Na presença de tireotrofinoma predomina a clínica de hipertiroidismo (que pode ser severa), contrariamente à SRHT-*THRB*, em que o hipotiroidismo é mais frequente.¹⁰ O doseamento de TSH é mais elevado na presença de um tireotrofinoma face à SHRT.¹⁰ Na prova de estimulação com TRH, apenas 39% dos tireotrofinomas respondem com elevação da TSH – já na SRHT, é expectável que ocorra a sua duplicação.¹⁰

Uma vez excluído o tireotrofinoma, o diagnóstico da SRHT pressupõe a pesquisa das mutações do gene *THRB*, no cromossoma 3, e que envolvem principalmente os exões 7 a 10.⁵ As mutações do gene *THRA*, mais raras, cursam com bradicardia (pelo predomínio dos recetores TH α no miocárdio), atraso no desenvolvimento neuropsicológico, diminuição da motilidade cólica, megacólon e displasia esquelética.⁵

Valores de TSH superiores a 20 μ UI/mL são raros na síndrome de resistência às hormonas tiroideias na ausência de outras comorbilidades que contribuam para a sua elevação.⁵ Perante um valor de TSH inexplicavelmente elevado num indivíduo com SRHT diagnosticada, o clínico pode deparar-se com dificuldade na sua interpretação.

Existem casos raros descritos de coexistência de SRHT-*THRB* e tireotrofinoma.^{10,11} Mais frequente, é a existência de um tratamento tiroideu ablativo prévio (cirurgia ou 131-Iodo) na tentativa de redução do volume do bócio.

A doença autoimune tiroideia pode coexistir com a SRHT em 23,3% dos casos conforme descrito por Barkoff *et al*¹²⁻¹⁴ e contribui para maior elevação da TSH, pelo que o doseamento dos autoanticorpos tiroideus é de importância fulcral.¹²⁻¹⁴ A suspeita de SRHT também deve ser levantada em doentes com tireoidite autoimune que necessitem de doses anormalmente elevadas de levotiroxina para redução da TSH e controlo do hipotiroidismo.^{13,14}

As mutações em homozigotia do gene *THRB* ou a coexistência de hipotiroidismo primário congénito também podem explicar uma maior elevação da TSH na SRHT.¹⁵ Outras situações mais raras são a secreção ectópica de TSH e a macroTSH.¹⁶⁻¹⁹

A secreção ectópica de TSH tem pouco mais de uma dezena de casos descritos. Constituem os adenomas hipofisários ectópicos mais raros e acompanham-se de elevação marcada da TSH e clínica de hipertiroidismo.¹⁸

A macroTSH resulta da ligação da TSH a imunoglobulinas, resultando em doseamentos de TSH falsamente elevados. Afeta cerca de 0,6%-1,6% da população.¹⁹ Por ser biologicamente inativa, não cursa com hipertiroidismo e a T4L e T3L são normais. A cromatografia em gel é o método de eleição para a sua exclusão, mas a precipitação com polietilenoglicol também pode ser utilizada.¹⁹

O tratamento da SRHT-*THRB* envolve o controlo da sintomatologia de hipo ou hipertiroidismo.²⁰ Numa percentagem considerável de casos o tratamento é desnecessário pelo incremento endógeno da T4L e T3L para ultrapassar a resistência à sua atuação periférica – esta compensação reflete-se numa TSH normal ou ligeiramente elevada. O doseamento seriado da função tiroideia nem sempre é útil, mas a elevação marcada da TSH juntamente com a elevação das frações livres das hormonas tiroideias pode ser sinal de descompensação clínica da SRHT ou incumprimento terapêutico num doente com SRHT sob levotiroxina.²⁰

Contributorship statement / Declaração de contribuição:

MMF: elaboração do manuscrito; revisão crítica e aprovação final.

SL: revisão crítica e aprovação final.

CM: revisão crítica e aprovação final.

PO: revisão crítica e aprovação final.

IP: revisão crítica e aprovação final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have fol-

lowed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

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: 279-94. doi: 10.1210/jcem-27-2-279
2. Weiss R, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1:97-108. doi: 10.1023/a:1010072605757.
3. Pappa T, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone Beta: A Focused Review. *Front Endocrinol.* 2021;12:656551. doi:10.3389/fendo.2021.656551
4. Singh B, Yen P. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2017; 3:8. doi: 10.1186/s40842-017-0046-z.
5. Sun H, Cao L, Zheng R, Xie S, Liu C. Update on resistance to thyroid hormone syndrome β . *Ital J Pediatr.* 2020; 46:168. doi: 10.1186/s13052-020-00929-x
6. Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31:213-24. doi: 10.1016/j.beem.2017.04.011
7. Borck G, Seewi O, Jung A, Schönau E and Kubish C. Genetic Causes of Goiter and Deafness: Pendred Syndrome in a Girl and Cooccurrence of Pendred Syndrome and Resistance to Thyroid Hormone in Her Sister. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2106-9. doi: 10.1210/jc.2008-2361.
8. Grasberger H, TRingkananont U, Croxson M, Reketoff S. Resistance to thyroid hormone in a patient with thyroid dysgenesis. *Thyroid.* 2005;15:730-3. doi: 10.1089/thy.2005.15.730.
9. Salas-Lucia F, França MM, Amrhein JA, Weir JE, Dumitrescu AM, Refetoff S. Severe Resistance to Thyroid Hormone Beta in a Patient with Athyreosis. *Thyroid.* 2022;32:336-9. doi: 10.1089/thy.2021.0523.
10. Owen K, Turner H, Wass J. *Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes.* 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 2014.
11. Tend X, Jin T, Brent G, Wu A, Teng W, Shan Z. A Patient With a Thyrotropin-Secreting Microadenoma and Resistance to Thyroid Hormone (P453T). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2511-4. doi: 10.1210/jc.2014-3994.
12. Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, Weiss R, Refetoff S. Autoimmunity in Patients with Resistance to Thyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 3189-93. doi: 10.1210/jc.2009-2179
13. Okazaki-Hada M, Nishihara E, Hisakado M, Kudo T, Ito M, Fukata S, et al. Autoimmune thyroid disease and thyroid function test fluctuations in patients with resistance to thyroid hormone. *Eur J Endocrinol.* 2022;186: 73-82. doi: 10.1530/EJE-21-0584
14. Fukata S, Brent GA, Sugawara M. Resistance to thyroid hormone in Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med.* 2005;352: 517-8. doi: 10.1056/NEJM200502033520523
15. Ferrara AM, Onigata K, Ercan O, Woodhead H, Weiss RE, Refetoff S. Homozygous Thyroid Hormone Receptor beta-Gene Mutations in Resistance to Thyroid Hormone: Three New Cases and Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1328-36. doi: 10.1210/jc.2011-2642.
16. Tong A, Xia W, Qi F, Jin Z, Yang D, Zhang Z, et al. Hyperthyroidism caused by an ectopic thyrotropin-secreting tumor of the nasopharynx: a case report and review of the literature. *Thyroid.* 2013;23:1172-7. doi: 10.1089/thy.2012.0574
17. Guo ML, Zheng X, Yang LX, Qiu YL, Cheng L, Ma SG. Coexistence of resistance to thyroid hormone and ectopic thyroid: ten-year follow-up. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60:601-4. doi: 10.1590/2359-3997000000214.
18. Zhu J, Wang Z, Zhang Y, Li X, Liu J, Deng K. Ectopic pituitary adenomas: clinical features, diagnostic challenges and management. *Pituitary.* 2020;23:648-64. doi: 10.1007/s11102-020-01071-x
19. Loh T, Ling Kao S, Halsall D, Shioh Toh S, Chan E, Chin Ho S et al. Macro-Thyrotropin: A Case Report and Review of Literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1823-8. doi: 10.1210/jc.2011-3490
20. Dumitrescu A, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta.* 2023;1830: 3987-4003. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.08.005