

**Síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos, um relato de caso****Thyroid hormone resistance syndrome, a case report**

DOI:10.34117/bjdv6n9-128

Recebimento dos originais: 01/09/2020

Aceitação para publicação: 08/09/2020

**Odil Garrido Campos de Andrade**

Formação acadêmica: ensino superior completo em Medicina pelo Centro Universitário de Brasília

Instituição: Centro Universitário de Brasília

Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075

E-mail: odilgca@hotmail.com

**Lethicia de Castro Pereira**

Formação acadêmica: ensino superior completo em Medicina pelo Centro Universitário de Brasília

Instituição: Centro Universitário de Brasília

Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075

E-mail: lethiscastro@hotmail.com

**Leonardo Casadini da Silva**

Formação acadêmica: ensino superior incompleto em Medicina pelo Centro Universitário de Brasília

Instituição: Centro Universitário de Brasília

Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075

E-mail: leocasadini@outlook.com

**Raphael Camargo de Jesus**

Formação acadêmica: ensino superior incompleto em Medicina pelo Centro Universitário de Brasília

Instituição: Centro Universitário de Brasília

Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075

E-mail: raphaelcamargo@outlook.com

**Gabriela Resende Vieira de Sousa**

Formação acadêmica: doutorado em Ciências pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Instituição: Centro Universitário de Brasília

Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075

E-mail: gabrirvsousa@gmail.com

**Luana Nunes Garcia**

Formação acadêmica: pós graduação em endocrinologia

Instituição: IPEMED

Endereço: Edifício Contag - quadra 509, Via W3 Norte - Asa Norte, Brasília - DF, 70750-502

E-mail: luananuness@hotmail.com

**RESUMO**

A síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos (SRHT) é uma doença genética autossômica dominante, rara, caracterizada por altos níveis de T4, podendo ou não ser acompanhada por altos níveis de hormônio estimulador da tireóide (TSH). Tal condição ocorre por resistência dos tecidos alvos aos hormônios tireoidianos causada por uma mutação do gene na subunidade beta ou alfa do receptor dos hormônios tireoidianos. Sua clínica é bastante variável, dificultando o diagnóstico, o qual só é confirmado após realização do teste que avalia o perfil genético. Atualmente não existe cura para a SRHT, entretanto a conduta em cada caso é individualizada, pois na grande maioria dos casos é apenas expectante. No aspecto metodológico, foi realizada uma revisão bibliográfica seguida de um relato de caso, objetivando esclarecer sobre a SRHT e elucidar a conduta tomada no caso. Paciente caucasiana, feminina, 62 anos, diagnosticada com hipotireoidismo subclínico em 2013, ou seja, sem clínica no momento do diagnóstico, apenas com alterações nos exames laboratoriais. Na abordagem terapêutica, foi iniciado levotiroxina, até atingir a dose de 175 mcg diária, por um período de 5 anos, ou seja, até janeiro de 2018, porém em outubro de 2017 iniciou com tremores em mãos e dores em membros inferiores, sendo assim avaliada e levantada a hipótese diagnóstica de SRHT. Após suspender medicação obteve melhora dos sintomas e redução dos níveis plasmáticos de T4 livre. Em exames anteriores, apresentava curva de TSH e T4, de 2014 a 2017, com valores aumentados, sem taquicardia, sudorese, perda de peso, cefaleia, dificuldade de concentração ou constipação. Relata desconhecimento de patologias tireoidianas na família. Além disso, a ressonância magnética de sela túrcica e os níveis séricos de globulina ligadora de hormônios sexuais e de ferritina foram realizados para descartar os principais diagnósticos diferenciais. Por fim, foi realizado teste genético na paciente que demonstrou mutação em região de “hotspot” do gene THRB, pelo método de Sanger usando Big Dye Terminator, ABI 3131 XL Genetic Analyser, e, além disso, foi solicitada a dosagem de TSH e T4 livre para o filho da paciente, que apresentou elevação dos níveis séricos sem sintomatologia presente, favorecendo e confirmando o diagnóstico de Síndrome da Resistência ao Hormônio Tireoidiano e sua associação familiar.

**Palavras Chaves:** Síndrome da resistência aos hormônios tireoidianos, Resistência aos hormônios tireoidianos, TSHoma.

**ABSTRACT**

Thyroid hormone resistance syndrome (THRS) is a rare, autosomal dominant genetic disease characterized by high levels of T4, that could be accompanied by high levels of thyroid stimulating hormone (TSH). This condition occurs due to resistance of the target tissues to thyroid hormones caused by a mutation of the gene in the beta or alpha subunit of the thyroid hormone receptor. Its clinic is variable, that makes diagnosis difficult, and is only confirmed after genetic profile. Currently, there is no cure for THRS, however the conduct in each case is individualized, in the majority of cases it is only expectant. In the methodological aspect, a bibliographic review was followed by a case report, aiming to clarify about THRS and elucidate the conduct taken in the case. Caucasian female patient, 62 years old, diagnosed with subclinical hypothyroidism in 2013, that is, without a clinic at the time of diagnosis, with only changes in laboratory tests. In the therapeutic approach, levothyroxine was started, until reaching the dose of 175 mcg daily, for a period of 5 years, that is, until January 2018, but in October 2017 it started with hand tremors and lower limb pain, thus starting to investigate this cause and in turn suggest the hypothesis of THRS, which in turn, after suspending medication, improved the symptom and reduced free T4. In previous exams, she had a TSH and T4 curve, from 2014 to 2017, with increased values, without tachycardia, sweating, weight loss, headache, difficulty concentrating or constipation. Reports ignorance of thyroid pathologies in the family. In addition, Turkish saddle MRI and serum sex hormone-binding globulin and ferritin levels were normal, ruling out a possible TSHoma. Finally, a genetic test was performed on the patient who demonstrated a mutation in the “hotspot” region of the THRB gene,

using the Sanger method using Big Dye Terminator, ABI 3131 XL Genetic Analyzer, and, in addition, the TSH and T4 dosage was requested. free for the patient's son, who presented elevated serum levels without symptoms, favoring and confirming the diagnosis of Thyroid Hormone Resistance Syndrome and its family association.

**Key words:** Thyroid hormone resistance syndrome, Resistance to thyroid hormones, TSHoma.

## 1 INTRODUÇÃO

A resistência aos hormônios tireoidianos (RHT) caracteriza-se por uma síndrome em que há reduzida resposta aos hormônios tireoidianos nos tecidos alvos. A RHT possui incidência de 1 caso a cada 40.000 nascidos vivos, não tendo preferência por gênero ou etnia. (MORAN; CHATTERJEE, 2016; RIVAS; LADO-ABEAL, 2016; YANG; YAN, 2016)

Na grande maioria dos casos, a mutação se encontra no gene do receptor em sua subunidade beta do hormônio tireoidiano, que interfere na capacidade do receptor de responder à ligação do T3, porém pode também apresentar mutação na subunidade alfa. Essa mutação pode gerar um aumento significativo das dosagens de T3 e T4 livre, a qual pode ser acompanhada ou não do aumento do hormônio estimulador da tireóide (TSH). (MORAN; CHATTERJEE, 2016; RIVAS; LADO-ABEAL, 2016; YANG; YAN, 2016)

É uma doença autossômica, dominante, rara, que apresenta clínica variável, podendo apresentar características do hiper – taquicardia, dificuldade de aprendizagem e concentração, hiperatividade, atraso do crescimento, perda de peso e ansiedade – ou hipotireoidismo – deficit cognitivo, diminuição da taxa metabólica basal, displasia óssea, constipação, bradicardia e dislipidemia –, dificultando o diagnóstico precoce e podendo ocasionar tratamento de forma incorreta. (AGRAWAL et al., 2008; XUE et al., 2015; YANG; YAN, 2016).

A RHT pode ser classificada em três tipos de acordo com o grau de resistência de cada tecido. (AGRAWAL et al., 2008; XUE et al., 2015)

- Central, caracterizada por RHT na glândula pituitária, a qual é acompanhada de hipertireoidismo com níveis elevados de TSH sem a presença de um tumor de glândula pituitária. (RIVAS; LADO-ABEAL, 2016; YANG; YAN, 2016)
- Periférica, a qual costuma apresentar-se com clínica de hipotireoidismo acompanhada de elevados níveis de T3 e T4, com níveis normais ou elevados de TSH, sendo mais comum que os níveis de TSH estejam altos. (RIVAS; LADO-ABEAL, 2016; YANG; YAN, 2016)
- Generalizada, tanto a nível central como a nível periférico, atingindo a glândula pituitária e os tecidos periféricos;(YANG; YAN, 2016)

Compreende-se que a mutação, na maioria dos indivíduos, é heterozigótica para o gene *THRB*. Essa mutação resulta em receptores alterados com alteração da sua função. Pacientes homozigotos para um gene *THRB* mutante ou deletado possuem o fenótipo mais grave, como observado no estudo que apresenta um caso onde se descreve uma família na qual um dos três membros afetados por mutação no gene *THRB* manifestou achados clínicos e bioquímicos mais graves em comparação com os outros dois membros da família afetados, devido a essa diferença genotípica. (FUJISAWA; GAGNE, 2019).

O diagnóstico confirmatório somente é feito após teste genético que demonstra alteração em um dos sítios dos receptores dos hormônios tireoidianos, na subunidade alfa ou beta, porém é pouco realizado por ser um exame de alto custo. No entanto, a dosagem de TSH e T4 livre em conjunto com a clínica e a história familiar pode levar a uma alta suspeição diagnóstica, mas deve-se sempre excluir causas que elevam T4 e TSH, como os tumores de glândula pituitária, como TSHoma investigados pela ressonância magnética ou tomografia computadorizada. (AGRAWAL et al., 2008; MORAN; CHATTERJEE, 2016)

Além disso, devem-se excluir causas que elevam os hormônios tireoidianos (HT) e que não suprimem os níveis de TSH, como período neonatal, terapia de reposição com tiroxina de forma inadequada ou utilização de drogas compostas de iodo, como a amiodarona. Deve-se pensar principalmente no tumor de glândula pituitária, visto que sua diferenciação da síndrome de resistência do hormônio tireoidiano (SRHT) é a partir de exames de imagem como ressonância magnética ou tomografia computadorizada de sela túrcica associado a teste de supressão com administração de T3, que caso seja um tumor de pituitária, não haverá redução do nível de TSH, já na SRHT, haverá redução do TSH. Outro fator que pode contribuir para a diferenciação é a dosagem de globulina ligadora de hormônios sexuais a qual está aumentada nos tumores secretores de TSH, mas que se encontra em níveis normais na SRHT. (AGRAWAL et al., 2008; DUMITRESCU; REFETOFF, 2013; MORAN; CHATTERJEE, 2016; XUE et al., 2015)

Atualmente, não há cura para a SRHT, mas deve ser feito acompanhamento anual. A abordagem terapêutica é individualizada, porém focado nos sintomas e não em normalização dos hormônios tireoidianos do paciente. (RIVAS; LADO-ABEAL, 2016)

De uma maneira geral, para pacientes com clínica de hipotireoidismo, que apresentam altos níveis de T3 e T4 e TSH normal ou elevado, deve iniciar reposição de HT exógeno em doses supra-fisiológicas até que se atinja um nível em que o paciente vença a RHT e não possua mais clínica. Além disso, é fundamental manter o acompanhamento periódico e avaliando presença de sintomas de crise tireotóxica. (BECK-PECCOZ et al., 2006; DUMITRESCU; REFETOFF, 2013; YANG; YAN, 2016)

Já em pacientes com clínica de hipertireoidismo, é indicado a utilização de acetato de triiodotironina, o qual é um metabolito inativo dos HT e que reduz de forma significativa a atividade do TSH e conseqüentemente diminui os níveis dos HT, além de diminuir o bócio tireoidiano e os sintomas de hipertireoidismo. No entanto, se houver taquicardia, dispnéia e palpitação, a utilização de beta bloqueador é o mais indicado. O determinante de dose de triiodotironina e a continuação do uso de beta bloqueador é a clínica do paciente, os exames laboratoriais nesse caso devem ser acompanhados apenas para avaliação de mudanças bruscas, mas não para definir o tratamento. Infelizmente a triiodotironina não está disponível no Brasil. (BECK-PECCOZ et al., 2006; DUMITRESCU; REFETOFF, 2013; YANG; YAN, 2016)

Por ser uma doença rara, pouco diagnosticada, negligenciada como diagnóstico diferencial, muitas vezes é tratada de forma errônea. O atual relato de caso, precedido de uma revisão bibliográfica, torna-se necessário, para acrescentar a literatura que é escassa para esse diagnóstico diferencial, e que assim apresente uma melhor abordagem diagnóstica e terapêutica pelos profissionais de saúde. Logo, esse trabalho tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a SRHT e associado a isso relatar um caso clínico, a fim de expor a clínica, investigação e abordagem terapêutica do caso.

## **2 METODOLOGIA**

Esse estudo constitui-se de uma revisão de literatura realizada de janeiro a maio de 2020, seguida de um relato de caso, em que foram utilizadas as seguintes bases de dados: Medline, SciELO, Lilacs, PubMed e Cochrane. Como palavras chaves, foram utilizadas: resistência aos hormônios tireoidianos, síndrome da resistência aos hormônios tireoidianos e TSHoma. Assim como seus correspondentes em inglês: resistance to thyroid hormones, thyroid hormone resistance syndromes and TSHoma.

Os critérios de inclusão foram artigos que focaram na SRHT com mutação no na subunidade beta e alfa dos receptores tireoidianos. Foram critérios de exclusão artigos antes de 2004 e artigos nos idiomas chinês e japonês.

Foram selecionados 35 artigos para leitura na íntegra, sendo utilizados os 19 mais relevantes para a revisão sobre o assunto. Relatos de caso não foram excluídos visto que a bibliografia presente é bastante escassa por ser uma doença genética rara.

Foi abordado a presença e evolução do quadro clínico da voluntária em questão, que estava de acordo com a publicação do caso, bem como na sua prole, com intuito de sustentação e relação com a literatura apresentada, e, por fim, foi realizado o teste molecular na voluntária para investigação e confirmação da síndrome.

**3 RESULTADOS E DISCUSSÃO****3.1 APRESENTAÇÃO DO CASO**

Paciente, sexo feminino, caucasiana, 62 anos, hipertensa, diabética procurou atendimento no início no mês de janeiro de 2018, com queixa de tremores em mãos esporádicos associado a dores do tipo em queimação há 4 meses, que pioravam ao longo do dia e além disso, gostaria de dar seguimento ao acompanhamento do quadro de hipotireoidismo diagnosticado em 2013. Relata que desde então utilizava levotiroxina 175 mcg/dia. Traz exames de julho de 2014 a janeiro de 2018. (tabela 1)

**Legenda:** TSH: Hormônio estimulante da tireoide; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; LDL: *Lipoproteína de baixa densidade*; HDL: *Lipoproteína de alta densidade*

	07/14	04/15	10/15	06/16	01/17	05/17	10/17	01/18	Valor Normal
<b>TSH</b>	30,48mU/L	11,73mU/L	11,91mU/L	13,2mU/L	17,26mU/L	11,55mU/L	11,03mU/L	17,74mU/L	0,55 a 4,78 mU/L
<b>T4I</b>	1,88 ng/dl	2,23 ng/dl	2,14 ng/dl	2,4 ng/dl	2,12 ng/dl	2,19 ng/dl	2,9 ng/dl	1,87 ng/dl	0,74 a 1,72 ng/dl
<b>CT</b>	167 mg/dl	178 mg/dl	167 mg/dl	168 mg/dl	166 mg/dl	177 mg/dl	102 mg/dl	-	<190mg/dl
<b>HDL</b>	48 mg/dl	57 mg/dl	52 mg/dl	48 mg/dl	53 mg/dl	52 mg/dl	42 mg/dl	-	>40 mg/dl
<b>LDL</b>	96 mg/dl	101mg/dl	99 mg/dl	97 mg/dl	95 mg/dl	105mg/dl	44 mg/dl	-	<130mg/dl
<b>TG</b>	116mg/dl	100mg/dl	79 mg/dl	114mg/dl	89 mg/dl	107mg/dl	82 mg/dl	-	<150mg/dl

Durante a consulta, paciente negou quadros de taquicardia, sudorese, perda de peso, cefaleia, dificuldade de concentração e constipação. Negou história familiar de doença tireoidiana em irmãos, pais e avós, porém, nunca realizaram acompanhamento investigatório para avaliação de função tireoidiana. Possui três filhos que também nunca realizaram esse tipo de acompanhamento. Quando questionada da época do diagnóstico, dizia estar assintomática e que foi iniciado tratamento devido as alterações nos exames laboratoriais de rotina.

Ao exame físico apresentou-se em bom estado geral, acianótica, anictérica, afebril, lúcida e orientada em tempo e espaço, eupneica, sem bócio visível ou palpável, com presença de tremores contínuos em mãos, sem exoftalmia e sem sudorese excessiva. Ao exame físico da tireoide estava sem alterações. Na ausculta cardíaca, apresentava bulhas normofonéticas, rítmicas, em dois tempos e sem sopros presentes, com frequência cardíaca de 100 batimentos por minuto. Ausculta respiratória com murmúrios fisiológicos presentes simétricos e sem presença de ruídos adventícios.

Quanto ao abdome, apresentava-se globoso, flácido com ruídos hidroaéreos presentes e diminuídos, sem visceromegalias e indolor a palpação. Quanto as extremidades estavam bem perfundidas, sem presença de varizes e sem sinais de trombose venosa profunda.

Como conduta foi solicitado que a paciente suspendesse a utilização de levotiroxina e realizasse novo exame laboratorial para avaliar TSH, T4 livre e perfil lipídico ao fim do mês de janeiro de 2018. Também foi solicitado perfil genético para análise de mutação do receptor dos HT. Além disso, foi solicitado ressonância magnética de sela túrcica e dosagem de globulina ligadora de hormônios sexuais para realizar diagnóstico diferencial com tumor de glândula pituitária. Também foi orientado que os filhos da paciente realizassem a dosagem de TSH e T4 livre.

### 3.2 EVOLUÇÃO

Paciente retorna no fim de janeiro de 2018, com ressonância magnética com contraste de sela túrcica sem alterações presentes, com hipófise de dimensões, contornos e morfologia normais, sem foco de impregnação anormal na série pós-contraste, haste hipofisária de aspecto normal, centrada e cisterna supra-selar e quiasma ópticos normais. Além disso globulina ligadora de hormônios sexuais veio 38,5 nmol/L (valor de referência: 18 a 144)

A dosagem de TSH e T4 encontram-se 17,74 mcUi/ml e 1,87 ng/dl, respectivamente, demonstrando que houve diminuição dos níveis hormonais de T4, além de ausência de sintomas de hipotireoidismo e com melhora dos tremores e das dores em membros inferiores.

Filho de 46 anos, assintomático, realizou dosagem de TSH e T4, demonstrando níveis também elevados, com TSH de 4 mcUI/ml e T4 de 2,35 ng/dl, o que sugere ser uma RHT compensada pela produção endógena aumentada de HT.

Por fim, foi realizado teste genético na paciente em questão que demonstrou mutação em região de “hotspot” do gene THRB quando analisado os exons 8, 9, 10 e 11 do respectivo gene, pelo método de Sanger usando Big Dye Terminator, ABI 3131 XL Genetic Analyser.

No caso da paciente em questão, percebe-se que houve um diagnóstico equivocado de hipotireoidismo e início de um tratamento que somente após 4 anos e 10 meses veio gerar repercussão. Em vista do tratamento inadequado e da própria RHT da paciente, percebe-se grande oscilação dos valores de TSH e de T4 livre e que após outubro de 2017 manifestou com tremores em mãos. Tais manifestações podem ser relacionadas a quantidade hormonal, pois após a retirada da levotiroxina, houve desaparecimento dos sintomas e melhora do quadro clínico, além de diminuição dos níveis de T4.

A partir do caso e da classificação, podemos inferir que a paciente se enquadra na RHT provavelmente de tecidos periféricos, compensada pela produção endógena de HT.

Outro fator concordante para a SRHT é o filho de 46 anos que apresenta TSH e T4 livre elevados e sem clínica presente, enquadrando-o em RHT provavelmente de tecidos periféricos, compensada pela produção endógena de HT. O que segue a maioria das evoluções já relatadas na bibliografia presente, em que a maioria dos casos de SRHT segue com autorresolução, sem clínica, mas com manutenção de elevados níveis de TSH e T4, mas sem necessidade de tratamento medicamentoso.(ALMEDA-VALDÉS et al., 2014; DUMITRESCU; REFETOFF, 2013; RIVAS; LADO-ABEAL, 2016; XUE et al., 2015)

Como diagnóstico diferencial é essencial excluir a presença de tumor de glândula pituitária, também conhecido como TSHoma, o qual possui o mesmo laboratório da SRHT (altos níveis de TSH e T4), por isso a necessidade da ressonância. No caso da paciente, a ressonância magnética e o globulina ligadora de hormônios sexuais vieram não concordantes com o tumor produtor de TSH, favorecendo ainda mais a hipótese da SRHT. Além disso, os níveis de ferritina vieram normais, sendo mais um fator concordante para a SRHT e exclusão do TSHoma (AGRAWAL et al., 2008; DUMITRESCU; REFETOFF, 2013; MORAN; CHATTERJEE, 2016; XUE et al., 2015)

Por fim, como diagnóstico confirmatório, podemos perceber a mutação presente na paciente em questão.

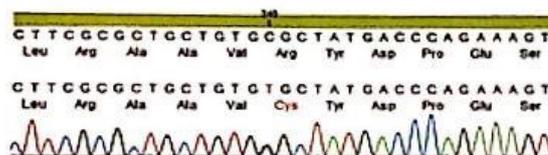
**Legenda:** Teste genético para mutações “hotspot” na isoforma beta do gene receptor do hormônio tireoidiano

## Resultado

**POSITIVO**

para mutação em região "Hotspot" no gene *THRB* (NG\_009159.1).

p.Arg320Cys (c.957C>T)



Nota. Foram analisados os exons 8, 9, 10 e 11 do gene *THRB* pelo método de Sanger usando Big Dye Terminator, ABI 3131XL Genetic Analyser.

Dumitrescu & Refetoff - *Biochim Biophys Acta*, 2013 Jul; 1830(7):3987-4003.

doi:10.1016/j.bagen.2012.08.005

A abordagem genética da síndrome é baseada na investigação de hotspots presentes no gene que codifica o receptor do hormônio tireoidiano e em suas isoformas TH $\beta$  e TH $\alpha$ . Mutações neste gene podem dar origem a fenótipos variáveis da SRHT, dependentes do comprometimento de uma

ou ambas isoformas e de aspectos de dominância. A resistência ao hormônio tireoidiano é mais frequentemente causada por mutações pontuais na isoforma beta do receptor do hormônio tireoidiano. O teste genético para detecção da síndrome é o método diagnóstico conclusivo.(BRIJESH et al., 2017; MACHADO et al., 2009; CHIAMOLERA, 2006)

As alterações que um teste dito positivo aponta, em sua maioria, mutações em três hotspots no domínio de ligação entre o receptor de hormônios tireoidianos (TR) e o hormônio (T3) em si, que se situam entre os exons 7 e 11 da codificação do gene. Tais mutações são responsáveis por ocasionar uma diminuição ou uma abolição da afinidade do TR ao T3. No caso da paciente em questão, a isoforma encontrada mutada foi a beta, utilizando-se da investigação dos exons situados na faixa de 8 a 11 do gene codificador do receptor de hormônio tireoideano. (BRIJESH et al., 2017; MACHADO et al., 2009; CHIAMOLERA, 2006)

Quanto ao tratamento da SRHT, a grande maioria dos pacientes evoluem assintomáticos, compensando a RHT com a produção endógena elevada de HT. No entanto, os pacientes que não conseguiram superar a SRHT com a produção endógena de HT, recomenda-se a utilização de levotiroxina em doses supra fisiológicas até vencer a resistência, mas sempre atento para o risco de crise tireotóxica. Já os pacientes que possuem a SRHT e clínica de hipertireoidismo, o tratamento indicado nos Estados Unidos é a utilização de T3, que além de diminuir a sintomatologia, também diminui o nível de TSH e o tamanho bócio. No entanto, no Brasil, não há disponível a venda do T3 puro. Sendo assim, esses pacientes devem ser manejados de acordo com suas queixas, além do aconselhamento genético. (BECK-PECCOZ et al., 2006; DUMITRESCU; REFETTOFF, 2013; YANG; YAN, 2016)

#### **4 CONCLUSÃO**

A RHT deve ser encarada como uma doença que pode estar presente em pacientes assintomáticos, que possivelmente não necessitam de uma intervenção medicamentosa, assim como, pode estar presente em pacientes com diagnóstico de hiper ou hipotireoidismo mal controlados, necessitando de intervenções medicamentosas individualizadas, visto que não existe uma cura disponível. Além disso, é importante sempre realizar a diferenciação do TSHoma a partir de exames de imagem de sela túrcica e dosagem de globulina ligadora de hormônios sexuais.

Todos os pacientes que apresentam bócio devem ser investigados de possível a presença de RHT e os que possuem suspeita, realizar perfil genético, do paciente e dos parentes de primeiro grau, tanto para evitar tratamentos errados e desnecessários quanto para realizar diagnósticos assertivos.

**REFERÊNCIAS**

1. AGRAWAL, N. K. et al. Thyroid hormone resistance. **Postgraduate Medical Journal**, v. 84, n. 995, p. 473–477, 2008.
2. ALMEDA-VALDÉS, P. et al. [Thyroid hormone resistance (THR): a case report]. **Gaceta médica de México**, v. 150, n. 5, p. 465–9, 2014.
3. BECK-PECCOZ, P. et al. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 4, p. 529–546, 2006.
4. BERNAL, J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. **Endocrinología y Nutrición**, v. 58, n. 4, p. 185–196, 2011.
5. CARVALHO, G. A. DE; RAMOS, H. E. Síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 1, p. 83–92, 2004.
6. CHIAMOLERA, MARIA IZABEL. Aspectos clínicos e moleculares da resistência aos hormônios tiroidianos. 2006.
7. CYNIAK-MAGIERSKA, A. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone - the current state of art. **Thyroid Research**, n. May, p. 1–3, 2015.
8. DUMITRESCU, A. M.; REFETOFF, S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1830, n. 7, p. 3987–4003, 2013.
9. GONÇALVES, A. P. et al. A case of thyroid hormone resistance: a rare mutation. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 9, p. 962–966, 2014.
10. KIBAR, Y. A rare syndrome: Thyroid hormone resistance. **Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi**, v. 38, n. 3, p. 345–348, 2011.
11. MACHADO, Danielle S. et al. A thyroid hormone receptor mutation that dissociates thyroid hormone regulation of gene expression in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 23, p. 9441-9446, 2009.
12. MORAN, C. et al. Resistance to thyroid hormone caused by a mutation in thyroid hormone receptor (TR) $\alpha$ 1 and TR $\alpha$ 2: Clinical, biochemical, and genetic analyses of three related patients. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, v. 2, n. 8, p. 619–626, 2014.
13. MORAN, C.; CHATTERJEE, K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 29, n. 4, p. 647–657, 2015.
14. MORAN, C.; CHATTERJEE, K. Resistance to thyroid hormone  $\alpha$ -emerging definition of a disorder of thyroid hormone action. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 101, n. 7, p. 2636–2639, 2016.
15. ONIGATA, K.; SZINNAI, G. Resistance to thyroid hormone. **Paediatric Thyroidology**, v. 26, p. 118–129, 2012.
16. RIVAS, A. M.; LADO-ABEAL, J. Thyroid hormone resistance and its management. **Proceedings (Baylor University Medical Center)**, v. 29, n. 2, p. 209–11, 2016.
17. SINGH, Brijesh K.; YEN, Paul M. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR $\alpha$  and TR $\beta$  isoforms. **Clinical diabetes and endocrinology**, v. 3, n. 1, p. 1-11, 2017.
18. XUE, J. et al. Description of the thyroid hormone resistance syndrome illustrated by such a case, which had two different carcinomas and was mistreated with iodine-131. **Hellenic Journal of Nuclear Medicine**, v. 18, n. 3, p. 247–251, 2015.
19. YANG, W.; YAN, J. Resistance to Thyroid Hormone Caused by a G344R Mutation of Thyroid Hormone Receptor Beta Gene: A Case Report Study. **Endocrinology & Metabolic Syndrome**, v. 5, n. 2, p. 2–5, 2016.