

甲状腺激素抵抗综合征研究综述

刘睿琪¹, 董明^{1,2*}

¹山东大学齐鲁医院内分泌与代谢病科, 山东 济南

²山东省内分泌代谢病时空调节与精准干预重点实验室, 代谢性慢病防治前沿技术山东省工程研究中心, 山东大学内分泌代谢病研究所, 山东 济南

收稿日期: 2025年5月23日; 录用日期: 2025年6月16日; 发布日期: 2025年6月23日

摘要

甲状腺激素抵抗综合征(Resistance to Thyroid Hormone, RTH)是人体靶组织对甲状腺激素反应性降低导致的综合征, 其最常见的病因是甲状腺激素受体的基因突变。RTH的生化特征及临床表现各异, 同时RTH还可合并其他各类疾病, 临床上常常误诊。总而言之, RTH的诊断及治疗目前仍然较为棘手。本文就RTH的相关研究作一综述, 旨在提高对RTH的认识, 减少误诊率。

关键词

甲状腺激素抵抗综合征, 甲状腺激素受体, 基因突变

Resistance to Thyroid Hormone: A Review

Ruiqi Liu¹, Ming Dong^{1,2*}

¹Department of Endocrinology and Metabolism, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

²Shandong Provincial Key Laboratory of Spatiotemporal Regulation and Precision Intervention in Endocrine and Metabolic Diseases, Shandong Provincial Engineering Research Center for Advanced Technologies in Prevention and Treatment of Chronic Metabolic Diseases, Institute of Endocrine and Metabolic Diseases of Shandong University, Jinan Shandong

Received: May 23rd, 2025; accepted: Jun. 16th, 2025; published: Jun. 23rd, 2025

Abstract

Resistance to Thyroid Hormone (RTH) is a syndrome caused by reduced responsiveness of human target tissues to thyroid hormones. The most common etiology is gene mutation of thyroid hormone receptors. RTH is characterized by heterogeneous biochemical features and clinical manifestations. Additionally, RTH may be complicated with various comorbidities, often leading to clinical

*通讯作者。

文章引用: 刘睿琪, 董明. 甲状腺激素抵抗综合征研究综述[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1406-1413.

DOI: 10.12677/acm.2025.1561866

misdiagnosis. In summary, the diagnosis and treatment of RTH remain challenging currently. This article provides a short review of relevant research on RTH, aiming to enhance the understanding of this disease and reduce the misdiagnosis rate.

Keywords

Resistance to Thyroid Hormone, Thyroid Hormone Receptors, Gene Mutation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺激素抵抗综合征(RTH)最早由 Refetoff 等于 1967 年报道[1], 是一种罕见的遗传性疾病, 以靶组织对甲状腺激素(TH)的敏感性降低为特征。患者通常表现为血清游离甲状腺素(FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)升高, 而促甲状腺激素(TSH)水平正常或轻度升高, 与经典甲状腺功能亢进或减退的生化特征不同。甲状腺激素作用主要由甲状腺激素受体(TR)介导, TR 分为甲状腺激素受体 α (TR α)和甲状腺激素受体 β (TR β), 分别由 THRA 和 THRB 基因编码[2], 由前者基因突变引起的 RTH 称为甲状腺激素抵抗综合 α (RTH α), 后者基因突变引起的 RTH 称为甲状腺激素抵抗综合 β (RTH β)。RTH 的病因主要与甲状腺激素受体基因突变相关, 此外, 在甲状腺激素起作用的任何一个环节出现缺陷都可能导致 RTH。近年来, 随着基因检测技术的进步, RTH 的诊断率有所提高, 但其临床表现的异质性和治疗方案的局限性仍是临床难点。本文结合国内外最新研究进展, 从流行病学、病因及发病机制、生化特征与临床表现、诊断与鉴别诊断、治疗及预后等方面系统综述 RTH 的研究现状, 旨在为临床诊疗及基础研究提供参考。

2. 流行病学

由于大多数新生儿筛查项目是基于干血斑中 TSH 的测量, 因此 RTH β 的准确发生率尚不清楚。曾有研究对 80,884 名和 74,992 名新生儿进行了 TSH 和 T4 测量, 发现分别有 2 名和 4 名婴儿存在 THRB 基因突变, 表明患病率分别为 1/40,000 和 1/19,000 活产[3][4]。发病率在性别之间是相等的, 而各族裔群体之间的发病率可能略有不同。RTH β 的遗传通常为常染色体显性遗传, 这是由于突变体和野生型 TR 之间形成二聚体会干扰野生型 TR 的功能。然而, 在表现为 RTH β 的患者中, 有 14%未发现 THRB 基因突变。RTH β 很少有家族聚集性, 这可能是由染色体嵌合引起的[5], 而据推测, 增强子、抑制子或辅因子的基因突变可能是这组的发病原因[6]。RTH α 鉴于报告的病例数量较少和临床变异性较大, 其流行病学特征暂不明确[7]。

3. 病因与发病机制

TH 的转录作用几乎依赖于 TR, TR 是配体诱导型转录因子, 属于核受体超家族成员[8]。TH 通过转运蛋白从细胞外基质和细胞质转运到细胞核内, 然后诱导核内 TR 转录以激活靶基因, 为了实现这一点, TR 需要结合 TR 靶基因启动子中被称为甲状腺激素应答元件(TREs)的特异性调节 DNA 序列[9], 在 T3 结合后, TR 与阻遏蛋白分离, 并招募其他伴侣蛋白[10]。TR α 和 TR β 分别由 17 号染色体和 3 号染色体的 THRA 和 THRB 基因编码。TR α 和 TR β 蛋白的分子结构和序列非常相似, 他们有四种亚型, 表示为 TR α 1、TR α 2、TR β 1 和 TR β 2, 除 TR α 2 外的亚型都可以与 TH 结合。这些受体亚型具有不同的分布, TR α 1 分布

广泛, 尤其是在心脏和肌肉组织中, $TR\alpha 2$ 同样分布广泛。 $TR\beta 1$ 主要分布于脑、肝和肾, 而 $TR\beta 2$ 主要表达于下丘脑和垂体[11][12]。TR 主要包括三个结构域: 氨基末端结构域(A-B 结构域)、中心 DNA 结合结构域(DBD)和羧基末端配体结合结构域(LBD), LBD 决定受体对其配体的特异性, 并调节其与核受体超家族其他成员形成同源二聚体或异源二聚体的能力[13][14]。

大多数 RTH 病例与甲状腺激素受体 β ($TR\beta$) 突变有关, 只有少数病例与甲状腺激素受体 α ($TR\alpha$) 突变或其他原因有关[15], 约 85% 受试者中 RTH 的分子基础是 $TR\beta$ 基因的突变, 这导致三碘甲状腺原氨酸 (T_3) 结合和/或反式激活功能受损[16]。对于 TH 敏感性受损有多种机制, 讨论较多的两种机制为: (1) 突变后的 TR 亚型与野生型 TR 竞争结合 TREs、伴侣蛋白或 TH; (2) 突变后的 TR 通过降低与 T_3 、TRE 和伴侣蛋白的结合亲和力并削弱辅阻遏物的释放来破坏 TH 的生理功能[17]。

THRB 基因位于 17 号染色体上, 由 10 个外显子组成。已经报道了超过 100 种突变, 除了一个家族外, 几乎所有突变都位于外显子 7~10 [18], 其突变主要集中在几个“热点”, 目前热点的范围已经扩展到密码子 234 至 282、密码子 309 到 353 和密码子 374 到 461 这几段密码簇[19], 这些热点主要映射到 $TR\beta$ 的 LBD, 突变最多的区域位于螺旋 H5~H7 和 H10~H12。一般而言, 这些突变定位于激素结合口袋, 并损害直接或变构结合 TH 的能力。尽管一些突变体可能保留了与野生型 TR 较为接近的 TH 亲和力, 但它们在构象上有缺陷, 而构象缺陷负责 TRE 结合、辅阻遏物释放、辅激活物募集和用于转录激活的同二聚体/异二聚体形成等, 因此构象的缺陷也会导致 TH 作用的缺陷。关于 THRA 基因突变, 到目前为止, 所有的突变位点映射到 LBD, 并主要聚集在螺旋 H10 上, 这与 $RTH\beta$ 相似, $RTH\alpha$ 的所有突变也主要聚集在三个区域: 密码子 207~211、密码子 256~291 和密码子 351~405, 但是值得注意的是, 由于样本量还不够大, 无法极其准确地确定密码簇间隔。一般而言, 这些突变损害了突变型 $TR\alpha$ 直接或变构结合 TH 或辅调节因子或与另一种受体二聚化的能力。

早期研究大都认为 RTH 是由 TR 的遗传缺陷引起的[20], 目前研究认为除了 TR 的突变外, 任何使外周组织细胞对 TH 信号反应减弱的缺陷, 包括 TH 合成、代谢、转运等环节, 都可以引起 RTH。比如, 中枢 TSH 受体的缺陷导致的下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴(HPT 轴)的功能紊乱。此外, 甲状腺作为甲状腺激素产生的主要器官, 在甲状腺发育过程中或在甲状腺激素合成过程中的各种缺陷都可引起甲状腺功能减退, 例如叉头盒蛋白 E1 (FOXE1)、同源盒蛋白 Nkx-2.1 (NKX2-1)、促甲状腺素受体(TSHR)、盒蛋白 Pax-8 (PAX 8) 或同源盒蛋白 Nkx-2.5 (NKX 2-5) [21][22] 等蛋白发生基因突变导致的 T_3 、 T_4 分泌减少。同时, 甲状腺激素的功能几乎完全依赖于具有生物活性的 T_3 , 因为 T_4 对甲状腺激素受体的活性较低。人体中甲状腺原氨酸的主要来源是甲状腺和外周组织中 DIO1 和 DIO2 对甲状腺原氨酸的脱碘作用[23], 甲状腺或外周组织中 SBP2 和 DIO1 基因的突变可削弱 DIO1 和 DIO2 将 T_4 激活为 T_3 的作用[24][25]。甲状腺激素需要被主动转运到靶细胞中以执行它们的基因组功能和一些非基因组功能[26]-[28], 跨膜蛋白的缺陷可能是 TH 进入靶细胞的最后阻碍, 目前, MCT8 和 OATP 1C 缺陷被认为是甲状腺激素转运缺陷的原因[28]。

4. 生化表现与临床表现

4.1. $RTH\beta$ 的生化表现与临床表现

$RTH\beta$ 患者的典型生化特征是甲状腺激素水平升高、TSH 浓度在正常范围内或轻度升高、甲状腺肿和没有甲状腺毒症症状。 $RTH\beta$ 的临床表型可能高度可变, 这取决于个体对甲状腺激素水平升高的组织反应程度; 相同的突变可能导致不同患者的不同表型, 即使在同一家族中也是如此。一般来说, 突变基因的一个拷贝就足以引起疾病, 因此, $RTH\beta$ 是在一个特定的基因组中遗传的。其临床表型可能高度可变, 这取决于个体对甲状腺激素水平升高的组织反应程度。约 65%~95% 的 $RTH\beta$ 患者有甲状腺肿大[29],

RTH β 患者可表现为甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退的症状,前者可表现为心动过速、多动和基础代谢率增加等,后者可表现为生长迟缓、骨成熟延迟、学习障碍、智力障碍、感音神经性耳聋及眼球震颤等[30]。相同的突变可能导致不同患者的不同表型,即使在同一家族中也是如此。一般来说,突变基因的单拷贝足以引起疾病,因此, RTH β 以常染色体显性方式遗传[23]。

RTH β 通常可分为三类:全身性 RTH β 、垂体 RTH β 和外周 RTH β [31]。全身性 RTH β 患者通常甲状腺功能正常,骨骼发育正常,但智商可能较低,这类患者的正常甲状腺功能是通过增加 TH 的分泌来补偿的。垂体 RTH β 患者通常有甲状腺功能亢进的症状,伴随 TSH 分泌不当及 T4 和 T3 升高。外周 RTH β 患者除了 TSH 水平正常外,一般都有甲减症状,外周组织与垂体相比对 TH 不敏感[32]。

4.2. RTH α 的生化表现与临床表现

第一个 THRA 生殖系突变在 2012 年才被报道,这导致了 RTH α 的发现[33],与 RTH β 患者不同,携带 THRA 突变的患者的 HPT 轴受到的影响较小。RTH α 的患者 FT4 偏低或正常低限, FT3 偏高或正常高限,导致 T4/T3 比值异常偏低;严重病例中反 T3 的水平低于正常水平[34],但也可能正常。RTH α 的患者可有轻度的正红细胞性贫血[35],总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平升高[36],即使在儿童病例中也是如此。RTH α 的临床特征非常多变,常使人联想到先天性甲状腺功能减退症。大多数患者身材矮小、骨骼生长受损、大头畸形和面部特征粗糙,他们也有低基础代谢率和各种神经发育缺陷,导致运动障碍,言语迟缓,有时智力迟钝或癫痫,同时也经常观察到便秘和贫血。由于 RTH α 患者的 TH 水平及临床特征异质性较大,因此 RTH α 患者不一定会就诊于内分泌科,而且临床医生可能经常无法识别这种疾病。

5. 诊断与鉴别诊断

RTH 的诊断可通过以下几点进行:血清 FT4、FT3 升高, TSH 正常或稍高;有甲状腺肿以及甲亢或甲减的临床表现;基因检测发现 TR 的基因突变;有类似疾病的家族史等。基因检测是目前 RTH 的金标准,虽然患者及其亲属都应接受基因检查,但约 15% 的 RTH 患者不会有 TR 的基因突变[37],若没有基因突变但激素水平或临床表现符合 RTH,可进行促甲状腺激素释放激素(TRH)刺激试验等进行验证。

此外,还应完成相关评估以排除其他引起 TSH 升高的疾病,如垂体腺瘤、原发性甲状腺功能减退症、由于 TSH 受体突变引起的 TSH 受体抵抗综合征、药物引起的 TSH 升高、异位 TSH 综合征等。较为常见的鉴别诊断是与垂体 TSH 瘤进行鉴别,后者也会显示 TH 升高和 TSH 水平未受抑制,可通过垂体磁共振成像(MRI)和 TRH 刺激实验、T3 抑制试验等功能试验以及血清性激素结合球蛋白、TSH- α 来与 RTH 进行鉴别,但需注意的是部分 RTH 的患者也可合并鞍区占位或垂体 TSH 瘤[38]。

6. 治疗与管理

大多数无临床症状的 RTH β 患者不需要治疗,因为增加的 TH 产生可以补偿组织的抵抗力。对于有临床症状的患者,可给予相应的对症处理。静息时心动过速明显的患者,可考虑选择性 β 受体阻滞剂,由于阿替洛尔不能抑制 T4 向 T3 的转化,因此它是 RTH- β 伴心动过速的最佳选择。三碘甲状腺乙酸(TRIAC)或三碘甲状腺素(DT4)也可用于治疗甲状腺毒症, TRIAC 是一种对垂体和肝组织具有拟甲状腺作用的甲状腺激素类似物,可用于抑制 TSH,是目前最有前途的降低 TH 和 TSH 水平的药物。甲状腺功能减退症患者可以用 L-T4 治疗,但所需剂量往往很高。不建议降低升高的 TH 水平,因为这种治疗可能导致低代谢的体征和症状,特别是对于分娩后第一个月的新生儿,此时 TH 在神经系统发育中至关重要[19]。Maruo 等人报告了一例 RTH β 病例,患者在接受 L-T4 治疗时表现出精神发育迟滞、多动、失眠和静息能量消耗低的体征和症状,调整为高剂量 L-T3 后,这些体征和症状缓解,包括静息能量消耗增加,但未发

生甲状腺毒症, 因此, Maruo 等认为 L-T3 可作为重度 RTH β 的有效治疗方法[18]。对于较大的甲状腺肿, 手术方法通常是无效的, 因为甲状腺肿往往会再次发生, 因此, 以 TSH 抑制为目标来抑制甲状腺生长是合乎逻辑的, 可给予超生理剂量的 T3 [39]。此外, 目前认为抗甲状腺药物能有效缓解 RTH β 的甲状腺毒症, 但可能增加甲状腺细胞增殖的风险。多巴胺激动剂溴隐亭可抑制 TSH 的不适当分泌, 但溴隐亭和 D-T4 的安全性仍存在争议[40]。

对于 RTH α 患者的治疗, 甲状腺素治疗可提高代谢率、血清胰岛素样生长因子 1 和性激素结合球蛋白水平, 并降低升高的低密度胆固醇和肌肉肌酸激酶水平, 改善运动障碍等[33], 但是在大多数情况下, 甲状腺素治疗后贫血持续存在, 并且相对于 TH 水平的升高, 心脏参数(例如心率、心肌收缩性指数)的变化不是很明显[41]。在 Elena 等人[33]描述的儿童病例中, 5 年的甲状腺素治疗明显有益, 改善了整体身高, 缓解了便秘并改善了健康状况, 因此对于 RTH α 儿童的患者来说, 早期诊断并干预是十分有效的。

总体而言, RTH 的管理与治疗仍然具有挑战性, 应根据患者的临床表现制定个体化治疗方案, 本文总结了 RTH 的一些一般特征(见表 1)。

Table 1. General characteristics of RTH

表 1. RTH 一般特征

RTH	受体突变	生化特征	临床症状	治疗
RTH α	TR α	FT4 偏低或正常低限, FT3 偏高或正常高限	贫血、便秘、生长迟缓、发育迟缓、 运动和认知发育迟缓等	L-T4
RTH β	TR β	TH 升高、TSH 浓度在正常 范围内或轻度升高	高度可变, 取决于基因突变位点及分类	L-T4、L-T3、TRIAC、 DT4、 β 受体阻滞剂

7. 甲状腺激素抵抗综合征合并其他疾病

RTH 可合并 PTC, 2001 年 Taniyama 等人报告了首例 RTH β 与 PTC 共存的病例[42]。作为一种特殊类型的 PTC, 这类患者的人群特征与经典 PTC 相似。Fang 等人[43]在 2022 年总结了 17 例 RTH β 合并 PTC 的病例, 其中 88%是成年人, 这与 PTC 在儿童中的发病率远低于成人相一致; 其男女发病比例为 1:3.25, 与 PTC 的男女比例(约 1:4.39)相似[44]; 其 TR 基因突变位点也与 RTH 不合并 PTC 相似, 主要集中在后四个外显子。RTH β 和 PTC 的同时存在提出了 RTH β 患者患甲状腺癌的风险是否增加的问题。RTH β 在甲状腺肿瘤发生中的确切作用尚不完全清楚, 但有证据表明它可能起到了促进作用[43]。

RTH 还可合并其他甲状腺疾病, 如甲状腺结节、Graves 病以及桥本甲状腺炎(HT)等。对于确诊为 RTH β 合并 Graves 病的患者, 抗甲状腺药物可以使病情保持稳定, 而放射性碘和手术治疗可能导致垂体增生, 不建议使用。Xie 等人[45]在 2022 报道过一例 RTH 合并 HT 的患者, 她 FT3、FT4 轻度升高, TSH 正常, ATPO、ATG 明显升高, 基因检测示 THRB 发生(c.1378G>A)突变, 没有甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退的临床表现, 仅有甲状腺肿, 因此给予其左旋甲状腺素片治疗。HT 是一种自身免疫性炎症性疾病, RTH 患者 TH 的升高可能会促进高炎症负荷, 从而影响 HT 的发生发展。

RTH 还可合并鞍区占位, 包括垂体瘤、垂体囊肿、垂体增生等。Teng 等人[46]报告了 1 例 12 岁女孩被诊断为垂体 TSH 肿瘤和 RTH β , 患者行切除蝶窦垂体腺瘤手术, 组织学检查显示促甲状腺激素 β 细胞阳性染色, 基因突变检测显示 P453T 突变。本病例以及以前的报告和动物模型表明, RTH β 可能易诱发分泌 TSH 的垂体腺瘤的发展。

此外, RTH 还可合并心血管疾病和糖尿病。Wakasaki 等人[47]在 2016 年报告了一例诊为 RTH β 伴心脏病、糖尿病的病例。作者建议对 RTH 患者进行心功能和糖代谢的评估。

8. 结论

RTH 的多数病例由 TR 基因突变引起, 其临床表现各异, 临床症状不明显时一般不需治疗。对于 RTH 的诊断仍然十分具有挑战性, 尤其是当与其他甲状腺疾病或垂体疾病共存时, 如先天性甲状腺功能低下症、异位甲状腺组织或垂体 TSH 瘤, 其诊断和管理更具挑战性。RTH 临床表现的变异性可以通过遗传缺陷的类型来解释, 例如, 纯合子与杂合子、移码与插入/缺失、嵌合现象以及 TR 表达的组织特异性等。对于 RTH 的管理主要是针对 TH 过度或缺乏引起的症状。基因检测的进步导致临床意义不明的变异(VUS)识别的频率增加, 但在计算机预测模型之外, 关于其功能相关性的数据可能有限。目前可用的治疗方法, 包括 LT4 和甲状腺激素类似物等, 尚不足以较好地治疗 RTH, 各种突变引起的 RTH 的副作用和不确定性限制了这些治疗的临床效用。总之, 目前对于 RTH 的深入研究揭示了甲状腺激素信号通路的复杂性, 其诊断依赖基因检测, 治疗需个体化策略, 未来通过多学科合作及技术创新, 有望为患者提供更精准的管理方案。

基金项目

山东省自然科学基金(Grant No. ZR2022MH182 and Grant No. ZR2021QH119)。

参考文献

- [1] Refetoff, S., Dewind, L.T. and Degroot, L.J. (1967) Familial Syndrome Combining Deaf-Mutism, Stippled Epiphyses, Goiter and Abnormally High PBI: Possible Target Organ Refractoriness to Thyroid Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **27**, 279-294. <https://doi.org/10.1210/jcem-27-2-279>
- [2] Ortiga-Carvalho, T.M., Sidhaye, A.R. and Wondisford, F.E. (2014) Thyroid Hormone Receptors and Resistance to Thyroid Hormone Disorders. *Nature Reviews Endocrinology*, **10**, 582-591. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.143>
- [3] LaFranchi, S.H., Snyder, D.B., Sesser, D.E., Skeels, M.R., Singh, N., Brent, G.A., et al. (2003) Follow-Up of Newborns with Elevated Screening T4 Concentrations. *The Journal of Pediatrics*, **143**, 296-301. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00184-7](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00184-7)
- [4] Vela, A., Pérez-Nanclares, G., Ríos, I., et al. (2019) Thyroid Hormone Resistance from Newborns to Adults: A Spanish Experience. *Journal of Endocrinological Investigation*, **42**, 941-949.
- [5] Mamasani, S., Yesil, S., Dumitrescu, A.M., et al. (2006) Mosaicism of a Thyroid Hormone Receptor-Beta Gene Mutation in Resistance to Thyroid Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 3471-3477.
- [6] Reutrakul, S. (2000) Search for Abnormalities of Nuclear Corepressors, Coactivators, and a Coregulator in Families with Resistance to Thyroid Hormone without Mutations in Thyroid Hormone Receptor or Genes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **85**, 3609-3617. <https://doi.org/10.1210/jc.85.10.3609>
- [7] Espiard, S., Savagner, F., Flamant, F., Vlaeminck-Guillem, V., Guyot, R., Munier, M., et al. (2015) A Novel Mutation in THRA Gene Associated with an Atypical Phenotype of Resistance to Thyroid Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 2841-2848. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1120>
- [8] Weinberger, C., Thompson, C.C., Ong, E.S., Lebo, R., Gruol, D.J. and Evans, R.M. (1986) The C-Erb-A Gene Encodes a Thyroid Hormone Receptor. *Nature*, **324**, 641-646. <https://doi.org/10.1038/324641a0>
- [9] Umesono, K., Murakami, K.K., Thompson, C.C. and Evans, R.M. (1991) Direct Repeats as Selective Response Elements for the Thyroid Hormone, Retinoic Acid, and Vitamin D3 Receptors. *Cell*, **65**, 1255-1266. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90020-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90020-y)
- [10] Liu, Y.Y., Heymann, R.S., Moatamed, F., et al. (2007) A Mutant Thyroid Hormone Receptor Alpha Antagonizes Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha Signaling in Vivo and Impairs Fatty Acid Oxidation. *Endocrinology*, **148**, 1206-1217.
- [11] Bassett, J.H.D., Harvey, C.B. and Williams, G.R. (2003) Mechanisms of Thyroid Hormone Receptor-Specific Nuclear and Extra Nuclear Actions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **213**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2003.10.033>
- [12] Neamtu, C., Tupea, C., Păun, D., Hoiescu, A., Ghemigian, A., Refetoff, S., et al. (2016) A New Tr β Mutation in Resistance to Thyroid Hormone Syndrome. *Hormones*, **15**, 534-539. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1700>
- [13] Cheng, S., Leonard, J.L. and Davis, P.J. (2010) Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. *Endocrine Reviews*,

- 31, 139-170. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0007>
- [14] Figueira, A.C.M., Saidenberg, D.M., Souza, P.C.T., Martínez, L., Scanlan, T.S., Baxter, J.D., *et al.* (2011) Analysis of Agonist and Antagonist Effects on Thyroid Hormone Receptor Conformation by Hydrogen/Deuterium Exchange. *Molecular Endocrinology*, **25**, 15-31. <https://doi.org/10.1210/me.2010-0202>
- [15] Singh, B.K. and Yen, P.M. (2017) A Clinician's Guide to Understanding Resistance to Thyroid Hormone Due to Receptor Mutations in the $\text{Tr}\alpha$ and $\text{Tr}\beta$ Isoforms. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, **3**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s40842-017-0046-z>
- [16] Yen, P.M. (2003) Molecular Basis of Resistance to Thyroid Hormone. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **14**, 327-333. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(03\)00114-0](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(03)00114-0)
- [17] Yao, B., Yang, C., Pan, C. and Li, Y. (2022) Thyroid Hormone Resistance: Mechanisms and Therapeutic Development. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **553**, Article ID: 111679. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111679>
- [18] Maruo, Y., Mori, A., Morioka, Y., Sawai, C., Mimura, Y., Matui, K., *et al.* (2016) Successful Every-Other-Day Liothyronine Therapy for Severe Resistance to Thyroid Hormone Beta with a Novel THRB Mutation: Case Report. *BMC Endocrine Disorders*, **16**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0081-7>
- [19] Işık, E., Beck Peccoz, P., Campi, I., *et al.* (2013) Thyroid Hormone Resistance: A Novel Mutation in Thyroid Hormone Receptor Beta (THRB) Gene—Case Report. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **55**, 322-327.
- [20] Onigata, K. and Szinnai, G. (2014) Resistance to Thyroid Hormone. In: Szinnai, G., Ed., *Endocrine Development*, S. Karger AG, 118-129. <https://doi.org/10.1159/000363159>
- [21] Grüters, A. and Krude, H. (2011) Detection and Treatment of Congenital Hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, **8**, 104-113. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.160>
- [22] Krude, H., Kühnen, P. and Biebermann, H. (2015) Treatment of Congenital Thyroid Dysfunction: Achievements and Challenges. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **29**, 399-413. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.004>
- [23] Refetoff, S. and Dumitrescu, A.M. (2007) Syndromes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone: Genetic Defects in Hormone Receptors, Cell Transporters and Deiodination. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **21**, 277-305. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.03.005>
- [24] Dumitrescu, A.M., Liao, X., Abdullah, M.S.Y., Lado-Abeal, J., Majed, F.A., Moeller, L.C., *et al.* (2005) Mutations in SECISBP2 Result in Abnormal Thyroid Hormone Metabolism. *Nature Genetics*, **37**, 1247-1252. <https://doi.org/10.1038/ng1654>
- [25] França, M.M., German, A., Fernandes, G.W., Liao, X., Bianco, A.C., Refetoff, S., *et al.* (2021) Human Type 1 Iodothyronine Deiodinase (*dio1*) Mutations Cause Abnormal Thyroid Hormone Metabolism. *Thyroid*, **31**, 202-207. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0253>
- [26] Visser, W.E., Vrijmoeth, P., Visser, F.E., Arts, W.F.M., van Toor, H. and Visser, T.J. (2013) Identification, Functional Analysis, Prevalence and Treatment of Monocarboxylate Transporter 8 (*mct8*) Mutations in a Cohort of Adult Patients with Mental Retardation. *Clinical Endocrinology*, **78**, 310-315. <https://doi.org/10.1111/cen.12023>
- [27] Friesema, E.C., Grueters, A., Biebermann, H., Krude, H., von Moers, A., Reeser, M., *et al.* (2004) Association between Mutations in a Thyroid Hormone Transporter and Severe X-Linked Psychomotor Retardation. *The Lancet*, **364**, 1435-1437. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17226-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17226-7)
- [28] Strømme, P., Groeneweg, S., Lima de Souza, E.C., Zevenbergen, C., Torgersbråten, A., Holmgren, A., *et al.* (2018) Mutated Thyroid Hormone Transporter OATP1C1 Associates with Severe Brain Hypometabolism and Juvenile Neurodegeneration. *Thyroid*, **28**, 1406-1415. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0595>
- [29] Weiss, R.E. and Refetoff, S. (2000) Resistance to Thyroid Hormone. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **1**, 97-108. <https://doi.org/10.1023/a:1010072605757>
- [30] Brucker-Davis, F., Skarulis, M.C., Grace, M.B., Benichou, J., Hauser, P., Wiggs, E., *et al.* (1995) Genetic and Clinical Features of 42 Kindreds with Resistance to Thyroid Hormone: The National Institutes of Health Prospective Study. *Annals of Internal Medicine*, **123**, 572-583. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-8-199510150-00002>
- [31] Mechain, C., Leger, A., Feldman, S., *et al.* (1993) Syndrome of Resistance to Thyroid Hormones. *La Presse Médicale*, **22**, 1870-1875.
- [32] Sun, H., Cao, L., Zheng, R., Xie, S. and Liu, C. (2020) Update on Resistance to Thyroid Hormone Syndrome β . *Italian Journal of Pediatrics*, **46**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00929-x>
- [33] Bochukova, E., Schoenmakers, N., Agostini, M., Schoenmakers, E., Rajanayagam, O., Keogh, J.M., *et al.* (2012) A Mutation in the Thyroid Hormone Receptor Alpha Gene. *New England Journal of Medicine*, **366**, 243-249. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1110296>
- [34] van Mullem, A., van Heerebeek, R., Chrysos, D., Visser, E., Medici, M., Andrikoula, M., *et al.* (2012) Clinical Phenotype

- and Mutant Trα1. *New England Journal of Medicine*, **366**, 1451-1453. <https://doi.org/10.1056/nejmc1113940>
- [35] Van Mullem, A.A., Chrysis, D., Eythimiadou, A., *et al.* (2013) Clinical Phenotype of a New Type of Thyroid Hormone Resistance Caused by a Mutation of the TRα1 Receptor: Consequences of LT4 Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 3029-3038.
 - [36] Moran, C., Schoenmakers, N., Agostini, M., Schoenmakers, E., Offiah, A., Kydd, A., *et al.* (2013) An Adult Female with Resistance to Thyroid Hormone Mediated by Defective Thyroid Hormone Receptor α. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 4254-4261. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2215>
 - [37] Dumitrescu, A.M. and Refetoff, S. (2013) The Syndromes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1830**, 3987-4003. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.08.005>
 - [38] Beck-Peccoz, P., Persani, L., Mannavola, D. and Campi, I. (2009) Pituitary Tumours: TSH-Secreting Adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **23**, 597-606. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>
 - [39] Weiss, R.E., Dumitrescu, A. and Refetoff, S. (2010) Approach to the Patient with Resistance to Thyroid Hormone and Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 3094-3102. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0409>
 - [40] Lai, S., Zhang, S., Wang, L., Chen, Z., Fu, X., Jianhao, P., *et al.* (2015) A Rare Mutation in Patients with Resistance to Thyroid Hormone and Review of Therapeutic Strategies. *The American Journal of the Medical Sciences*, **350**, 167-174. <https://doi.org/10.1097/maj.0000000000000538>
 - [41] Moran, C., Agostini, M., Visser, W.E., Schoenmakers, E., Schoenmakers, N., Offiah, A.C., *et al.* (2014) Resistance to Thyroid Hormone Caused by a Mutation in Thyroid Hormone Receptor (TR) α1 and TRα2: Clinical, Biochemical, and Genetic Analyses of Three Related Patients. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **2**, 619-626. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70111-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70111-1)
 - [42] Taniyama, M., Ishikawa, N., Momotani, N., *et al.* (2001) Toxic Multinodular Goitre in a Patient with Generalized Resistance to Thyroid Hormone Who Harbours the R429Q Mutation in the Thyroid Hormone Receptor Beta Gene. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **54**, 121-124.
 - [43] Fang, Y., Liu, T., Hou, H., Wang, Z., Shan, Z., Cao, Y., *et al.* (2022) Resistance to Thyroid Hormone Beta Coexisting with Papillary Thyroid Carcinoma—Two Case Reports of a Thyroid Hormone Receptor Beta Gene Mutation and a Literature Review. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 1014323. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1014323>
 - [44] LeClair, K., Bell, K.J.L., Furuya-Kanamori, L., Doi, S.A., Francis, D.O. and Davies, L. (2021) Evaluation of Gender Inequity in Thyroid Cancer Diagnosis: Differences by Sex in US Thyroid Cancer Incidence Compared with a Meta-analysis of Subclinical Thyroid Cancer Rates at Autopsy. *JAMA Internal Medicine*, **181**, 1351-1358. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.4804>
 - [45] Xie, Z., Li, C., An, Y., Zhao, D. and Wang, X. (2022) Thyroid Hormone Resistance Syndrome Due to a Novel Heterozygous Mutation and Concomitant Hashimoto's Thyroiditis: A Pedigree Report. *Journal of International Medical Research*, **50**. <https://doi.org/10.1177/03000605221109398>
 - [46] Teng, X., Jin, T., Brent, G.A., Wu, A., Teng, W. and Shan, Z. (2015) A Patient with a Thyrotropin-Secreting Microadenoma and Resistance to Thyroid Hormone (P453T). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 2511-2514. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3994>
 - [47] Wakasaki, H., Matsumoto, M., Tamaki, S., *et al.* (2016) Resistance to Thyroid Hormone Complicated with Type 2 Diabetes and Cardiomyopathy in a Patient with a TRβ Mutation. *Internal Medicine*, **55**, 3295-3299.