

Nedsatt følsomhet for thyreoideahormon

BAKGRUNN Ved tilstander med nedsatt følsomhet for thyreoideahormon gir ulike defekter lavere effekt av hormonet. Formålet med denne artikkelen er å gi en oversikt over slike tilstander samt oppdatert kunnskap om nedsatt følsomhet for thyreoideahormon, også kjent som thyreoideahormonresistens, med mutasjoner i thyreoideahormonreseptor- β (TR β).

KUNNSKAPSRUNNLAG Artikkelen er basert på et utvalg av engelskspråklige og norske originalartikler og oversiktsartikler funnet etter søk i PubMed og på forfatternes egne erfaringer med pasientgruppen.

RESULTATER Thyreoideahormonresistens har lenge vært en kjent årsak til nedsatt virkning av thyreoideahormon. Siste tiår er flere andre tilstander med nedsatt følsomhet for thyreoideahormon blitt beskrevet, og det er påvist mutasjoner i genene som koder for thyreoideahormonreseptor- α (TR α), en cellemembrantransportør, og deiodinasene, som metaboliserer tyroksin (T4) til det bioaktive trijodtyronin (T3). Tilstandene varierer i klinisk bilde og biokjemisk profil.

FORTOLKNING Thyreoideahormonresistens kan ut fra kliniske og biokjemiske funn feiltolkes som hypertyreose, og pasientens tilstand kan bli forverret dersom den behandles som dette. Det er derfor viktig å kjenne de forskjellige sykdomsmanifestasjonene og differensialdiagnoser.

Ved tilstander med nedsatt følsomhet for thyreoideahormon, inklusive thyreoideahormonresistens, foreligger det forhøyede nivåer av hormonet uten samtidig supprimert thyreoideastimulerende hormon (TSH). Dette kan skyldes defekter i thyreoideahormonreseptorene, i selve transporten av hormonet over cellemembranene eller i den intracellulære metabolismen av hormonet. Tilstandene varierer både når det gjelder klinisk bilde og blodprøvesvar. De fleste er sjeldne, men thyreoideahormonresistens er viktig å kjenne til for å unngå overdiagnostisering og feilbehandling for antatt hypertyreose.

Thyreoideahormonresistens ble først beskrevet av Samuel Refetoff og medarbeidere i 1967 (1). Han ble oppmerksom på tre beslektede pasienter med forhøyede nivåer av thyreoideahormon i blodet, men ingen symptomer på tyreotoksikose.

I 1989 ble det genetiske grunnlaget for tilstanden kjent, da man fant en mutasjon i TR β -genet (2). På 2000-tallet ble flere syndromer med nedsatt følsomhet for thyreoideahormon identifisert og flere mutasjoner i ulike gener påvist (3). I 2012 innførte man derfor et samlebegrep, «forstyrret følsomhet for thyreoideahormon», som inkluderte alle defekter med forstyrret biologisk aktivitet av kjemisk intakt thyreoideahormon utskilt i normal eller økt mengde (4).

Kunnskapsgrunnlag

Denne artikkelen er basert på søk i PubMed for perioden 1.1. 1990–1.11. 2014 med søkestringen «(thyroid hormone resistance OR thyroid hormone resistance syndrome OR reduced sensitivity to thyroid hormone OR

impaired sensitivity to thyroid hormone) AND (history OR etiology OR epidemiology OR symptoms OR pathogenesis OR treatment)». Søket var begrenset til engelskspråklige og norske artikler og studier gjennomført på mennesker.

Dette ga totalt 1 121 artikler. Titlene ble lest og vurdert ut fra relevans – altså om artikkelen hadde tema tilknyttet thyreoideahormonresistens som en vesentlig del av innholdet. Totalt ble 182 artikler valgt ut. For disse ble sammendraget lest, og så ble 33 artikler plukket ut. Disse ble lest i fulltekst, noe som resulterte i at 26 artikler ble inkludert. Etter gjennomgang av artiklenes referanselister ble ytterligere fem artikler inkludert.

Generelt

Thyreoideahormon er nødvendig for normal utvikling og vekst hos mennesket. Hormonet regulerer cellenes basalstoffsifte ved å påvirke oksygenforbruk og varmeproduksjon (5). Nivået av thyreoideahormon i blodbanen reguleres via hypothalamus-hypofyse-thyreoidea-aksen (fig 1) (6, 7). For normal virkning av hormonet trengs adekvat konsentrasjon i blodet samt normale signalveier på cellenivå i målorganet.

Dette oppnås via flere steg: intakt thyreoideahormon, transport over cellemembranen, hormonaktivering gjennom intracellulær metabolisme og translokasjon inn i cellekjernen, binding til hormonreseptorer og interaksjon med koregulatorer og dermed endret uttrykk av målgener (6).

Tilstander med nedsatt følsomhet for thyreoideahormon kan inndeles i tre grupper ut fra endret funksjon av hormonreseptor, end-

Silje Agnethe Stokke Kvistad

silje.agnethe.stokke.kvistad@helse-bergen.no

Hormonlaboratoriet
Haukeland universitetssykehus

Paal Methlie

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Kristian Løvås

Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus
og
Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

Jørn V. Sagen

Hormonlaboratoriet
Haukeland universitetssykehus
og
Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen
og
KG Jebsen Senter for diabetesforskning
Universitetet i Bergen

HOVEDBUDSKAP

Tilstander med nedsatt følsomhet for thyreoideahormon er sjeldne

Nedsatt følsomhet for thyreoideahormon kan skyldes ulike genetiske defekter, og mutasjon i β -reseptoren er vanligste årsak

Det er viktig å kjenne til disse tilstandene for å unngå at de behandles som annen hypertyreose

ret transport over cellemembranen, endret hormonmetabolisme (7) (tab 1).

Nedsatt følsomhet på grunn av mutasjoner i TRβ-reseptor

Epidemiologi

Thyreoideahormonresistens er vanligste årsak til nedsatt følsomhet for thyreoideahormon og skyldes som regel mutasjoner i TRβ-genet (6). Insidensen er usikker, men har vært anslått til omtrent 1:40 000 (7, 8). Den hittil største familien som er beskrevet i litteraturen er fra Vestlandet og inkluderte 36 affiserte individer (9).

Etiologi og patogenese

Mennesket har to ulike typer thyreoideahormonreseptorer, TRα og TRβ. Disse tilhører kjernereseptorfamilien og kodes av gener lokalisert til henholdsvis kromosom 17 og kromosom 3 (10–12). De kjente mutasjonene i TRβ-reseptoren fører til redusert bindingsafinitet for T3 eller unormal interaksjon med kofaktorer (7). Fordi thyreoideahormonreseptorer kan dimerisere, kan enkelte mutasjoner i TRβ-genet også påvirke friske TR-proteiner, såkalt dominant negativ mutasjon.

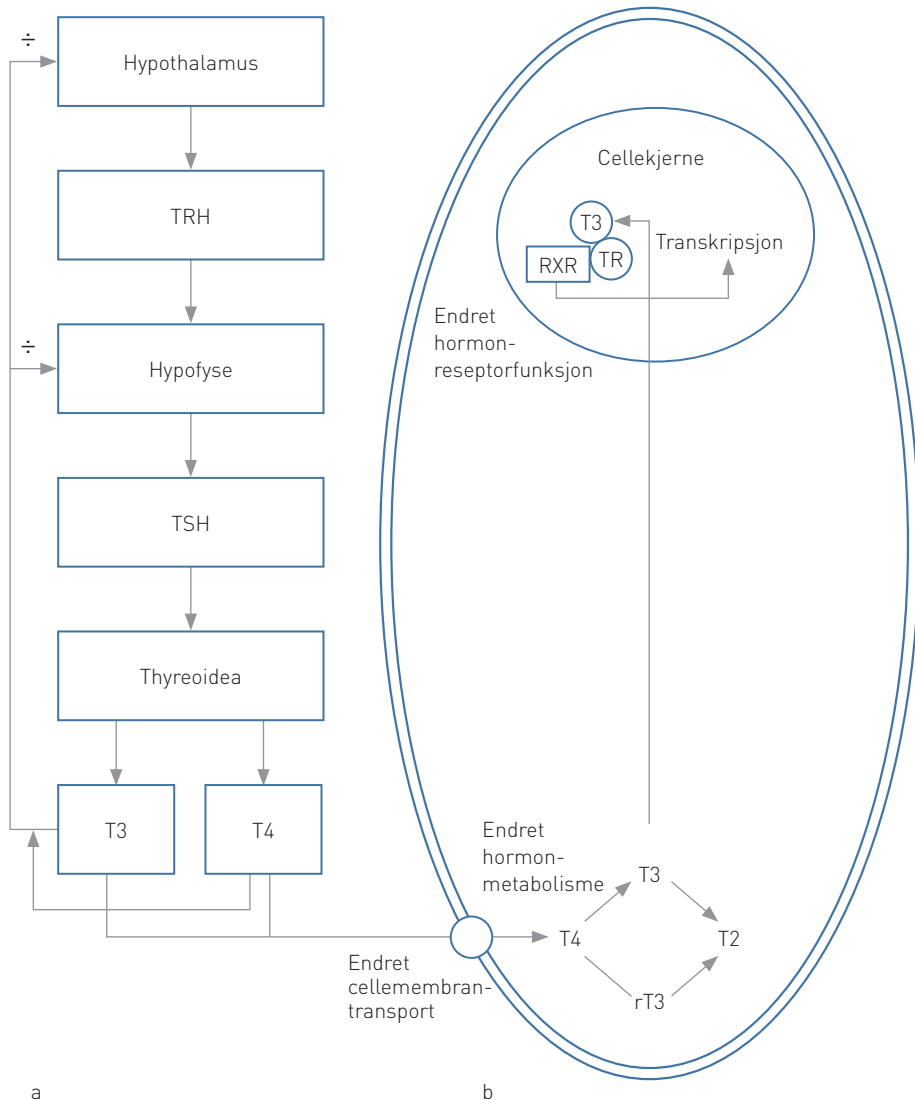
TRα og TRβ er ulikt uttrykt i forskjellige vev (6). TRβ er blant annet rikt uttrykt i lever og hypofyse. I hypofysen vil nedsatt følsomhet for T3 hemme den negative tilbakekoblingen i hypothalamus-hypofyse-thyreoidea-aksen. Dette vil medføre en kompensatorisk stigning i TSH-nivået og dermed økt produksjon av thyreoideahormon, stimulert vekst av skjoldkirtelen og innstilling av en ny likevekt hvor nivåene av T3 og T4 i serum er forhøyet, mens TSH-nivået er normalt eller lett forhøyet.

Vev med TRα-dominans, som hjertemuskulatur, vil utsettes for disse økte nivåene av thyreoideahormon. Tilstanden arves oftest autosomt dominant, men det er beskrevet tre familier med autosomt recessiv arvegang (dominant negativ mutasjon) (13).

Kliniske funn

De fleste med thyreoideahormonresistens er asymptomatiske. Noen kan imidlertid ha en blanding av hypotyreose- og hypertyreose-symptomer. Det hyppigst beskrevne funnet er struma, som forekommer hos opptil 90%. Sinustakykardi er også vanlig (6). En tredel av pasientene har lærevansker, og hos et fåtall har det vært rapportert lett mental retardasjon og lavt evnenivå ved formell testing (14).

Hyperaktivitet og konsentrasjonsvansker er vanlige symptomer, og studier har vist en forekomst av AD/HD på 60–70% hos barna og på 40–50% hos de voksne (14–16). Tilstanden er assosiert med forsinket benmodning og kortvoksthet hos barn (17), og det er også beskrevet hørselstap og økt infeksjonstendens (14, 18). I en norsk studie av en stor



Figur 1 a) Forenklet fremstilling som illustrerer prinsippet for syntese av thyreoideahormon og negativ tilbakekobling. b) Her vises hvor i cellen de ulike defektene ved forstyrrelser i thyreoideahormonsensitivitet foregår og slik gir endret effekt av hormonet (7)

familie på Vestlandet var de fleste mutasjonsbærerne asymptotiske (9).

Tidligere ble thyreoideahormonresistens inndelt på klinisk grunnlag i generell, isolert hypofysær eller perifer vevsresistens (6). Etter påvisning av mutasjoner i TRβ-genet er denne inndelingen forlatt fordi flere av undergruppene kan foreligge hos pasienter med samme mutasjon (19, 20).

Diagnostikk

Hos personer med thyreoideahormonresistens kan det være ulikt kliniske bilde og ulike thyreoideafunksjonsvariabler, men det foreligger som regel fire kardinaltegn (ramme 1). Laboratorieprøver viser som regel forhøyet nivå av FT4 og fritt T3 (FT3), total T4 og total T3 samt revers T3 (rT3), mens TSH-nivået er normalt eller lett forhøyet. Det kan også være forhøyet serum-tyreoglobulin

(TG) som uttrykk for økt aktivitet i thyreoidea.

For primærutredning av thyreoideaforstyrrelser anbefales måling av TSH-nivå og FT4-nivå. Ved prøvesvar typisk for thyreoideahor-

RAMME 1

Kardinaltegn ved nedsatt følsomhet for thyreoideahormon

- Høy serum-FT4-konsentrasjon (og vanligvis også FT3)
- Ikke suppressert (normal eller høy) serum-TSH
- Mangel på vanlige symptomer og tegn som ved hypertyreose
- Struma

Tabell 1 Oversikt over de ulike tilstandene med nedsatt følsomhet for thyreoideahormon (5–7)

Etiologi	Tilstand/gen	Arv	Biokjemi	Fenotype
Defekt i thyreoideahormonvirkning				
	Thyreoideahormonresistens- β	Autosomt dominant	TSH: Normalt FT4: Høyt FT3: Høyt T4, T3: Høyt	Asymptomatisk Ev. struma, sinustakykardi Blanding av hypo- og hyper-tyreot symptomtilde
	Thyreoideahormonresistens- α	Autosomt dominant	TH: Lavt T3: Høyt rT3: Lavt	Forsinket vekst, utvikling og benalder. Obstipasjon. Lærevansker
	Ikke-thyreoideareseptor-thyreoideahormonresistens Ukjent gen	Autosomt dominant	TSH: Normalt FT4: Høyt FT3: Høyt T4, T3: Høyt	Lik som for thyreoideahormonresistens- β
Defekt i thyreoideahormon cellemembrantransport				
	MCT8	X-bundet	T3, FT3: Høyt rT3: Lavt T4: Lavt/normalt	Fysisk og psykisk utviklingshemning. Ataksi
Defekt i thyreoideahormonmetabolisme				
	SBP2	Autosomt recessiv	TSH: Høyt FT4, T4: Høyt T3: Høyt rT3: Høyt S-Se: Lavt	Veksthemning. Mild mental og motorisk retardasjon, muskelsvakhet, hørselsvansker. Immunsvekkelse

monresistens, med høyt FT4-nivå og ikke-supprimert thyreoideastimulerende hormon, er en god anamnese med vektlegging av familiehistorie og symptomer på hyper- og hypothyreose viktig. Mistenkes thyreoideahormonresistens, anbefales det i første omgang å ta en kontrollprøve der det også måles TSH-reseptorantistoff (TRAS). Viser kontrollprøven samme resultat for TSH- og FT4-nivå, bør en ny blodprøve måles med en annen analytisk metode for å utelukke heterofile antistoffer og for å redusere sannsynligheten for analytisk interferens. Spesialiserte hormonlaboratorier i Bergen og Oslo kan bidra med veiledning. Diagnosen kan bekrefte med genesting. Dette utføres i Norge ved Hormonlaboratoriet, Oslo universitetssykehus, Aker.

Andre tilstander vil oftest kunne utelukkes ved grundig anamnese, undersøkelse av thyreoideafunksjonsvariabler og MR-undersøkelse av hypofysen (10). Det kan derimot noen ganger være vanskelig å skille thyreoideahormonresistens fra TSH-produserende hypofyseadenom. TSH α -enhet i blodet kan måles forhøyet ved sistnevnte. Om man ikke kommer i mål, kan man gjøre Werners test, der man administrerer liotyronin (80–100 μ g i 8–10 dager). Det skal normalt gi fall i TSH-nivået. Manglende fall taler for hypofyseadenom (21).

Asymptomatiske slektninger til pasienter

med påvist thyreoideahormonresistens behøver ikke utredes.

Differensialdiagnoser

Et viktig poeng er at thyreoideahormonresistens kan lede til feiltolkning av prøvesvar. Høyt FT4-nivå kan i noen tilfeller bli feilaktig oppfattet som Graves' sykdom, toksisk adenom eller toksisk knutestruma, men fravær av suppressert thyreoideastimulerende hormon bør vekke mistanke om mulig thyreoideahormonresistens, eventuelt sekundær hypertyreose. Radiojodterapi eller tyreoidektomi ved thyreoideahormonresistens mistolket som Graves' sykdom er feilbehandling (14).

Alle tilstander med forhøyet FT4-nivå med ikke-supprimert thyreoideastimulerende hormon er aktuelle differensialdiagnoser. Feil i laboratorieanalysene må utelukkes samt endrede forhold ved bindeproteiner, som ved familiær dysalbuminisk hypertyrosinemi, en arvelig tilstand hvor en mutasjon i albuminproteinene gir økt binding av tyroksin og økt serumnivå av total T4, mens FT4-nivået vil være normalt (22). Medikamentell behandling med tyroksin, amiodaron og heparin vil også kunne gi feilmålinger. Alvorlig syke pasienter vil kunne få forandringer i thyreoideafunksjonsvariabler og utgjør en mulig differensialdiagnose. Dersom slike årsaker er utelukket, foreligger

det mest sannsynlig et TSH-produserende hypofyseadenom (3).

Prognose og behandling

Forløpet er varierende. De fleste forblir asymptomatiske og oppnår normal høyde som voksne, mens enkelte blir kortvokste og med lett mental retardasjon. Symptomer på hyperaktivitet avtar som regel med økende alder.

Behandling er oftest ikke nødvendig. Pasienter som plages av palpasjoner, takykardi og tremor kan ha effekt av betablokkere (23). Noen studier har vist effekt av tyroksin eller liotyronin, fortrinnsvis til barn med forsinket utvikling og til pasienter med dominerende hypothyreose symptomer. På grunn av ulik følsomhet for thyreoideahormon i ulike vev er det imidlertid en risiko for å indusere tyreo-toksikose ved slik behandling.

Nedsatt følsomhet for thyreoideahormon med mutasjon i TR α

Mutasjon i TR α -reseptoren ble først beskrevet i 2012, og siden er flere tilfeller blitt identifisert (19, 24, 25). Reseptoren er ikke involvert i tilbakekobling av hypothalamus-hypofyse-thyreoidea-aksen, og thyreoideafunksjonstestene blir dermed annerledes enn ved thyreoideahormonresistens. Det foreligger typisk høy total T3-total T4-ratio samt lav rT3, mens TSH- og FT4-nivået oftest er

innen normalområdet. Tilstanden vil derfor ikke bli fanget opp dersom bare standardprøvene analyseres (3). Nivået av veksthormon og insulinliknende vekstfaktor 1 (IGF1) er ofte lave.

Ved genetisk utredning kan man teste for kjente mutasjoner. Det kliniske bildet domineres av veksthemming og forsinket benutvikling, obstipasjonsplager, bradykardi og mild forsinket mental utvikling. Behandling med tyroksin og veksthormon kan forsøkes. Det er beskrevet innhentning av vekst og benalder ved tyroksinbehandling i tidlig barn- og ungdom samt forbedring av obstipasjonsplager og normalisering av dyslipidemi (19). På kognitive og motoriske evner er det derimot begrenset effekt av behandling (24).

Nedsatt følsomhet for thyreoideahormon uten kjente genmutasjoner

Noen pasienter har et nær identisk klinisk og biokjemisk bilde som ved thyreoideahormonresistens, men uten at man kan påvise mutasjon i *TRβ*-genet. Disse klassifiseres som ikke-thyreoideareseptor-thyreoideahormonresistens og utgjør om lag 10–15 % av pasientene med thyreoideahormonresistens (6). Hos disse er patogenesen usikker, men man mistenker at de har mutasjon i gener som koder for koaktivatorer eller korepresorer for thyreoideahormonreseptoren.

Defekter i transporten av thyreoideahormon

Monokarboksylassetransportør 8 (*MCT8*)-mutasjon

Tidligere antok man at thyreoideahormon passivt diffunderer over cellemembranen, men i 2004 ble det påvist en mutasjon i genet som koder for monokarboksylassetransportør 8 (*MCT8*) på X-kromosomet. Denne mutasjonen var assosiert med redusert transport av T4 over cellemembranen (25). *MCT8* er en aktiv og spesifikk cellemembrantransportør for thyreoideahormon og er uttrykt i flere vev. Blant annet har den trolig stor betydning i enkelte hjernesentre og er muligens også viktig for transport over blod-hjernebarrieren (26–28).

MCT8-mutasjonene viste seg å være den genetiske basis for Allan-Dudleys syndrom. Denne tilstanden har X-bundet arvegang og et alvorlig klinisk bilde, med debut av psykomotorisk retardasjon i spedbarnsalderen (3). Pasientene har som regel alvorlig mental retardasjon, med en IQ under 40, og 25 % får epileptiske anfall (6). Laboratorieprøver viser markert forhøyet FT3- og total T3-nivå, sterkt redusert rT3-nivå og en sterkt forhøyet total T3-rT3-ratio (3). Diagnosen fastsettes ved genetisk testing.

Det finnes ingen kurativ behandling. Behandling med propyltiouracil har vært forsøkt, med noe bedring på metabolske variab-

ler, men uten bedring når det gjelder psykomotorisk utvikling (26, 29). De fleste dør i ung alder, men det er beskrevet mildere symptombilde hos noen få pasienter med restfunksjon i transportøren av thyreoideahormon (29). Feil i *MCT8* er en sjelden tilstand, men interessant fordi den viser at thyreoideahormon er avhengig av transportører for effektivt å passere cellemembranen.

Defekter i metabolismen av thyreoideahormon

Mutasjon i *SECIS* (selenocystein (*sec*) insertion sequence)-bindeprotein 2 (*SBP2*)

Mutasjoner i *SBP2*-genet er den hittil eneste kjente årsak til arvelig defekt i metabolismen av thyreoideahormon hos mennesket og ble første gang rapportert i 2005 (29). Den intracellulære metabolismen av thyreoideahormon reguleres av tre selenoprotein-jodtyronin-dejodinaser. Aminosyren selenocystein (*Sec*) er nødvendig for enzymenes aktivitet (3). Mutasjonene fører til at et kodon for selenocystein ikke avleses og dejodinasene, som er selenoproteiner, fungerer ikke (30).

Insidensen er ukjent, men det er så langt beskrevet åtte familier og 14 ulike mutasjoner i *SBP2*-genet (29). Arvegangen er autosomalt recessiv, og det er ingen kjønnsforskjell. Klinisk ser man veksthemming, mild mental og motorisk retardasjon, hørselsvansker og i noen tilfeller immunsvikt. Laboratorieprøver viser forhøyet nivå av FT4, total T4 og rT3, lavt eller normalt nivå av total T3 samt normalt eller lett forhøyet TSH-nivå (29). Diagnosen fastsettes ved genetisk testing. Det er beskrevet effekt på vekstretardasjonen ved liotyroninbehandling (31).

Konklusjon

Det finnes ulike tilstander med forstyrrelse i følsomheten for thyreoideahormon, og disse varierer både i klinikk og biokjemisk profil. Thyreoideahormonresistens er den vanligste og best karakteriserte, og det er viktig at den ikke feiltolkes og behandles som hyperthyreose. Man bør kjenne til årsaker til forstyrrelse i følsomheten for thyreoideahormon for å kunne vurdere uvanlige prøvekonstellasjoner på biokjemiske variabler på thyreoideafunksjonen.

Silje Agnethe Stokke Kvistad (f. 1980)

er lege i spesialisering.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Paal Methlie (f. 1974)

er ph.d., spesialist i indremedisin og i endokrinologi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kristian Løvås (f. 1968)

er spesialist i indremedisin og i endokrinologi, overlege og professor II. Han forsker vesentlig på binyrebarksvikt og er daglig leder for Nasjonalt Kvalitetsregister for Addisons sykdom (register for organspesifikke autoimmune sykdommer, ROAS).

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Jørn Vegard Sagen (f. 1970)

er dr.med., spesialist i medisinsk biokjemi og avdelingsoverlege/avdelings sjef og professor II. Han forsker på diabetesgenetik, fedme og molekylær endokrinologi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppel epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 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 beta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 8977–81.
3. Visser WE, van Mullem AA, Visser TJ et al. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 595–605.
4. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P et al. Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 768–70.
5. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012; 122: 3035–43.
6. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 3987–4003.
7. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 277–305.
8. Lafranchi SH, Snyder DB, Sesser DE et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr* 2003; 143: 296–301.
9. Kvistad PH, Løvås K, Boman H et al. Retarded bone growth in thyroid hormone resistance. A clinical study of a large family with a novel thyroid hormone receptor mutation. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 425–30.
10. Agrawal NK, Goyal R, Rastogi A et al. Thyroid hormone resistance. *Postgrad Med J* 2008; 84: 473–7.
11. DeGroot LJ. Thyroid hormone nuclear receptors and their role in the metabolic action of the hormone. *Biochimie* 1989; 71: 269–77.
12. Yen PM. Molecular basis of resistance to thyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 327–33.
13. 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: 1328–36.
14. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. *Ann Intern Med* 1995; 123: 572–83.
15. Hauser P, Soler R, Brucker-Davis F et al. Thyroid hormones correlate with symptoms of hyperactivity but not inattention in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 107–14.

>>>

16. Hauser P, Zimetkin AJ, Martinez P et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993; 328: 997–1001.
17. Sato H. Clinical features of primary hyperthyroidism caused by Graves' disease admixed with resistance to thyroid hormone (P453T). *Endocr J* 2010; 57: 687–92.
18. Kvistad PH. Tyreoideahormonresistens. *Pediatrisk Endokrinologi* 2005; 19: 52–7.
19. Schoenmakers N, Moran C, Peeters RP et al. Resistance to thyroid hormone mediated by defective thyroid hormone receptor alpha. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 4004–8.
20. Onigata K, Szinnai G. Resistance to thyroid hormone. *Endocr Dev* 2014; 26: 118–29.
21. Macchia E, Lombardi M, Raffaelli V et al. Clinical and genetic characteristics of a large monocentric series of patients affected by thyroid hormone (Th) resistance and suggestions for differential diagnosis in patients without mutation of Th receptor β . *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 921–8.
22. Jensen IW, Faber J. Familial dysalbuminaemic hyperthyroxinaemia: a review. *J R Soc Med* 1988; 81: 34–7.
23. El Shafie K, Ouhtit A, Al Farsi Y et al. A rare thyroid hormone receptor beta (THR β) gene mutation in a 15-year-old girl with thyroid hormone resistance syndrome: a case report. *J Med Case Reports* 2014; 8: 12.
24. van Mullem AA, Chrysis D, Eythimiadou A et al. Clinical phenotype of a new type of thyroid hormone resistance caused by a mutation of the TR α 1 receptor: consequences of LT4 treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3029–38.
25. Bochukova E, Schoenmakers N, Agostini M et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med* 2012; 366: 243–9.
26. Fu J, Refetoff S, Dumitrescu AM. Inherited defects of thyroid hormone-cell-membrane transport: review of recent findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 434–40.
27. Visser WE, Friesema EC, Jansen J et al. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 50–6.
28. Visser TJ. Thyroid hormone transporters and resistance. *Endocr Dev* 2013; 24: 1–10.
29. Fu J, Dumitrescu AM. Inherited defects in thyroid hormone cell-membrane transport and metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 189–201.
30. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet* 2005; 37: 1247–52.
31. Di Cosmo C, McLellan N, Liao XH et al. Clinical and molecular characterization of a novel selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP2) gene mutation (R128X). *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4003–9.

Mottatt 19.1. 2015, første revisjon innsendt 25.8. 2015, godkjent 22.2. 2016. Redaktør: Inge Rasmus Grootte.