

**Case report.** SCPR, a caucasian female patient aged 23, was referred to outpatient endocrine department because of increased T4 levels. There was no evidence of thyroid dysfunction or goiter. Past medical history was negative with normal growth and neurophysiological development and regular menstrual cycles. There was no family history of thyroid disease. Analytical evaluation revealed T4 — 17.9 µg/dL [Reference Value (RV): 4.5—12.5], T3 — 247 ng/mL (RV: 72—170), TSH — 4.9 µU/mL (RV: 0.4—4.0), FT3 — 7.8 pg/mL (RV: 1.8—4.2), FT4 — 2.6 ng/dL (RV: 0.8—1.9), TPOAb 11 U/mL (RV: <35), TgAb <20 U/mL (RV: <40), TRAb <1 (RV: <2). The TRH test (200 µg, ev) revealed a normal but high TSH response up to 23 µU/mL (5—25) and a sellar NMR scan showed no abnormalities. No medical treatment was prescribed. Over the follow up period of 10 years thyroid function fluctuated with borderline high FT4 and TSH. Clinical course was marked by the development of obesity, depressive syndrome and the diagnosis of chronic fatigue syndrome with two uneventful pregnancies. Over that period, either Hyperthyroidism or Hypothyroidism were diagnosed and treated at other institutions. Recently genetic testing revealed a new mutation on exon 10 of the β thyroid hormone receptor form c790G>T (p.Val264Phe) with unknown significance.

**Discussion.** Several important points are illustrated by this case. 1) thyroid function tests may fluctuate over time, only sometimes with clear evidence of THR. 2) clinical manifestations of the syndrome are multiform and the relation to thyroid hormone levels is far from clear with abnormalities of growth and neurophysiological development, infertility, obesity, psychiatric disorders or subtle symptoms suggesting thyroid dysfunction variably reported; 3) interpretation of analytical abnormalities may be difficult with thyroid dysfunction commonly misdiagnosed; 4) medical treatment is controversial; 5) More than 100 mutations have been reported and the particular complexity of thyroid hormone effects — several isoforms of the receptor, homo- or heterodimerization of the receptor with the retinoid X receptor and dominant negative effects making the interpretation of the functional significance of new mutations difficult.

#### KEYWORDS

Thyroid hormone resistance.

### РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ: НОВАЯ МУТАЦИЯ

A.F. Martins<sup>1</sup>, J.M. Martins<sup>1</sup>, S. do Vale<sup>1</sup>, G. Miltenberger-Miltenyi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Santa Maria, Лиссабон, Португалия

<sup>2</sup>Molecular Medicine Institute, Лиссабон, Португалия

**Введение.** Резистентность к тиреоидным гормонам встречается достаточно редко, при этом клиническая картина может быть очень вариабельной и зависит от генетических и молекулярных дефектов.

**Клинический случай.** Пациентка 23 лет направлена на консультацию к эндокринологу в связи с выявленным повышенным уровнем Т4. Обследование не обнаружило ни нарушения функции щитовидной железы, ни нарушения ее структуры. Пациентка не получала никакой терапии, росла и развивалась соответственно возрасту, менструальный цикл регулярный. При сборе семейного анамнеза — отягощенной наследственности по заболеваниям щитовидной железы не выявлено. При обследовании было вы-

явлено: Т4—17,9 мг/дл (референсные значения: 4,5—12,5), Т3 — 247 нг/мл (референсные значения 72—170), ТТГ—4,9 мЕд/л (референсные значения: 0,4—4,0), св.Т3 — 7,8 пг/мл (референсные значения: 1,8—4,2), св.Т4 — 2,6 нг/мл (референсные значения: 0,8—1,9), АТ-ТПО 11 Ед/мл (референсные значения: <35), АТ-ТГ <20 Ед/мл (референсные значения: <40), АТ-рТТГ <1 (референсные значения: <2). В тесте с тиролиберином (200 мкг) был получен нормальный ответ ТТГ, однако ближе к верхней границе нормы (23 мЕд/л (5—25). МРТ гипофиза — без патологии. Пациентке не было рекомендовано никакого лечения. На протяжении 10 лет наблюдения уровни св.Т4 и ТТГ сохранялись несколько выше нормы. За это время у пациентки возникло ожирение, депрессивный синдром, синдром хронической усталости, 2 случая самопроизвольного прерывания беременности. Поскольку пациентка наблюдалась в разных клиниках, то периодически ей ставили диагноз гипертиреоза, в другой клинике — гипотиреоз и назначали соответствующее лечение. Недавно проведенное генетическое тестирование позволило обнаружить новую мутацию в 10 экзоне β-рецептора тиреоидных гормонов c790G>T (p.Val264Phe) с неизвестным значением.

**Обсуждение.** Анализируя данный клинический случай, можно сделать несколько выводов: 1) результаты исследования тиреоидных гормонов могут варьировать, при этом точную картину дает только тест с тиролиберином; 2) клинические проявления резистентности к тиреоидным гормонам очень многообразны и не всегда прослеживается связь с уровнем тиреоидных гормонов. Имеются противоречивые сведения о нарушении роста, нейрофизиологического развития, развитии бесплодия, ожирения, психических заболеваний; 3) интерпретация результатов анализов может стать непростой задачей, что приводит к ошибочному диагнозу; 4) необходимость терапии в этом случае является спорной; 5) на сегодняшний день имеются сведения о более чем 100 мутаций, однако сложность эффекта тиреоидных гормонов — несколько изоформ рецептора, гомо- или гетеродимеризации рецептора с ретиноидным X-рецептором затрудняет оценку важности новых мутаций.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Резистентность к тиреоидным гормонам.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662579-80

### INNAPROPRIATE TSH SECRETION: THE CHALLENGING DIAGNOSIS

N. Cunha<sup>1</sup>, L. Gomes<sup>1</sup>, L. Cardoso<sup>1,2</sup>, N. Vicente<sup>1,2</sup>, D. Martins<sup>1,2</sup>, D. Oliveira<sup>1</sup>, A. Lages<sup>1</sup>, M. Ventura<sup>1</sup>, M. Lemos<sup>3</sup>, F. Carrilho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>University of Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

**Background.** The elevation of thyroid hormone with a normal or elevated TSH occurs uncommonly. This has different causes and pose a diagnosis challenge namely between TSH-secreting pituitary adenoma (TSHoma) and resistance to thyroid hormone. The accurate diagnosis is essential, because de-

layed diagnosis of TSHoma can lead to tumour growth and poor surgical cure rates, whereas medical, surgical or radioablative treatments in patients with resistance to thyroid hormone are usually unnecessary and potentially harmful.

**Case Report.** A 23-years-old women with palpitations, fatigue, insomnia and exophthalmia with elevated serum free T4 and TSH, medicated with methimazole 5mg 3id was sent to evaluation in endocrinology department. She did not report headaches or visual problems. Patient's laboratory tests at admission: TSH 9.6  $\mu$ UI/mL (0.4—4.0  $\mu$ UI/mL), Free T4 2.1 pg/dL (0.8—1.9 pg/dL). After stopping anti-thyroid drug presented TSH 2,9  $\mu$ UI/mL (0.4—4.0  $\mu$ UI/mL), Free T4 3.7 pg/dL (0.8—1.9 pg/dL), Free T3 11 pg/mL (1.8—4.2 pg/mL); antithyroid peroxidase and antithyroglobulin antibodies and thyroid stimulating immunoglobulin were undetectable; thyroid ultrasound revealed small heterogeneous goiter; thyroid technetium scintigraphy showed diffuse glandular hyperfunctioning; Magnetic resonance imaging revealed a microadenoma with 7.5 mm in the left side of pituitary. Remaining anterior pituitary hormones were within normal ranges. The thyrotropin-releasing hormone stimulation test was performed and revealed TSH at 0' 1.7  $\mu$ UI/mL, 20' 14  $\mu$ UI/mL and 60' 11  $\mu$ UI/mL, with free T4 2.3 pg/dL and free T3 5.9 pg/mL, which was consistent with thyroid hormone resistance syndrome. In this clinical setting genetic test was performed and revealed mutation in heterozygosity in THR $\beta$  gene: c.1030G>A, p.Gly344Arg. Patient's mother was also tested and no mutation was found. Her father was not available to do the genetic test. No pituitary surgery or thyroidectomy was performed, nor were prescribed any anti-thyroid drugs.

**Conclusions.** In this case, an inappropriate TSH secretion was identified and the clinical, biochemical and genetic investigations were consistent with resistance to thyroid hormone. Known that as many as 15% non-ill people may have a small, nonfunctioning pituitary adenoma, patients with thyroid hormone resistance may have incidentally abnormal imaging findings. The high level of clinical suspicion and the proper laboratory, genetic and radiological studies, conduct to a correct diagnosis and prevent unnecessary and potential harmful therapies.

#### KEYWORDS

TSH, thyroid hormone, pituitary adenoma, THR $\beta$ .

### НЕАДЕКВАТНАЯ СЕКРЕЦИЯ ТТГ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

N. Cunha<sup>1</sup>, L. Gomes<sup>1</sup>, L. Cardoso<sup>1,2</sup>, N. Vicente<sup>1,2</sup>, D. Martins<sup>1,2</sup>, D. Oliveira<sup>1</sup>, A. Lages<sup>1</sup>, M. Ventura<sup>1</sup>, M. Lemos<sup>3</sup>, F. Carrilho<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Hospital of Coimbra, Коимбра, Португалия

<sup>2</sup>University of Coimbra, Коимбра, Португалия

<sup>3</sup>University of Beira Interior, Covilhã, Португалия

**Актуальность.** Повышение концентрации тиреоидных гормонов при нормальном или повышенном содержании ТТГ в крови — нечастое явление. Это может происходить в различных случаях, дифференциальный диагноз проводится между ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза (тиреотропиномой) и резистентностью к тиреоидным гормонам. Постановка точного диагноза крайне важна, потому что поздняя диагностика тиреотропиномы может привести к ее росту и снижению эффективности хирургического лечения, тогда как медикаментозная терапия, хирургическое лечение или лучевая терапия у пациентов с

резистентностью к тиреоидным гормонам обычно не приносят результатов и являются потенциально вредными методами лечения.

**Клинический случай.** Женщина 23 лет с тахикардией, усталостью, бессонницей, экзофтальмом, с повышенным уровнем свободного Т4 и ТТГ, получающая терапию метимазолом в дозе 5 мг 3 раза в день, поступила для обследования в эндокринологическое отделение. Она не сообщила о головной боли или других проблемах. При госпитализации получены следующие лабораторные показатели: ТТГ 9,6 мкМЕ/мл (0,4—4,0 мкМЕ/мл), свободный Т4 2,1 пг/дл (0,8—1,9 пг/дл). После отмены анти тиреоидных препаратов: ТТГ 2,9 мкМЕ/мл (0,4—4,0 мкМЕ/мл), свободный Т4 3,7 пг/дл (0,8—1,9 пг/дл), свободный Т3 11 пг/мл (1,8—4,2 пг/мл); антитела к тиреоидной пероксидазе, антитела к тиреоглобулину и антитела к рецептору ТТГ обнаружены не были. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы, был выявлен небольшой гетерогенный узел; скintiграфия щитовидной железы с техниемием показала диффузное накопление препарата. При выполнении МРТ головного мозга была выявлена микроаденома левой половины гипофиза размером 7,5 мм. Остальные гормоны аденогипофиза были в пределах нормы. Был проведен ТРГ-стимулирующий тест: в начальной точке уровень ТТГ 1,7 мкМЕ/мл, на 20-й минуте — 14 мкМЕ/мл, через 1 ч — 11 мкМЕ/мл, уровень свободного Т4 2,3 пг/дл и свободного Т3 5,9 пг/мл, что соответствует синдрому резистентности к тиреоидным гормонам. Было проведено генетическое исследование, показавшее мутацию в гене THR $\beta$ : c.1030G>A, p.Gly344Arg. Мать пациента также была обследована, однако мутации выявлено не было. Провести генетическое исследование отцу было невозможно. Пациентке не проводилась операция на гипофизе или тиреоидэктомия. Анти тиреоидные препараты назначены не были.

**Выводы.** В данном клиническом случае была выявлена избыточная секреция ТТГ. Результаты клинического, биохимического и генетического анализа показали резистентность к тиреоидным гормонам. Известно, что около 15% здоровых людей могут иметь маленькие негормональноактивные опухоли гипофиза. Клинический опыт, высокий уровень лабораторных, генетических и радиологических исследований ведут к правильной диагностике и предотвращению потенциально вредных методов лечения.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

ТТГ, тиреоидные гормоны, аденома гипофиза, ТРГ.



doi: 10.14341/probl201662580-81

### DIFFICULTIES IN THE MANAGEMENT OF HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS IN ADULTHOOD

L.N. Cima<sup>1</sup>, I.M. Lambrescu<sup>1</sup>, L. Stejereanu<sup>1</sup>, L.M. Caracostea<sup>1</sup>, C.G. Barbu<sup>1,2</sup>, S. Fica<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

<sup>2</sup>Elias Emergency Hospital, Bucharest, Romania

**Introduction.** The therapeutic management of hypophosphatemic rickets in adulthood aims to reduce bone pain,