



Perfil hormonal tiroideo poco frecuente. Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas

Mercedes Marbán Calzón^a, Alicia González Jimeno^a, Alba García Bermejo^b,
Zaira Belmonte Pintre^c

Publicado en Internet:
16-enero-2019

Mercedes Marbán Calzón:
mmar banc@gmail.com

^aServicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España • ^bServicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Elena. Valdemoro. Madrid. España • ^cServicio de Pediatría. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

Palabras clave:

- Hormonas tiroideas libres
- Resistencia a hormonas tiroideas

Resumen

Solo puede asegurarse que la función tiroidea es normal cuando los niveles de hormona estimulante del tiroides y hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina libres son normales. Un patrón hormonal con tiroxina y triyodotironina libres elevadas y hormona estimulante del tiroides no suprimida es muy poco habitual, su principal causa es el síndrome de resistencia a hormonas tiroideas, entidad poco frecuente de causa genética que puede asociar síntomas de hipo- e hipertiroidismo y cuyo diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. En niños la única o principal manifestación puede ser un trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Presentamos una familia caracterizada a partir del diagnóstico inicial de dos hermanas gemelas a los 20 meses de edad.

Rare thyroid hormone profile. Thyroid hormone resistance syndrome

Abstract

It can only be ensured that thyroid function is normal when thyroid-stimulating hormone and free thyroid hormones thyroxine and triiodothyronine levels are normal. A hormonal pattern with elevated free thyroxine and triiodothyronine and unsuppressed thyroid-stimulating hormone is very rare, and its main cause is thyroid hormone resistance syndrome, a rare genetic entity that can associate symptoms of hypo and hyperthyroidism and whose diagnosis requires a high rate of suspicion. In children, the sole or main manifestation may be an attention deficit hyperactivity disorder. We present a family characterized by the initial diagnosis of twin sisters at 20 months of age.

Key words:

- Free thyroid hormones
- Thyroid hormone resistance

INTRODUCCIÓN

La resistencia a hormonas tiroideas (RHT) es un grupo de trastornos genéticos que condicionan disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. La forma clásica y más frecuente se debe a alteraciones en el receptor nuclear de triyodotironina (T3). Otros cuadros menos frecuentes

corresponden a alteraciones en el transporte celular de tiroxina (T4) y T3 y en la conversión de T4 en T3 mediada por desyodasas¹.

En la mayoría de los casos, la RHT se debe a mutaciones autosómicas dominantes en el gen del receptor nuclear de T3 y se estima una incidencia de 1/50 000 recién nacidos^{1,2}. El perfil bioquímico es muy característico, con niveles elevados de hormonas circulantes

Cómo citar este artículo: Marbán Calzón M, González Jimeno A, García Bermejo A, Belmonte Pintre Z. Perfil hormonal tiroideo poco frecuente. Síndrome de resistencia a hormonas tiroideas. Rev Pediatr Aten Primaria. 2019;21:e1-e5.

T3 y T4 libres y tirotropina (TSH) no suprimida. El cuadro clínico es muy variable, pudiendo coexistir síntomas de hipo e hipertiroidismo en el mismo paciente, si bien muchos de ellos permanecen eutiroideos¹⁻³.

CASO CLÍNICO

Hermanas gemelas remitidas a los 20 meses a consulta de Endocrinología Infantil por alteración del perfil tiroideo detectado en un estudio por escasa ganancia ponderal. Estaban en seguimiento por prematuridad, gemelaridad y bajo peso.

Entre los antecedentes personales de ambas destacan:

- Embarazo gemelar (gestación monocorial biamniótica) que cursó con hipertensión arterial tratada con metildopa. Parto a las 36 + 2 semanas mediante cesárea por distocia de presentación. Apgar normal. Antropometría neonatal en percentiles normales en ambas (P10-25).
- Ingreso los primeros 12 días de vida por prematuridad, taquipnea transitoria del recién nacido, hipocalcemia leve asintomática, ictericia por sustracción de factores y riesgo de alergia a proteínas de la leche de vaca (APLV).
- Cribado endocrinometabólico y cribado auditivo normales.
- Alimentación con hidrolizado de proteínas vacunas los primeros 14 meses de vida por antecedentes familiares (hermana con APLV).
- Retraso del lenguaje expresivo en tratamiento logopédico.
- Soplo sistólico funcional, ecocardiograma normal.
- Ingreso a los tres meses por episodio de taquicardia, cuyo estudio descartó organicidad; no se realizó en ese momento perfil tiroideo.
- Curva de peso y talla en percentiles inferiores.

No hay antecedentes de patología tiroidea conocida en la familia. Ambos padres son jóvenes, la madre con hipertensión arterial y el padre con psoriasis, no consanguíneos. Tienen una hermana de 12

años con alergia a proteínas vacunas. No hay otros antecedentes de interés.

Las niñas son derivadas a la consulta de Endocrinología Infantil a los 20 meses de edad por hallazgo de perfil hormonal tiroideo anómalo como parte de un estudio por curva ponderal lenta que no mostraba otras alteraciones.

Destacan cifras elevadas de hormonas tiroideas libres con TSH discretamente elevada en ambas y autoinmunidad negativa. Se muestran los valores iniciales en la **Tabla 1**. Estos hallazgos se confirman en sucesivos controles analíticos.

Ante la sospecha de RHT y como parte del diagnóstico diferencial, se completó el estudio en ambas con ecografía tiroidea, ecocardiograma, resonancia magnética cerebral e hipofisaria, edad ósea y potenciales evocados auditivos de tronco, con resultados normales. Asimismo, se descartaron factores que pudieran interferir en las determinaciones hormonales (alteraciones de proteínas transportadoras, presencia de anticuerpos heterofílicos y factor reumatoide).

Se realizó un estudio familiar que mostraba la misma alteración en la hermana mayor y el padre, con normalidad del perfil tiroideo en la madre (**Tabla 2**).

El diagnóstico de confirmación se realizó mediante estudio genético-molecular: secuenciación de los exones 3-10 del gen del receptor β de hormonas tiroideas situado en el cromosoma 3p24. El padre y las tres hijas presentan una mutación en el exón 10, consistente en c.1148G>A p.Arg383His; mutación previamente descrita y asociada a la patología.

Evolutivamente las tres hermanas se han mantenido eutiroideas y sin bocio. Las dos gemelas, que actualmente tienen ocho años, mantienen un crecimiento sostenido en torno al P3, con velocidad de crecimiento adecuada y sin retraso madurativo óseo. Ambas presentan retraso del lenguaje y problemas de aprendizaje, sobre todo en lectoescritura, por lo que están consideradas alumnas con necesidades educativas especiales y precisan apoyo con pedagogía terapéutica y audición y lenguaje. Además, siguen revisiones en consulta de neuro-pediatría por trastorno por déficit de atención e

Tabla 1. Parámetros analíticos iniciales de los casos índice

Parámetros	Valores de referencia	1.ª gemela	2.ª gemela
T3 libre (pg/ml)	2,57-4,43	5,58	5,02
T4 libre (ng/dl)	0,93-1,78	2,24	2,03
TSH (μUI/ml)	0,27-4,24	6,37	8,42
Ac. antimicrosomales (UI/ml)	0-34	12,2	11,3
Ac. antitiroglobulina (UI/ml)	10-115	12,6	13,2
TSI	<1,2	0,3	0,3
TBG (μg/ml)	13-39	26,9	23,8

T3: triyodotironina; **T4:** tiroxina; **TBG:** proteína ligadora de tiroxina; **TSI:** inmunoglobulina estimulante de la tiroides.

Tabla 2. Parámetros analíticos de los familiares

Parámetros	Valores de referencia	Madre	Padre	Hermana
T3 libre (pg/ml)	2,57-4,43	3,58	4,78	7,22
T4 libre (ng/dl)	0,93-1,78	1,14	2,34	2,45
TSH (μUI/ml)	0,27-4,24	4,62	2,44	3
Ac. antimicrosomales (UI/ml)	0-34	10,5	16	10,9
Ac. antitiroglobulina (UI/ml)	10-115	21,7	13,4	12,2
TSI	<1,2	0,3	0,3	0,3
TBG (μg/ml)	13-39	-	-	21,7

T3: triyodotironina; **T4:** tiroxina; **TBG:** proteína ligadora de tiroxina; **TSI:** inmunoglobulina estimulante de la tiroides.

hiperactividad y reciben tratamiento con metilfenidato. Ocasionalmente se quejan de palpitaciones, pero no han podido observarse nuevos episodios de taquicardia y las sucesivas revisiones cardiológicas descartan signos de taquicardiomiopatía.

La hermana mayor se mantiene asintomática y ha completado el desarrollo con una talla final acorde a su talla diana.

El padre fue derivado a Endocrinología de adultos, presenta un bocio discreto y signos de hiperfunción tiroidea con taquicardia y nerviosismo que han mejorado con atenolol.

DISCUSIÓN

La acción fundamental de las hormonas tiroideas se ejerce a nivel del núcleo celular mediante regulación de la transcripción de numerosos genes que participan en múltiples procesos fisiológicos. La hormona activa es la T3, y la T4 es una prohormona. La T3 actúa a través de tres tipos de receptores nucleares: TRα1, TRβ1 y TRβ2. Los receptores de T3 no se distribuyen de forma homogénea en los distintos

tejidos: así en la hipófisis predominan β2, en el hígado β1 y en el cerebro, huesos, músculos y corazón α1, lo que explica las diferentes manifestaciones clínicas de estos pacientes¹.

Existen dos genes que codifican los receptores de hormonas tiroideas, receptor de hormonas tiroideas α (THRα) y receptor de hormonas tiroideas β (THRβ), localizados en los cromosomas 17 y 3 respectivamente. Alteraciones en los receptores β1 y 2 secundarias a mutaciones en el gen THRβ son responsables de la mayoría de los cuadros de RHT¹.

El perfil hormonal tiroideo de estos pacientes es muy característico con elevación de hormonas tiroideas libres y TSH normal o ligeramente elevada^{1,2}. Este patrón no es habitual. Tras descartar alteraciones de proteínas transportadoras, la presencia en suero de algún factor que interfiera la determinación hormonal, o de un tumor hipofisario productor de TSH, la causa más frecuente es el síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (SRHT)²⁻⁴. Su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha. Desde el punto de vista clínico existe una gran heterogeneidad, incluso dentro de una misma familia.

El defecto a nivel hipofisario ocasiona que el eje funcione con un umbral de estimulación superior y por lo tanto se precisen niveles mayores de hormonas tiroideas para suprimir la TSH. En órganos donde predominan receptores α , como el corazón, el exceso de T3 puede dar lugar a un estado de hipertiroidismo, mientras que este se compensa en órganos donde predominan receptores β , como el hígado¹.

La mayoría de los pacientes van a estar eutiroideos. El bocio es la manifestación clínica más frecuente, seguida de la taquicardia^{3,5}.

El SRHT en niños se asocia con frecuencia a retraso del lenguaje, trastornos del aprendizaje, retraso escolar e incluso déficit intelectual en un 5-10% de los casos. Asimismo, un 70% de niños presentan un cuadro de hiperactividad con déficit de atención, como sucede en nuestras pacientes¹.

El diagnóstico se apoya en el perfil hormonal de los pacientes y es necesario excluir otras posibles causas, como ya se ha comentado. Dado que pueden coexistir la presencia de bocio con algunos signos de hipertiroidismo como taquicardia, no es infrecuente que se confunda con enfermedad de Graves, sometiendo a los pacientes a tratamientos agresivos e inefectivos, incluso cirugía¹.

El diagnóstico definitivo nos lo va a dar el estudio genético¹⁻³. La secuenciación del gen $THR\beta$ permite detectar la mutación responsable, teniendo en cuenta que en un 15% de los casos no vamos a encontrar ninguna mutación, por lo que un estudio negativo no descarta la resistencia¹.

La mayoría de los pacientes no van a precisar tratamiento pues se mantienen en situación de eutiroidismo compensado y en ningún caso hay que intentar normalizar las cifras hormonales. El bocio suele ser moderado, pero se han descrito casos de bocios grandes: debe en estos casos evitarse la cirugía y puede resultar útil el tratamiento con T3 a

altas dosis. En casos de hipotiroidismo tisular como retraso del crecimiento en niños o hipercolesterolemia en adultos puede ser necesario el tratamiento con T4 a altas dosis intentando normalizar la TSH. La taquicardia se trata con β -bloqueantes. En casos de hipermetabolismo están contraindicados los antitiroideos debido a sus efectos secundarios y a que producen aumento del bocio sin control de los síntomas. Estos casos pueden responder al derivado acético de la T3, el ácido 3,5,3'-triyodo-tiroacético, tiromimético con acción preferente sobre receptores β y mayor capacidad para suprimir TSH. La cirugía ablativa debe evitarse a toda costa^{1,3,6}.

Estos cuadros escapan habitualmente del *screening* neonatal puesto que suele determinarse exclusivamente TSH y esta suele situarse en valores normales.

Dado que la taquicardia es el segundo síntoma más frecuente, la realización de un perfil tiroideo a nuestras pacientes durante el episodio ocurrido a los tres meses nos podría haber sugerido el diagnóstico.

Por último, hay que destacar la importancia del diagnóstico en estos casos. Ello va a permitir una adecuada interpretación de las pruebas analíticas en los familiares, así como evitar tratamientos innecesarios con la consiguiente iatrogenia³.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

APLV: alergia a proteínas de la leche de vaca • **RHT:** resistencia a hormonas tiroideas • **SRHT:** síndrome de resistencia a hormonas tiroideas • **T3:** triyodotironina • **T4:** tiroxina • **THR α :** receptor de hormonas tiroideas α • **THR β :** receptor de hormonas tiroideas β • **TSH:** tirotropina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:185-96.
2. Lado Abeal J, Albero Gamboa R, Araujo Vilar D, Barca Mallo O, Bernabeú Moron I, Calvo MT, et al. Estudio clínico y molecular de cinco familias con resistencia a la acción de las hormonas tiroideas. *Med Clin (Barc).* 2011;137:551-4.
3. López JM, Jiménez MM, Campino CJ. Resistencia generalizada a hormonas tiroideas de carácter familiar. *Rev Méd Chile.* 2004;132:1096-9.
4. Rojkind A, Pezzutti D, Viale F, Rivolta C, Olcese C, Targovnik H, et al. Resistencia a hormonas tiroideas (RHT). Descripción de una nueva mutación. *Rev Arg Endocrinol Metab.* 2009;46:17-24.
5. Rivolta CM, Feijoo MC, Targovnik HM, Funes A. Identificación de una transversión heterocigota 1357C>A (P453T) en el exón 10 del gen del receptor de hormonas tiroideas β en una familia con resistencia a hormonas tiroideas. *Rev Arg Endocrinol Metab.* 2003; 40:13-22.
6. Clifton-Bligh RJ, de Zegher F, Wagner RL, Collingwood TN, Francois I, Van Helvoirt M, et al. A novel TR mutation (R383H) in resistance to thyroid hormone syndrome predominantly impairs corepressor release and negative transcriptional regulation. *Mol Endocrinol.* 1998;12:609-21.