

Resistencia a hormonas tiroideas y tiroiditis de Hashimoto

Laura Margarita Guerra-Argüero,* José Alfredo Gutiérrez-Saucedo,** Annel Gómez-Coello,*** Cecilia Gállego-Suárez, & Alberto Vázquez Mellado-Septién‡

Resumen

Introducción: La resistencia a hormonas tiroideas (RHT) es una condición rara, caracterizada por elevación de hormona estimulante del tiroides (TSH) y hormonas tiroideas. Su asociación con tiroiditis de Hashimoto se describió en 1993; ocurre en 1 de 1.3 millones de nacidos.

Caso clínico: Mujer con antecedentes familiares de hipotiroidismo. Comenzó en 2008 clínicamente hipertiroidea, con triyodotironina, tiroxina y hormona estimulante del tiroides (TSH) elevadas, gammagrama hipercaptante y anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) positivos. Al administrar tiamazol, la TSH se elevó. En 2009, la paciente estaba clínicamente hipotiroidea con TSH elevada, y triyodotironina y tiroxina normales. Se inició tratamiento con levotiroxina, con la que aumentó la hormona estimulante del tiroides y la paciente presentó hipertiroidismo; un mes después abandonó el tratamiento. Su sintomatología fluctuó entre hipertiroidismo, eutiroidismo e hipotiroidismo. En 2010 presentó taquicardia, pérdida de peso, triyodotironina, tiroxina y hormona estimulante del tiroides elevadas. Se sospechó adenoma hipofisario productor de TSH, descartado mediante resonancia magnética nuclear. Se realizó prueba con hormona liberadora de tirotropina, que elevó la hormona estimulante del tiroides; la subunidad α de las hormonas hipofisarias mantuvo niveles bajos.

Conclusiones: El diagnóstico de resistencia a hormonas tiroideas requiere descartar adenoma hipofisario productor de TSH ya que cursa con perfil tiroideo similar. La asociación entre tiroiditis de Hashimoto y resistencia a hormonas tiroideas es poco conocida. En esta condición patológica el gen TR β está mutado en 75% de los casos.

Palabras clave: Resistencia a hormonas tiroideas, hormonas tiroideas, tumor productor de TSH, triyodotironina, tiroxina.

Abstract

Background: Resistance to thyroid hormone (RTH) is a rare condition characterized by elevation of thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroid hormones (TH). Its association with Hashimoto's thyroiditis was described in 1993 and occurs in 1/1.3 million births.

Clinical case: We present a female patient with a family history of hypothyroidism. The patient's condition began in 2008 with symptoms of hyperthyroidism, elevated triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄) and TSH levels. Thyroid scan showed hypermetabolic activity and she was positive for anti-peroxidase antibodies (anti-TPO). After administration of thiamazole, TSH increased. In 2009 she was diagnosed with clinical hypothyroidism, high levels of TSH, and normal T₃ and T₄ levels. Levothyroxine was prescribed but TSH increased and she presented clinical signs of hyperthyroidism. Patient abandoned treatment after 1 month. Her symptoms fluctuated among hyperthyroidism, euthyroidism and hypothyroidism. In 2010 she presented tachycardia, weight loss, and high T₃, T₄ and TSH levels. Thyrotropin-secreting adenoma (TSHoma) was suspected and ruled out by magnetic resonance imaging (MRI). Thyrotropin releasing hormone (TRH) test was performed. TSH increased and the α -subunit of pituitary hormones retained low levels.

Conclusions: RTH diagnosis requires exclusion of a TSHoma because both present a similar pattern according to thyroid tests. The association between Hashimoto's thyroiditis and RTH is not well known. This pathological condition has a mutated TR β gene in 75% of the cases.

Key words: Resistance to thyroid hormone, thyroid hormones, thyrotropin-secreting adenoma, triiodothyronine, thyroxine.

* Servicio de Endocrinología, Consulta Externa, Hospital Ángeles de Querétaro, Querétaro.

** Servicio de Cirugía General, Consulta Externa, Hospital Ángeles de Querétaro, Querétaro.

*** Residente de primer año de Audiología, Foniatría y Otoneurología, Instituto Nacional de Rehabilitación, Secretaría de Salud, México, D. F.

& Estudiante de pregrado Medicina, Universidad del Valle de México, Querétaro, Querétaro.

‡ Laboratorio de Análisis Clínicos Laboratorio Corregidora, Querétaro, Querétaro.

Correspondencia:

Laura Margarita Guerra-Argüero.
Bernardino del Razo 21, Col. Ensueño,
76178 Querétaro, Querétaro.
Tel.: (442) 192 3030.
Fax: (442) 192 3029.
E-mail: lauraguerra86@hotmail.com

Recibido para publicación: 26-11-2010

Aceptado para publicación: 17-02-2011

Introducción

La resistencia a hormonas tiroideas (RHT) fue descrita por primera vez por Refetoff y sus colaboradores en 1967.¹ Es una entidad poco frecuente, pues se calcula una incidencia de 1:40 000 nacidos vivos y constituye un desorden genético de transmisión dominante caracterizado por elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y de las hormonas tiroideas, simultáneamente con disminución de la respuesta tisular a la acción de las hormonas tiroideas.²

La RHT puede ser de causa hipofisaria cuando la resistencia ocurre solamente a nivel de tirotrópico, o sistémica cuando la resistencia ocurre en tejidos periféricos.³ Normalmente en el ser humano existen dos cromosomas diferentes: el TR α (cromosoma 17) y el TR β (cromosoma 13), que codifican la síntesis de receptores de las hormonas tiroideas, cada uno de los cuales poseen tres dominios funcionales. En general, los TR β , y en especial los TR β 2, tienen una función significativa en el hipotálamo y la hipófisis, donde se regula la función tiroidea.⁴

El defecto molecular subyacente es una mutación en alguno de los alelos que codifican el receptor beta para dichas hormonas. Las mutaciones se localizan en el extremo carboxilo terminal e involucran el dominio de unión al ligando del receptor. Las moléculas de TR β mutadas exhiben afinidad reducida por triyodotironina (T₃), entonces la T₃ suprime los niveles de ARNm de la pre-pro-TRH. La presencia en circulación de T₃ y tiroxina (T₄) en el sistema nervioso central a nivel del núcleo arcuato y la eminencia media bloquean la capacidad de la hormona liberadora de tirotrópico (TRH) de estimular la liberación de TSH por parte de los tirotrópicos. Sin embargo, 25% de los pacientes con RHT no presenta dicha mutación en la TR β ni en TR α . En estos pacientes con receptores de TR normales, condición conocida desde hace 15 años, las bases moleculares de la RHT que manifiestan no han sido elucidadas.⁵

Por las razones anteriores, la presencia de niveles elevados de T₃ y T₄, totales y libres, junto con una TSH no suprimida, sugiere el diagnóstico de RHT, sin embargo, puede resultar complicado hacer el diagnóstico diferencial con otras posibles causas de secreción inapropiada de TSH y niveles elevados de hormonas tiroideas, especialmente ante tumores productores de TSH y disgenesia tiroidea.^{6,7}

Los tumores productores de TSH representan menos de 2% de los adenomas hipofisarios y se calcula una incidencia de 1:1 000 000 personas. La presencia de bocio, datos clínicos de hipertiroidismo, alteraciones en el campo visual, cefalea y signos de hipersecreción de otras hormonas hipofisarias, acromegalia, amenorrea y galactorrea orientan hacia el diagnóstico de tumores productores de TSH,^{7,8} sin embargo, no todos los pacientes presentan un cuadro clásico y clínicamente tienen un comportamiento similar a la RHT,

cuyos signos y síntomas más frecuentes son bocio, taquicardia sinusal, retraso del crecimiento, edad ósea retardada, hipoacusia sensorineural y trastornos del aprendizaje.⁹

Por la dificultad clínica para diferenciar entre RHT y tumor productor de TSH se requieren estudios de laboratorio y gabinete que distingan entre ambos. La RHT presenta perfil tiroideo con TSH, T₃ y T₄ elevadas, y la subunidad α de la TSH normal; tras la administración de TRH en condiciones controladas, la TSH aumenta dos veces el nivel basal.^{6,7} Solo en 75% de los casos es posible la identificación de la mutación del gen del receptor β (TR β).^{10,11} Los tumores productores de TSH en cambio presentan perfil tiroideo con TSH, T₃ y T₄ elevadas, subunidad α de la TSH y de otras hormonas hipofisarias elevadas y tras la administración de TRH la TSH no se eleva o lo hace escasamente (menos del doble del valor basal) y en la resonancia magnética generalmente se identifican macroadenomas.^{6,7,12}

La asociación entre RHT y tiroiditis autoinmune permanece en debate pues para muchos es solo un hallazgo incidental y para otros existe un mecanismo directo, donde la elevación crónica de TSH en la RHT despierta una reacción antigénica que activa linfocitos productores de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α , encargado de inducir una respuesta inmune celular con ataque linfocitario a la glándula tiroidea y de inmunidad humoral con la producción de autoanticuerpos tiroideos.¹³⁻¹⁵ De acuerdo con las estadísticas, la probabilidad de que ocurran simultáneamente es aproximadamente de uno entre 1 300 000 personas.¹⁴

Caso clínico

Mujer de 28 años de edad, profesional, soltera, residente en el estado de Querétaro. Como antecedentes familiares de importancia destacan madre y dos tías maternas con diagnóstico de hipotiroidismo. Sin antecedentes personales

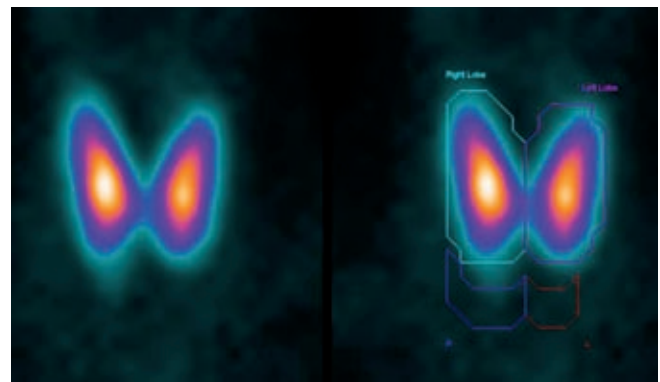


Figura 1. Gammagrama tiroideo con tecnecio 99: lóbulo izquierdo de 39.4 × 17.4 mm, lóbulo derecho de 38.0 × 17.5 mm, tiroides hipercaptante.

Cuadro I. Resultados de perfiles tiroideos

	Febrero 2008	Junio 2008	Octubre 2008	Octubre 2009	Julio 2010	Septiembre 2010	Octubre 2010
T ₃ total (ng/dl)	188.0	102.0	176.0	116.0	178.30	132.30	156.70
T ₃ libre (pg/mL)	7.36	6.2	23.6	3.89	3.21	3.38	4.28
T ₄ total (ng/dL)	11.5	8.9	11.7	8.17	12.19	9.15	11.86
T ₄ libre (ng/dl)	1.11	2.6	1.34	1.33	1.32	1.33	1.74
TSH (μU/ml)	7.22	11.6	5.82	9.52	6.08	1.77	0.43

T₃= triyodotironina, T₄= tiroxina, TSH = hormona estimulante del tiroides.

patológicos de importancia. Su padecimiento se inició en febrero de 2008 con cefalea, palpitaciones, astenia, pérdida de peso corporal de 3 kg en un mes, caída de cabello, alteraciones menstruales e insomnio, motivos por los que acudió a valoración médica.

A la exploración física se encontró mujer con peso corporal de 44 kg, talla de 1.57 m, presión arterial de 100/60 mm Hg, frecuencia cardiaca de 120 latidos por minuto, con un bocio; el resto de la exploración fue normal. No se encontró hiperreflexia ni temblor distal.

Se integró el diagnóstico clínico de hipertiroidismo y se realizaron los siguientes exámenes: gammagrama tiroideo con tecnecio 99 mC, el cual mostró lóbulo izquierdo de 39.4 × 17.4 mm y lóbulo derecho de 38.0 × 17.5 mm hipercaptante (figura 1); anticuerpos antiTPO positivos (125.2 IU/ml), perfil tiroideo con elevación de T₃ y TSH (cuadro I y figura 2) e hiperprolactinemia (48 ng/ml). Con esta información se diagnosticó tiroiditis de Hashimoto (hipertiroidismo, anticuerpos antiTPO positivos), sin embargo, la TSH no estaba bloqueada, como era de esperar.

Se inició tratamiento con propranolol (10 mg cada 24 horas), tiamazol (5 mg cada 24 horas) y cabergolina (media tableta de 0.5 mg dos veces por semana). Un mes después, la paciente suspendió voluntariamente el tratamiento porque sintió mejoría clínica y su perfil tiroideo tenía T₃ y T₄ en cifras normales, sin embargo, la TSH continuaba ligeramente elevada. Acudió nuevamente a consulta en octubre de 2008 con T₃ ligeramente elevada, T₄ normal y TSH en 5.82 μU/ml, palpitaciones y taquicardia. Se reinició tiamazol (5 mg dos veces por semana), con el que desaparecieron los síntomas; la paciente decidió suspender nuevamente el tratamiento en febrero de 2009. En marzo del mismo año presentó datos de hipotiroidismo (cansancio, piel seca, op-

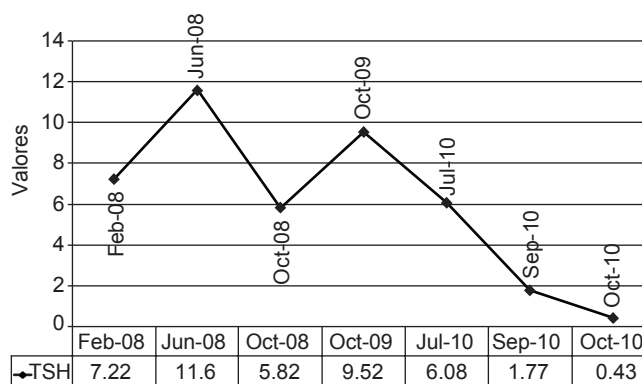


Figura 2. Gráfica del comportamiento de hormona estimulante del tiroides (TSH) de febrero de 2008 a octubre de 2010.

somenorrea, bradicardia) pero T₃ y T₄ normales y elevación de la TSH de 7.18 μU/ml; se solicitó ultrasonido tiroideo que mostró lóbulo derecho de 4.2 × 2.6 × 2.6 cm y lóbulo izquierdo de 3.8 × 2.2 × 2.5 cm, ecográficamente heterogéneo, interpretado como bocio micronodular.

Se administraron 25 μg de levotiroxina (cada 24 horas) y un mes después el perfil tiroideo mostró una mayor elevación de la TSH pero la paciente permanecía asintomática. En marzo de 2010 continuaba sin cambios clínicos, solo se modificó el valor de TSH a 6.65 μU/ml, por lo que se mantuvo el mismo esquema terapéutico. Un mes después manifestó datos clínicos de hipertiroidismo, por lo que la paciente suspendió nuevamente el tratamiento de manera voluntaria. Se mantuvo asintomática hasta julio de 2010, cuando acudió de nuevo a consulta con pérdida de peso, taquicardia, cansancio y T₃, T₄ y TSH elevadas. El comportamiento clínico inusual de la enfermedad motivó una revi-

sión profunda del caso y obligó a la consideración de otras alternativas diagnósticas; fue entonces cuando se pensó en la posibilidad de un tumor productor de TSH; se solicitó una resonancia magnética de silla turca contrastada con gadolinio de 1.0 Tesla, que hizo evidente un microadenoma hipofisario de 0.4 mm hipocaptante (Hardy 0) (figura 3).

Al solicitar interconsulta con un especialista en neurocirugía en la Ciudad de México, la imagen de la resonancia magnética nuclear de 1.0 Tesla no pareció concluyente por lo que se solicitó una segunda resonancia magnética con gadolinio de 1.5 Tesla en otra unidad de imagen, con la cual fue posible descartar microadenoma hipofisario (figura 4).

Por este motivo se solicitó prueba de estimulación con 200 µg de TRH (Sigma Chemical Company), utilizando el método de turbidimetría (Laboratorio Corregidora, en la ciudad de Querétaro), con la que se obtuvo un resultado a los 20 minutos: 5.75 µU/ml y a los 60 minutos: 3.54 µU/ml (cuadro II). Se solicitó también la determinación de la subunidad α de las hormonas hipofisarias por radioinmunoanálisis (Laboratorio Olarte y Akle, en la ciudad de México); se obtuvieron los siguientes resultados: 0 minutos, 0.3 µU/ml; 20 minutos, 0.5 µU/ml; 60 minutos, 0.3 µU/ml (cuadro II).

La prolactina se ha mantenido en valores normales durante los dos años de evolución de la enfermedad; la paciente solo tomó cabergolina en el primer mes. Actualmente recibe únicamente 10 mg de propranolol al día, con lo que se encuentra asintomática y sin modificaciones en el tamaño tiroideo.

Discusión

Se describió una paciente con antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, que en su consulta inicial fue diagnosticada como portadora de tiroiditis de Hashimoto en la

fase de tirotoxicosis, como ocurre hasta en 4% de los casos.¹⁶ Sin embargo, su evolución tuvo grandes fluctuaciones y su padecimiento no siguió la historia natural de la enfermedad. Por otro lado, la elevación constante de los niveles de TSH durante los dos años permaneció sin una explicación clara y obligó a considerar la posibilidad de la coexistencia de alguna causa de secreción inapropiada de TSH. Éste fue el punto de partida para la búsqueda de un posible tumor hipofisario que explicara el cuadro y redirigiera los esfuerzos terapéuticos. La consulta neuroquirúrgica desvaneció esta posibilidad y nos enfrentó nuevamente a las interrogantes diagnósticas. En este momento dirigimos la atención a la resistencia a hormonas tiroideas cuyo diagnóstico se fundamenta en los siguientes criterios: ausencia de tumor en la resonancia magnética, antecedentes familiares, ausencia de supresión de TSH tras la administración de levotiroxina, ausencia de elevación de la subunidad α y elevación de TSH a la administración controlada de TRH. Todos ellos demostrados, con lo que se integró un diagnóstico muy poco frecuente y más raro, aun si se presenta asociado con tiroiditis de Hashimoto.

En la literatura médica han sido mencionadas dos pruebas diagnósticas adicionales: la administración de T_3 más dexametasona y el estudio genético para la identificación de la mutación de $TR\beta$, presente en 75% de los casos.^{6,7} La coexistencia de resistencia a hormonas tiroideas y tiroiditis de Hashimoto es muy esporádica, sin embargo, ante tiroiditis de Hashimoto puede fácilmente pasarse por alto el diagnóstico de resistencia a hormonas tiroideas, como sucedió con la paciente descrita.

Conclusiones

Retrospectivamente consideramos que el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto asociada con resistencia a hormonas

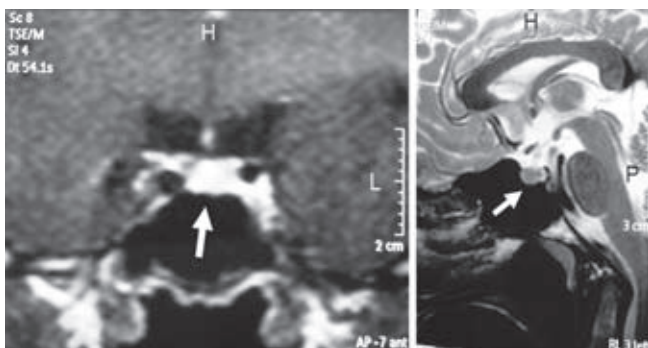


Figura 3. Resonancia magnética de cráneo 1.0 Tesla con gadolinio como medio de contraste, en la que se observa un microadenoma hipofisario de 0.4 mm hipocaptante (Hardy 0).

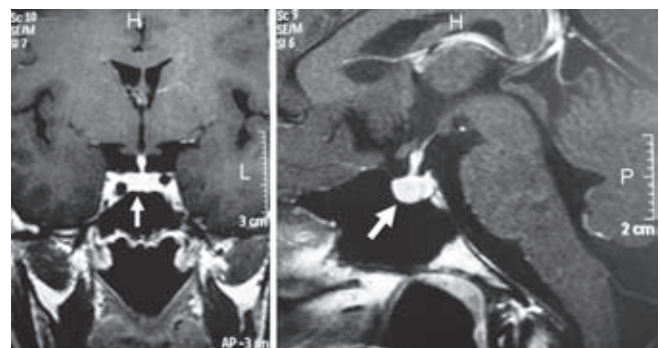


Figura 4. Resonancia magnética de cráneo 1.5 Tesla con gadolinio como medio de contraste, donde se observa hipófisis normal.

tiroideas se pudo haber realizado de manera más temprana, motivo principal de este reporte. Recomendamos tener presente esta entidad clínica en el diagnóstico diferencial de enfermedades tiroideas de comportamiento poco usual. Sería muy relevante contar con la infraestructura necesaria en nuestro país para confirmar la mutación del gen TR β .

Agradecimientos

Al doctor Gerardo Guinto Balanzar, por su valiosa participación en la valoración de la paciente y del presente trabajo.

Referencias

1. Mamasiri S, Yesil S, Dumitrescu A, Liao X, Demir T, Weiss R, et al. Mosaicism of a thyroid hormone receptor- β gene mutation in resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3471-3477.
2. Lafranchi S, Synder D, Sesser D, Skeels M, Singh N, Brent G, et al. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *J Pediatr* 2003;143:296-301.
3. Weiss R, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone (RTH) in the absence of abnormal thyroid hormone receptor (TR) (nonTR-RTH). *Hot Thyroidol* 2009;9:1-10.
4. Kronenberg HM, Melmed SM, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Tratado de Endocrinología. Décima primera edición. Madrid: Elsevier Saunders; 2009. pp. 299-320.
5. Rojkind A, Pettuzi D, Viale F, Rivolta C, Olcese C, Targounik H, et al. Resistencia a hormonas tiroideas (RHT). Descripción de una nueva mutación. *RAEM* 2009;46:17-24.
6. Khandwala H, Lee Ch. Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. *CMAJ* 2006;175:351-353.
7. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. TSH-secreting adenomas. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:597-606.
8. Bahceci M, Tuzcu A, Tuzcu S. A case of thyrotropin-secreting pituitary adenoma (TSHoma). *Turk Jem* 2002;4:159-162.
9. Poyrazoglu S, Tütüncüler F, Bas F, Darendeliler F. Resistance to thyroid hormone in a Turkish child with A317T mutation in the thyroid hormone receptor-beta gene. *Turk J Pediatr* 2008;50:577-580.
10. Ando S, Sarlis NJ, Krishnan J, Feng X, Refetoff S, Zhang M, et al. Aberrant alternative splicing of thyroid hormone receptor in a THS-secreting pituitary tumor is a mechanism for hormone resistance. *Mol Endocrinol* 2001;15:1529-1538.
11. Ando S, Sarlis NJ, Oldfield EH, Yen PM. Somatic mutation of TRbeta can cause a defect in negative regulation of THS in a TSH-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5572-5576.
12. Brucker Davies F, Oldfield E, Skarulis M, Doppman J, Weintraub B. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:476-486.
13. Tonacchera M, Agretti P, De Marco P, Perri A, Pinchera A, Vitti P, et al. Thyroid resistance to TSH complicated by autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4543-4546.
14. Gavin C, Meggison H, Chye T. Proposing a causal link between thyroid hormone resistance and primary autoimmune hypothyroidism. *Med Hypotheses* 2008;70:1024-1028.
15. Tjorve E, Tjorve KMC, Olsen JC, Senum R, Oftebro H. On commonness and rarity of thyroid hormone resistance: a discussion based on mechanisms of reduced sensitivity in peripheral tissues. *Med Hypotheses* 2007;69:913-921.
16. Lavin N. Manual of Endocrinology and Metabolism. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 431.