

Resistencia a hormonas tiroideas (RTH). Reporte de caso

Paloma Almeda-Valdés¹, Bernardo Pérez-Enríquez^{1*}, Daniel Cuevas-Ramos¹, Iván Pérez-Díaz²,
María Teresa Tusié-Luna³ y Francisco Javier Gómez-Pérez¹

¹Departamento de Endocrinología y Metabolismo, México, D.F.; ²Departamento de Medicina Interna, México, D.F.; ³Departamento de Medicina Genómica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Resumen

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RTH) se caracteriza por una respuesta disminuida a las hormonas tiroideas con un grado variable de resistencia en los tejidos blanco. Se presentan las características clínicas, los hallazgos en la exploración y el protocolo de estudio realizados a una mujer con RTH. Se demostró la sustitución de arginina por triptófano en la isoforma β del gen del receptor de hormonas tiroideas. La RTH es una causa poco frecuente de disfunción tiroidea. Es necesario realizar un estudio adecuado y la confirmación del diagnóstico para evitar el tratamiento inadecuado e ineficaz de esta condición.

PALABRAS CLAVE: Resistencia. Hormonas tiroideas.

Abstract

Thyroid hormone resistance is a syndrome characterized by a reduced response to thyroid hormone with different degrees of resistance at target tissues. We present the clinical features, physical findings, and study protocol in a woman with thyroid hormone resistance. An arginine to tryptophan mutation on the β isoform of the thyroid hormone receptor gene was demonstrated. Thyroid hormone resistance is an uncommon cause of thyroid dysfunction. It is necessary to perform an adequate study and confirmation to avoid an inadequate and ineffective treatment of this condition. (Gac Med Mex. 2014;150:465-9)

Corresponding author: Bernardo Pérez-Enríquez, bpereze@hotmail.com

KEY WORDS: Resistance. Thyroid hormone.

Introducción

El síndrome de RTH es una entidad rara, con una incidencia estimada de 1 de cada 50,000 nacidos vivos. Se caracteriza por una disminución de la respuesta a las hormonas tiroideas en los órganos periféricos. Se presenta con igual frecuencia en hombres y mujeres, y afecta a todos los grupos étnicos. Las pruebas de función tiroidea habitualmente muestran una concentración elevada de hormonas tiroideas con hormona estimulante de tiroides

(TSH) no suprimida. El síndrome es debido a mutaciones en el receptor de hormonas tiroideas^{1,2}. A continuación, se presentan las características clínicas, los hallazgos en la exploración física y el protocolo de estudio realizado a una mujer con RTH.

Caso clínico

En 1978, cuando tenía 18 años, fue evaluada una mujer que ahora tiene 43 años. Su padecimiento consistía en temblor, sudoración, intolerancia al calor, nerviosismo, ansiedad, insomnio y aumento de volumen en la región anterior del cuello. Fue diagnosticada con enfermedad de Graves y recibió tratamiento con tiamazol y una dosis no especificada de ¹³¹I. En 1996, a los 33 años, fue evaluada por primera vez en la Clínica de Tiroides del Instituto Nacional de Ciencias Médicas

Correspondencia:

*Bernardo Pérez-Enríquez
Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, 15
Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.
E-mail: bpereze@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 25-11-2013

Fecha de aceptación: 16-01-2014

Tabla 1. Pruebas de función tiroidea y tratamiento durante el seguimiento

	Abril 1996	Junio 1996	Julio 1997	Septiembre 1999	Marzo 2004	Julio 2005	Enero 2006	Febrero 2007	Valor normal
CT3 (UA)	1.19	1.17	1.22	1	0.87	0.41	0.32	0.37	1.16-3.85 0.32-0.48
T3 (nmol/l)	3.69	3.26	2.92	3.97	2.31	2.5	0.98	0.83	0.75-2.25
T4 (nmol/l)	241.92	191.76	160.87	216.21	108.1	49.23	1.44	96.07	77.22- 154.44
TSH (μ U/ml)	2.7	4.4	9.5	6	95	56.61	84.87	75.82	0.3-3.5
Tg (ng/ml)	60	55	133	60	24	16.01	21.34	13.38	0-30
Tratamiento	T4 100 μ g/d	-	MTZ 20 mg/d T4 120 μ g/d T3 30 μ g/d	-	MTZ 10 mg/d	T3 50 μ g/d	T3 25 μ g/d	T4 100 μ g/d T3 20 μ g/d	

CT3: captación de triyodotironina; Tg: tiroglobulina; MTZ: metimazol; UA: unidades arbitrarias.

y Nutrición Salvador Zubirán. Refirió fatiga, ganancia de peso, palpitations, diarrea, ansiedad e insomnio. Recibía tratamiento con levotiroxina y las pruebas de funcionamiento tiroideo mostraron elevación de triyodotironina (T3), tiroxina (T4) y TSH no suprimida (Tabla 1). Durante la exploración física se encontró sobrepeso (índice de masa corporal [IMC]: 27.5 kg/m²) y tiroides normal. Un gammagrama tiroideo reportó aumento de captación (71%) a las 24 h.

Se documentó ausencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, anti-T3 y anti-T4. La concentración de globulina transportadora de T4 fue de 20.1 μ g/ml (normal: 12-30). Se descartó la presencia de un adenoma hipofisario productor de TSH mediante la realización de una prueba con administración de hormona liberadora de TSH (TRH), medición de subunidad α (0.2 ng/ml; normal: < 1.8) y resonancia magnética (RM) de hipófisis.

Se inició un tratamiento con tiamazol y hormonas tiroideas a dosis variables. Durante el seguimiento la paciente persistió con elevación de T3, T4 y TSH (Tabla 1), por lo que fue ingresada en la Unidad Metabólica para la realización de un estudio dinámico.

Se realizaron pruebas de estimulación con TRH y medición de índices de acción periférica de hormonas tiroideas. La prueba de estimulación con TRH se realizó mediante la administración de 200 μ g de TRH (T.R.H. PREMTM Barcelona, España) por vía intravenosa, con medición de TSH y prolactina antes y a los 15, 30, 60, 90 y 120 min de la administración.

Las variables determinadas incluyeron pruebas de función tiroidea, ferritina, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), creatinina fosfoquinasa (CPK) y colesterol total.

Se administraron 100 μ g al día durante tres días de liotironina por vía oral y posteriormente 200 μ g al día durante tres días más. El peso y los signos vitales fueron medidos diariamente. La prueba de estimulación con TRH y la medición de parámetros se repitieron por la mañana, antes del incremento de la dosis, y al final del estudio.

En la medición basal se encontró una concentración de TSH inapropiadamente elevada (97.55 μ U/ml), a pesar de presentar concentraciones normales de T3 (107.92 nmol/l) y T4 (1.72 nmol/l) (Tabla 2). Después de la administración de TRH, la respuesta de TSH es proporcional a la concentración basal. En individuos normales, después de la administración de dosis suprafisiológicas de hormona tiroidea, se observa la supresión de la estimulación de TSH. En cambio, en los individuos con RTH se observa una respuesta de TSH a la estimulación con TRH, aunque la mayoría muestran una supresión parcial con el incremento de la dosis de hormona tiroidea³. En estado basal, se documentó una respuesta normal de TSH a la administración de TRH, proporcional al nivel incrementado de TSH; sin embargo, a pesar del incremento progresivo de la dosis de hormona tiroidea, continuó observándose un incremento de TSH únicamente con supresión parcial. La TSH permaneció detectable durante todo el estudio (Tabla 2). Este patrón indica resistencia en la hipófisis a los efectos de la hormona tiroidea.

A pesar del consumo de una dieta isocalórica, se observó una pérdida de peso del 5.1% y un aumento de la frecuencia cardíaca (FC), lo cual sugiere sensibilidad a la administración de hormona tiroidea (Tabla 2).

En individuos normales el colesterol, la SHBG y la ferritina (productos del metabolismo hepático) muestran una respuesta a la administración de hormona tiroidea.

Tabla 2. Protocolo de estudio para investigar la RTH

Día	0	1	2	3	4	5	6	7
Peso (kg)	70.4	69.9	69.6	68.7	67.7	67.1	66.8	66.8
TA (mmHg)	110/60	120/80	120/60	110/70	100/60	110/70	110/70	100/60
FC (latidos/min)	60	64	74	76	80	66	78	
CT3 (UA)	0.38				0.38			0.37
TT3 (nmol/l)	1.72				4.34			9.65
TT4 (nmol/l)	107.92				89.86			83.21
TSH (μ U/ml)	97.66				17.39			2.07
Tg (ng/ml)	14.06				9.66			6.03
Ferritina	26.7				37.7			67.1
CPK	254				83			69
Colesterol (mg/dl)	268				226			209
SHBG (nmol/l)	12				14			13
TSH 0 min	90.16				16.4			1.93
TSH 15 min	240.82				90.62			17.92
TSH 30 min	283.29				85.28			16.24
TSH 60 min	227.17				65.53			11.15
TSH 90 min	141.76				43.78			6.64
TSH 120 min	127.89				35.05			5.33
Dosis de T3 (μ g/d)	–	100	100	100	200	200	200	

TA: presión arterial; TT3: triyodotironina total; TT4 total: tiroxina total; Tg: tiroglobulina; UA: unidades arbitrarias.

En este caso, después de la toma de 200 μ g de liotironina, la ferritina se incrementó en un 151.3% y el colesterol disminuyó en un 22%, mostrando el efecto de la ingesta de hormonas tiroideas. En cambio, la concentración de SHBG no mostró ningún cambio. A nivel muscular, también se demostró sensibilidad a la administración de hormona, evidenciada por una disminución de la CPK del 72.8% (Tabla 2 y Fig. 1). En individuos con RTH el incremento de ferritina y de SHBG y la reducción del colesterol y CPK son menores en comparación con los controles. Sin embargo, pueden observarse respuestas variables.

Se realizó extracción de ADN de sangre total, amplificación y secuenciación de los exones del extremo carboxiloterminales del gen del receptor β de hormonas tiroideas (THR β) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Se encontró una sustitución de arginina por triptófano en el codón 338 (Fig. 2). Esta mutación ha sido reportada en más de 30 familias con RTH⁴⁻¹⁴.

Se realizaron pruebas de funcionamiento tiroideo y búsqueda de la mutación en los padres y en uno de los tres hermanos de la paciente, sin encontrar alteraciones o presencia de la mutación.

Discusión

Se reporta un caso de RHT debido a una mutación R338W en el THR β . La paciente se presentó después de haber sido tratada con ablación con ¹³¹I, con pruebas de tiroides que mostraban elevación de T3 y T4, con una TSH inapropiadamente no suprimida mientras recibía tratamiento con levotiroxina. Después de suspender el tratamiento con hormonas tiroideas, a pesar de haber recibido ¹³¹I, los niveles de hormonas tiroideas y TSH permanecieron elevados. Esto es debido a la capacidad de regeneración de la glándula tiroides en respuesta al estímulo de TSH. La persistencia de este patrón de pruebas de función tiroidea llevó a sospechar e investigar la presencia de otras causas

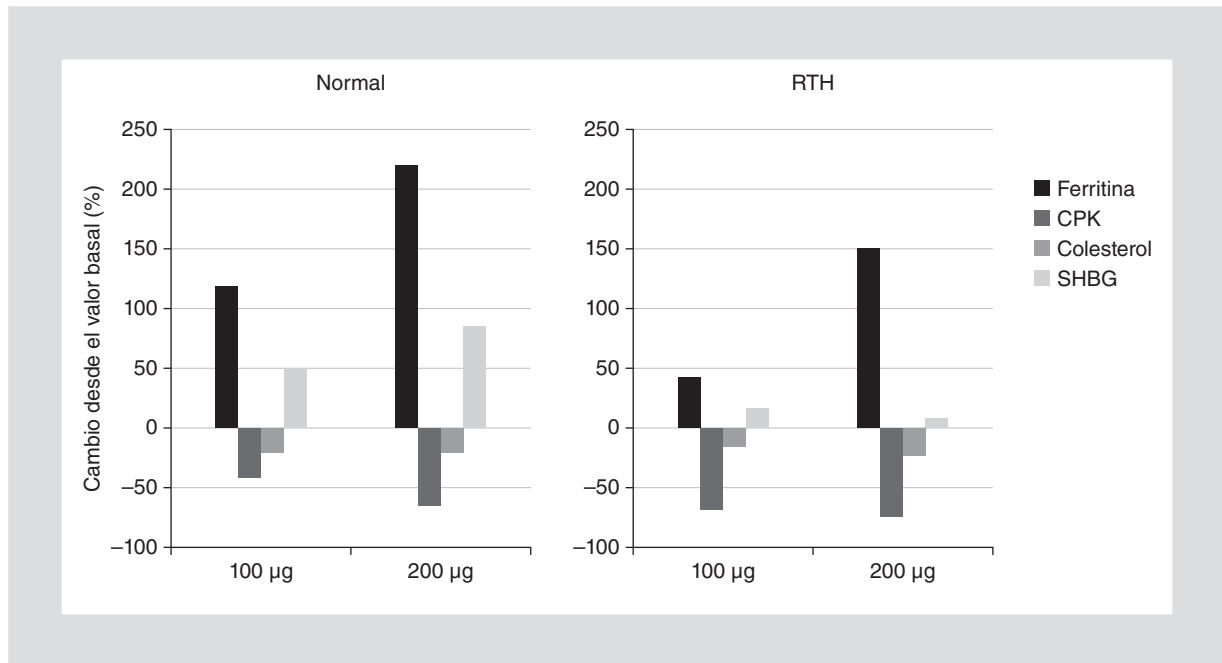


Figura 1. Respuesta a la administración de hormonas tiroideas. Respuesta a la administración de dosis incrementales de liotironina (T3) en un caso de RTH (derecha) y en un individuo normal (izquierda). Se observa un incremento dosis dependiente de la ferritina y la SHBP, junto con una disminución del colesterol total y la CPK, menor en el caso de RTH.

menos frecuentes de secreción inapropiada de TSH. El protocolo de estudio reveló que la paciente era parcialmente sensible a los efectos de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos. En cambio, a pesar de la administración de hormonas tiroideas, la TSH demostró una respuesta a TRH, indicando RTH.

El síndrome de RTH se caracteriza por una respuesta reducida a las hormonas tiroideas. Las pruebas de función tiroidea muestran frecuentemente elevación de T3 y T4, con una concentración de TSH normal o elevada. La sensibilidad a la hormona tiroidea en los diferentes órganos es variable y la presentación clínica, heterogénea^{2,15}; incluso se ha descrito la existencia central de forma aislada del síndrome de RTH^{4,16,17}.

Los individuos con RTH pueden resultar asintomáticos o tener síntomas de deficiencia y/o exceso de hormonas tiroideas. En la resistencia central aislada a hormonas tiroideas existe una falta de supresión de la secreción de TSH en la hipófisis anterior que ocasiona elevación de las concentraciones de T3 y T4. Los tejidos de la periferia responden normalmente a la elevación de hormonas tiroideas, ocasionando síntomas de tirotoxicosis¹⁷. En la resistencia generalizada la mayoría de los tejidos no responden a las hormonas tiroideas, y se presenta eutiroidismo o hipotiroidismo, dependiendo del grado de compensación logrado con el incremento de las hormonas tiroideas. Las manifestaciones clínicas también están influenciadas por la

distribución de los receptores de hormonas tiroideas. En los mamíferos existen cuatro isoformas del receptor: $\beta 1$, $\beta 2$, $\alpha 1$ y $\alpha 2$, codificadas por genes en los cromosomas 17q11.2 (α) y 3p24 (β). Su expresión se superpone, pero la forma $\alpha 1$ se expresa principalmente en el músculo esquelético y cardíaco; la $\beta 1$, en el cerebro, el hígado y el riñón, y la $\beta 2$, en la hipófisis e hipotálamo; la hormona tiroidea no se une a la forma $\alpha 2$ del receptor^{2,18}.

En presencia de RTH, los tejidos que expresan las isoformas α y β muestran una respuesta reducida al

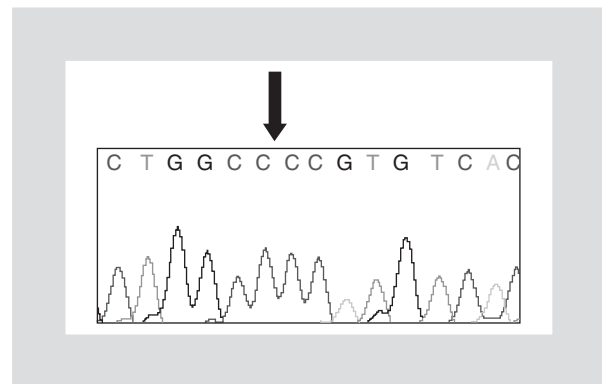


Figura 2. Análisis de la secuencia del gen del THR β . Análisis de la secuencia del exón 9 del THR β que muestra una sustitución de citosina por timina en el nucleótido 1297, provocando una sustitución en el codón 338 de arginina por triptófano (R338W). C: citosina; T: timina; G: guanina; A: adenosina.

efecto de las hormonas tiroideas, con cierto grado de compensación; aquellos que expresan selectivamente la isoforma α responden a la elevación de hormonas tiroideas y los que expresan exclusivamente la isoforma β son insensibles a sus efectos. La causa del síndrome fue una mutación en la isoforma β del receptor, por lo cual la falta de respuesta en la hipófisis, el incremento de la FC y la respuesta a nivel del músculo esquelético observados pueden ser explicados por la distribución de la expresión de las isoformas del receptor de hormonas tiroideas. Los individuos con RHT muestran manifestaciones clínicas heterogéneas debido a la distribución de la expresión de los receptores, a mecanismos compensatorios y al efecto del tratamiento previo y/o actual¹⁹.

Se han reportado diversas mutaciones como causa del síndrome; la mayoría se agrupan en la región carboxilotermino del gen, a la que se une la hormona tiroidea. En la mayoría de los casos el patrón de herencia es autosómico dominante y los individuos afectados son heterocigotos para el alelo mutante⁵.

El diagnóstico de RHT no es sencillo. Es necesario descartar otras causas de secreción inapropiada de TSH y se requiere una evaluación detallada, incluyendo la administración de hormona tiroidea. Se sospecha en presencia de bocio o historia de bocio con concentraciones inapropiadamente elevadas de TSH para la concentración presente de T4.

No hay tratamiento para la corrección del síndrome. La falta de un diagnóstico adecuado frecuentemente lleva a instaurar un tratamiento con ¹³¹I debido a un diagnóstico incorrecto de enfermedad de Graves. Los pacientes sin tratamiento habitualmente muestran compensación con incremento de las hormonas tiroideas. El tratamiento hormonal sustitutivo está indicado en individuos que han recibido ablación previa o en aquellos que presentan una compensación incompleta. La dosis óptima debe ser individualizada y pueden requerirse dosis elevadas. Ante la presencia de síntomas de tirotoxicosis, se pueden utilizar β -bloqueadores y ansiolíticos²⁰. En el caso presentado la paciente recibe hormonas tiroideas y β -bloqueadores.

Hasta nuestro conocimiento, este caso es el primer reporte de RHT en una mujer mexicana debido a una mutación *de novo* en el gen *THR β* .

Conclusión

El síndrome de RHT, aunque poco común, debe ser considerado en casos en los que las pruebas de

función tiroidea y las manifestaciones clínicas lo sugieran. Para establecer el diagnóstico es necesario realizar un estudio apropiado que permitirá evitar un tratamiento inadecuado e inefectivo.

Bibliografía

1. Jameson JL. Thyroid hormone resistance: pathophysiology at the molecular level. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74:708-11.
2. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev.* 1993;14:348-99.
3. Sarne DH, Sobieszczyk S, Ain KB, Refetoff S. Serum thyrotropin and prolactin in the syndrome of generalized resistance to thyroid hormone: responses to thyrotropin-releasing hormone stimulation and short term triiodothyronine suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1305-11.
4. Safer JD, O'Connor MG, Colan SD, Srinivasan S, Tollin SR, Wondisford FE. The thyroid hormone receptor-beta gene mutation R383H is associated with isolated central resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3099-109.
5. Adams M, Matthews C, Collingwood TN, Tone Y, Beck-Peccoz P, Chatterjee KK. Genetic analysis of 29 kindreds with generalized and pituitary resistance to thyroid hormone. Identification of thirteen novel mutations in the thyroid hormone receptor beta gene. *J Clin Invest.* 1994;94:506-15.
6. Hayashi Y, Sunthornthepvarakul T, Refetoff S. Mutations of CpG dinucleotides located in the triiodothyronine (T3)-binding domain of the thyroid hormone receptor (TR) beta gene that appears to be devoid of natural mutations may not be detected because they are unlikely to produce the clinical phenotype of resistance to thyroid hormone. *J Clin Invest.* 1994;94:607-15.
7. Mixson AJ, Parrilla R, Ransom SC, et al. Correlations of language abnormalities with localization of mutations in the beta-thyroid hormone receptor in 13 kindreds with generalized resistance to thyroid hormone: identification of four new mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1039-45.
8. Florkowski CM, Brownlie BE, Croxson MS, et al. Thyroid hormone resistance: the role of mutational analysis. *Intern Med J.* 2006;36:738-41.
9. Sasaki S, Nakamura H, Tagami T, et al. Pituitary resistance to thyroid hormone associated with a base mutation in the hormone-binding domain of the human 3,5,3'-triiodothyronine receptor-beta. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1254-8.
10. Taniyama M, Ban Y, Momotani N, Makino F, Ito K, Ban Y. Three Japanese patients from two families with generalized resistance to thyroid hormone with mutations in exon 9 of the thyroid hormone receptor beta gene. *Intern Med.* 2001;40:756-8.
11. Platts A, Greenaway T, Parameswaran V. Chronically elevated thyroid-stimulating hormone: resistance to thyroid hormone. *Intern Med J.* 2001;31:430-1.
12. Mamasiri S, Yesil S, Dumitrescu AM, et al. Mosaicism of a thyroid hormone receptor-beta gene mutation in resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3471-7.
13. 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.
14. Weiss RE, Weinberg M, Refetoff S. Identical mutations in unrelated families with generalized resistance to thyroid hormone occur in cytosine-guanine-rich areas of the thyroid hormone receptor beta gene. Analysis of 15 families. *J Clin Invest.* 1993;91:2408-415.
15. 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.
16. Sato M, Otokida K, Kato M. A case of hyperthyroidism caused by the syndrome of inappropriate secretion of thyroid stimulating hormone: association of primary hypergonadotropic hypogonadism. *Jpn J Med.* 1989;28:223-7.
17. Gershengorn MC, Weintraub BD. Thyrotropin induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of «inappropriate secretion of TSH». *J Clin Invest.* 1975;56:633-42.
18. Jones I, Srinivas M, Ng L, Forrest D. The thyroid hormone receptor beta gene: structure and functions in the brain and sensory systems. *Thyroid.* 2003;13:1057-68.
19. Hayashi Y, Weiss RE, Sarne DH, et al. Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant thyroid hormone-beta receptors? *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3246-56.
20. Weiss R, Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone-primus non nocere. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:401-4.