

Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: reporte de un caso

Syndrome of resistance to thyroid hormone: a case report

Johnayro Gutiérrez Restrepo MD¹, Julián Felipe Montoya Escobar MD²

Resumen: el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es una entidad poco frecuente que se caracteriza por concentraciones elevadas de tiroxina libre y triyodotironina libre, tirotrópina normal o ligeramente elevada, en ausencia de cualquier otra enfermedad, medicación o antagonista que causen alteraciones sobre la función tiroidea. Se reporta un caso de una mujer a quien se le realizó diagnóstico de resistencia a las hormonas tiroideas con base en los antecedentes personales, las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio; además, se realiza una revisión de la literatura, con énfasis en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: hormonas tiroideas, receptores beta de hormona tiroidea, síndrome de resistencia a hormonas tiroideas.

Abstract: The syndrome of resistance to thyroid hormones is a rare disease characterized by high levels of both free thyroxine and free triiodothyronine, as well as normal or slightly elevated levels of thyrotropin in absence of any disease, medication or antagonist that cause alterations on thyroid function. It is reported a case of a woman who was diagnosed with syndrome of resistance to thyroid hormones based on personal history, signs and symptoms, and laboratory findings. In addition, a literature review is presented, with emphasis in diagnosis and treatment of the disease.

Key words: Thyroid hormones, thyroid hormone receptors beta, thyroid hormone resistance syndrome.

Gutiérrez-Restrepo J, Montoya-Escobar JF. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19: 161-171

¹ Médico Internista y Endocrinólogo, Universidad de Antioquia. Docente del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia. Endocrinólogo Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín. Teléfono 2635397. Correo electrónico: johnayro@hotmail.com

² Médico Internista, Universidad de Antioquia. Residente de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2013; 19: 161-171

Módulo 21 (Casos clínicos), número 10. Editora Médica Colombiana S.A., 2013[©]

Recibido el 19 de febrero de 2013; aceptado el 10 de abril de 2013

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es una entidad poco frecuente que se caracteriza por niveles elevados de tiroxina libre y triyodotironina libre, con una tirotrópina normal o ligeramente elevada, en ausencia de cualquier otra enfermedad, medicación o antagonista que puedan causar alteraciones sobre la función tiroidea. Además, las células hipofisarias productoras de tirotrópina son capaces de responder al estímulo con la hormona estimulante de los tirotrópos [1-7].

A continuación, se reporta un caso de una mujer de 27 años a quien se le realizó diagnóstico de resistencia a las hormonas tiroideas con base en los antecedentes personales, las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio. Posteriormente, se presenta una revisión del tema con énfasis en cómo se debe hacer el abordaje diagnóstico, cuáles son los diagnósticos diferenciales y cuál es el tratamiento a seguir.

Reporte de caso

Paciente femenina de 27 años, con antecedente desde su niñez de episodios de palpitaciones, amigdalitis a repetición, adinamia, mialgias generalizadas, ansiedad, cefalea global y bocio. Durante varios años recibió metimazol 5 mg y levotiroxina 25 µg al día de forma concomitante, por alteración en el perfil tiroideo, caracterizado por concentraciones elevadas de TSH (hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina), T4 libre (tiroxina libre) y T3 libre (triyodotironina libre); posteriormente, estuvo sin medicación durante algunos años debido a la mejoría de los síntomas.

La paciente acudió al servicio de endocrinología varios años después, y refirió síntomas como fatiga fácil, adinamia, pérdida de peso de 10 kg en los últimos tres años, hipersomnia, llanto fácil, labilidad emocional, palpitaciones, diaforesis, oleadas de calor alternadas con episodios de intolerancia al frío, caída aumentada del cabello, resequedad cutánea, cefalea occipital, inquietud psicomotora y calambres en las piernas. En ese momento, estaba en tratamiento con 25 µg diarios de levotiroxina y con un anticonceptivo oral.

Al examen físico, se evidenciaron signos vitales normales y un peso de 38 kg, no había evidencia de orbitopatía distiroidea ni alteración en la campimetría por confrontación; se encontró un bocio grado II multinodular, sin temblor distal, acropaquias o mixedema.

Los estudios diagnósticos, que se corroboraron con mediciones realizadas previamente en otros laboratorios, reportaron: TSH 13,95 µIU/mL (valor de referencia: 0,27 µIU/mL a 4,2 µIU/mL), T4L 2,89 ng/dL (valor de referencia: 0,93 ng/dL a 1,70 ng/dL), T3L 8,2 pg/mL (valor de referencia: 2,0 pg/mL a 4,4 pg/mL) y anticuerpos antiperoxidasa positivos a títulos altos (ver [tabla 1](#)); a su vez, en la ecografía de tiroides se evidenció bocio multinodular con lesión sólida dominante derecha de 1 5 mm, a la que se le hizo un aspirado con aguja fina y el resultado fue compatible con una tiroiditis linfocítica. La resonancia magnética de cráneo con énfasis en la silla turca fue normal y la gammagrafía de tiroides mostró un bocio con captación heterogénea con varias áreas nodulares frías, tibias y calientes repartidas irregularmente en el interior de la glándula, con un índice de atrapamiento de 9,3% (valor de referencia: 3,5% a 5%).

Con base en los resultados anteriores, se hizo un diagnóstico presuntivo de un síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas asociado a una enfermedad autoinmune contra la glándula tiroidea. A la fecha, en su grupo familiar no hay ningún afectado con esta enfermedad.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

Fecha	TSH (μ IU/mL) (VR: 0,27-4,2)	T4L (ng/mL) (VR: 0,93-1,70)	T3L (pg/mL) (VR: 2,0-4,4)	Ac anti TPO (UI/mL) (VR 0-35)	Ac anti TG (UI/mL) (VR: 0-40)
Octubre 2008	12,61	NR	NR	NR	NR
Julio 2009	7,82	3,29	NR	NR	NR
Noviembre 2009	5,58	2,66	NR	>1.000	<20
Enero 2010	9,28	3,0	NR	NR	NR
Febrero 2010	13,92	2,89	8,2	NR	NR
Julio 2010	15,53	2,91	NR	NR	NR
Septiembre 2011	12,03	2,59	NR	NR	NR
Enero 2012*	10,44	2,72	6,47	NR	NR
Febrero 2012	14,69	2,29	7,3	NR	NR
Noviembre 2012	10,6	2,77	7,6	NR	NR
Febrero 2013	7,01	NR	6,1	NR	NR

* Primera evaluación realizada por los autores. Convenciones: TSH, hormona estimulante de la tiroides; VR, valor de referencia; T4L, tiroxina libre; T3L, triyodotironina libre; Ac, anticuerpos; TPO, peroxidasa microsomal tiroidea; TG, tiroglobulina; NR, no se reportó.

Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: revisión de la literatura

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es una rara entidad que se caracteriza por la presencia de concentraciones elevadas de T4L y T3L, con TSH normal o ligeramente elevada, en ausencia de cualquier otra enfermedad, medicación o antagonista que pueda causar alteraciones sobre la función tiroidea, defectos en el transporte o en el metabolismo de la hormonas tiroideas. Además, las células hipofisiarias productoras de TSH son capaces de responder al estímulo con TRH (hormona estimulante de los tirotropos) [1-7].

Samuel Refetoff, en 1967, describió por primera vez la resistencia a la hormona tiroidea en dos hermanos nacidos de padres consanguíneos, quienes presentaban signos sugestivos de hipotiroidismo, sordomudez, bocio y retardo en la edad ósea. Su sospecha se confirmó cuando les aplicó dosis suprafsiológicas de hormona tiroidea y solo así se suprimió la secreción de TSH en la hipófisis y mejoró la respuesta metabólica de los tejidos periféricos, con la consiguiente recuperación en las manifestaciones clínicas [3].

A la fecha, se han reportado aproximadamente 1.000 casos en la literatura médica que cumplen esta definición y que se agrupan en su mayoría en 300 familias; en aproximadamente

el 75% de los casos de resistencia a las hormonas tiroideas se ha documentado afectación familiar [2, 4, 8-10].

La incidencia real de la resistencia a las hormonas tiroideas es desconocida. En algunos informes en los que se ha hecho medición de TSH y T4L en neonatos, se sugiere la presencia de un caso por cada 40.000 nacidos vivos [4]. La frecuencia es igual en hombres y mujeres y parece tener una amplia distribución geográfica y étnica, aunque la prevalencia puede variar entre los diferentes grupos étnicos [4]. La incidencia real de casos esporádicos es del 15% al 21,3%, que está de acuerdo con las estimaciones de la frecuencia de mutaciones de *novo* del 22,5% en esta entidad [4, 7]. A la fecha, no se conocen reportes de casos de resistencia a las hormonas tiroideas adquirida.

La herencia es autosómica dominante [1, 2, 4, 6, 9] y solo se ha demostrado un patrón de herencia recesiva en unas pocas familias [1-3, 7, 9]. También se han informado casos familiares sin afectación del alelo del gen de la subunidad beta del receptor de la hormona tiroidea (TR β) [8, 9, 11], y casos en los que hay afectación de ambos alelos [12-14]. Como ocurrió con nuestra paciente, se ha descrito la coexistencia de resistencia a las hormonas tiroideas con enfermedad autoinmune contra la glándula tiroides [15, 16], y hay varios reportes de enfermedad de Graves y resistencia a las hormonas tiroideas en el mismo individuo [17-19].

En condiciones normales, la T3 (triyodotironina), forma activa de las hormonas tiroideas, ejerce su efecto sobre los tejidos al interactuar con un receptor nuclear, el cual tiene dos subtipos: receptor α y receptor β , cada uno con dos isoformas ($\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\beta 1$, $\beta 2$) y codificados en los cromosomas 17 y 3, respectivamente [1, 2, 4, 6]. La resistencia a las hormonas tiroideas se puede producir por alteraciones en el gen que codifica el receptor β de la hormona tiroidea (TR β , 85% a 90% de los casos), en el transportador de membrana MCT8 (que facilita el ingreso de la T3 al interior celular, principalmente en el cerebro) o en la secuencia de inserción del selenio en la deiodinasa (SECISBP2, enzima encargada del metabolismo de las hormonas tiroideas) [4, 9, 20].

Desde el punto de vista genético, la mutación en el alelo del gen de la subunidad beta (TR β) interfiere con la capacidad del receptor para responder normalmente a la T3, usualmente por reducción en la afinidad a la unión de esta hormona [5, 7, 8], aunque se han descrito otros mecanismos posibles como una disociación más rápida de la T3 del receptor, inhibición en la unión del coactivador al receptor luego de la fusión de la hormona tiroidea o una liberación defectuosa de los correpresores luego del acoplamiento de la T3 [14, 21-24]. El receptor mutante también inhibe la función de los receptores normales restantes, TR α y TR β , que son productos de los alelos normales. Este fenómeno se denomina inhibición dominante negativa [1, 2, 4, 6, 7, 9, 11]. Se han identificado alrededor de 122 mutaciones diferentes del receptor de la hormona tiroidea a la fecha [25-31].

Clásicamente, la resistencia a las hormonas tiroideas se ha clasificado como generalizada, pituitaria o central, y mixta. En el caso de la resistencia generalizada a la hormona tiroidea, existen niveles circulantes altos de dichas hormonas, con una TSH no suprimida (normal o ligeramente elevada); estos pacientes no muestran signos de hipertiroidismo y tienden a ser eutiroideos o en algunas ocasiones hipotiroideos [4, 6, 7, 9, 11, 20]. Por su parte, los pacientes con resistencia pituitaria o central a la hormona tiroidea presentan características de hipertiroidismo como taquicardia sinusal o agitación, y en los tejidos periféricos hay sensibilidad normal a la hormona tiroidea y necesitan niveles muy altos de T3 para generar una

respuesta supresora en la hipófisis [2, 4-7, 9, 11, 20]. Sin embargo, se debe tener presente que las manifestaciones de la resistencia generalizada a la hormona tiroidea y de la resistencia pituitaria o central a la hormona tiroidea pueden coexistir en un mismo paciente [5].

Manifestaciones clínicas

La mayoría de pacientes con resistencia a las hormonas tiroideas son asintomáticos; sin embargo, esta entidad puede generar múltiples manifestaciones sistémicas, como déficit de atención con hiperactividad (10 veces más frecuente que en la población general) [20], trastornos emocionales, comportamiento hiperquinético, dificultad para el aprendizaje con o sin déficit de atención (50% de los casos), retraso mental (coeficiente intelectual menor que 60 en el 3% de los casos) y pérdida auditiva neurosensorial hasta en la cuarta parte de los pacientes [4, 5, 7, 9]. El bocio se presenta en el 65% al 95% de los casos y puede variar desde difuso hasta multinodular; además, en los casos de resistencia pituitaria o central a la hormona tiroidea son muy comunes los síntomas de tirotoxicosis [1, 2, 4, 5, 9].

Recientemente se describieron varios casos de resistencia a las hormonas tiroideas asociadas a un carcinoma papilar de tiroides luego del estudio histológico de un nódulo tiroideo, situación que ofrece una dificultad especial, debido a la concentración elevada de tirotrópina en pacientes que requieren mantener un nivel suprimido de la misma, pues en el cáncer de tiroides la TSH elevada podría estimular el crecimiento de las células tumorales residuales [32, 33].

La presentación clínica más frecuente en adultos es la presencia de bocio y de taquicardia relacionados con la alteración de laboratorio típica de esta entidad [1, 4, 5] y también es común el paciente que consulta por crecimiento persistente del bocio y por falta de respuesta luego de la ablación con yodo radioactivo por un hipertiroidismo [5].

La taquicardia y las palpitaciones son muy frecuentes, y se han descrito varios casos de fibrilación auricular y compromiso valvular mitral secundarios al estímulo constante del cardiomiocito por las hormonas tiroideas [34]. En la ecocardiografía hay aumento en el volumen de eyección y en la velocidad del flujo aórtico, con un menor tiempo de relajación ventricular. Además, se ha descrito adelgazamiento de las paredes ventriculares, pero sin alteración de la fracción de eyección [35, 36]. También se ha descrito un aumento de la resistencia vascular sistémica [36].

Con respecto a las manifestaciones músculo-esqueléticas, los pacientes pueden presentar edad ósea retrasada, bajo peso y talla baja para la edad, y manifestaciones más raras como «facies de ave», pectorales prominentes, craneosinostosis y anomalías vertebrales [2, 4-7]. Otro hallazgo es la presencia de infecciones recurrentes de oído y faringe [4].

Se han descrito casos de mujeres con resistencia a las hormonas tiroideas que se han embarazado, sin requerimiento de tratamiento específico y con disminución de los valores de tiroxina y triyodotironina de forma significativa, casi hasta valores normales durante el tercer trimestre, terminando la gestación sin dificultades y sin alteración de la función tiroidea de sus hijos [37, 38]. No obstante, en una de las madres hubo crecimiento acelerado de la glándula y se requirió intervención quirúrgica, debido a la alteración respiratoria secundaria a compresión por el bocio [38].

Se debe tener en cuenta que las manifestaciones clínicas pueden ser muy variables, debido a las diferentes posibilidades de expresión de los receptores mutados en los tejidos (los TR α se encuentran principalmente en el sistema cardiovascular y los TR β en hígado e hipófisis, y un paciente puede tener síntomas de tirotoxicosis en un tejido y de hipotiroidismo en otro), así como variaciones en la proporción de receptores mutados y normales expresados en los órganos y en el grado de resistencia, que puede ser distinta al interior de los tejidos de un mismo individuo [1, 4, 5].

Diagnóstico diferencial

Existen diversas enfermedades que pueden confundirse con una resistencia a las hormonas tiroideas, por lo que se requiere una interpretación adecuada de las pruebas bioquímicas [4]. En la [tabla 2](#) se describen las más importantes.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la resistencia a las hormonas tiroideas

Entidad	Triyodotironina libre	Tiroxina libre
Resistencia a la hormona tiroidea	Aumentada	Aumentada
Tumor pituitario productor de tirotrópina	Aumentada	Aumentada
Anticuerpos que interfieren con las hormonas tiroideas	Disminuida o normal	Aumentada
Terapia de remplazo con L-tiroxina	Disminuida o normal	Aumentada o normal
Medicamentos: amiodarona o heparina	Disminuida o normal	Aumentada o normal
Abuso de anfetaminas	Disminuida o normal	Aumentada
Hipertiroxinemia familiar disalbuminémica	Disminuida o normal	Aumentada

De los diagnósticos diferenciales, el adenoma productor de TSH es el que representa un mayor grado de dificultad a la hora de diferenciarlo de una resistencia a las hormonas tiroideas [39]. Desde el punto de vista clínico, la presencia de alteración visual o de síntomas compresivos (cefalea y vómito, entre otros) o de otros síndromes de hipersecreción hormonal (hormona de crecimiento, prolactina) podrían sugerir la presencia de un adenoma hipofisiario productor de TSH, mientras que los antecedentes familiares y la ausencia de lesiones en la resonancia magnética sugieren la posibilidad de una resistencia a las hormonas tiroideas [1, 4, 40-43]. En la [tabla 3](#) se señalan las características bioquímicas observadas en los pacientes con resistencia a las hormonas tiroideas y en los pacientes con adenoma productor de tirotrópina (tirotopoma).

En presencia T3L y T4L elevadas en conjunto con TSH normal o alta, se debe sospechar el diagnóstico de resistencia a las hormonas tiroideas; sin embargo, estas pruebas se deben repetir ante la posibilidad de un error de laboratorio, principalmente por la presencia de anticuerpos heterófilos contra la tirotrópina o anticuerpos contra la tiroxina, que incrementan falsamente el valor de estas hormonas [1, 4]. Si el resultado persiste alterado, se deben descartar anomalías en el transporte de la hormona (disalbuminemia, exceso de globulina transportadora de hormonas tiroideas o de transtirretina, mujeres en tratamiento con estrógenos) a través de la medición de las formas totales de triyodotironina y tiroxina y su comparación con las formas libres [1, 4, 5].

Si se descartan alteraciones en el transporte de las hormonas tiroideas, el paso a seguir es evaluar la función tiroidea en familiares de primer grado de consanguinidad. Si es similar en

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre resistencia a las hormonas tiroideas y tirotropoma

Prueba bioquímica	Resistencia a las hormonas tiroideas	Tirotropoma
Concentración de TSH	Usualmente menor que 10 mU/L	Usualmente mayor que 10 mU/L
Ritmo circadiano normal de TSH	Preservado	Ausente
Respuesta de la TSH ante dosis suprafiológicas de hormona tiroidea	Suprimida	No suprimida
Respuesta de la TSH a la prueba de TRH	Normal o exagerada	Ausente
Relación molar subunidad α libre/ TSH	Normal	Incremento desproporcionado
Concentración de SHBG	Normal	Usualmente incrementado

Convenciones: TSH, tirotropina; TRH, hormona estimulante de los tirotropos; SHBG, globulina transportadora de esteroides sexuales

otros integrantes de la familia, se apoya la sospecha de resistencia a las hormonas tiroideas y se debe hacer estudio genético. Seguidamente, se debe medir la subunidad α de la TSH. Si está elevada, se debe descartar un tirotropoma, en el cual también es muy útil el hallazgo de una relación molar subunidad α / tirotropina elevada [39-43]. Esta última prueba es más sensible para el diagnóstico de tirotropoma que la medición aislada de la subunidad α (que puede estar normal hasta en el 60% de los adenomas menores de 1 cm) [39-42]. Si estas cifras son normales, se debe realizar la prueba de Werner o de supresión con T3, la cual consiste en la administración de 80 mg a 100 mg de triyodotironina por vía oral durante 8 a 10 días [4, 5, 39-41].

Los niveles de TSH se suprimen después de la administración de triyodotironina en pacientes con resistencia a las hormonas tiroideas, mientras que la secreción de TSH no se altera en los tumores tirotropos. También se puede hacer un estímulo con TRH, luego del cual va a haber un aumento de la TSH en los casos de resistencia a las hormonas tiroideas, mientras que en el tumor tirotropo no hay respuesta en más del 80% de los casos [39]. Por último, se puede hacer medición de la globulina transportadora de esteroides sexuales, la cual se encuentra en rangos normales en los casos de resistencia a las hormonas tiroideas y elevada en los pacientes con tirotropomas [4, 5, 40-42].

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, en la mayoría de los casos la resistencia de los tejidos a la hormona tiroidea es parcial y se puede compensar adecuadamente con el aumento en el suministro exógeno de la hormona tiroidea [4, 5, 44]. Aunque no existe un tratamiento específico para corregir plenamente el defecto, la capacidad de identificar mutaciones de los receptores de hormonas tiroideas proporciona un medio para el diagnóstico prenatal y para el asesoramiento de las familias afectadas [4].

El hipotiroidismo clínico puede estar presente en pacientes en los que la resistencia a la hormona en los tejidos periféricos no se compensa por el aumento de las concentraciones de hormonas tiroideas. Este grupo se puede tratar con dosis suprafiológicas de la hormona tiroidea (en ocasiones con dosis de hasta 1.000 μ g al día de levotiroxina), pero en combina-

ción con betabloqueadores cardioselectivos para evitar los síntomas de tirotoxicosis [1, 4, 44-47].

Los criterios exactos para el tratamiento de la resistencia a las hormonas tiroideas en la primera infancia no se han establecido. En general, los niños se tratan cuando tienen un nivel de TSH elevado, acompañado de retraso en el desarrollo óseo no explicado por otras enfermedades, convulsiones sin causa clara o antecedente de retardo mental o del crecimiento en los miembros afectados de la familia [47].

En adultos, el tratamiento se puede dirigir a lograr el alivio de los síntomas [4, 5, 45]. El atenolol es útil para controlar síntomas como la taquicardia y los temblores, y los ansiolíticos pueden ayudar a controlar el nerviosismo y la ansiedad [47]. El propranolol no es una buena elección, ya que inhibe la conversión de T4 a T3 y por ello reduce la T3, la cual media la retroalimentación negativa a nivel central [4, 47]. Otros medicamentos de interés son aquellos que disminuyen las concentraciones de hormonas tiroideas por la supresión de TSH [4, 5, 47]. La secreción de tirotropina se puede bloquear con los glucocorticoides, pero solo con dosis que causan freno del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, con la generación de múltiples efectos adversos con el uso crónico de los mismos [4]. La somatostatina y sus análogos disminuyen las concentraciones de TSH en los pacientes con resistencia a las hormonas tiroideas; sin embargo, no parecen suprimir de manera persistente la TSH como sucede con los tumores tirotrópicos, debido a un «fenómeno de escape» después de unas semanas de tratamiento [4, 5, 48]. La T3 ha demostrado ser eficaz, aunque su efecto es limitado debido a su corta vida media; además, se debe vigilar estrictamente al paciente por el riesgo de desarrollar taquiarritmias como fibrilación auricular [4, 5, 46, 49]. Por otra parte, el uso de dextrotiroxina, un isómero de la levotiroxina, en pacientes con resistencia pituitaria o central a la hormona tiroidea suprime los niveles de TSH sin generar hipertiroidismo iatrogénico, aunque su mecanismo de acción no se conoce [4, 5, 50, 51].

Otro medicamento es el ácido 3,5,3' triyodotiroacético (TRIAC), el cual es un análogo de la hormona tiroidea. Esta molécula tiene una afinidad similar por el TR β normal y el TR β mutado, mucho más que la misma T3 [4, 52, 53]. El TRIAC es capaz de inhibir la secreción y la actividad biológica de la TSH, con muy poco efecto tiromimético en los órganos periféricos. Reduce el tamaño del bocio y alivia algunos de los síntomas derivados del exceso de hormona tiroidea en los tejidos periféricos y puede ayudar a mejorar el trastorno de hiperactividad y déficit de atención [20, 52]. Los mecanismos de acción propuestos para este medicamento incluyen la hiperactivación de los TR β normales, la restauración de la función del TR β 1 mutante hacia lo normal y la reducción del efecto dominante negativo del TR β 1 mutante [4, 20, 52-54]. Sin embargo, independiente del mecanismo implicado, el estímulo del TRIAC en la hipófisis simularía el efecto de la retroalimentación inhibitoria de las hormonas tiroideas sobre la secreción de TSH, y de esta manera reduce la secreción de esta hormona por la célula tirotróica, y por consiguiente, la hipersecreción de hormonas por parte de la tiroides [4, 5, 52-55]. A pesar de ello, existen resultados opuestos acerca de su utilidad en estos pacientes y su seguridad a largo plazo [20]; en la actualidad, su papel es controversial y no se encuentra disponible en nuestro medio.

Para finalizar, recientemente se ha estudiado el papel de los agonistas dopaminérgicos como bromocriptina y quinagolida en esta entidad. Tienen la propiedad de disminuir la secreción de TSH [5, 44, 56, 57] y son efectivos para el tratamiento de los cuadros de hipersecreción de TSH, debido a adenomas hipofisarios, pero también se ha visto que pueden producir

disminución persistente de esta hormona en los cuadros de resistencia generalizada a las hormonas tiroideas, aunque los resultados son variables [5, 44, 56, 57].

Conclusión diagnóstica

Para finalizar, el cuadro clínico de la paciente descrita es muy sugestivo de una resistencia generalizada a la hormona tiroidea asociado a una tiroiditis autoinmune. A pesar de que no tiene historia familiar, hay varios hallazgos que sugieren este diagnóstico, como la presencia de manifestaciones tanto de hipotiroidismo como de tirotoxicosis, los resultados del perfil tiroideo característicos de esta entidad, confirmados en varias mediciones en diferentes laboratorios, y la ausencia de un adenoma tirotrófico en las resonancias de hipófisis (febrero y noviembre de 2012). Además, la globulina transportadora de esteroides sexuales fue normal (32,1 nmol/L, intervalo biológico de referencia 40 nmol/L a 120 nmol/L), lo cual también es común en la resistencia a las hormonas tiroideas. Desafortunadamente, no se pudo hacer la medición de subunidad α ni la prueba de Werner, debido a que no se pueden realizar en nuestro medio y a la fecha tampoco ha sido posible hacerle estudio genético en busca de las mutaciones características de esta entidad. No se hicieron mediciones de formas totales de tiroxina y triyodotironina debido al uso crónico de anticonceptivos orales, que al aumentar los valores de la globulina transportadora de hormonas tiroideas, podrían elevar aún más las concentraciones de T4 y T3.

Se decidió iniciar tratamiento con dosis crecientes de levotiroxina asociada al uso de metoprolol, debido a la falta de disponibilidad de T3 y TRIAC en Colombia. Durante su evolución, ha requerido aumento progresivo de la dosis de hormona tiroidea (1.000 μ g semanales - 3.5 mg/kg/día - en el último control), con lo que solo se ha logrado un control parcial de los síntomas, por lo que se decidió adicionar cabergolina 0,5 mg dos veces a la semana, después de lo cual ha tenido disminución en las concentraciones de TSH, aunque sin normalizarlas por completo, y ha persistido con valores elevados de T3 y T4L.

Bibliografía

1. **López JM, Jiménez M, Campino C.** Resistencia generalizada a hormonas tiroideas de carácter familiar. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 1096-1099.
2. **Olateju TO, Vanderpump MP.** Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 431-440.
3. **Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ.** Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967; 27: 279-294.
4. **Weiss RE, Refetoff S.** Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 97-108.
5. **Beck-Peccoz P, Chatterjee VK.** The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994; 4: 225-232.
6. **Beck-Peccoz P, Persani L, Calebiro D, Bonomi M, Mannavola D, Campi I.** Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 529-546.
7. **Kim TJ, Travers S.** Case report: thyroid hormone resistance and its therapeutic challenges. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 490-493.
8. **Parikh S, Ando S, Schneider A, Skarulis MC, Sarlis NJ, Yen PM.** Resistance to thyroid hormone in a patient without thyroid hormone receptor mutations. *Thyroid* 2002; 12: 81-86.
9. **Refetoff S.** The syndrome of resistance to thyroid stimulating hormone. *J Chin Med Assoc* 2003; 66: 441-452.
10. **Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ.** The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14: 348-399.

11. **Refetoff S.** Resistance to thyrotropin. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 770-779.
12. **Takeda K, Sakurai A, DeGroot LJ, Refetoff S.** Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-beta gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 49-55.
13. **Taniyama M, Ishikawa N, Momotani N, Ito K, Ban Y.** Toxic multinodular goitre in a patient with generalized resistance to thyroid hormone who harbours the R429Q mutation in the thyroid hormone receptor beta gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 121-124.
14. **Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, Petty KJ, Murata Y, Tunca H, et al.** Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor alpha or beta genes may be due to a defective cofactor. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4196-4203.
15. **Fukata S, Brent GA, Sugawara M.** Resistance to thyroid hormone in Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med* 2005; 352: 517-518.
16. **Sato H, Sakai H.** A family showing resistance to thyroid hormone associated with chronic thyroiditis and its clinical features: A case report. *Endocr J* 2006; 53: 421-425.
17. **Ogawa K, Yoshida M, Hayashi Y, Murata Y, Miyata M, Oiso Y.** A rare case of resistance to thyroid hormone coexisting with Graves' disease. *Endocrine* 2011; 40: 318-319.
18. **Sato H.** Clinical features of primary hyperthyroidism caused by Graves' disease admixed with resistance to thyroid hormone (P453T). *Endocr J* 2010; 57: 687-692.
19. **Sivakumar T, Chaidarun S.** Resistance to thyroid hormone in a patient with coexisting Graves' disease. *Thyroid* 2010; 20: 213-216.
20. **Anzai R, Adachi M, Sho N, Muroya K, Asakura Y, Onigata K.** Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyperthyroidism caused by thyroid hormone resistance: pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid* 2012; 22: 1069-1075.
21. **Safer JD, Cohen RN, Hollenberg AN, Wondisford FE.** Defective release of corepressor by hinge mutants of the thyroid hormone receptor found in patients with resistance to thyroid hormone. *J Biol Chem* 1998; 273: 30175-30182.
22. **Wagner RL, Apriletti JW, McGrath ME, West BL, Baxter JD, Fletterick RJ.** A structural role for hormone in the thyroid hormone receptor. *Nature* 1995; 378: 690-697.
23. **Collingwood TN, Adams M, Tone Y, Chatterjee VK.** Spectrum of transcriptional, dimerization, and dominant negative properties of twenty different mutant thyroid hormone beta-receptors in thyroid hormone resistance syndrome. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 1262-1277.
24. **Feng W, Ribeiro RC, Wagner RL, Nguyen H, Apriletti JW, Fletterick RJ, et al.** Hormone-dependent coactivator binding to a hydrophobic cleft on nuclear receptors. *Science* 1998; 280: 1747-1749.
25. **Bayraktaroglu T, Noel J, Alagol F, Colak N, Mukaddes NM, Refetoff S.** Thyroid hormone receptor beta gene mutation (P453A) in a family producing resistance to thyroid hormone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 34-37.
26. **Sarkissian G, Dace A, Mesmacque A, Bony-Trifunovic H, Malezet-Desmoulines C, Torresani J, et al.** A novel resistance to thyroid hormone associated with a new mutation (T329N) in the thyroid hormone receptor beta gene. *Thyroid* 1999; 9: 165-171.
27. **Sato H, Koike Y, Honma M, Yagame M, Ito K.** Evaluation of thyroid hormone action in a case of generalized resistance to thyroid hormone with chronic thyroiditis: discovery of a novel heterozygous missense mutation (G347A). *Endocr J* 2007; 54: 727-732.
28. **Furlanetto TW, Kopp P, Peccin S, Gu WX, Jameson JL.** A novel mutation (M310L) in the thyroid hormone receptor beta causing resistance to thyroid hormone in a Brazilian kindred and a neonate. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 520-526.
29. **Magalhaes PK, Rodrigues Dare GL, Rodrigues Dos Santos S, Nogueira CR, de Castro M, Zanini Maciel LM.** Clinical features and genetic analysis of four Brazilian kindreds with resistance to thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 748-753.
30. **Matsushita A, Misawa H, Andoh S, Natsume H, Nishiyama K, Sasaki S, et al.** Very strong correlation between dominant negative activities of mutant thyroid hormone receptors and their binding avidity for corepressor SMRT. *J Endocrinol* 2000; 167: 493-503.
31. **Weiss RE, Xu J, Ning G, Pohlenz J, O'Malley BW, Refetoff S.** Mice deficient in the steroid receptor co-activator 1 (SRC-1) are resistant to thyroid hormone. *EMBO J* 1999; 18: 1900-1904.
32. **Kim HK, Kim D, Yoo EH, Lee JI, Jang HW, Tan AH, et al.** A case of resistance to thyroid hormone with thyroid cancer. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1368-1371.
33. **Paragliola RM, Lovicu RM, Locantore P, Senes P, Concolino P, Capoluongo E, et al.** Differentiated thyroid cancer in two patients with resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 2011; 21: 793-797.
34. **Alberto G, Novi RF, Scalabrino E, Trombetta A, Seardo MA, Maurino M, et al.** Atrial fibrillation and mitral prolapse in a subject affected by Refetoff syndrome. *Minerva Cardioangiol* 2002; 50: 157-160.
35. **Kahaly GJ, Matthews CH, Mohr-Kahaly S, Richards CA, Chatterjee VK.** Cardiac involvement in thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 204-212.
36. **Pulcrano M, Palmieri EA, Mannavola D, Ciulla M, Campi I, Covelli D, et al.** Impact of resistance to thyroid hormone on the cardiovascular system in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2812-2816.

37. **Dhingra S, Owen PJ, Lazarus JH, Amin P.** Resistance to thyroid hormone in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 501-503.
38. **Kane S, Fox R, Close C.** Thyroid hormone resistance and pregnancy. *BJOG* 2003; 110: 633-634.
39. **Kourides IA, Ridgway EC, Weintraub BD, Bigos ST, Gershengorn MC, Maloof F.** Thyrotropin-induced hyperthyroidism: use of alpha and beta subunit levels to identify patients with pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 534-543.
40. **Beck-Peccoz P, Persani L.** Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002; 5: 83-88.
41. **Beck-Peccoz P, Persani L.** Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 123-134, viii-ix.
42. **Kienitz T, Quinkler M, Strasburger CJ, Ventz M.** Long-term management in five cases of TSH-secreting pituitary adenomas: a single center study and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 39-46.
43. **Safer JD, Colan SD, Fraser LM, Wondisford FE.** A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma. *Thyroid* 2001; 11: 281-291.
44. **Salmela PI, Wide L, Juustila H, Ruokonen A.** Effects of thyroid hormones (T4,T3), bromocriptine and Triac on inappropriate TSH hypersecretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 497-507.
45. **Dundar B, Bober E, Buyukgebiz A.** Successful therapy with L-T4 in a 5 year-old boy with generalized thyroid hormone resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1051-1056.
46. **Iglesias P, José-Díez J.** Posibilidades terapéuticas en la resistencia hipofisaria selectiva a las hormonas tiroideas. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 345-350.
47. **Weiss RE, Refetoff S.** Treatment of resistance to thyroid hormone—primum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 401-404.
48. **Beck-Peccoz P, Medri G, Piscitelli G, Mariotti S, Bertoli A, Barbarino A, et al.** Treatment of inappropriate secretion of thyrotropin with somatostatin analog SMS 201-995. *Horm Res* 1988; 29: 121-123.
49. **Kannan S, Safer JD.** Finding the right balance between resistance and sensitivity: a review of the cardiac manifestations of the syndrome of resistance to thyroid hormone and the implications for treatment. *Endocr Pract* 2012; 18: 252-255.
50. **Dorey F, Strauch G, Gayno JP.** Thyrotoxicosis due to pituitary resistance to thyroid hormones. Successful control with D thyroxine: a study in three patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 221-228.
51. **Hamon P, Bovier-Lapierre M, Robert M, Peynaud D, Pugeat M, Orgiazzi J.** Hyperthyroidism due to selective pituitary resistance to thyroid hormones in a 15-month-old boy: efficacy of D-thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1089-1093.
52. **Takeda T, Suzuki S, Liu RT, DeGroot LJ.** Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2033-2040.
53. **Ueda S, Takamatsu J, Fukata S, Tanaka K, Shimizu N, Sakata S, et al.** Differences in response of thyrotropin to 3,5,3'-triiodothyronine and 3,5,3'-triiodothyroacetic acid in patients with resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 1996; 6: 563-570.
54. **Darendeliler F, Bas F.** Successful therapy with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAc) in pituitary resistance to thyroid hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 535-538.
55. **Radetti G, Persani L, Molinaro G, Mannavola D, Cortelazzi D, Chatterjee VK, et al.** Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. *Thyroid* 1997; 7: 775-778.
56. **de Luis DA, Lahera M, Botella JI, Valero MA, Varela C.** Eficacia de la quinagolida en el tratamiento de un paciente con resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 259-261.
57. **Dulgeroff AJ, Geffner ME, Koyal SN, Wong M, Hershman JM.** Bromocriptine and Triac therapy for hyperthyroidism due to pituitary resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1071-1075.