

CASO CLÍNICO

Resistencia a hormonas tiroideas: sospecha de una nueva mutación en el gen rTH β



Ana Peña Cabia^{a,*}, María Luisa Giménez Alarcón^a, Ana María Cerezo Arillo^a,
Sandra Serrano Martínez^a, Enrique Prada de Medio^a y Mubarak Alramadan^b

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

^b Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

Recibido el 21 de marzo de 2016; aceptado el 27 de junio de 2016

Disponible en Internet el 29 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Resistencia hormonas tiroideas;
Nueva mutación;
Gen receptor beta de la hormona tiroidea

KEYWORDS

Resistance to thyroid hormones;
New mutation;
Thyroid hormone receptor beta gen

Resumen La resistencia a hormonas tiroideas, descrita por Refetoff en 1967, es un desorden genético autosómico dominante. Se caracteriza por una respuesta reducida de los tejidos blandos a la hormona tiroidea con incremento de niveles de tiroxina libre sin inhibición de la hormona tirotrópica, como consecuencia de mutaciones presentes en el gen receptor beta de la hormona tiroidea (rTH β) en el 85% de los casos. Es una entidad poco frecuente y el diagnóstico definitivo se basa en el estudio genético.

Presentamos el caso de una probable nueva mutación en el gen rTH β .

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Resistance to thyroid hormones: suspicion of a new mutation in the rTH β gene

Abstract Resistance to thyroid hormone, described by Refetoff in 1967, it is an autosomic dominant genetic disorder. It is characterised by a reduced soft-tissue response to thyroid hormone action, associated with increased free thyroxine (FT4) levels with no thyrotrophic hormone inhibition, as a consequence of mutations present in thyroid hormone receptor beta gen (rTH β) in 85% of cases. It is a rare disease and the definitive diagnostic is based on a genetic study.

A report is presented on a possible new mutation case of the rTH β gene.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anapcabia@hotmail.com (A. Peña Cabia).

Introducción

La resistencia a hormonas tiroideas (RHT) es un trastorno genético de transmisión dominante. Se caracteriza por una disminución en la sensibilidad tisular a la acción de las hormonas tiroideas. A nivel bioquímico se manifiesta por concentraciones elevadas de tiroxina libre (FT4) junto con concentraciones medibles de tirotropina (TSH)¹. Los niveles de triyodotironina libre (FT3) suelen encontrarse también elevados y la relación FT3:FT4 está conservada, a diferencia de lo que ocurre en la tirotoxicosis autoinmune². Está causado en el 85% de los casos por mutaciones en el gen receptor beta de las hormonas tiroideas (rTH β). Es una entidad poco frecuente, aproximadamente 1:40.000 nacidos vivos, y su prevalencia es igual en ambos sexos, afectando a todos los grupos étnicos³. Fue descrita por Refetoff en 1967 y a partir de 1990 se empiezan a detectar las diferentes mutaciones en el receptor β como responsables de la enfermedad⁴. Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes es la presencia de bocio, que se encuentra en el 95% de los pacientes, como consecuencia de los niveles elevados o de la mayor bioactividad de TSH. Pese a ello, no hay síntomas patognomónicos asociados a esta entidad y su presentación clínica es un tanto variable. Se pueden encontrar manifestaciones clínicas compatibles con defecto o exceso hormonal que afecte a distintos órganos, pero en la mayoría de los casos la elevación de las concentraciones de fracciones libres de las hormonas tiroideas compensa completamente la resistencia y los individuos aparecen clínicamente eutiroides logrando crecimiento y desarrollo normal⁵.

Es preciso realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos, como el hipertiroidismo debido a enfermedad de Graves, bocio autónomo uninodular o multinodular, las anomalías de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas y, principalmente, con el tumor hipofisario productor de TSH (TSHoma). La RHT y la enfermedad de Graves pueden estar presentes en el mismo paciente. En estos casos se necesitan dosis elevadas de hormona tiroidea para mantener el eutiroidismo tras la ablación tiroidea. Las alteraciones de las proteínas transportadoras pueden dar lugar a aumento selectivo de la tiroxina sérica total (T4) en presencia de una TSH y FT4 dentro del intervalo de referencia. En los adenomas secretores de TSH existe un incremento de la subunidad alfa de la misma y el diagnóstico de adenoma se establece tras la exploración radiológica^{5,6}.

El diagnóstico definitivo de RHT se basa en el estudio genético. Se han descrito, fundamentalmente, mutaciones en los exones 7 a 10 del gen rTH β y en la actualidad hay documentadas más de 100 mutaciones de este gen⁶. No obstante, hay que recordar que el 15% de los pacientes no presenta mutaciones en el receptor, por lo que la ausencia de mutaciones no descarta la resistencia, pero su identificación la confirma⁷.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 22 años con trastorno de la personalidad y en tratamiento con risperidona, que es remitido desde Psiquiatría al Servicio de Endocrinología por presentar elevación de FT4: 1,87 ng/mL (0,70-1,48)

con un valor normal de TSH: 2,650 mUI/L (0,350-4,940) en una analítica de rutina. Semanas después se realiza una nueva determinación de hormonas tiroideas incluyendo FT3, observándose valores dentro de rango. Se obtuvieron resultados similares de TSH: 1,742 mUI/L (0,550-4,780) y de FT4: 2,01 ng/dL (0,89-1,76) por otro método quimioluminiscente, por lo que es improbable asociarlo a una interferencia analítica con el método en uso. El resto de la analítica, sin alteraciones. La anamnesis no detectó elementos sospechosos de disfunción tiroidea y la exploración física fue normal. No se palpó bocio, objetivándose condición clínica de eutiroidismo. Se realizó una nueva analítica añadiendo anticuerpos antitiroideos para descartar patología autoinmune que resultaron negativos. Se constató un valor dentro de rango para la subunidad α de la TSH: 0,4 mUI/mL ($\leq 0,8$) y el estudio hormonal complementario fue normal (tabla 1). La realización de una TAC craneal y una RM de hipófisis descartó la presencia de adenoma hipofisario productor de TSH. La ecografía de tiroides reflejó un ligero aumento de la glándula, no visualizándose nódulos, ni imágenes quísticas ni adenopatías.

Ante la sospecha de RHT, se realizó estudio genético del gen rTH β (exones 7-10) por secuenciación, encontrando una variante de significado clínico incierto en heterocigosis (c.1045G > T), desconocida hasta el momento. Este cambio es una mutación missense que conduce a la sustitución de un aminoácido de valina por leucina en la posición 349: *p.Val349Leu*. Esta variante no se encuentra descrita en la bibliografía ni en las bases de datos consultadas (fig. 1). En Human Gene Mutation Database hay descrita una mutación patogénica que afecta al mismo codón pero que provoca otro cambio aminoacídico (*p.Val349Met*), asociada a RHT⁸.

El hallazgo del mismo patrón de laboratorio en familiares del caso índice es prácticamente confirmatorio de RHT y el estudio genético revela el trastorno molecular subyacente, así que se recomienda el estudio de la variante encontrada en los progenitores del paciente. En nuestro caso, no existe relación de consanguinidad entre el paciente y sus padres, así que no fue posible continuar el estudio en el resto de familiares. Por ello, se realizó la secuenciación completa del gen rTH β a fin de analizar la presencia de otra alteración en el resto del gen y poder corroborar que la mutación encontrada es la causante de la patología. En el análisis del gen completo no se identificó la presencia de otras variantes.

Discusión

En la actualidad no se puede considerar que la mutación *p.Val349Leu* sea la causante de la RHT del caso expuesto al ser una variante de significado clínico incierto, pero es probable que según se vayan completando las bases de datos de alteraciones genéticas causantes de RHT, se llegue a confirmar la posible patogenicidad de la variante encontrada.

El diagnóstico de RHT no es sencillo. La sensibilidad de la hormona tiroidea en los diferentes órganos es variable y la presentación clínica heterogénea. En la resistencia central aislada existe una falta de supresión de la secreción de TSH por la hipófisis anterior ocasionando elevación de T3 y

Tabla 1 Pruebas de laboratorio realizadas durante el seguimiento

Analito	Abr 2014	Sept 2014	Dic 2014	Ene 2015	Feb 2015	May 2015	Jul 2015	Ago 2015	Nov 2015
FT4 (0,70-1,48 ng/dL)	1,83	1,83	1,93	1,93	1,74	1,71	1,93	1,91	1,67
FT3 (1,71-3,71 pg/mL)		3,17		3,91	4,15	3,77	3,77	4,49	
TSH (0,350-4,940 mUI/L)	2,852	2,077	2,216	1,279	2,594	2,544	2,686	3,002	1,372
TSI (< 1,75 mUI/mL)		0,90		0,90			0,90		
TPO (0,0-60,0 UI/mL)		13,1			3,7		8,9		
IGF-1 (101-333 ng/mL)			125						
Anti-TG (< 20,0 U/mL)				< 20,0					
LH (1,14-8,75 mUI/mL)			3,95						
FSH (0,95-11,95 mUI/mL)			3,12						
SHBG (13-71 nmol/L)			57,9						
Cortisol basal (3,7-19,4 µg/dL)			13,1						
Testosterona (2,80-11,00 ng/mL)			8,06						

Anti-TG: anticuerpos antitiroglobulina; FSH: hormona foliculoestimulante; FT3: triyodotironina libre; FT4: tiroxina libre; IGF-1: factor crecimiento tisular; LH: hormona luteinizante; TPO: anticuerpo antiperoxidasa tiroidea; TSH: hormona estimulante del tiroides; TSI: inmunoglobulina estimulante del tiroides; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales.

T4, originando síntomas de tirotoxicosis. 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 aumento de las hormonas tiroideas.

Debido a que el origen diagnóstico de este caso surgió del estudio del cuadro psiquiátrico, en un primer momento se valoró la posibilidad de una interferencia entre la risperidona y las pruebas de laboratorio, ya que los psicofármacos y las hormonas tiroideas poseen mecanismos de acción

comunes, pero se descartó dado que los antipsicóticos atípicos no tienen efecto en la determinación de las concentraciones de FT3 y TSH, y pueden disminuir o no alteran los valores de FT4, al contrario de lo que ocurre en nuestro paciente⁹.

Se ha demostrado que la RHT tiene relación con trastornos del ánimo, depresión y, sobre todo, con cuadros de hiperactividad y déficit de atención¹⁰. Pero, en nuestro caso, no se observó una relación directa entre RHT y el trastorno de personalidad que presenta el paciente.

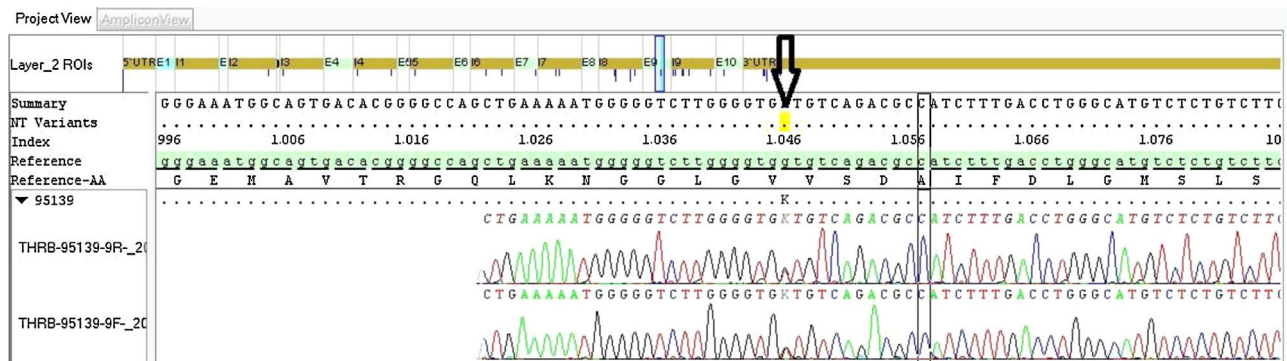


Figura 1 Variante de significado clínico incierto en heterocigosis (c.1045G>T).

Al ser una entidad poco habitual, si no se detecta precozmente puede llevar a tratamientos terapéuticos erróneos. En la actualidad, en pacientes clínicamente eutiroideos no existe ningún tratamiento que corrija por completo el defecto que origina la RHT. La mayoría de los pacientes sin tratamiento consigue compensar su rTH β defectuoso mediante un aumento de las hormonas tiroideas¹¹.

Conclusiones

En el caso expuesto se confirmó que el paciente no presentaba enfermedad tiroidea autoinmune ni tumor secretor de TSH y ha permanecido con valores similares de TSH, elevación de FT4 y ligero incremento de FT3, estando clínicamente eutiroideo.

El hallazgo e identificación de las mutaciones asociadas a RHT es fundamental ya que permite ofrecer a los pacientes un adecuado tratamiento y consejo genético, dada la importancia de la hormona tiroidea y su receptor en el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis corporal¹².

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Reference Laboratory SA por su colaboración.

Bibliografía

1. Lado J, Albero R, Araujo D, Barca O, Bernabeu 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.
2. Olateju T, Vanderpump M. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem*. 2006;43:431–40.
3. Rivas AM, Lado-Abeal J. Thyroid hormone resistance and its management. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016;29:209–11.
4. Rodríguez I, de la Fuente J, Páramo C, Nodar A, Rubianes M, Sierra JM. Resistencia hipofisaria a las hormonas tiroideas. *Rev Clin Esp*. 2002;202:43–6.
5. Lee JH, Kim EY. Resistance to thyroid hormone due to a novel mutation of thyroid hormone receptor beta gene. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19:229–31.
6. Durán P, Mejía L, Lozano MC, Salguero F, Laverde G, Lattig MC. Resistencia a hormona tiroidea en dos familias colombianas. Identificación y caracterización de mutaciones en el receptor beta de la hormona tiroidea. *Medicina (Bogotá)*. 2013;35:7–16.
7. Amor AJ, Halperin I, Alfayate R, Borrás VM, Escibano A, González C, et al. Identification of four novel mutations in the thyroid hormone receptor- β gene in 164 Spanish and 2 Greek patients with resistance to thyroid hormone. *Hormones*. 2014;13:74–8.
8. Ji Yon K, Eun Suk C, Jong Chan L, Kyung Uk L, Yeo Joo K, Sang Jin K, et al. Resistance to thyroid hormone with missense mutation (V349M) in the thyroid hormone receptor beta gene. *Korean J Intern Med*. 2008;23:45–8.
9. Quiroz D, Gloger S, Valdivieso S, Ivelic J, Fardella C. Trastornos del ánimo, psicofármacos tiroideos. *Rev Med Chile*. 2004;132:1413–24.
10. Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:185–96.
11. Pires A, Aragües JM, Nobre E, Barbosa AP, Mascarenhas M. A case of thyroid hormone resistance: A rare mutation. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58:962–6.
12. Rivolta CM, Olcese MC, Belforte FS, Chiesa A, Gruñeiro L, Iorcansky S, et al. Genotyping of resistance to thyroid hormone in South American population. Identification of seven novel missense mutations in the human thyroid hormone receptor β gene. *Mol Cell Probes*. 2009;23:148–53.