

Síndromes de resistencia hormonal por patología de receptores: mecanismos moleculares y fenotipos clínicos

Hormone resistance syndromes due to receptor pathology: molecular mechanisms and clinical phenotypes

Jorge Armando Rojas Martínez¹, Camila Céspedes Salazar²

¹Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

²Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Cundinamarca (Colombia)

Resumen

Los trastornos que originan resistencia hormonal se identifican ahora con más frecuencia, debido al avance y al uso cada día más generalizado de las técnicas de diagnóstico molecular y de las determinaciones sanguíneas de hormonas. La mayor parte de las veces estos trastornos se deben a una información genética alterada, que da como resultado ya sea una ausencia completa del receptor o una modificación de su estructura con menor afinidad a su ligando y un efecto biológico menor del esperado. Como un hecho característico en los estados de resistencia hormonal, se encuentra una concentración normal o elevada en la circulación de la hormona afectada a pesar de la presencia de una deficiencia o una ausencia de acción hormonal. En la siguiente revisión abordaremos aspectos clínicos y genéticos de algunos de los síndromes de resistencia hormonal teniendo como principal enfoque algunos de los defectos moleculares causantes de alteraciones en varios de los pasos de la producción y acción hormonal que llevan al desarrollo de patologías endocrinológicas.

Palabras clave: *resistencia hormonal, receptores, mutación, ACTH, gonadotropinas, hormonas tiroideas.*

Abstract

The conditions causing hormone resistance are now identified more frequently due to the advancement and the increasingly widespread use of molecular diagnostic techniques and blood hormone measurements. Most often, these disorders are caused by mutations, resulting either a complete absence of the receptor or a change in its structure with lower affinity to its ligand and a lower than expected biological effect. Characteristically in the states of hormone resistance, there is a normal or elevated concentration of the affected hormone in circulation, despite the presence of a deficiency or absence of hormone action. The following review will cover clinical and genetic aspects of some of the hormonal resistance syndromes with the main focus in molecular defects causing alterations in several steps of production and hormone action leading to the development of endocrine diseases.

Keys words: *hormonal resistance, receptors, mutation, ACTH, gonadotropins, thyroid hormones.*

Introducción

El rápido avance en la tecnología genética/epigenética ha mejorado enormemente nuestro entendimiento de la patogénesis de las enfermedades endocrinas pediátricas resultado de la resistencia o la hipersensibilidad hormonal, así como también nuestras herramientas diagnósticas. Una cuidadosa caracterización del fenotipo de los pacientes con resistencia hormonal junto con décadas de esfuerzos en la investigación proveniente de estudios en modelos animales, han llevado a grandes avances en el cuidado de los pacientes afectados.

Correspondencia:

Jorge Armando Rojas Martínez
Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana,
Bogotá, Cundinamarca, Colombia
Tel: 3208320 Ext 27
E-mail: jorgerojas.martinez@gmail.com
E-mail: jorgerojas@javeriana.edu.co

La resistencia hormonal es de hecho una condición causada por una reducida o ausente respuesta de un órgano efector a una hormona biológicamente activa, la cual puede ser causada por un defecto en el receptor de la hormona o por un defecto post-receptor. En la siguiente revisión se realizará un acercamiento a los mecanismos moleculares causantes de la resistencia hormonal, a través de conceptos que ilustran cómo los defectos en varios de los pasos de la producción hormonal, su señalización o su respuesta pueden causar enfermedad en los seres humanos. Además se presenta un abordaje de los distintos tipos de alteraciones genéticas que afectan los diferentes grupos de receptores hormonales y un enfoque de los aspectos clínicos y diagnósticos relevantes de algunos trastornos de resistencia hormonal.

1. Mecanismos moleculares de resistencia en órganos blanco

La resistencia hormonal es entendida más fácilmente al considerar los mecanismos de regulación por retroalimentación. La clásica regulación del sistema hipotálamo-hipófisis ilustra varias de estas características. El hipotálamo produce factores liberadores que estimulan la producción en la hipófisis de hormonas tróficas (por ejemplo LH, FSH, TSH, GH, Prolactina, ACTH). Estas hormonas hipofisarias actúan en glándulas blanco que producen hormonas adicionales (por ejemplo esteroides sexuales, tiroxina, IGF-1, cortisol) que regulan la reproducción, el crecimiento y el metabolismo. Los productos hormonales de dichas glándulas blanco actúan a través de un mecanismo de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipófisis para modular la producción de hormonas tróficas. En principio la resistencia hormonal puede ocurrir en cualquiera de los sitios de acción de las hormonas en estos sistemas de regulación. De hecho existen ejemplos de alteraciones en receptores a nivel de hipotálamo, hipófisis, glándulas blanco y órganos periféricos.

Las características de una resistencia hormonal pueden ser predichas a partir de la fisiología de los circuitos de retroalimentación. La mutación de un receptor en cualquier paso de un eje regulador se espera que cause una elevación hormonal proximal al defecto y una deficiencia hormonal distal al bloqueo⁽¹⁾.

A continuación describimos las mutaciones de receptores asociadas con resistencia hormonal y abordaremos los aspectos clínicos y diagnósticos relevantes de algunos trastornos de resistencia hormonal causados por mutaciones en diferentes tipos de receptores. Estas mutaciones han sido divididas en dos grandes grupos que abarcan a las diferentes clases de receptores para ilustrar la diversidad de la resistencia hormonal.

1.1. Mutaciones en receptores de membrana

1.1.1. Receptores Acoplados a Proteínas G (GPCR)

Las mutaciones de resistencia en un GPCR son usualmente transmitidas de una forma recesiva, reflejando el hecho de que la haploinsuficiencia (la pérdida de una copia de un gen) no causa efectos fisiológicos significativos. Una excepción a esta regla está dada por las mutaciones en el receptor MC4R, que causan la ausencia de unión del mismo a la hormona melanocortina⁽²⁾. En este caso, las mutaciones heterocigotas están asociadas con una obesidad severa de inicio temprano⁽³⁾. De forma similar las mutaciones en un receptor sensor de calcio (CaSR) pueden ser transmitidas de una forma autosómica dominante (hipercalcemia hipocalciúrica familiar) o de una forma autosómica recesiva (hiperparatiroidismo neonatal severo), indicando que este receptor es también sensible a la dosis génica⁽⁴⁾.

Las mutaciones en GPCRs pueden no eliminar completamente la función. Por ejemplo mutaciones con pérdida de sentido (missense) pueden reducir el nivel de hormona que se une al dominio extracelular o alterar el acoplamiento del receptor a las proteínas G. Comúnmente, las mutaciones causan alteraciones estructurales que interfieren con el procesamiento intracelular del receptor y su transporte a la membrana. Como consecuencia de lo anterior, receptores que de otra forma son funcionales, pueden no ser expresados en la superficie extracelular o pueden sufrir una rápida degradación. Los receptores parcialmente funcionales pueden resultar en heterogeneidad fenotípica⁽⁵⁾.

1.1.2. Receptores Tirosin Quinasas

Las mutaciones en el receptor de la insulina causan una resistencia severa a la insulina y son el prototipo de la clase de receptores tirosin quinasas⁽⁶⁾. Múltiples mutaciones con pérdida de sentido (missense) y sin sentido (nonsense) han sido descritas en diferentes regiones del receptor, causando diferentes fenotipos de resistencia a la insulina como el Leprechaunismo, el síndrome de Rabson-Mendenhall y la resistencia a la insulina tipo A^(7, 8). Otro prototipo de receptores tirosin quinasas lo constituye el receptor del factor crecimiento similar a la insulina IGF-1 (IGF1R), 11 casos de pacientes con mutaciones heterocigotas y 2 con mutaciones heterocigotas compuestas en el gen que codifica este receptor han sido reportados. Retardo en el crecimiento intrauterino y postnatal, microcefalia y niveles elevados de IGF-1 son hallazgos consistentes en estos pacientes. El primer paciente reportado tenía un fenotipo severo, sin embargo la identificación de pacientes adicionales hizo evidente la heterogeneidad clínica de este trastorno. Los efectos funcionales de estas mutaciones han sido estudiados de forma in vitro revelando una disminución en la biosíntesis del IGF-

F1R, una interferencia de la unión del ligando al receptor y una disrupción de la actividad tirosin quinasa intrínseca del receptor como posibles mecanismos de un espectro patogénico variable⁽⁹⁾.

1.1.3. Receptores Serin Quinasas

Esta familia incluye un número de receptores hormonales y de factores de crecimiento como la hormona antimulleriana (AMH), la activina, la inhibina y varias proteínas morfógenas del hueso. Las mutaciones en el receptor de la AMH causan el síndrome de persistencia de los conductos müllerianos en pacientes con cariotipo 46, XY⁽¹⁰⁾.

1.1.4. Receptores tipo Citoquinas

Las citoquinas incluyen una variedad de interleuquinas, factores de crecimiento estimuladores de colonias y hormonas como la eritropoyetina, la hormona de crecimiento (GH) y la prolactina. Estas últimas hormonas pueden ser clasificadas dentro de esta familia con base a la vía de señalización que utilizan, la cual corresponde a la vía JAK-STAT usada por otras citoquinas.

Las mutaciones en el receptor de la GH causan el síndrome de Laron, el cual se caracteriza por la presentación clínica de una severa deficiencia de GH a pesar de niveles elevados de la hormona. Estos pacientes son resistentes a la administración exógena de GH, pero pueden ser tratados con factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), distal al sitio de resistencia⁽¹¹⁾ (Ver Tabla 1).

1.2. Síndromes de resistencia hormonal por mutaciones en receptores de membrana

Los receptores de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la hormona luteinizante (LH), la hormona foliculoestimulante (FSH) y el sistema de la kisspeptina/GPR54 pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G.

1.2.1. El receptor de la GnRH

Este receptor como todos los acoplados a proteínas G tiene 7 dominios transmembrana y el gen que lo codifica se encuentra localizado en el cromosoma 4q13.1, este receptor estimula la vía de la fosfolipasa C y las proteínas Gq/G11^(12, 13).

1.2.1.1. El hipogonadismo hipogonadotrófico y las mutaciones en el receptor de la GnRH

La etiología del hipogonadismo hipogonadotrófico aislado es pobremente entendida. La expresión de los receptores mutados en células heterólogas evidencia tanto defectos en el sitio de unión de la GnRH como

una disminución de la activación de la fosfolipasa C. En muchos casos el receptor mutado retiene alguna actividad, explicando esta alteración incompleta la ausencia de un fenotipo característico, el cual puede expresarse de forma variable dependiendo de la localización de la mutación en el receptor. De hecho muchos pacientes tienen un test de GnRH normal. Los pacientes masculinos muestran signos de hipogonadismo y testículos pequeños, retraso puberal o pubertad incompleta. Se ha observado criptorquidia en algunos casos. Los niveles de testosterona, LH y FSH son usualmente bajos, aunque en algunos pacientes los niveles disminuidos de testosterona en plasma contrastan con gonadotropinas normales^(5, 14).

Todas las pacientes femeninas tienen amenorrea primaria. Hay también ausencia de desarrollo mamario frecuentemente. Bajos niveles de estradiol, FSH y LH han sido observados en la mayoría de las pacientes. Sin embargo en algunas pacientes las concentraciones de estas hormonas están dentro de límites normales⁽¹⁴⁾.

Sólo un 25% tanto de hombres como mujeres no responden a una sola inyección IV de 100 ug de GnRH. La ausencia de respuesta a la administración pulsátil de GnRH ha sido observada en cerca la mitad de los pacientes. La pérdida de pulsatilidad espontánea de la LH o una reducida amplitud de los picos de LH con una frecuencia normal ha sido observada en la mayoría de los pacientes en quienes el test ha sido realizado, por lo que el enfoque diagnóstico de estos pacientes debe complementarse además de la clínica con valores de testosterona para estadio puberal. Por esta razón la forma completa con pérdida de función del receptor es muy rara, mientras que la mayoría de los pacientes muestran formas incompletas. La detección clínica de las formas incompletas es extremadamente difícil debido a la ausencia de signos clínicos específicos que lleven hacia el diagnóstico. Las mutaciones en el receptor de la GnRH han sido encontradas en un 50% de los casos familiares de hipogonadismo hipogonadotrófico sin anosmia⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

1.2.2. El receptor de la LH

Este receptor es acoplado a proteína G, y por lo tanto tiene 7 dominios transmembrana. El gen del receptor de la LH está localizado en el cromosoma 2p21y contiene 11 exones⁽¹⁸⁾. La unión de la LH a su receptor activa la adenilato ciclasa. A altas concentraciones de la hormona, la fosfolipasa C también es estimulada^(19, 20).

1.2.2.1. Mutaciones con pérdida de función en el receptor de la LH

Sólo se observan anormalidades clínicas en pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos para mutaciones con pérdida de función. Estas mutaciones pro-

Tabla 1. Resistencia hormonal causada por mutaciones en receptores de membrana.

Mutación Endocrina	Enfermedad	Modo de Herencia	Localización Cromosómica
Receptor de la insulina	Resistencia a la insulina	AR, AD	19p13.3-13
Receptor de IGF-1	Baja talla Pre y Postnatal	AR, AD	15q26.3
GPR54 Receptor de la Kisspepetina	Hipogonadismo hipogonadotrófico y Pubertad precoz central	AR, AD	19p13.3
Receptor de la GnRH	Hipogonadismo hipogonadotrófico	AR	4q21.2
Receptor de la GHRH	Deficiencia de GH	AR	7p15-p14
Receptor de la TRH	Hipotiroidismo hipotalámico	AR	8q23
Receptor de la GH	Síndrome de Laron	AR	5p13-p12
Receptor de la TSH	Resistencia a la TSH	AR	14q31
Receptor de la LH	Hipogonadismo	AR	2p21
Receptor de la FSH	Insuficiencia ovárica; Espermatogénesis	AR	2p21-p16
Receptor de la PTH	Condrodisplasia de Blomstrand	AR	3p22-p21.1
Receptor de la ACTH	Insuficiencia adrenal	AR	18p11.2
Receptor V2 de la Vasopresina	Diabetes Insípida Nefrogénica	XL	Xq27-q28
Receptor del calcio	Hipercalcemia Hipocalciúrica	AD, AR	3q21-q24
Receptor de la AMH	Persistencia de los conductos de Müller	AR	12q13
Receptor de la Leptina	Obesidad	AR	1p31
Receptor 4 de la Melanocortina	Obesidad	AD	18q22
Receptor de LDL	Hipercolesterolemia	AR	19p13.2

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XL, Ligado a X.

ducen trastorno de la diferenciación sexual 46, XY con distinta expresividad clínica dependiendo de la extensión de la alteración del receptor. En los casos de una ausencia completa de respuesta a la LH/hCG los pacientes tienen unos genitales externos femeninos ⁽²¹⁾. Hay presencia de testículos intraabdominales, sin embargo hay ausencia de estructuras müllerianas y au-

sencia de desarrollo mamario. Esta característica es importante para diferenciar este defecto en el receptor de LH de la insensibilidad completa a los andrógenos, en la que los pacientes presentan igualmente genitales externos femeninos, testículos intraabdominales y ausencia de derivados müllerianos pero en pubertad sí desarrollan aumento de la glándula mamaria. La con-

centración de testosterona es muy baja y contrasta con niveles muy elevados de LH y niveles normales o aumentados de AMH. Cuando la alteración del receptor es menos pronunciada, los pacientes son considerados hombres al nacimiento, pero presentan micro-pene algunas veces asociado a hipospadias⁽²²⁾.

Los pacientes 46, XX que presentan la mutación, muestran características sexuales primarias y algunas secundarias normales, pero presencia de amenorrea. Los bajos niveles de estradiol y progesterona no se incrementan ante la inyección de hCG y contrastan con altos niveles de LH y FSH. Se observa un desarrollo folicular normal hasta el estado antral, pero no hay folículos preovulatorios ni cuerpo lúteo⁽²²⁾.

1.2.3. El receptor de la FSH

La estructura del receptor de la FSH es muy parecida a la del receptor de la LH, de hecho su gen está localizado también en 2p21^(18, 23).

1.2.3.1. Mutaciones con pérdida de función en el receptor de la FSH

La insuficiencia ovárica prematura de etiología congénita es una enfermedad relativamente frecuente en la población finlandesa. Es causada por una mutación en el gen que codifica el receptor de la FSH, dicha mutación provoca que la maduración del receptor sea anormal, evitando su transporte hacia la superficie celular. Las pacientes presentan amenorrea y la ausencia o anomalía de los caracteres sexuales secundarios. Los niveles de gonadotropinas son muy elevados. Los ovarios son atroficos y la biopsia demuestra la presencia de folículos primordiales y primarios, que no se desarrollan más allá de estos estadios⁽²⁴⁾.

Los hombres homocigotos para esta mutación están normalmente virilizados, tienen niveles normales de testosterona y LH, sus niveles séricos de FSH están moderadamente elevados y los de inhibina B son bajos, pero sus testículos están disminuidos en tamaño. Algunos de ellos son fértiles, mientras que otros tienen oligospermia más o menos pronunciada. Estas observaciones sugieren que la testosterona por sí sola es suficiente para iniciar y mantener la espermatogénesis en humanos. Sin embargo la FSH es necesaria para la obtención de un tamaño testicular normal y al menos en algunos individuos para un recuento espermático normal⁽²⁵⁾.

En algunos casos hay sólo un defecto parcial en la señalización del receptor. En el caso de las mujeres con estas mutaciones, presentan amenorrea primaria y algunas veces disminución en los niveles séricos de estrógenos. Los niveles de FSH son muy altos. Sus ovarios tienen un tamaño normal y presentan folículos antrales. La maduración alcanzada por los folículos depende de la extensión del defecto en el receptor⁽²⁶⁾.

Aunque no se han descrito patologías equivalentes por ganancia de función en el receptor de FSH, como sí las hay en el de LH, algunos autores^(27, 28) han descrito un síndrome de hiperestimulación ovárica espontáneo, con niveles de gonadotropina coriónica normales no relacionados con los que se producen por la hiperestimulación con gonadotropina coriónica durante los procesos de fertilización in vitro. En estas entidades se han descrito formas mutantes del receptor de FSH con sensibilidades aumentadas a la gonadotropina coriónica.

1.2.4. El sistema de la kisspeptina/GPR54

El gen GPR54 [Receptor de Kiss1 (KISS1R)] localizado en 19p13.3 fue inicialmente identificado como un GPCR huérfano y la kisspeptina, una proteína producto del gen KISS1, fue posteriormente identificada como su ligando endógeno⁽²⁹⁾. Mutaciones de pérdida de función en GPR54 han sido detectadas como una nueva causa genética de hipogonadismo hipogonadotrófico aislado⁽³⁰⁾. Ambos genes son altamente expresados en el prosencéfalo en mayor cantidad en el núcleo periventricular anterolateral, el núcleo periventricular y el núcleo arqueado⁽³¹⁾.

El sistema de la kisspeptina/GPR54 juega un papel fundamental en los circuitos de retroalimentación negativa y positiva del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, aunque parte de los mecanismos moleculares a través de los cuales ejerce este importante papel permanecen aún desconocidos⁽³²⁾. Varios estudios han demostrado que la kisspeptina puede estimular la liberación de LH in vivo en una variedad de especies incluidos los humanos, emergiendo como un agonista extraordinariamente potente de la secreción de LH. Efectos similares de la kisspeptina en los niveles de FSH han sido reportados en roedores y humanos. Existe evidencia acumulada de que el sistema de la kisspeptina/GPR54 desencadena de forma directa el aumento de la secreción de GnRH siendo un regulador fundamental del eje neuroendocrino-reproductivo y del inicio de la pubertad^(31, 33, 34). De igual forma se ha demostrado en modelos animales que la señalización de GPR54 es indispensable en la vida perinatal para un adecuado desarrollo masculinizante de un número de rasgos sexuales dimórficos en la adultez mediante la regulación perinatal de la secreción de GnRH⁽³⁵⁾.

1.2.4.1. Asociación de la kisspeptina con síndromes de hipogonadismo hipogonadotrófico y pubertad precoz central

El hipogonadismo hipogonadotrófico aislado no sindrómico (HHA) se refiere a aquel en el que no existe afectación de otras hormonas hipofisarias y que no pertenece a un cuadro sindrómico definido (Prader Willi, Bardet Biedl, etc). A su vez, puede ser de etiología adquirida conocida o ser idiopático. Sea como fuere, el hipogonadismo hipogonadotrófico aislado idiopáti-

Tabla 2. Mutaciones inactivadoras del receptor de la TSH están asociadas con diferentes fenotipos clínicos y bioquímicos.

Grado de Resistencia	Alelos Mutantes	Modo de Herencia	TSH	T4 Libre	Ecografía Tiroidea
Completa	Dos	AR	↑↑↑	Baja	Profunda Hipoplasia
Parcial (Moderada)	Dos	AR	↑↑	Normal	Leve Hipoplasia o normal
Parcial (Leve)	Uno	AD	↑	Normal	Normal

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

co, se subdivide a su vez en dos grupos teniendo en cuenta la presencia (síndrome de Kallmann) o ausencia de anosmia. En ambos grupos, hasta la fecha, únicamente se han demostrado alteraciones moleculares en alrededor de un 30-40% de los pacientes ^(29, 36).

Hasta la fecha, sólo 12 mutaciones en GPR54 han sido descritas en diferentes regiones del receptor, causando fenotipos de HHA de distinta severidad e incluso pubertad precoz ⁽²⁹⁾. La heterogeneidad fenotípica de las mutaciones en GPR54 van desde mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas que originan un HHA con criptorquidia bilateral, micropene al nacimiento y ausencia de desarrollo puberal con gonadotropinas indetectables y pobre respuesta a la estimulación con GnRH que sugieren una alteración directa en la función testicular, hasta pacientes con defectos parciales que muestran un incremento progresivo en la respuesta hipofisaria a la estimulación con GnRH llegando a alcanzar un patrón puberal casi completo, por lo que presentan un fenotipo de un retraso en la pubertad ^(29, 31). Por otro lado también se han descrito mutaciones heterocigotas con ganancia de función asociados con una presentación clínica de pubertad precoz central ^(37, 38).

1.2.5. Resistencia a la acción de la TSH

Se caracteriza por una sensibilidad alterada de las células tiroideas a la acción de la TSH. Se debe a alteraciones en el receptor de la TSH (TSHR) que están asociadas con manifestaciones clínicas heterogéneas dependiendo del grado de alteración del receptor (Ver Tabla 2). Más raramente puede ser originada por mutaciones inactivadoras en el gen GNAS1 que codifica la subunidad alfa de la proteína G y que también causa

distintos tipos de pseudohipoparatiroidismo y otras resistencias hormonales ⁽³⁹⁾.

La resistencia a la TSH es causada por mutaciones con pérdida de función en TSHR, que llevan a una respuesta defectuosa del AMPc a la estimulación de la TSH, debido a una síntesis anormal del receptor, pérdida de afinidad por la TSH, un transporte alterado del receptor a la superficie de la membrana o una transducción alterada de la señal.

La mayoría de las mutaciones tienen una herencia recesiva, aunque se han reportado algunas mutaciones heterocigotas con efecto dominante negativo ⁽⁴⁰⁾.

Características clínicas: Se pueden encontrar altos niveles de TSH, niveles normales/reducidos de hormonas tiroideas, y una glándula tiroidea normal/hipoplásica en ausencia de autoinmunidad. Dependiendo del grado de insensibilidad, la presentación puede ser extremadamente variable, desde una forma severa de hipotiroidismo congénito hasta una forma leve con ligera elevación de la TSH en ausencia de signos y síntomas de hipotiroidismo ⁽⁴⁰⁾.

Como la TSH es el mayor estímulo fisiológico para la función de los tirocitos y su proliferación, una profunda reducción en la sensibilidad tiroidea a la TSH es observada en los pacientes con resistencia completa, lo cual lleva a un hipotiroidismo severo con una severa hipoplasia de la tiroidea y una marcada elevación de la TSH. Tales casos son típicamente diagnosticados en el tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito ⁽⁴¹⁾. Cuando la resistencia a la TSH es incompleta, se presenta una condición llamada resistencia parcial a la TSH, que se caracteriza por la elevación de la TSH que

puede en algún grado compensar la reducida sensibilidad del tiroides observándose formas leves de hipotiroidismo. Los pacientes típicamente tienen un tiroides de un tamaño normal o reducido, altos niveles de TSH pero concentraciones séricas de hormonas tiroideas libres, en el rango normal ⁽⁴²⁾.

Las formas dominantes de la resistencia a la TSH están asociadas a ligeras elevaciones de la TSH y una secreción normal de hormonas tiroideas y ausencia de signos y síntomas de hipotiroidismo ⁽⁴³⁾.

1.2.6. Síndromes de resistencia a la ACTH e insuficiencia adrenal

Los síndromes de resistencia a la ACTH incluyen la deficiencia familiar de glucocorticoides o FGD (por sus siglas en inglés) y el síndrome Triple A. Una insuficiencia para producir glucocorticoides tiene efectos adversos en el metabolismo y la función inmune alterando la inhibición por retroalimentación negativa del hipotálamo y la hipófisis, resultando en una secreción aumentada de ACTH ⁽⁴⁴⁾.

1.2.6.1. Síndrome triple A

También llamado síndrome de Allgrove se caracteriza por una insuficiencia adrenal, alacrimia (ausencia de lágrimas), acalasia y síntomas neurológicos progresivos. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Los pacientes pueden no presentar todos estos síntomas y la insuficiencia adrenal puede estar ausente. En presencia de insuficiencia adrenal, el 90% presenta una deficiencia aislada de glucocorticoides. El restante 10% puede desarrollar una deficiencia de mineralocorticoides por la destrucción de la corteza adrenal. Los pacientes con sospecha del síndrome requieren una cuidadosa investigación neurológica y análisis mutacional del gen AAAS ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

El síndrome ha sido ligado a una región en el cromosoma 12q13 donde se encuentra ubicado el gen AAAS. Se han reportado más de 30 mutaciones en este gen, el cual codifica una proteína llamada ALADIN (alacrimia, acalasia, insuficiencia adrenal y enfermedad neurológica) que se localiza en los poros nucleares ⁽⁴⁸⁾, y es altamente expresada en la corteza adrenal y el tejido neuronal, lo cual se correlaciona con los sitios involucrados en el proceso de la enfermedad. Aunque su función aún permanece sin esclarecer, diferentes estudios han mostrado que está implicada en regular el transporte nucleocitoplasmático en estructuras neuroendocrinas, gástricas y cerebrales desempeñando un papel importante en el mantenimiento y desarrollo de determinados tejidos ⁽⁴⁹⁾. Debido a que la corteza adrenal y el tejido neuronal son ambientes altamente oxidativos se ha hipotetizado que la deficiencia de ALADIN conduce a un desbalance en el sistema antioxidante celular llevando a un daño celular con resistencia a la acción de la ACTH, lo

cual conduce a una reducción en la producción del cortisol y en el 10 % de los casos afectando también la producción de mineralocorticoides ⁽⁵⁰⁾.

1.2.6.2. Deficiencia familiar de glucocorticoides (FGD)

La FGD es una enfermedad genéticamente heterogénea, con una prevalencia muy baja menor 1 en 1.000.000. Se ha dividido en 3 tipos según los loci asociados con la enfermedad, sin embargo las 3 formas exhiben un fenotipo idéntico. La forma tipo 1 describe a pacientes que tienen mutaciones en el receptor MC2R de la ACTH localizado en 18p11.2 ⁽⁴⁴⁾. El receptor MC2R, es expresado casi exclusivamente en la corteza adrenal, y sus mutaciones llevan a una pérdida de afinidad por su ligando, la ACTH, lo cual conduce a una deficiencia en la producción de cortisol y pérdida de la retroalimentación negativa resultando en altos niveles de ACTH ⁽⁵¹⁾. En la FGD tipo 2 las mutaciones se localizan en el gen MRAP que codifica a la proteína accesoria del receptor 2 de la melanocortina, esta proteína es necesaria para el correcto plegamiento del receptor y su translocación a través de las membranas del retículo endoplasmático o su tráfico a la superficie celular ^(44, 52). El término FGD3 es usado para describir a pacientes que no tienen mutaciones en ninguno de estos genes y cuya etiología es desconocida, pero se cree que mutaciones en otras proteínas accesorias pueden estar involucradas en su etiología ⁽⁴⁴⁾.

Los pacientes con FGD generalmente presentan en la infancia temprana síntomas relacionados a una deficiencia de cortisol y un exceso de ACTH. En el periodo neonatal estos síntomas incluyen hipoglicemia, ictericia y shock. Usualmente se desarrolla una hiperpigmentación cutánea después de pocos meses de edad debido a la sobrestimulación del receptor de la ACTH/melanocortina (MC1R) debido a los altos niveles circulantes de ACTH. En niños mayores se pueden presentar un número de síntomas que varían desde episodios recurrentes de hipoglicemia y letargia, infecciones severas, convulsiones y shock ⁽⁴⁴⁾. Las características bioquímicas incluyen unos niveles muy elevados de ACTH y bajos niveles o ausencia de cortisol sin deficiencia asociada de mineralocorticoides y alteración en el eje renina-aldosterona, algunos pacientes pueden presentar talla alta sin embargo el mecanismo de este último hallazgo aun no es bien entendido aunque se sabe que los altos niveles de ACTH actúan en los receptores de melanocortina en el hueso y el cartílago ⁽⁵³⁾. Este trastorno tiene una herencia autosómica recesiva. El diagnóstico debe incluir pruebas de insuficiencia adrenal donde se evidencian niveles muy elevados de ACTH (con frecuencia exceden los 1.000 pg/ml) y bajos niveles de cortisol. Si estos valores no son diagnósticos, el test con SYNACTHEN® (ACTH) mostrará una alterada respuesta del cortisol. Se deben solicitar autoanticuerpos adrenales, ácidos grasos de cadena muy larga y niveles de 17 α -hidroxiprogesterona para descartar otras causas posibles de insuficiencia adrenal primaria.

Tabla 3. Resistencia hormonal causada por mutaciones en receptores nucleares "clásicos".

Mutación Endocrina	Enfermedad	Modo de Herencia	Localización Cromosómica
Vitamina D	Raquitismo tipo 2 resistente a la vitamina D	AR	12q12-q14
Hormonas Tiroideas	Resistencia a las hormonas tiroideas	AD	3p24.3
Glucocorticoides	Resistencia a los glucocorticoides	AD	5q31
Mineralocorticoides	Pseudohipoaldosteronismo tipo 1	AR	4q31.1
Andrógenos	Resistencia a los andrógenos	XL,S	Xcen-q13
Estrógenos	Resistencia a los Estrógenos	AR, S	6p25.1

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XL, Ligado a X; S, Somático.

1.3. Mutaciones en receptores nucleares

La superfamilia de los receptores nucleares puede ser ampliamente dividida en receptores nucleares "clásicos", los cuales se unen a ligandos conocidos como el estradiol o la tiroxina, y en receptores "huérfanos" cuyos ligandos aún no han sido identificados. Sin embargo aunque pueden existir ligandos para algunos receptores huérfanos, otros pueden actuar sin ligando o en respuesta a otras vías de señalización. Los receptores nucleares actúan como factores de transcripción, estimulando o reprimiendo la expresión génica⁽¹⁾.

1.3.1. Receptores Hormonales nucleares clásicos

Las mutaciones en estos receptores pueden causar resistencia hormonal mediante la ausencia de unión de la hormona, llevando a una alteración en la unión con el ADN o modificando la actividad transcripcional, alterando la localización celular o mediante mecanismos de efecto dominante negativo⁽⁵⁴⁾. Las mutaciones en el receptor de andrógenos causan el síndrome de insensibilidad a los andrógenos. Estas mutaciones pueden variar sin embargo, en su severidad. Algunas mutaciones eliminan la función del receptor de andrógenos y causan una forma completa del síndrome, mientras que otras mutaciones reducen parcialmente la función del receptor y causan en ocasiones formas menos severas de insensibilidad a los andrógenos.

Otro ejemplo lo constituyen las mutaciones descritas para el gen que codifica el receptor nuclear de la Vitamina D (VDR) las cuales originan el trastorno recesivo del raquitismo dependiente de la Vitamina D tipo 2 caracterizado por un incremento en los niveles circulantes del calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D3, forma activa de la vitamina D), hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo secundario llevando a la manifestación de un raquitismo severo con deformidades óseas, osteomalacia y en muchos casos alopecia⁽⁵⁵⁾. Distintas mutaciones inactivadoras también han sido reportadas para los receptores de los glucocorticoides, mineralocorticoides y como veremos más adelante para las hormonas tiroideas. (Ver tabla 3).

Muchos receptores nucleares tienen múltiples isoformas. Por ejemplo tanto el receptor de estrógenos (ER) como el de las hormonas tiroideas (TR) son codificados por genes alfa y beta. Como consecuencia, las mutaciones que eliminan una isoforma del receptor pueden no eliminar de forma completa la acción de la hormona⁽¹⁾.

1.3.2. Mutaciones en receptores nucleares huérfanos

Estos receptores son estructuralmente similares a los receptores nucleares clásicos, pero se considera que no tienen un ligando conocido. Las mutaciones en esos re-

Tabla 4. Resistencia hormonal y defectos causados por mutaciones en receptores nucleares “huérfanos”.

Mutación Endocrina	Enfermedad	Modo de Herencia	Localización Cromosómica
PPAR gamma 2	Obesidad, resistencia a la insulina	AD	3p25
Factor esteroideogénico-1	46,XY y 46, XX DDS insuficiencia adrenal	AD	9q33
DAX1	Hipoplasia Adrenal Congénita	XL	Xp21.3-p21.2
HNF4 α	MODY 1	AD	20q12-q13.1

AD, autosómico dominante; XL, Ligado a X; DDS, desorden del desarrollo sexual.

ceptores se han asociado con anomalías del desarrollo así como también con síndromes de resistencia hormonal en órganos periféricos (Ver tabla 4). Aunque estos receptores son tradicionalmente clasificados como huérfanos, algunos ligandos han sido identificados para un número cada vez mayor de estos receptores⁽⁵⁶⁾.

1.4. Síndromes de resistencia hormonal por mutaciones en receptores nucleares

1.4.1. Resistencia a la acción de las hormonas tiroideas

La resistencia a las hormonas tiroideas RTH (por sus siglas en inglés resistance to thyroid hormone) es un raro síndrome causado por diferentes defectos moleculares que llevan a una disminución de la respuesta de los tejidos diana a la acción de niveles elevados circulantes de hormonas tiroideas. A pesar de esta presentación bioquímica específica, los fenotipos clínicos resultantes son extremadamente variables. El reconocimiento de la RTH es mandatorio debido a que su diagnóstico, manejo y seguimiento difiere de otras formas de disfunción tiroidea⁽³⁹⁾. Al menos tres diferentes alteraciones moleculares pueden causar RTH en humanos^(57, 58), sin embargo a continuación solo se abordarán las mutaciones en el gen que codifica la isoforma beta del receptor de la hormona tiroidea (TR β).

Han sido identificadas cerca de 110 mutaciones diferentes en el gen TR β en los pacientes con TRH. Las mutaciones que ocurren en el dominio de unión del li-

gando alteran la capacidad del receptor para unirse a la T3 en todos los casos^(39, 59).

Los pacientes con mutaciones en el gen TR β se caracterizan bioquímicamente por presentar niveles elevados de hormonas tiroideas circulantes libres (T3L y T4L) en presencia de concentraciones medibles de TSH. La RTH se presenta con una alta variabilidad clínica que va desde retardo mental y un retardo en la maduración ósea hasta signos y síntomas de tirotoxicosis. Sin embargo la gran mayoría de los pacientes han sido descritos como eutiroides, siendo la característica distintiva la presencia de bocio⁽⁶⁰⁾.

El fenotipo clínico variable de los pacientes con RTH puede ser debido a distintos grados de resistencia periférica en los pacientes, así como también a una resistencia variable en diferentes tejidos dentro de un solo individuo⁽³⁹⁾.

La distribución diferente de las distintas isoformas del receptor en los tejidos puede en parte explicar esta variabilidad. El hígado y la hipófisis expresan predominantemente las isoformas del receptor beta, mientras que la isoforma alfa es el mayor receptor detectado en el miocardio. Por lo tanto las mutaciones en la isoforma beta son las que se asocian con resistencia hepática e hipofisaria lo que se evidencia por una TSH no suprimida, mientras que la taquicardia con frecuencia vista en estos pacientes representa un sensibilidad cardíaca normal a la acción de concentraciones elevadas de hormonas tiroideas mediada por la isoforma alfa del receptor la cual es normal^(39, 60).

Diagnóstico: Varias condiciones están asociadas con altos niveles de hormonas tiroideas y una TSH no suprimida. Por lo tanto es mandatorio verificar la validez de las medidas de las hormonas, se deben confirmar 2 veces los niveles elevados de hormonas tiroideas libres y descartar enfermedad no tiroidea, trastornos psiquiátricos y medicamentos en los antecedentes del paciente. Se debe diferenciar la RTH con síntomas hipertiroideos de un tumor hipofisario secretor de TSH (39, 59).

Conclusión

Los síndromes de resistencia hormonal causados por mutaciones en los receptores incluyen un gran número de patologías y defectos hereditarios que han sido identificados gracias a los recientes avances en el diagnóstico molecular. La caracterización de los genes que codifican los receptores ha permitido dilucidar la anomalía molecular presente en muchos de los síndromes de resistencia hormonal, mejorando nuestro entendimiento acerca de la patogénesis de las enfermedades endocrinas pediátricas. Cada día los nuevos hallazgos sobre los mecanismos fisiopatológicos que afectan los diferentes ejes hormonales, aclaran los aspectos genéticos y nos conducen a entender mejor la gran heterogeneidad clínica presente en estas enfermedades. Esto redundará en un afinamiento en la estrategia diagnóstica, la terapéutica y el tipo de seguimiento que se hace en estos pacientes, contribuyendo así a un mejor enfoque y asesoría y por lo tanto a una eventual mejoría en su calidad de vida.

Referencias Bibliográficas

1. Jameson JL. Molecular mechanisms of end-organ resistance. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14 Suppl A:S45-50.
2. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1085-95..
3. Yeo GS, Lank EJ, Farooqi IS, Keogh J, Challis BG, O'Rahilly S. Mutations in the human melanocortin-4 receptor gene associated with severe familial obesity disrupts receptor function through multiple molecular mechanisms. *Hum Mol Genet.* 2003;12(5):561-74.
4. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, et al. Mutations in the human Ca²⁺-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell.* 1993;75(7):1297-303.
5. Seminara SB, Beranova M, Oliveira LM, Martin KA, Crowley WF, Jr., Hall JE. Successful use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) for ovulation induction and pregnancy in a patient with GnRH receptor mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):556-62..
6. Taylor SI, Kadowaki T, Accili D, Cama A, Kadowaki H, McKeon C, et al. Mutations in the insulin receptor gene in genetic forms of insulin resistance. *Recent Prog Horm Res.* 1990; 46:185-213; discussion -7.
7. Taylor SI, Cama A, Accili D, Barbetti F, Imano E, Kadowaki H, et al. Genetic basis of endocrine disease. 1. Molecular genetics of insulin resistant diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(6):1158-63.
8. Berger D, Barroso I, Soos M, Yeo G, Schafer AJ, O'Rahilly S, et al. Genetic variants of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) in syndromes of severe insulin resistance. Functional analysis of Ala-513Pro and Gly1158Glu IRS-1. *Diabet Med.* 2002;19(10):804-9..
9. Walenkamp MJ, Losekoot M, Wit JM. Molecular IGF-1 and IGF-1 receptor defects: from genetics to clinical management. *Endocr Dev.* 2013;24: 128-37.
10. Imbeaud , Faure E, Lamarre I, Mattei MG, di Clemente N, Tizard R, et al. Insensitivity to anti-mullerian hormone due to a mutation in the human anti-mullerian hormone receptor. *Nat Genet.* 1995;11(4):382-8..
11. Amselem S, Sobrier ML, Duquesnoy P, Rappaport R, Postel-Vinay MC, Gourmelen M, et al. Recurrent nonsense mutations in the growth hormone receptor from patients with Laron dwarfism. *J Clin Invest.* 1991;87(3):1098-102.
12. Stojilkovic SS, Reinhart J, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone receptors: structure and signal transduction pathways. *Endocr Rev.* 1994;15(4): 462-99.
13. Kottler ML, Lorenzo F, Bergametti F, Commercon P, Souchier C, Counis R. Subregional mapping of the human gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRH-R) gene to 4q between the markers D4S392 and D4S409. *Hum Genet.* 1995;96(4):477-80.
14. de Roux N, Milgrom E. Inherited disorders of GnRH and gonadotropin receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;179(1-2):83-7..

15. de Roux N, Young J, Brailly-Tabard S, Misrahi M, Milgrom E, Schaison G. The same molecular defects of the gonadotropin-releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in affected kindred. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):567-72.
16. de Roux N, Young J, Misrahi M, Schaison G, Milgrom E. Loss of function mutations of the GnRH receptor: a new cause of hypogonadotropic hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12 Suppl 1:267-75.
17. de Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G, et al. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med.* 1997;337(22):1597-602.
18. Rousseau-Merck MF, Atger M, Loosfelt H, Milgrom E, Berger R. The chromosomal localization of the human follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) on 2p21-p16 is similar to that of the luteinizing hormone receptor gene. *Genomics.* 1993;15(1):222-4.
19. Loosfelt H, Misrahi M, Atger M, Salesse R, Vu Hai-Luu Thi MT, Jolivet A, et al. Cloning and sequencing of porcine LH-hCG receptor cDNA: variants lacking transmembrane domain. *Science.* 1989;245(4917):525-8.
20. McFarland KC, Sprengel R, Phillips HS, Kohler M, Rosembliit N, Nikolics K, et al. Lutropin-choriogonadotropin receptor: an unusual member of the G protein-coupled receptor family. *Science.* 1989;245(4917):494-9.
21. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev.* 2000;21(5):551-83.
22. Misrahi M, Meduri G, Pissard S, Bouvattier C, Beau I, Loosfelt H, et al. Comparison of immunocytochemical and molecular features with the phenotype in a case of incomplete male pseudohermaphroditism associated with a mutation of the luteinizing hormone receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2159-65.
23. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev.* 1997;18(6):739-73.
24. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell.* 1995;82(6):959-68.
25. Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J, Vaskivuo T, Huhtaniemi IT. Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet.* 1997;15(2):205-6.
26. Touraine P, Beau I, Gougeon A, Meduri G, Desroches A, Pichard C, et al. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor: correlations between receptor function and phenotype. *Mol Endocrinol.* 1999;13(11):1844-54.
27. Smits G, Olatunbosun O, Delbaere A, Pierson R, Vassart G, Costagliola S. Ovarian hyperstimulation syndrome due to a mutation in the follicle-stimulating hormone receptor. *N Engl J Med.* 2003;349(8):760-6.
28. Vasseur C, Rodien P, Beau I, Desroches A, Gerard C, de Poncheville L, et al. A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(8):753-9.
29. Nimri R, Lebenthal Y, Lazar L, Chevrier L, Phillip M, Bar M, et al. A novel loss-of-function mutation in GPR54/KISS1R leads to hypogonadotropic hypogonadism in a highly consanguineous family. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E536-45.
30. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KISS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(19):10972-6.
31. Papaioannou E, Msaouel P, Makri A, Diamanti-Kandaraki E, Koutsilieris M. The role of kisspeptin/GPR54 in the reproductive system. *In Vivo.* 2011;25(3):343-54.
32. Gan EH, Quinton R. Physiological significance of the rhythmic secretion of hypothalamic and pituitary hormones. *Prog Brain Res.* 2010;181:111-26.
33. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(6):2129-34.
34. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, et al. A role for

- kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004;145(9):4073-7.
35. Kauffman AS, Park JH, McPhie-Lalmansingh AA, Gottsch ML, Bodo C, Hohmann JG, et al. The kisspeptin receptor GPR54 is required for sexual differentiation of the brain and behavior. *J Neurosci*. 2007;27(33):8826-35.
 36. Dungan HM, Gottsch ML, Zeng H, Gragerov A, Bergmann JE, Vassilatis DK, et al. The role of kisspeptin-GPR54 signaling in the tonic regulation and surge release of gonadotropin-releasing hormone/luteinizing hormone. *J Neurosci*. 2007;27(44):12088-95.
 37. Luan X, Zhou Y, Wang W, Yu H, Li P, Gan X, et al. Association study of the polymorphisms in the KISS1 gene with central precocious puberty in Chinese girls. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(1):113-8.
 38. Rhie YJ, Lee KH, Eun SH, Choi BM, Chae HW, Kwon AR, et al. Serum kisspeptin levels in Korean girls with central precocious puberty. *J Korean Med Sci*. 2011;26(7):927-31.
 39. 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(4):529-46.
 40. Refetoff S. Resistance to thyrotropin. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(8):770-9.
 41. Abramowicz MJ, Duprez L, Parma J, Vassart G, Heinrichs C. Familial congenital hypothyroidism due to inactivating mutation of the thyrotropin receptor causing profound hypoplasia of the thyroid gland. *J Clin Invest*. 1997;99(12):3018-24.
 42. Sunthornthepvarakui T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Brief report: resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med*. 1995 19;332(3):155-60.
 43. Calebiro D, de Filippis T, Lucchi S, Covino C, Panigone S, Beck-Peccoz P, et al. Intracellular entrapment of wild-type TSH receptor by oligomerization with mutants linked to dominant TSH resistance. *Hum Mol Genet*. 2005;14(20):2991-3002.
 44. Metherell LA, Chan LF, Clark AJ. The genetics of ACTH resistance syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(4):547-60..
 45. Prpic I, Huebner A, Persic M, Handschug K, Pavletic M. Triple A syndrome: genotype-phenotype assessment. *Clin Genet*. 2003;63(5):415-7.
 46. Houlden H, Smith S, De Carvalho M, Blake J, Mathias C, Wood NW, et al. Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain*. 2002;125(Pt 12):2681-90.
 47. Persic M, Prpic I, Huebner A, Severinski S. Achalasia, alacrima, adrenal insufficiency, and autonomic dysfunction: double A, triple A, or quaternary A syndrome? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(4):503-4.
 48. Storr HL, Clark AJ, Priestley JV, Michael GJ. Identification of the sites of expression of triple A syndrome mRNA in the rat using in situ hybridisation. *Neuroscience*. 2005;131(1):113-23.
 49. Capataz Ledesma M, Mendez Perez P, Rodriguez Lopez R, Galan Gomez E. [Allgrove syndrome (triple A). Finding of a mutation not described in the AAAS gene]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(2):109-12.
 50. Prasad R, Metherell LA, Clark AJ, Storr HL. Deficiency of ALADIN impairs redox homeostasis in human adrenal cells and inhibits steroidogenesis. *Endocrinology*. 2013;154(9):3209-18.
 51. Chan LF, Clark AJ, Metherell LA. Familial glucocorticoid deficiency: advances in the molecular understanding of ACTH action. *Horm Res*. 2008;69(2):75-82.
 52. Ramachandran P, Penhoat A, Naville D, Begeot M, Osama Abdel-Wareth L, Reza Sedaghatian M. Familial glucocorticoid deficiency type 2 in two neonates. *J Perinatol*. 2003;23(1):62-6. .
 53. Elias LL, Huebner A, Metherell LA, Canas A, Warne GL, Bitti ML, et al. Tall stature in familial glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(4):423-30.
 54. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD. Genetic basis of endocrine disease. 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(1):17-23.
 55. Shafeghati Y, Momenin N, Esfahani T, Reyniers E, Wuyts W. Vitamin D-dependent rickets type II: report of a novel mutation in the vitamin D receptor gene. *Arch Iran Med*. 2008;11(3):330-4. .
 56. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402(6764):880-3.

57. Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet.* 2004;74(1):168-75. PubMed PMID: 14661163.
58. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet.* 2005;37(11):1247-52.
59. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid.* 1994 Summer;4(2):225-32.
60. 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(1):49-55.