







Página del residente

Talla baja y déficit neurocognitivo leve asociado a la resistencia a hormonas tiroideas por mutación de subunidad β del receptor de hormona tiroidea

Polo Narvaez-Manjarrez ¹, Hernán Yupanqui-Lozno ¹, Lia Marcela Rivera Hernández ²,
Luz Amaya Veronesi Zuluaga ^{2,3}, Carlos Eduardo Jimenez-Canizales  ^{2,3}

¹Dexa Diab IPS, Bogotá, Colombia

²Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

³Semillero de Neuroendocrinología-Grupo de Investigación MEDINE-FUCS,
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Narvaez-Manjarrez P, Yupanqui-Lozno H, Rivera-Hernández LM, Veronesi-Zuluaga LA, Jimenez-Canizales CE. Talla baja y déficit neurocognitivo leve asociado a la resistencia a hormonas tiroideas por mutación de subunidad β del receptor de hormona tiroidea, a propósito de un caso. Rev Col Endocrinol. 2022;9(2):e686. <https://doi.org/10.53853/encr.9.2.686>

Recibido: 11/Octubre/2021

Aceptado: 14/Febrero/2022

Publicado: 2/Marzo/2022

Resumen

Introducción: la resistencia a hormonas tiroideas (RHTs) es una causa rara de hipotiroidismo con una expresión clínica variable que se caracteriza por una baja sensibilidad en los tejidos diana a la hormona tiroidea, con un perfil bioquímico que evidencia elevación de las hormonas tiroideas y tirotrópina alta o inapropiadamente normal.

Objetivo: describir el caso de una paciente de 13 años con RHTs que venía en seguimiento por talla baja y desarrollo neurocognitivo alterado.


Presentación del caso: presentamos el caso de una paciente de 13 años con talla baja y déficit en el desarrollo neurocognitivo con perfil tiroideo con hormonas tiroideas elevadas y tirotrópina inapropiadamente normal, por lo cual se sospechó de casusa central. Se descartaron causas estructurales, por lo cual se pensó en resistencia a hormonas tiroideas y se solicitaron estudios genéticos que confirmaron mutación de la subunidad β del receptor de hormona tiroidea. Ante el compromiso neurocognitivo se inició manejo con triyodotironina.

Discusión y conclusión: la presentación clínica de los pacientes con mutaciones THR β es variable y existen varias mutaciones asociadas. Debe sospecharse en pacientes con talla baja, déficit neurocognitivo y perfil tiroideo alterado.

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

Destacados

- La resistencia a hormonas tiroideas es una causa rara de hipotiroidismo (1:40.000 nacidos vivos).
- En pacientes con talla baja y déficit neurocognitivo siempre se debe estudiar la función tiroidea.
- El perfil bioquímico clásico es hormonas tiroideas altas con TSH normal.
- Pueden estar clínicamente eutiroides o hipotiroides a diferencia del hipertiroidismo asociado a los tumores hipofisarios productores de TSH.
- Es un diagnóstico de exclusión.

 **Correspondencia:** Carlos Eduardo Jimenez-Canizales, calle 10 #18-75, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.
Correo-e: cejimenez3@fucsalud.edu.co

Short stature and mild neurocognitive deficit associated thyroid hormone resistance syndrome due to mutation of the β subunit of the thyroid hormone receptor

Abstract

Introduction: Thyroid hormone resistance (THR β) is a rare cause of hypothyroidism with a variable clinical expression, characterized by a low sensitivity of the target tissues to thyroid hormone, with a biochemical profile that shows elevated thyroid hormones and high thyrotropin levels or inappropriately normal.

Purpose: To describe the case of a 13-year-old patient with RHTs who was followed up for short stature and altered neurocognitive development.

Case presentation: We present the case of a 13-year-old patient with short stature and altered neurocognitive development with a thyroid profile with elevated thyroid hormones and an inappropriately normal thyrotropin, for which a central cause was suspected, structural causes were ruled out, and therefore resistance to thyroid hormones and Genetic studies were requested that confirmed the mutation of the β subunit of the thyroid hormone receptor. Given the neurocognitive compromise, management with triiodothyronine was started.

Discussion and conclusion: The clinical presentation of patients with THR β mutations is variable and there are several associated mutations. It should be suspected in patients with short stature, neurocognitive deficit and altered thyroid profile.

Keywords: Thyroid Hormone Resistance Syndrome, Thyroid hormone receptor beta, Mutation, Thyroid hormone, Colombia.

Highlights

- Resistance to thyroid hormones is a rare cause of hypothyroidism (1:40,000 live births).
- In patients with short stature and neurocognitive deficit, thyroid function should always be studied.
- Classic biochemical profile is high thyroid hormones with normal TSH.
- May be clinically euthyroid or hypothyroid, unlike hyperthyroidism associated with TSH-producing pituitary tumors.
- It is a diagnosis of exclusion.

Introducción

La resistencia a hormonas tiroideas (RHTs) es una causa rara de hipotiroidismo con una expresión clínica variable, la cual se caracteriza por una baja sensibilidad en los tejidos diana a la hormona tiroidea, con un perfil bioquímico que evidencia elevación de las hormonas tiroideas y tirotrópina alta o inapropiadamente normal, que en ocasiones puede confundirse bioquímicamente con hipertiroidismo y recibir manejo antitiroideo con consecuencias clínica deletéreas (1, 2).

Su herencia es autosómica dominante, aunque alrededor del 28% de los casos se reportan como mutaciones de novo (3, 4). Su prevalencia es de aproximadamente 1:40.000 nacidos vivos y su principal causa es la mutación del receptor beta de hormona tiroidea (rTH β) (2). En Colombia existen solo reportes de caso y no hay datos objetivos de su prevalencia.

A continuación, presentamos el caso de una niña de 12 años quien consulta por retraso en el

neurodesarrollo y alteración de las pruebas de función tiroidea (1, 5).

Presentación del caso

Presentamos el caso de una paciente femenina de 13 años y 2 meses, nacimiento a término con adecuado peso y talla al nacer, sin antecedentes patológicos personales de importancia, familiar en primer grado (hermano) con diagnóstico de hipotiroidismo congénito primario de etiología no autoinmune y talla baja familiar. Ingresa al servicio de Endocrinología Pediátrica remitida para estudio de talla baja, ubicada en $-3,49$ DS en relación con población de referencia, con caída del cabello durante los últimos seis meses y disfunción tiroidea, inicialmente con TSH superior al límite de referencia, con hormonas tiroideas elevadas, con lo cual se hace diagnóstico presuntivo de hipertiroidismo de origen central (TSHoma).

En el seguimiento se detecta T4 elevada o normal con TSH no suprimida de forma persistente (tabla 1), con anticuerpos antitiroideos negativos, ecografía de tiroides con pequeñas lesiones quísticas (< 2mm) y folículos sin otros hallazgos significativos, por lo cual se sospecha de una resistencia del receptor de la hormona tiroidea. Se realizan estudios de extensión con función hipofisaria conservada; niveles de gonadotropinas normales para su estadio Tanner; edad ósea retrasada con relación a su edad cronológica, pero sin compromiso metabólico; niveles de PRL

levemente altos; resonancia magnética de silla turca con lesión quística (Q. Bolsa de Rathke que no ha aumentado de diámetro, sin efecto anatómico o funcional aparente; talla baja (entre -2 y -3 DS), por debajo de su talla media familiar y dificultad en el aprendizaje, con un coeficiente intelectual total de 72, concordante con una capacidad intelectual límite. Se realiza un estudio molecular bajo el método Next-Generation Sequencing (NGS), por el proveedor Blueprintgenetics, con un panel genético de 22 genes que incluye la evaluación de variantes no codificantes(6):

Tabla 1. Evolución histórica del perfil tiroideo de la paciente 2019-2021

	Valor de referencia	01/2019	02/2019	05/2019	03/2020	02/2021
TSH (mUnit / mL)	0,60-4,84	4,88	3,75	4,37	4,75	2,96
FT4 (ng / dL)	0,97-1,67	ND	2,46	2,50	2,25	2,07
FT3 (pg / ml)	2,53-5,22	ND	7,40	8,05	6,86	6,79

T3L: triyodotironina libre, T4L: tiroxina libre, ND: no disponible, TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: elaboración propia.

El panel de secuenciación de hipotiroidismo congénito y resistencia a la hormona tiroidea (TSHR β) encontró tres variantes en estado de heterocigosis:

- TSHB c749 > C, p(Ile250Thr) cumple con criterios para las reglas de patogenicidad PM1, PM2, PP2 y PP3; no cumple criterios para ninguna regla de benignidad (variante posiblemente patogénica).
- TGc.1802C > T, p(Thr601Met): probablemente benigna.
- TGc.3999C > G, p(Ile1333Met): probablemente benigna, no se considera relacionada al fenotipo.

Con lo cual se realiza diagnóstico de resistencia generalizada a la hormona tiroidea, sin evidencia actual de estado hipermetabólico. Se indica estudio de secuenciación a la siguiente

generación y dado el compromiso cognitivo y en el crecimiento, se inicia manejo con liotironina a dosis titulables. En seguimiento por genética, se consideró mutación de novo y se descartó componente hereditario.

A la fecha de presentación del caso la paciente presenta una evolución clínica adecuada con tolerancia a la terapia instaurada y en seguimiento neurocognitivo con mejoría muy límite del mismo.

Discusión

El diagnóstico de RHTs requiere un alto grado de sospecha. Su prevalencia es de aproximadamente 1:40.000 nacidos vivos sin relación por el sexo. En Colombia solo existen estadísticas en relación con hipotiroidismo congénito (HCG) con 1:2500

nacidos vivos, por lo cual se proyecta según el promedio de nacimiento de 372 nuevos casos anuales, dentro de los cuales suelen estar inmersos los asociados a RHTs. Los datos para esta última no existen y solo hay reportes de casos aislados en el país, con presentaciones clínicas asociadas a hipotiroidismo clínico y no a talla baja ni alteración neurocognitiva como en este caso actual, además con variantes genéticas distintas a las presentadas en este caso (1, 5, 7).

El RHTs suele confundirse con HCG, es de herencia autosómica dominante y se caracteriza por una baja sensibilidad en los tejidos diana a la hormona tiroidea, con un perfil bioquímico que evidencia la elevación de las hormonas tiroideas y tirotropina alta o inapropiadamente normal. Con casos de resistencia periférica a hormonas tiroideas y resistencia hipofisiaria, esta última más infrecuente, por lo cual, para entender la expresión clínica del síndrome es importante conocer de manera general los mecanismos de acción y los fenómenos genómicos implicados con la HT y el receptor de hormona tiroidea. Además, la expresión de receptores de hormona tiroidea es distinta en los diferentes tejidos,

lo cual se ve reflejado en hallazgos clínicos variables según el órgano afectado y el número de receptores mutados, ya sea con predominio de miocardiopatía o de sistema nervioso central (2, 8, 9).

Las acciones genómicas de la hormona tiroidea son ejercidas por su unión a receptores nucleares y la interacción con el ADN para regular la transcripción de genes diana (10). La mayoría de los casos de RHTs (tabla 2) son causados por mutaciones en el gen *THRβ*, ubicado en el cromosoma 3, y estas mutaciones generalmente se agrupan en tres puntos críticos ubicados en los exones 8, 9 y 10 (8). La proteína beta del receptor de la hormona tiroidea mutante tiene afinidad reducida para T3 o interacción anormal con cofactores involucrados en la acción de la hormona tiroidea, haciendo que los tejidos diana sean refractarios a las hormonas tiroideas (2, 8, 11). En el 15% de los casos de RHTs, no se identifica una mutación genética, en este caso se presentó una mutación de novo de la subunidad β del receptor de hormona tiroidea, lo que es infrecuente y representa el 28% de los casos de RHTs (2, 5, 12).

Tabla 2. Presentación clínica de casos de RHTs reportados en Colombia

	Hipotiroidismo congénito	Edad al momento del diagnóstico	Antecedentes familiares de RHT	Síntomas	Perfil tiroideo	Variante genética identificada
Familia 2(1)	No	8 meses	Madre y tío	ND	T3L↑ T4L↑ TSH Normal	p.Val264Leu
Familia 8(1)	No	15 meses	No	Craneosinostosis, retraso del desarrollo psicomotriz, hipoacusia, disminución de la agudeza visual, diaforesis	T3L↑ T4L↑ TSH Normal	1609delC

Caso reportado*	No	13 años	ND	Pérdida del cabello, talla baja, compromiso neurocognitivo	T3L ↑ T4L ↑ TSH Normal	TSHB c749 >C, p(1Le250Thr)
Adulto joven(4)	No	22 años	No	Episodios de palpitaciones, amigdalitis a repetición, adinamia, mialgias generalizadas, ansiedad, cefalea global, bocio	T3L ↑ T4L ↑ TSH Normal o alto	ND

RHT: resistencia a la hormona tiroidea, T3L: triyodotironina libre, T4L: tiroxina libre, ND: no disponible, TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: elaboración propia.

La presentación clínica de los pacientes con mutaciones THRβ es variable (13), los síntomas tienden a disminuir con la edad y finalmente los pacientes se vuelven clínicamente eutiroideos (13).

El patrón clásico de pruebas de función tiroidea que presentan estos pacientes es: hormonas tiroideas elevadas con TSH no suprimida en suero (7). La respuesta de TSH a la hormona liberadora de tirotropina es normal o exagerada y la captación de yodo radiactivo tiroideo puede estar elevada (7).

La RHTs puede ser difícil de diferenciar de los tumores hipofisarios productores de TSH, los cuales presentan concentraciones séricas elevadas de T4L, T3 total y TSH alta o inapropiadamente normal (2). A diferencia de los pacientes con RHTs que pueden ser clínicamente eutiroideos, los pacientes con TSHomas suelen presentar síntomas de hipertiroidismo leve a grave y síntomas de compresión que resultan del crecimiento tumoral.

En el caso de la paciente, a pesar de tener en la resonancia de silla turca un microadenoma, nunca ha presentado síntomas de hipertiroidismo, compresivos tumorales y los niveles de TSH han estado en rango de normalidad para la referencia, lo cual favoreció la sospecha diagnóstica de RHTs. Sumado a lo anterior, los pacientes usualmente

suelen ser tratados como hipertiroidismo con antitiroideos con respuestas clínicas paradójicas al manejo, lo cual suma más datos a la sospecha clínica de RHTs (figura 1) (2).

La mayoría de los pacientes superan adecuadamente la resistencia mediante el aumento de la secreción de hormona tiroidea, por lo tanto, no siempre requieren tratamiento (12, 13). El manejo de pacientes que presentan TSH normal es más desafiante y puede ser necesaria la administración de dosis suprafisiológicas de hormona tiroidea, con requerimiento de vigilancia médica estrecha. En caso de que predominen los síntomas de hipertiroidismo, estos deben ser tratados con betabloqueantes o ansiolíticos (12, 13).

La resistencia periférica a las hormonas tiroideas es una condición muy rara y, a menudo, puede diagnosticarse erróneamente debido al amplio espectro de posibles entidades de diagnóstico diferencial similares, las cuales incluyen inicialmente el TSHoma, entre otras entidades como aumento sérico de proteínas de unión, hipertiroxinemia disalbuminémica familiar, anticuerpos endógenos contra HT y TSH, síndrome del enfermo eutiroideo o interacción medicamentosa (amiodarona, medios yodados, entre otros) (2, 8, 14).

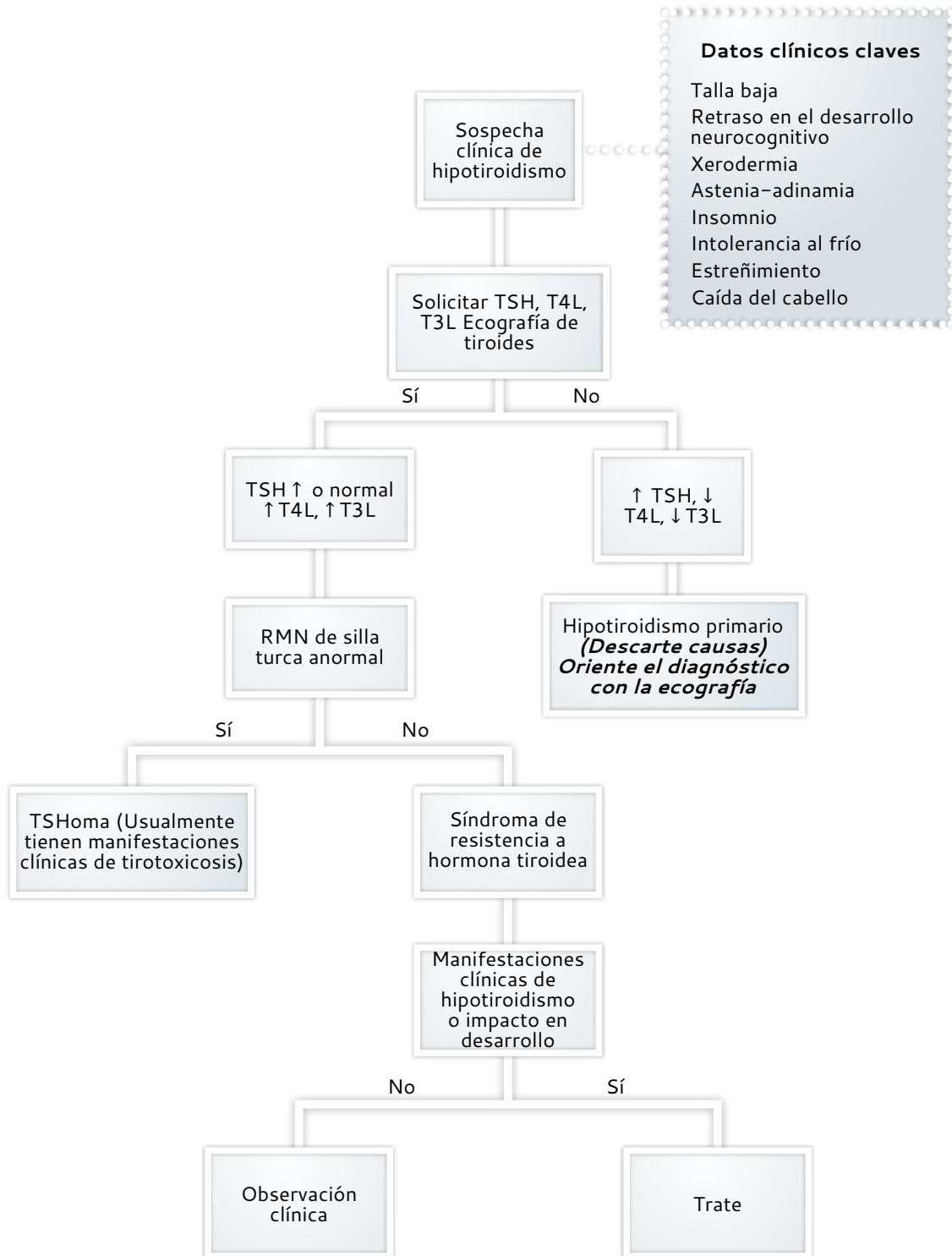


Figura 1. Propuesta de algoritmo diagnóstico de síndrome de resistencia periférica a hormonas tiroideas
T3L: triyodotironina libre, T4L: tiroxina libre, TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: elaboración propia.

Por lo general, se requieren procedimientos de diagnóstico molecular para confirmar la causa subyacente exacta de RTHs (2, 8). El algoritmo de diagnóstico definitivo debe incluir no solo los parámetros bioquímicos sino también la sintomatología del paciente, especialmente en los casos en los que hay una falta de concordancia entre los anteriores (2, 8).

Conclusiones

En conclusión, al tratar a estos pacientes es importante concentrarse en los síntomas y en el cuadro clínico del mismo, en lugar de tratar de normalizar los niveles de hormona tiroidea y, ante cifras discordantes de las pruebas de función tiroidea, es necesario descartar un posible síndrome de resistencia, una entidad rara que trataremos en el caso de existir clínica, siendo cautelosos con el tipo de tratamiento y teniendo en cuenta sus posibles consecuencias (13).

Declaración de fuentes de financiación

Este artículo de revisión no recibió ningún soporte financiero.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- [1] Durán P, Mejía L, Lozano M, Salguero F, Laverde G, Lattig M. Resistencia a la Hormona Tiroidea en dos familias colombianas. Identificación y caracterización de mutaciones en el receptor beta de la Hormona Tiroidea. *Medicina*. 2013;35(1):7-16. Disponible en: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/45>
- [2] Pappa T, Refetoff S. Human genetics of thyroid hormone receptor beta: resistance to thyroid hormone beta (RTH β). *Thyroid Horm Nucl Recept*. 2018:225-40. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7902-8_18
- [3] Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(4):185-96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.02.001>
- [4] Gutiérrez-Restrepo J, Montoya-Escobar JF. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: reporte de un caso. *Med Lab*. 2013;19(3-4):161-71. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/221>
- [5] Cabia AP, Alarcón ML, Arillo AM, Martínez SS, de Medio EP, Alramadan M. Resistencia a hormonas tiroideas: sospecha de una nueva mutación en el gen rTH β . *Rev Lab Clín*. 2016;9(4):173-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2016.06.001>
- [6] Blueprintgenetics [Internet]. Hypothyroidism and Resistance to Thyroid Hormone Panel 2021. Disponible en: <https://blueprintgenetics.com/tests/panels/endocrinology/hypothyroidism-and-resistance-to-thyroid-hormone-panel/>
- [7] Restrepo JG, Escobar JFM. Syndrome of resistance to thyroid hormone: a case report. *Med Lab*. 2020;19(03-04):161-71. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/download/221/203/>
- [8] Dieu X, Sueur G, Moal V, Boux de Casson F, Bouzamondo N, *et al.* Apparent resistance to thyroid hormones: From biological interference to genetics. *An Endocrinol*. 2019;80(5-6):280-5. doi: 10.1016/j.ando.2019.06.005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.06.005>
- [9] Persani L, Campi I. Syndromes of Resistance to Thyroid Hormone Action. *Exp Suppl*. 2019;111:55-84. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-25905-1_5
- [10] Savovska M, Stojanoski S, Manevska N. A Rare Case of Partial Peripheral Thyroid Hormone Resistance Due to a Point Mutation in the Membrane Integrin <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- A(V)B(3) and Concomitant Hashimoto`s Thyroiditis. *Maced J Med Sci.* 2019 jun. 29;7(12):1991–7. doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.582>
- [11] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 dic. 15;458:82–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.029>
- [12] Rivas AM, Lado–Abeal J. Thyroid hormone resistance and its management. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2016 abr.;29(2):209–11. DOI: <https://doi.org/10.1080/08998280.2016.11929421>
- [13] Ahmed M, Hassan K, Ahmed H. Case of Resistance to Thyroid Hormones With a Relatively Rare Mutation in Thyroid Hormones Receptor. *Cureus.* 2021;13(5):e14911. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14911>
- [14] Agrawal NK, Goyal R, Rastogi A, Naik D, Singh SK. Thyroid hormone resistance. *Postgrad Med J.* 2008 sept.;84(995):473–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.069740>