

## Caso clínico

# Variante no reportada del gen THR $\beta$ en un paciente con resistencia a hormonas tiroideas

Carlos E. Builes-Montaño   1, 2, Oriana F. Arroyo Ripoll  1, Jorge E. Contreras Saldarriaga  1

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Builes-Montaño CE, Arroyo Ripoll OF, Contreras Saldarriaga JE. Variante no reportada del gen THR $\beta$  en un paciente con resistencia a hormonas tiroideas. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e864. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.846>

Recibido: 14/Septiembre/2023

Aceptado: 25/Diciembre/2023

Publicado: 10/Mayo/2024

### Resumen

**Introducción:** las variantes en el gen del receptor de hormona tiroidea beta son la principal causa del síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (RHT), donde la herencia es autosómica dominante y se caracteriza por un descenso en la sensibilidad de los tejidos a las hormonas tiroideas, además, las manifestaciones clínicas son variables con síntomas de hiper o de hipotiroidismo.

**Objetivo:** documentar una variante genética potencialmente patogénica del gen receptor de hormona tiroidea beta relacionada con síndrome de RHT no reportada en la literatura y proporcionar información sobre el abordaje diagnóstico.

**Presentación del caso:** masculino de 43 años con síntomas de hipertiroidismo a quien se le documentaron niveles elevados de T4 libre con una TSH inapropiadamente normal, resonancia magnética de silla turca simple y contrastada sin lesiones en la hipófisis y prueba de estímulo con TRH con respuesta adecuada, indicando un diagnóstico presuntivo de RHT, además, el estudio genético reveló una variante: c.1046\_1047insCCTGGT (p.Val349\_Ser350insLeuVal) en el gen THR- $\beta$ . Se procedió al análisis bioinformático de la proteína, indicando ser patogénica con una confianza del 89,4%.

**Discusión y conclusión:** la sospecha diagnóstica está dada por la discrepancia en los valores de tirotropina, tiroxina y triyodotironina, por lo que realizó un abordaje diagnóstico completo que descartó la interferencia en los ensayos, anormalidades del transporte de las hormonas tiroideas y en la tirotropinoma; la prueba de estímulo con TRH orientó el diagnóstico y la prueba genética su confirmación. Así, reportamos una nueva mutación relacionada con el fenotipo de síndrome resistencia a las hormonas tiroideas, donde este caso demostró la importancia de hacer énfasis en la evaluación genética.

**Palabras clave:** hormonas tiroideas, mutación, síndrome de resistencia a hormonas tiroideas, tirotropina, tiroxina, triyodotironina, ADN, asesoramiento genético, receptor beta de hormona tiroidea.

### Destacados

- El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es poco común y el diagnóstico diferencial se basa en los tirotropinomas, principalmente.
- En el perfil tiroideo se encuentran niveles elevados de T4 libre con una TSH inapropiadamente normal.
- Idealmente, el diagnóstico debería ser confirmado por estudio genético.
- La identificación del perfil genético en nuestra población permitirá conocer la asociación con el fenotipo y brindar un asesoramiento genético.
- El implemento de instrumentos bioinformáticos nos permite el análisis de la patogenicidad en caso de variante de significado incierto.

 **Correspondencia:** Carlos Estaban Builes-Montaño, calle 78b #69-240, Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Correo-e: [cbuiles@hptu.org.co](mailto:cbuiles@hptu.org.co)

## Unreported variant of the *THRβ* gene in a patient with resistance to thyroid hormone

### Abstract

**Introduction:** Variants in the beta thyroid hormone receptor gene are the main cause of thyroid hormone resistance syndrome. The inheritance is autosomal dominant and is characterized by decreased sensitivity of tissues to thyroid hormones. The clinical manifestations are variable with symptoms of hyperthyroidism or hypothyroidism.

**Purpose:** To document a potentially pathogenic genetic variant of the thyroid hormone receptor beta gene related to RHT syndrome not reported in the literature and provide information on the diagnostic approach.

**Case presentation:** A 43-year-old man presented with symptoms of hyperthyroidism and who was found to have persistently elevated free T4 levels with an inappropriately normal TSH. Simple and contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the sella turca showed a pituitary gland without lesions. A TRH stimulation test was performed, obtaining an adequate response indicating a presumptive diagnosis of THR. The genetic study revealed a variant c.1046\_1047insCCTGGT(p.Val349\_Ser350insLeuVal) in the *THRβ* gene, the bioinformatic analysis of the protein was carried out, indicating that it was pathogenic with a confidence of 89.4%.

**Discussion:** The diagnostic suspicion is given by the discrepancy in the values of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine. A complete diagnostic approach must be carried out, ruling out interference in the tests, abnormalities in the transport of thyroid hormones and thyrotropinoma; The TRH stimulus test guides the diagnosis and the genetic test its confirmation.

**Conclusion:** We report a new mutation related to the thyroid hormone resistance syndrome phenotype. This case demonstrates the importance of emphasizing genetic evaluation.

**Keywords:** Thyroid Hormones, Mutation, Thyroid Hormone Resistance Syndrome, Thyrotropin, Thyroxine, Triiodothyronine, DNA, Genetic Counseling, thyroid hormone beta receptor.

### Highlights

- Thyroid hormone resistance syndrome is rare; the differential diagnosis is mainly thyrotropinomas.
- Elevated free T4 levels with an inappropriately normal TSH are found in thyroid function tests
- Ideally, the diagnosis should be confirmed by genetic testing.
- The identification of the genetic profile in our population will allow us to know the association with the phenotype and provide genetic counseling.
- The implementation of bioinformatics tools allows us to analyze pathogenicity in the case of new variants of uncertain significance.

## Introducción

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) es un trastorno genético ocasionado por la reducción en la sensibilidad de los tejidos a las hormonas tiroideas, la herencia es autosómica dominante y solo se ha demostrado herencia autosómica recesiva en algunas familias (1-2); además, los informes estiman una prevalencia de 1 en 40.000 nacidos vivos (la cual puede variar entre grupos étnicos), actualmente la incidencia es realmente desconocida y la frecuencia entre sexos se ha reportado con la misma frecuencia (3).

La RHT se describió inicialmente en 1967 por Samuel Rafetoff, con dos hermanos nacidos de padres consanguíneos que presentaban

sordera congénita, bocio y retardo en la edad ósea con exceso de hormona tiroidea circulante en ausencia de hipertiroidismo, a quienes se les administraron dosis suprafisiológicas de tiroxina con la evidencia posterior de una TSH (hormona estimulante de la tiroides) suprimida de las manifestaciones clínicas (4).

La sintomatología varía y una gran cantidad de pacientes son asintomáticos, pero pueden presentar síntomas tanto de hipotiroidismo como de hipertiroidismo y, según el defecto genético, unos serán más predominantes que otros; asimismo, esta entidad está asociada a bocio en un 65-95% de los casos, déficit de atención con hiperactividad y deterioro cognitivo (5). La RHT se caracteriza por concentraciones elevadas de T3 (triyodotironina) y T4 (tiroxina) con una TSH

normal o discretamente elevada, sin presencia de alguna otra enfermedad, medicamentos, alteraciones en el transporte o disfunción en el metabolismo de dichas hormonas (1, 6).

La alteración en la sensibilidad a la hormona tiroidea tiene varios mecanismos, dentro de los que se destacan los defectos en el transporte de la membrana celular, por ende, los niveles intracelulares de hormona tiroidea serán reducidos y son causados por mutaciones en las proteínas de transporte celular, como los transportadores MCT8 (transportador de monocarboxilato 8) y 10 (transportador de monocarboxilato 10), en el transporte de aniones orgánicos polipéptidos (OATP) o del polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NCTP), los transportadores de aminoácidos LAT1 (*the human L-type amino acid transporter 1*) y LAT2 (*the human L-type amino acid transporter 2*) (7), los defectos en el metabolismo de la hormona tiroidea que pueden ser explicados por alteraciones en cualquiera de los factores involucrados en esta reacción de desyodación, como las mutaciones en el gen *SBP2* (la proteína 2 de unión a SECIS) que provocan una síntesis alterada las selenoproteínas, así como también mutaciones en el gen *DIO1* (*iodothyronine deiodinase 1*) (8) y los defectos sobre el mecanismo de acción de la hormona tiroidea, siendo este último la verdadera resistencia a las hormonas tiroideas, que está dado por la transferencia anormal de la hormona al núcleo, de mutaciones en el receptor de la hormona tiroidea (TR) o simplemente cofactores anormales que no permiten la acción genómica de la hormona tiroidea (3); se debe considerar que el gen *THRβ* (thyroid hormone receptor beta) se encuentra en el cromosoma 3p24.2 y es codificante para las isoformas TRβ-1 y TRβ-2 (9).

Se han identificado tres tipos de resistencia a hormonas tiroideas según la localización de la mutación en el receptor: defectos del gen *THRβ*, defectos en el gen *THRβ* (*thyroid hormone receptor alpha*) y cuando no tienen una mutación del gen TR identificable, este trastorno se ha denominado “no TR-RTH” y se cree que en algunos casos está causado por defectos en los cofactores de TR, que corresponden al 15% del total de los casos

(3, 10). Las mutaciones en el gen *THRβ* son las más frecuentes, correspondiendo al 85% del total de los casos y se deben a variantes heterocigotas; de estas el 28% son de novo (3).

El abordaje del diagnóstico de este síndrome es un desafío clínico, por lo que se reporta el caso de un paciente con síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas por una mutación del gen *THRβ*, no reportado previamente en la literatura.

Este caso tiene también como objetivo evidenciar el enfoque diagnóstico para sospechar de esta entidad, a partir de los hallazgos clínicos y de laboratorios, así como de la correcta interpretación de los laboratorios.

## Presentación del caso

Paciente masculino de 43 años, residente en una zona urbana, con antecedente de tuberculosis en la niñez y amigdalitis a repetición (para lo cual realizaron amigdalectomía), consultó por cuadro de un año de evolución, caracterizado por sensación de masa en región anterior del cuello, fatiga, temblor fino distal, pérdida de peso no cuantificada, diaforesis de predominio matutino, irritabilidad y disminución en la concentración.

En el examen físico se encontró: peso de 63 kg, frecuencia cardiaca en 106 latidos por minuto, presión arterial de 130/70 mmHg (milímetro de mercurio) y frecuencia respiratoria, temperatura y saturación de oxígeno normales; además, le paciente presentó frente amplia, raíz nasal alta, pabellones auriculares bien implantados, tiroides palpable multinodular y de mayor tamaño del lado derecho, taquicardia y déficit cognitivo leve, sin otros hallazgos.

Inicialmente, se indicó la determinación de TSH y T4 libre, encontrando niveles elevados de T4 libre con una TSH normal, por lo que se planteó repetir para descartar cualquier error de medición de laboratorio. Al comprobar la persistencia en el tiempo del mismo perfil, se solicitaron fracciones libres y totales de las hormonas tiroideas, las cuales se encontraron por encima de los valores de referencia con TSH dentro del rango normal para el laboratorio (tabla 1).

**Tabla 1.** Perfil tiroideo (entre el primer y segundo perfil hay una diferencia de 3 meses)

Examen	Primero	Segundo	Valor de referencia
TSH	3,71 uUI/ml	3,65 uUI/ml	0,4–5,5
T4 Libre	3,3 ng/dl	3,1 ng/dl	0,8–2,0
T3 Libre	-	610 pg/dl	208–596
T4 Total	-	20,85 ng/dl	4,5–13
T3 Total	-	287 ng/dl	90–240

**Fuente:** elaboración propia.

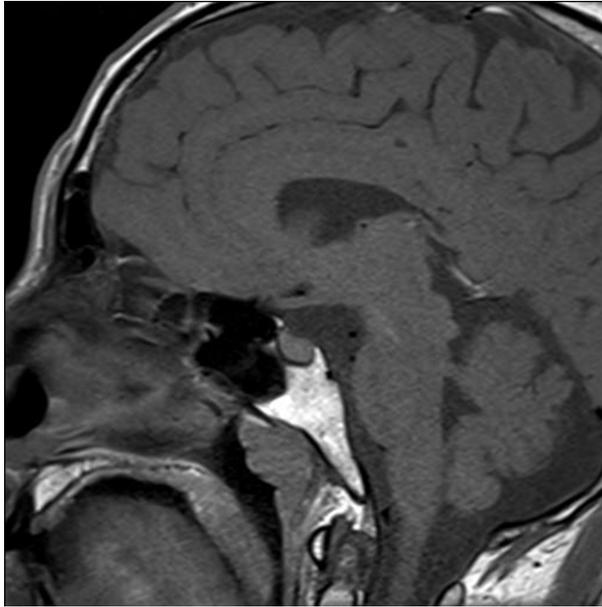
En los resultados del perfil tiroideo, este resultó compatible con un hipertiroidismo central versus una resistencia a las hormonas tiroideas, donde inicialmente se descartaron condiciones que pudiesen ocasionar defectos en el transporte de las hormonas tiroideas y, posteriormente, se evaluó el perfil hipofisario sin documentar alguna

alteración en otro de los ejes, en la tabla 2 se resumen estas mediciones. Luego, se procedió a la realización de un hemograma, el cual fue normal, además de obtener niveles de creatinina en 1,38 mg/dl y una resonancia magnética de silla turca en búsqueda de tumores hipofisarios, sin documentarse alguno (figura 1).

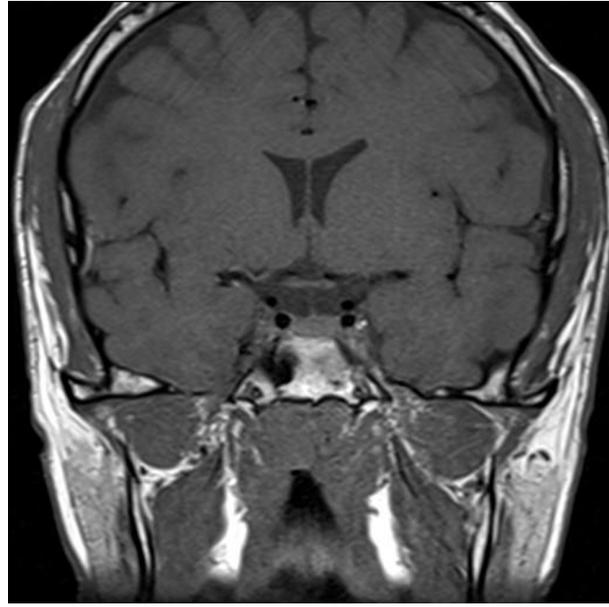
**Tabla 2.** Evaluación de la función hipofisaria

Laboratorio	Resultado - VR
Testosterona total	3,52 ng/ml
Somatomedina C	134,2 ng/ml (60–350)
Hormona de crecimiento	0,016 ng/ml
Prolactina	15,36 ng/ml
FSH - LH	No se la practicaron

**Fuente:** elaboración propia.



1A. Sagital



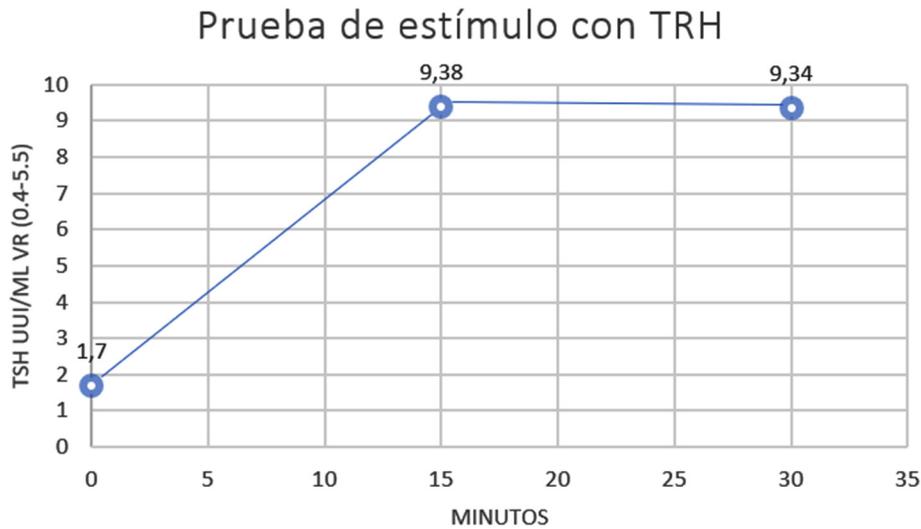
1B. Coronal

**Figuras 1.** RMN de silla turca simple y contrastada de 3 teslas (sin lesiones hipofisarias)

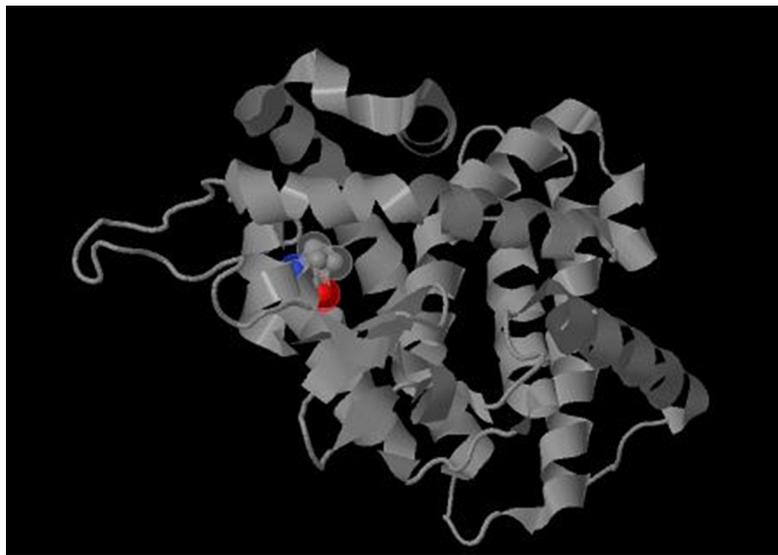
**Fuente:** imágenes tomadas de la RMN (resonancia magnética nuclear) de silla turca simple y contrastada del paciente.

Una vez descartado un adenoma hipofisario, se realizó entonces una prueba de estímulo con 200 mcg de TRH (hormona liberadora de tirotropina), mostrando una respuesta adecuada a esta hormona, los resultados se encuentran en el figura 2. Con la sospecha de una RHT, se realizó una secuenciación Sanger del gen *THRβ* y en el análisis molecular se identificó la presencia de la variante c.1046\_1047insCCTGGT (p.Val349\_Ser350insLeuVal), en el gen *THRβ* en heterocigosis, indicando una inserción de seis nucleótidos (CCTGGT) entre las posiciones c.1046 y c.1047, dando como resultado la

inserción de los aminoácidos leucina y valina entre las posiciones 349 y 350 del receptor beta de la hormona tiroidea. Esta variante fue informada como una de significado incierto y no ha sido reportada como relacionada con la resistencia a las hormonas tiroideas (según revisión realizada en HCMDB Pro, ClinVar y LOVD). Posteriormente, se realizó un análisis bioinformático de la proteína de la variante p.Val349\_Ser350insLeuVal, con el predictivo SIFT, documentando que esta variante podría ser patogénica, con una confianza del 89,4% (figura 3). Este es el primer reporte de esta variante relacionada con el fenotipo de una RHT.



**Figura 2.** Prueba de estímulo con TRH (se administran 200 mcg de TRH IV)  
Fuente: elaboración propia.



**Figura 3.** Análisis bioinformático de la proteína: variante p.Val349\_Ser350insLeuVal  
**Nota:** mutación probablemente patogénica con una confianza del 89,4%.  
**Fuente:** elaboración propia mediante el *software* predictivo SIFT.

Una vez se realizó el diagnóstico, mediante junta médica en el Servicio de Endocrinología, se inició tratamiento con liotironina de 25µg cada 12 horas, levotiroxina de 75 µg al día y metoprolol de 100 mg al día, en el seguimiento no se buscaron concentraciones "normales" en las hormonas

tiroideas o TSH. Así, con la medicación instaurada el paciente se encontró sin taquicardia, sin cambios en el peso y sin síntomas de hipotiroidismo, igualmente, continúa con monitoreo clínico y paraclínico (en la figura 4 se aprecia el flujograma diagnóstico).

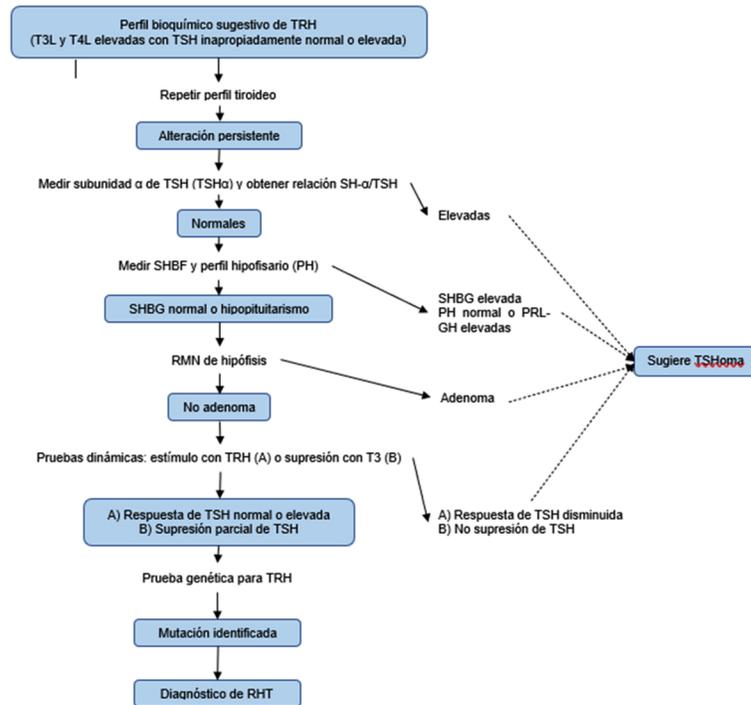


Figura 4. Flujograma diagnóstico

Fuente: elaboración propia.

## Discusión

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es una entidad de causa genética que suele ser mal diagnosticado y confundirse con otras patologías (11), donde su principal etiología son mutaciones en el gen de *THRβ*, principalmente heterocigotas. Estas mutaciones se suelen presentar en tres zonas “calientes” en la región c-terminal, que corresponden con el punto de unión a la T3 y localizado entre los aminoácidos 234–282, 310– 353 y 429–461 de la proteína (12). A principios de la década del 2000, se identificaron trastornos adicionales causados por un transporte o metabolismo deficientes de la hormona tiroidea, lo que resultó en una reducción de la sensibilidad a la hormona tiroidea en los tejidos diana (8).

El principal reto en el diagnóstico diferencial de la RHT es distinguirla de los tumores hipofisarios productores de TSH, llamados tirotropinomas (1), estos tienen una incidencia de uno por cada millón

de habitantes (13–14) y ambas condiciones ocurren en pacientes de un rango de edad similar y de ambos sexos (15). Clínicamente, existen elementos que podrían sugerir el diagnóstico de un tirotropinoma, como la presencia de alteración visual, síntomas compresivos (cefalea y vómito, entre otros) o la coexistencia de otros síndromes de hipersecreción hormonal, como GH (hormona de crecimiento) y PRL (prolactina) (1, 16)

A nivel bioquímico, el primer paso para sospechar de RHT es la presencia de T3L y T4L elevadas, en conjunto con una TSH inapropiadamente normal o alta (1); sin embargo, antes de sospechar RHT en pacientes con este perfil bioquímico, se deben excluir otras causas más comunes que incluyen interferencia analítica, así como falsas elevaciones de las hormonas, secundario a ciertas terapias farmacológicas (15). También se deben descartar trastornos del transporte o metabolismo de hormonas tiroideas (15) que incluyen: tirotxinemia disalbuminémica, exceso de globulina transportadora de hormonas

tiroideas o de transtiretina, y tratamiento con estrógenos. En estos casos se recomienda medir

las formas totales de T3 y T4 y compararlas con las fracciones libres (1) (tabla 3).

**Tabla 3.** Factores determinantes en la medición de hormonas tiroideas

Problema	Escenario	Conducta
Alteración cuantitativa de proteínas de unión	- Embarazo, estrógenos, enfermedad hepática	- Medición de libres (T4 L y T3 L)
Alteración cualitativa de proteínas de unión	- Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar (FDH) - Hipertiroxinemia asociada a transtiretina	- Medición de hormonas por diálisis de equilibrio
Interferencia con TSH	- ACs HAA - ACs heterófilos - ACs vs. TSH (ejemplo: macro TSH)	-Medición por inmunosubstracción -Medición por dilución de la muestra
Interferencia con T3 y T4	- Heparinas - Biotina - ACs vs. HT, HAA o heterófilos - Proteínas de unión anormales - Enfermedades graves	-Medición de hormonas por diálisis de equilibrio -Medición de hormonas totales (T3 T y T4 T) totales

**Fuente:** adaptado de (15).

En caso de confirmarse la alteración ya mencionada en el perfil tiroideo y de forma persistente, se debe realizar una resonancia magnética nuclear (RMN), dado que el hallazgo de un macroadenoma hipofisario sugiere fuertemente el diagnóstico de un tumor productor de TRH (13-14), sin embargo, en los pacientes con RHT también pueden encontrarse hallazgos incidentales en las imágenes, lo que genera confusión diagnóstica (15). Adicionalmente, los niveles de TSH persistentemente elevados, ya sea en el contexto de incumplimiento crónico en el hipotiroidismo o después de la ablación tiroidea en RHT, da como resultado hiperplasia tirotrópica y agrandamiento de la hipófisis que suele ser reversible (15).

Existen otras pruebas que orientan el diagnóstico, por lo que se recomienda medir la subunidad alfa de TSH, excepto en mujeres posmenopáusicas. Una proporción alta de subunidad alfa / TSH sugiere fuertemente un tumor secretor de TSH (13-14), sin embargo, requiere de una cuidadosa interpretación, puesto que también se encuentra en tumores hipofisarios no funcionantes y secretores de GH (13-15), en nuestro caso no se tuvo disponibilidad de esta prueba de laboratorio. Otra opción disponible es la prueba de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales), la cual estará elevada en estados de tirotoxicosis, como es en el caso de los tirotropinomas, mientras que su valor será normal en ausencia de tirotoxicosis orientando a

RTH, en algunas ocasiones se pueden presentar falsos positivos en el caso de embarazos, toma de estrógenos y enfermedad hepática (14, 17–19).

Una vez confirmada la secreción inapropiada de TSH, incluso independiente de que sea de origen central o no (20), el paso siguiente es el uso de pruebas dinámicas dentro de las cuales está la prueba de estímulo con TRH (15, 21–22), donde el 80–90 % de los pacientes con tirotropinomas muestran una respuesta de TSH disminuida o ausente (14); por el contrario, en RTH, la respuesta de TSH se conserva o incluso se aumenta (23). Otras pruebas disponibles son: supresión con T3, aquí la producción de TSH permanece autónoma en los pacientes con tumores hipofisarios, mientras que en RTH se da una inhibición parcial de la secreción de TSH (14–15, 20, 23). En una serie de casos, todos los adenomas hipofisarios productores de TSH se identificaron con éxito mediante una prueba de supresión de T3 (22). Otra prueba que podría ser utilizada es la supresión con análogos de somatostatina, donde la administración aguda de octreotida reduce los niveles de TSH, T4L y T3L, tanto en pacientes con RTH como con tirotropinoma, pero la administración crónica de un análogo de somatostatina de acción prolongada mantiene niveles reducidos de la hormona tiroidea en los tirotropinomas, mientras que los sujetos con RTH son refractarios (24).

En el presente caso, se utilizó la prueba de estimulación con TRH por ser la más práctica y fácilmente disponible, obteniendo una respuesta adecuada a la estimulación, confirmando el diagnóstico de RTH.

Cabe mencionar que la presencia en el perfil tiroideo de un patrón anormal similar en familiares de primer grado sugiere fuertemente RTH (1, 15–16), razón por la cual es de suma importancia la solicitud de pruebas tiroideas a padres, hermanos o hijos; en este caso, el padre del paciente presentó bocio y le informaron que sufrió de una disfunción tiroidea, dato que lamentablemente no se pudo corroborar, ya que había fallecido años antes al diagnóstico del caso índice, actualmente el hijo del caso índice tiene pendiente el estudio molecular. Se ha considerado que no es necesaria

una prueba de supresión de T3 en pacientes con un patrón familiar de RTH-β, dado que en estas familias la evaluación mediante la medición de T4 libre y TSH en suero en familiares es suficiente para llegar a un diagnóstico (25–27).

Como fue mencionado previamente, la RTH se asocia con defectos del gen *THRβ* y su identificación mediante secuenciación génica confirma el diagnóstico, sin embargo, el 15% de los casos de RTH no están asociados con mutaciones en *THRβ*, por lo que la ausencia de una anomalía en este gen no excluye el diagnóstico (26).

Con este caso, reportamos por primera vez la variante c.1046\_1047insCCTGGT (p.Val349\_Ser350insLeuVal) en el gen *THRβ* en heterocigosis, que da como resultado la inserción de los aminoácidos leucina y valina entre la posición 349 y 350 del *THRβ*, si bien esta variante no ha sido descrita en ninguna de las bases de datos consultadas, la mayoría de las mutaciones en el gen *THRβ* que producen RHT se encuentran localizadas dentro de tres clústeres en el dominio de unión a la T3 (28–29). Estas áreas están enriquecidas con puntos calientes CpG (dinucleótido de citosina-guanina) en el extremo carboxi de *THRβ*, y las proteínas mutantes, por tanto, muestran una afinidad reducida por la T3 e incapacidad para disociarse de los correpresores o asociarse con los coactivadores en presencia de la hormona tiroidea, por lo tanto, el *THRβ* mutante mantiene la capacidad de unión al ADN y puede formar dímeros con TR (receptores tiroideos) o RXR (receptor retinoide X) normales, por lo que en los pacientes afectados, los TRE (elementos de respuesta de la hormona tiroidea) están ocupados por heterodímeros u homodímeros inactivos que contienen un *THRβ* mutante, incapaz de unirse a la T3 (30).

En este caso, la variante se encuentra dentro de la región del clúster 2 (exón 9), en la posición 349 y 350 del receptor, lo que motivó a realizar el análisis bioinformático de la proteína (variante p.Val349\_Ser350insLeuVal), el cual confirmó que la variante es potencialmente patogénica.

Las pruebas genéticas del *THRβ* son fundamentales para confirmar el diagnóstico de RHT, debido a que se logran identificar mutaciones no reportadas previamente. Asimismo, el aporte

en su publicación da pie para la identificación de esta y que sirva, además, en otras personas que presenten la misma variante y puedan determinarla como patogénica.

En Brasil, se analizaron 30 sujetos con características clínicas y de laboratorio con RTH, en los cuales realizaron secuenciación del gen *THRβ* y a aquellos sin mutaciones, se investigó el gen de la albúmina (ALB), considerando como etiología hipertiroidismo disalbuminémico familiar (FDH), documentando en 17 pacientes mutaciones en el *THRβ*, donde 6 fueron clasificados como no TR-RTH, 4 tenían tirocitomas y finalmente 3 se diagnosticaron con una FDH (31). Se debe recordar que la discrepancia en las concentraciones de T3, T4 y TSH se observa con frecuencia en presencia de interferencia analítica, como fue mencionado previamente y en particular debido a la alteración de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas en el suero. La causa genética de discrepancia en el perfil tiroideo con mutación en *THRβ* se ha descrito en el 26% de los casos y la interferencia biológica debido a la variante de la proteína transportadora de hormona tiroidea en el 24% (32). Estos datos permiten resaltar que las pruebas moleculares genéticas son de gran utilidad en el diagnóstico diferencial, brindando el correcto diagnóstico para planear el tratamiento. Asimismo, se ha incrementado el reporte de mutaciones *RTHβ* como causa de RTH, alteraciones que previamente no se conocían y que tienen un fenotipo clínico diferente (28, 33).

En Colombia se han caracterizado clínica y molecularmente dos familias, en las cuales se identificó una mutación sin sentido en el exón 8 del gen *THRβ*, con el consecuente cambio de una valina por leucina en el codón 264. En el caso del paciente en mención, fue una inserción de estos mismos aminoácidos en la proteína y otra mutación del exón 10, en la cual una citosina en el nucleótido 1609 llevó a un cambio en el marco de lectura y finalmente a un codón de parada en la posición 442 (11).

Hasta la fecha se han descrito un total de 172 variantes patogénicas de *THRβ*, que afectan la región codificante del gen, donde el 88% son de sentido erróneo, el 3% son sin sentido, el 6% son de cambio de marco de lectura y el 3%

son pequeñas deleciones/inserciones; donde los exones con el mayor número de variantes resultan ser 10 y 11 (30). Hay cuatro variantes que han sido clasificadas como benignas y 16 como variantes de significado incierto (VUS), cabe mencionar que la mala interpretación de estas últimas puede conducir a una inadecuada gestión del paciente, por lo tanto, es importante hacer esfuerzos en la clasificación de una VUS como una variante deletérea versus un polimorfismo benigno, esto puede demorar meses o años desde el momento de la identificación de la variante, de ahí la importancia de los análisis de predicción *in silico* de estas VUS (30).

La importancia de este caso se basa en el conocimiento a largo plazo de otros casos de RTH que estén en relación con la misma variante y así identificar diferencias clínicas fenotípicas.

## Conclusión

La RTH es una entidad poco frecuente de causa genética, principalmente debido a mutaciones en *THRβ*, que requiere de una alta sospecha clínica basada en síntomas y con un perfil tiroideo sugestivo de secreción inapropiada de TSH. Para llegar a este diagnóstico, es importante inicialmente tener en cuenta factores que pueden influir en los resultados de las hormonas tiroideas que pueden explicar un perfil tiroideo no concordante, cabe mencionar que el diagnóstico diferencial principal es con tumores productores de TSH.

Con este caso se pudo demostrar la importancia de hacer énfasis en la evaluación genética y así mismo determinar la frecuencia de estas variantes, para implementar un tratamiento adecuado y la respectiva asesoría genética, además, se destaca la importancia de reportar esta nueva variante en Colombia y América Latina.

## Contribución de los autores

Oriana Fiorella Arroyo Ripoll: conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, visualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Jorge Eduardo Contreras Saldarriaga:

conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, visualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Carlos Esteban Builes Montaño: conceptualización, investigación, metodología, visualización, software, supervisión, visualización, revisión y edición.

### Implicaciones éticas

Previo consentimiento informado del paciente, este reporte fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe y fue considerado como un estudio de riesgo mínimo.

### Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron ningún tipo de financiación para el desarrollo de este escrito.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Referencias

- [1] Gutiérrez Restrepo J, Montoya escobar JF. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: reporte de un caso. *Med Lab.* 2013;19:161-71.
- [2] Flórez Romero A, Hurtado Amézquita Y, León Muñoz L, Réverend Lizcano C. Resistencia a la hormona tiroidea: revisión de la literatura. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(1):e741. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.741>
- [3] Pappa T, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone beta: a focused review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:656551. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.656551>
- [4] 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(2):279-94. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem-27-2-279>

- [5] Olateju TO, Vanderpump MPJ. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem.* 2006;43(Pt 6):431-40. <https://doi.org/10.1258/000456306778904678>
- [6] Kiess W, Werther G. Best practice & research clinical endocrinology & metabolism. Hormone replacement strategies in paediatric and adolescent endocrine disorders. Preface. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 jun.;29(3):313-4. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.012>
- [7] Persani L, Campi I. Syndromes of resistance to thyroid hormone action. *Exp Suppl.* 2019;111:55-84. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-25905-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-25905-1_5)
- [8] Refetoff S, Bassett JHD, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, *et al.* Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):768-70. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3393>
- [9] Mooradian AD. Age-related resistance to thyroid hormone action. *Drugs Aging.* 2019 nov. 1;36(11):1007-14. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00711-7>
- [10] Rivas AM, Lado-Abeal J. Thyroid hormone resistance and its management. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2016 dic. 11;29(2):209-11. <https://doi.org/10.1080/08998280.2016.11929421>
- [11] Durán P, Mejía L, Lozano MC, Salguero F, Laverde G, Lattig MC. 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. <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/45>
- [12] Censi S, Barollo S, Watutantrige-Fernando S, Manso J, Ferrara AM, Mian C. A novel

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- thyroid hormone receptor beta mutation (G357R) in a family with resistance to thyroid hormone beta: extending the borders of the “hot” region in the *THRB* gene. *Thyroid*. 2019;29(3):449–51. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0201>
- [13] Valdes Socin H, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, *et al.* The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):433–42. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480433>
- [14] Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):597–606. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>
- [15] Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):673–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04023.x>
- [16] Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):123–34. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.001>
- [17] Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(12):1401–6. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01066-x>
- [18] Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnosis of endocrine disease: diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):R183–97. <https://doi.org/10.1530/eje-16-1029>
- [19] Bourebaba N, Ngo TH, Śmieszek A, Bourebaba L, Marycz K. Sex hormone binding globulin as a potential drug candidate for liver-related metabolic disorders treatment. *Biomed Pharmacother*. 2022;153. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113261>
- [20] Ohba K. An update on the pathophysiology and diagnosis of inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12). <https://doi.org/10.3390/ijms22126611>
- [21] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev*. 1996;17(6):610–38. <https://doi.org/10.1210/edrv-17-6-610>
- [22] Macchia E, Lombardi M, Raffaelli V, Piaggi P, Macchia L, Scattina I, *et al.* Clinical and genetic characteristics of a large monocentric series of patients affected by thyroid hormone (Th) resistance and suggestions for differential diagnosis in patients without mutation of Th receptor β. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):921–8. <https://doi.org/10.1111/cen.12556>
- [23] Briet C, Suteau V, Illouz F, Rodien P. Thyrotropin-secreting tumor “TSH-PitNET”: From diagnosis to treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(4). <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.01.004>
- [24] Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, Zanardelli M, Fugazzola L, Verga U, *et al.* Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):176–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02192.x>
- [25] Sun H, Cao L, Zheng R, Xie S, Liu C. Update on resistance to thyroid hormone syndromeβ. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):1–5. <https://doi.org/10.1186%2Fs13052-020-00929-x>
- [26] Singh, B.K., Yen, P.M. A clinician’s guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TRα and TRβ isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol* 3, 8 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40842-017-0046-z>
- [27] Santos Mata MA, Ariza Jimenez AB, Macias Lopez F, de la Camara Moraño C. Thyroid hormone resistance: multicentric case series study. *Horm Metab Res*. 2022;54(2):67–75. <https://doi.org/10.1055/a-1725-8533>

- [28] Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(4):647–57. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.007>
- [29] Bernal J. [Thyroid hormone resistance syndromes]. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(4):185–96. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.02.001>
- [30] Concolino P, Costella A, Paragliola RM. Mutational landscape of resistance to thyroid hormone beta (RTH $\beta$ ). *Mol Diagn Ther.* 2019;23(3):353–68. <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00399-w>
- [31] Ramos LS, Kizys MML, Kunii IS, Spinola-Castro AM, Nesi-França S, Guerra RA, *et al.* Assessing the clinical and molecular diagnosis of inherited forms of impaired sensitivity to thyroid hormone from a single tertiary center. *Endocrine.* 2018;62(3):628–38. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1673-6>
- [32] Dieu X, Sueur G, Moal V, Boux de Casson F, Bouzamondo N, Bouhours N, *et al.* Apparent resistance to thyroid hormones: from biological interference to genetics. *Ann Endocrinol (París).* 2019;80(5–6):280–5. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.06.005>
- [33] Tagami T. An overview of thyroid function tests in subjects with resistance to thyroid hormone and related disorders. *Endocr J.* 2021;68(5):509–17. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej21-0059>