

## Resistencia a hormonas tiroideas

J. ESCALADA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria. Álava. España.

La resistencia a las hormonas tiroideas es un síndrome genético poco frecuente (uno por 50.000 nacidos vivos), causado por mutaciones en el gen del receptor  $\beta$  de hormonas tiroideas y de herencia generalmente autosómica dominante. El receptor mutado, mediante un mecanismo de inhibición dominante, impide la unión de la triyodotironina a su receptor y da lugar a una menor respuesta tisular a la acción de las hormonas tiroideas. Aunque clásicamente se ha dividido a los pacientes en resistencia generalizada y resistencia hipofisaria, hoy se sabe que esta clasificación es más académica que real. La clínica es muy variable y, en muchas ocasiones, los pacientes están asintomáticos, pero es frecuente encontrar bocio, taquicardia, síndrome de hiperactividad-falta de atención, retraso de la edad ósea, etc. Analíticamente, se caracteriza por concentraciones elevadas de tiroxina y triyodotironina libres, junto con concentraciones de tirotropina no suprimidas, y se mantiene la respuesta de esta hormona al estímulo con hormona liberadora de tirotropina. Es preciso realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos, pero fundamentalmente con el tumor hipofisario productor de tirotropina. El diagnóstico definitivo se basa en el estudio genético, que fundamentalmente demuestra mutaciones en los exones 7 a 10 del gen del receptor  $\beta$  de hormonas tiroideas. El tratamiento depende de la clínica predominante y, por ello, la actitud terapéutica puede ir desde la no intervención (pacientes asintomáticos) hasta la necesidad de utilizar hormonas tiroideas a dosis altas (pacientes hipotiroideos) o de fármacos que disminuyen la acción de las hormonas tiroideas (pacientes hipertiroideos).

**Palabras clave:** Resistencia a hormonas tiroideas. Receptor de hormonas tiroideas. Tiroxina libre. Concentraciones de tirotropina.

### THYROID HORMONE RESISTANCE

**Thyroid hormone resistance is a rare genetic syndrome (affecting one out of every 50,000 live newborns). It is caused by mutations in the thyroid hormone receptor  $\beta$  gene and inheritance is usually autosomal dominant. Through a mechanism of dominant inhibition, the mutated receptor prevents the binding of T3 to its receptor and gives rise to a lesser tissular response to the action of thyroid hormones. Although patients have classically been divided into those with generalized resistance and those with pituitary resistance, it is now known that this classification is more academic than real. Clinical findings are highly variable and patients are frequently asymptomatic. However, goiter, tachycardia, attention deficit hyperactivity disorder, and delayed bone age, etc., are common findings. Biochemically, thyroid hormone resistance is characterized by elevated free T4 and T3 concentrations, without suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) concentrations, while response to stimulation with thyrotropin-releasing hormone (TRH) is maintained. Differential diagnosis with other processes is essential, especially with TSH-secreting pituitary tumor. The definitive diagnosis is based on genetic study, showing mutations in exons 7 to 10 of the thyroid hormone receptor  $\beta$  gene. Treatment depends on clinical manifestations and consequently the therapeutic approach can range from non-intervention (asymptomatic patients) to the need to use high-dose thyroid hormones (patients with hypothyroidism) or drugs that reduce the action of thyroid hormones (patients with hyperthyroidism).**

*Key words:* Thyroid hormone resistance. Thyroid hormone receptor. Free T<sub>4</sub>. TSH.

### INTRODUCCIÓN

Salvo raras excepciones, la resistencia a hormonas tiroideas (RHT) se puede definir como un síndrome de herencia autosómica dominante causado por mutaciones en el gen del receptor  $\beta$  de hormonas tiroideas (rHT), que dan lugar a una alteración en la respuesta tisular a éstas. La RHT se caracteriza analíticamente por el hallazgo de concentraciones elevadas de las fracciones libres de tiroxina (T<sub>4</sub>) y triyodotironina (T<sub>3</sub>) junto con concentraciones de tirotropina (TSH) no suprimidas. Además, se mantiene la respuesta normal de TSH al estímulo con hormona liberadora de tirotropina,

Correspondencia: Dr. J. Escalada.  
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Santiago Apóstol,  
 Olaguibel, 29. 01004 Vitoria. Álava. España.  
 Correo electrónico: javescalada@msn.com

Manuscrito recibido el 29-1-2004; aceptado para su publicación el 29-3-2004.

y las dosis de hormonas tiroideas necesarias para suprimir la TSH y para producir efectos metabólicos en los tejidos periféricos mayores de lo normal. La incidencia de la RHT es de alrededor de un caso por cada 50.000 nacidos vivos, con más de 600 casos comunicados desde su primera descripción, en 1967, por Refetoff et al<sup>1</sup>, hasta el momento actual, sin diferencias por sexo.

Clásicamente se ha dividido a los pacientes con RHT en 2 grandes grupos, dependiendo de si la alteración afectaba predominantemente a la hipófisis (resistencia hipofisaria) o a todos los tejidos (generalizada). Sin embargo, hoy se sabe que esta clasificación es más académica que real, ya que existen casos en los que mutaciones idénticas producen diferentes síntomas, incluso con presencia simultánea de manifestaciones de hipo y de hipertiroidismo. Su clínica es por tanto muy variable, pero en la mayoría de los pacientes la elevación de la concentración circulante de hormonas tiroideas parece compensar la resistencia hormonal y los pacientes están clínicamente eutiroideos<sup>2</sup>. Sin embargo, hay una serie de datos que aparecen con frecuencia<sup>3</sup>; en el momento de la presentación, el bocio es la manifestación clínica más habitual, y generalmente es difuso y pequeño, con una gran tendencia a la recidiva en los pacientes sometidos a tiroidectomía. La taquicardia ocurre en el 30% de los casos y, cuando es sintomática, es la razón que lleva al diagnóstico de RHT hipofisaria. Sin embargo, no es habitual la aparición de fibrilación auricular (en torno al 6%)<sup>4</sup>. Entre los efectos sobre el metabolismo óseo se ha descrito el hipocrecimiento, atribuido a una falta de actividad de las hormonas tiroideas en el hueso, con un 15% de los pacientes con tallas inferiores al percentil 5 y el 8% con tallas inferiores al percentil 3. El retraso de la maduración ósea también se ha documentado en el 47% de los pacientes, quienes tenían un retraso en la edad ósea de más de 2 años<sup>3</sup>. En cuanto a la función mental, la asociación de RHT con el síndrome de hiperactividad con déficit de atención se ha descrito en 2 terceras partes de los niños afectados, al igual que la alteración en el aprendizaje<sup>5</sup>. Recientemente se ha demostrado que la concentración de hormonas tiroideas se relaciona con los síntomas de hiperactividad, pero no con los de falta de atención. Más aún, parece que la alteración neurocognitiva en los pacientes con RHT y con síndrome de hiperactividad-falta de atención es mayor que la que ocurre en los niños con dicho síndrome sin resistencia hormonal. Sin embargo, el retraso mental franco (coeficiente intelectual inferior a 60) se da sólo en el 3% de los casos. Se ha propuesto que la alteración puede deberse a la falta de acción de las hormonas tiroideas en el sistema nervioso central durante la infancia o a un exceso de su acción durante el período intrauterino, aunque no se excluyen otras posibilidades. La alteración auditiva se ha demostrado en pocos pacientes y siempre es de tipo neurosensorial.

Los estudios clínicos y moleculares realizados en pacientes con RHT han arrojado mucha luz sobre las

acciones fisiológicas y celulares de las hormonas tiroideas en el humano. El análisis de los defectos moleculares en el rHT mutante ha contribuido a nuestro conocimiento de muchas funciones clave de los rHT, particularmente cómo son capaces de regular la transcripción en ausencia y en presencia de hormonas tiroideas. Además, estos estudios han levantado nuevas y provocadoras cuestiones sobre cómo las mutaciones en el rHT causan fenotipos variables y cómo la RHT está mediada por mecanismos no ligados al receptor. Finalmente, el estudio del mecanismo de la actividad dominante negativa de los rHT mutantes ha sido fructífera, ya que ha aumentado nuestro conocimiento de cómo los rHT mutantes y otros receptores nucleares y factores de transcripción median la resistencia hormonal y/o la oncogénesis.

En cuanto al tratamiento, no existe ninguno que corrija por completo el defecto que causa la RHT. Además, la mayoría de los pacientes sin tratamiento consigue compensar su rHT defectuoso mediante un aumento de las hormonas tiroideas.

Recapitulando, estamos ante un síndrome de escasa incidencia y prevalencia, en el que la mayoría de los pacientes están asintomáticos y no necesitan tratamiento. ¿Por qué merece entonces nuestra atención esta patología? Como se acaba de apuntar, se han producido avances apasionantes en el estudio genético de esta enfermedad que han permitido profundizar en el conocimiento del rHT y que tienen aplicaciones prácticas en el campo de las resistencias hormonales y en la oncogénesis. Además, es interesante conocer cómo acercarse al diagnóstico y al tratamiento de este síndrome. Por tanto, vamos a profundizar en la fisiopatología, el diagnóstico prenatal, neonatal y en la edad adulta, el planteamiento del diagnóstico diferencial frente a otros procesos y en el tratamiento disponible según las manifestaciones clínicas predominantes.

## FISIOPATOLOGÍA

La clonación en 1986 de los rHT supuso un gran avance en el conocimiento de la acción de las hormonas tiroideas y de la RHT<sup>6,7</sup>. Estos receptores pertenecen a la superfamilia de receptores hormonales nucleares y actúan como factores de transcripción regulados por el ligando uniendo el ligando y secuencias de ADN en elementos de respuesta a hormonas tiroideas (*thyroid response elements*, TRE), que se hallan localizados en los promotores de los genes diana. Constan de un dominio central, para la unión del ADN (*DNA binding domain*, DBD), un dominio de unión C-terminal que liga hormonas tiroideas (*ligand binding domain*, LBD) y una secuencia rica en lisina, crucial para la localización nuclear del receptor (fig. 1)<sup>8</sup>. Hay 2 genes que codifican los rHT, *rHT $\alpha$*  y *rHT $\beta$* , localizados en los cromosomas 17 y 3, respectivamente. Sus isoformas resultantes (*rHT $\alpha$ -1*, *- $\beta$ -1* y *- $\beta$ -2*) unen T<sub>3</sub> con similar afinidad e intervienen en la transcripción

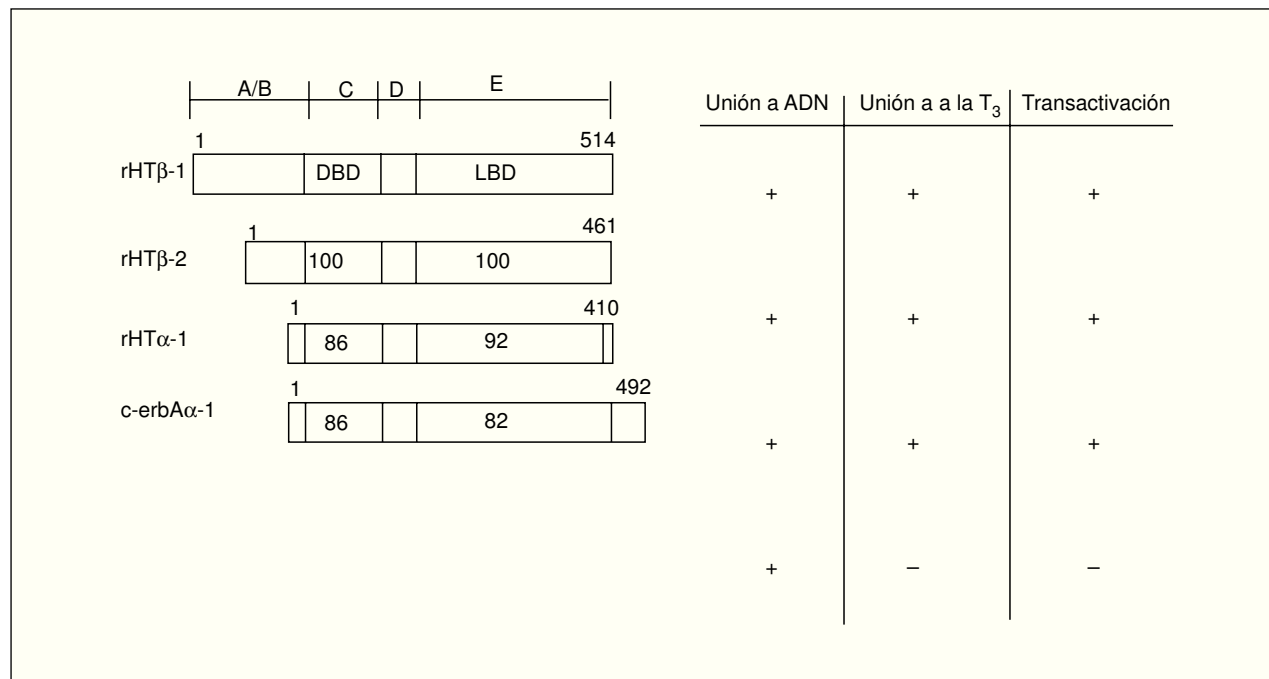


Fig. 1. Representación esquemática de los principales receptores de hormonas tiroideas (rHT) y de sus dominios funcionales. Cada uno de los 2 genes ( $\alpha$  y  $\beta$ ) expresan 2 proteínas (1 y 2) mediante splicing (eliminación de intrones o empalme) alternativo. Las secuencias de aminoácidos de los dominios DBD (DNA binding domain) y LBD (ligand binding domain) son las mejor conservadas, mientras que las mayores diferencias se encuentran en la zona aminoterminal. El rHT $\alpha$ -2 tiene un extremo carboxiterminal muy diferente del resto, lo que impide su unión al ligando de la triyodotironina (T<sub>3</sub>) y, por tanto, no se considera un rHT. Los números dentro de las estructuras del gen muestran la similitud de dichas zonas entre los diferentes rHT respecto a rHTβ-1.

regulada por hormonas tiroideas, mientras que la isoforma rHT $\alpha$ -2 (c-erbA $\alpha$ -2) no une T<sub>3</sub>. El gen rHT $\alpha$  genera 2 ARNm maduros por *splicing* (eliminación de intrones o empalme) alternativo, que codifican 2 proteínas, rHT $\alpha$ -1 y c-erbA $\alpha$ -2. El gen rHT $\beta$  codifica 2 rHT, rHTβ-1 y rHTβ-2, que difieren únicamente en su región N-terminal. Los rHT $\alpha$ -1 y rHTβ-1 se encuentran en prácticamente todos los tejidos, aunque rHT $\alpha$ -1 predomina en el corazón, músculo esquelético y grasa parda, y rHTβ-1 en el hígado y riñón. El rHTβ-2 sólo se encuentra en la hipófisis anterior y en áreas específicas del hipotálamo, además de en el cerebro en desarrollo y en el oído interno. Los rHT pueden regular la transcripción génica de forma positiva o negativa, uniéndose a los TRE como dímeros. Los rHT pueden unirse como homodímeros (2 monómeros idénticos) o como heterodímeros (2 monómeros diferentes) a los TRE, localizados en la región promotora de los genes que responden a T<sub>3</sub>. Además, los rHT pueden unirse a diferentes TRE, lo que explica cómo los rHT, tras unirse a T<sub>3</sub>, pueden activar un gen (p. ej., el del receptor de las lipoproteínas de baja densidad) o reprimirlo (gen de TSH). La capacidad de los rHT para unirse a tan amplio rango de secuencias de nucleótidos está facilitada por su capacidad para heterodimerizarse con otro componente de la familia de receptores nucleares (RXR). Los rHT son, generalmente, no funcionales mientras no son activados por hormonas tiroideas (fundamentalmente, T<sub>3</sub>). Su activación

ocurre si la T<sub>3</sub> se une a la región LBD, lo que ocasiona una modificación en la configuración del rHT. Esto, a su vez, modula la transcripción del gen diana. Es importante reseñar que, en ausencia de T<sub>3</sub>, el rHT unido al TRE ejerce un efecto sobre la expresión del gen correspondiente opuesto al producido por el rHT activado por T<sub>3</sub><sup>3,9</sup>.

Las mutaciones en el gen del rHTβ que causan la RHT se agrupan en 3 áreas que tienen importantes contactos con la región LBD (fig. 2). Las mutaciones no interfieren con la función de la región DBD, con los dominios de unión a correpresores ni con las regiones de heterodimerización con RXR. Algunas mutaciones afectan al dominio de activación en la región C-terminal del rHTβ. Las mutaciones de la región LBD generalmente dan lugar a rHTβ con mínima capacidad de unión a la T<sub>3</sub> o con una disminución en la afinidad por la T<sub>3</sub>. En la mayoría de las familias con RHT, los miembros afectados tienen un alelo normal y otro anormal, consistente con el patrón autosómico dominante de herencia visto en estas familias (excepto en la familia inicial). Hallazgos idénticos se han encontrado en individuos con RHT esporádica, que tienen mutaciones del rHTβ *de novo* (15% de todas las RHT). En los pacientes con RHT, la mayoría de las mutaciones son cambios de nucleótidos que originan sustituciones de aminoácidos. Hasta la fecha, se han identificado 100 mutaciones diferentes en más de 250 familias. El fenotipo clínico puede variar entre dife-

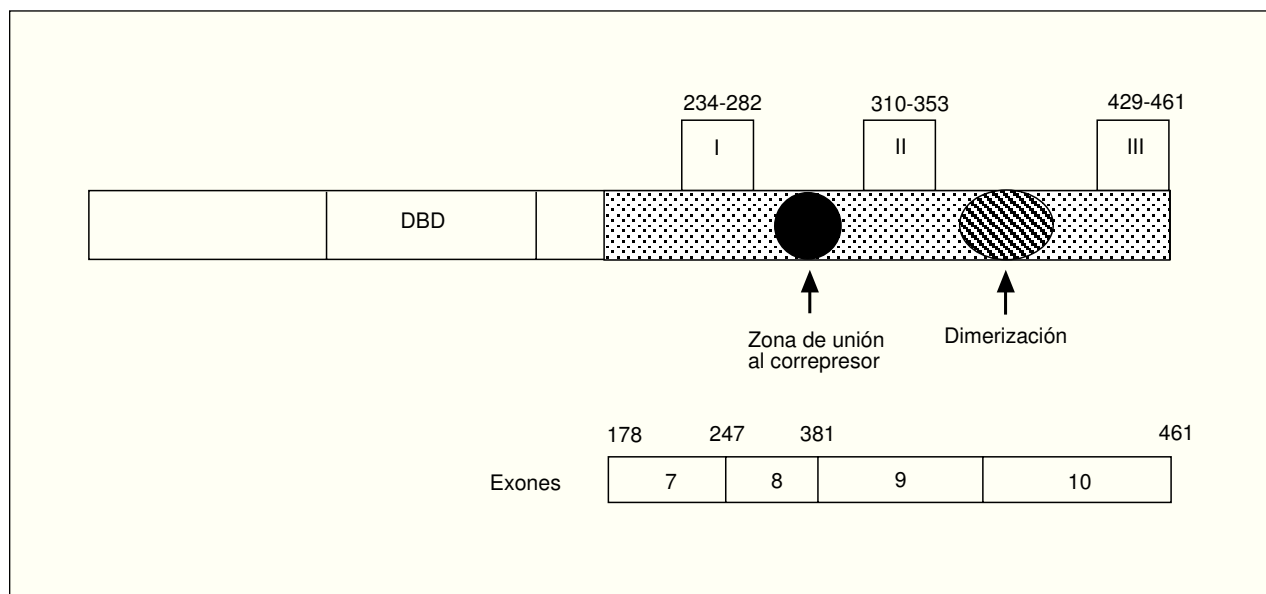


Fig. 2. Las mutaciones encontradas en el rHT $\beta$  se agrupan en 3 áreas del dominio de unión al ligando (LBD) respetando el lugar de unión con corepresores y el de dimerización. Los números indican las posiciones de aminoácidos entre las que se han encontrado mutaciones.

rentes familias, pero también entre los individuos de una misma familia, lo que indicaría que existen otros modificadores genéticos que pueden modular la expresión del fenotipo de la RHT<sup>2,3,8</sup>.

### Mecanismo de la actividad negativa dominante

Al principio no se sabía si la RHT se debía a una expresión insuficiente del gen rHT $\beta$  salvaje (haplotipo insuficiente) o a la interferencia del rHT $\beta$  mutante sobre la función del rHT $\beta$  salvaje (actividad dominante negativa). Estudios moleculares apoyan esta última hipótesis<sup>10</sup>. La RHT se produce probablemente por la heterodimerización del rHT $\beta$  mutante con RXR o por homodimerización con un rHT $\beta$  o rHT $\alpha$  normales (fig. 2). Estos dímeros que contienen un rHT $\beta$  mutante compiten con los dímeros que contienen rHT $\beta$  normales para la unión con los TRE y, como se ha señalado anteriormente, los rHT $\beta$  mutantes tienen alterada su capacidad de unión a T<sub>3</sub><sup>11</sup>. Así pues, el complejo con rHT $\beta$  mutante puede interferir con la función normal de los genes que expresan rHT, lo que daría lugar a un patrón llamado inhibición dominante negativa, con un patrón de herencia autosómica dominante.

En resumen, la actividad dominante negativa está mediada por complejos de rHT transcripcionalmente inactivos que se unen a los TRE.

### Resistencia a hormonas tiroideas en pacientes sin mutaciones en el rHT $\beta$

Recientemente se han identificado pacientes de RHT sin mutaciones en el rHT $\beta$ . Además, tienen rHT $\alpha$  normales. Estos hallazgos inducen a pensar en

la posible existencia de mutaciones en cofactores que originen la RHT<sup>12</sup>.

### DIAGNÓSTICO

Vamos a centrar el diagnóstico en 2 grandes apartados, que son el diagnóstico analítico-clínico y el diagnóstico molecular. En cada uno de ellos veremos, a continuación, los diferentes estudios que se pueden realizar en estos pacientes.

#### Diagnóstico analítico-clínico

El requisito imprescindible para el diagnóstico es un dato analítico, es decir, la presencia de concentraciones séricas elevadas de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> libres, junto con TSH sérica no suprimida. La concentración de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas es normal, al igual que su función. Por tanto, es preciso descartar las alteraciones en la fijación de hormonas tiroideas y la presencia de anticuerpos frente a T<sub>3</sub> o T<sub>4</sub> antes de llegar al diagnóstico de RHT. En general, los pacientes tienen una media de T<sub>4</sub> sérica del doble de la media de personas sanas eutiroideas. Lo mismo sucede con los valores de T<sub>3</sub> libre. El cociente T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> (ng/ $\mu$ g) es sólo un poco superior al normal<sup>2</sup>, lo que contrasta con la elevación clara de dicho cociente en la enfermedad autoinmunitaria del tiroides. Los valores de T<sub>3</sub> reversa son proporcionales a los de T<sub>4</sub> sérica (tabla 1).

La respuesta de la TSH sérica al estímulo con hormona liberadora de TSH es normal o mínimamente exagerada. Ningún paciente ha demostrado una respuesta disminuida o plana. En todos los pacientes, la

## Escalada J. Resistencia a hormonas tiroideas

magnitud de respuesta se relaciona con las concentraciones basales de TSH, de la misma forma que en los pacientes sanos, lo cual indica que la función tirotrópica es normal. La concentración de la subunidad alfa en suero ( $\alpha$ TSH) es en todos los casos proporcional al valor total de TSH. No se han demostrado en ningún caso anticuerpos frente a TSH. La captación de yodo por el tiroides está elevada en la mayoría de los sujetos y no se ha identificado hasta la fecha ninguna alteración en la organización<sup>13</sup>.

Dado que la RHT se diferencia de otros estados de secreción inapropiada de TSH por la hiposensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de las hormonas tiroideas, la demostración de este hecho resulta esencial para el diagnóstico. Para una valoración correcta de las pruebas realizadas es necesario repetirlas durante la administración de hormona tiroidea. Refetoff et al<sup>3</sup> proceden a ingresar a los pacientes durante 11 días y realizan una evaluación completa (metabolismo basal, frecuencia cardíaca, prueba de hormona liberadora de TSH y determinaciones de TSH,  $T_3$  y  $T_4$  libres,  $T_3$  reversa, prolactina, colesterol, triglicéridos, creatinfosfocinasa, ferritina, globulina transportadora de hormonas sexuales, creatinina, nitrógeno urinario e hidroxiprolina en orina) antes y durante el tratamiento con 3 dosis crecientes de  $T_3$  libre por vía oral cada 3 días (50, 100 y 200  $\mu$ g/día)<sup>3</sup>. Usando este protocolo, pueden encontrarse cambios significativos en los parámetros de estudio entre pacientes con RHT y normales. Por ejemplo, los cambios en las concentraciones de colesterol, creatinfosfocinasa y TSH son los más informativos durante el período de tratamiento de 100  $\mu$ g, mientras que en el de 200  $\mu$ g lo son los cambios en los valores de nitrógeno urinario, triglicéridos y ferritina.

### Estudio molecular

El diagnóstico definitivo de la RHT se basa en el estudio genético, que fundamentalmente demuestra mutaciones en los exones 7 a 10 del gen *rHT $\beta$* . Además, se puede realizar otro tipo de estudios dirigidos a demostrar la alteración en la actividad transcripcional del *rHT $\beta$*  y en la unión con  $T_3$ .

### Identificación de las mutaciones del *rHT $\beta$*

Se procede a la extracción del ADN genómico procedente de leucocitos de sangre periférica y se amplifican los exones a estudiar (generalmente, de 7 a 10) mediante reacción en cadena de la polimerasa con cebadores intrónicos. Algunos autores realizan una electroforesis en gel de agarosa previa digestión con enzimas de restricción, pero el diagnóstico final se establece mediante secuenciación directa de la región C-terminal del gen *rHT $\beta$* .

### Estudio de la actividad transcripcional del *rHT $\beta$*

Se realiza con cultivos celulares y ensayos de transfección. En concreto, Asteria et al<sup>14</sup> utilizan células

**TABLA 1. Diagnóstico de la resistencia a las hormonas tiroideas**

Diagnóstico analítico
$T_4$ libre elevada
$T_3$ libre elevada
TSH no suprimida
Respuesta de TSH a TRH
TBG normal
$\alpha$ TSH proporcional a TSH
Hiposensibilidad de tejidos periféricos a HT
Diagnóstico clínico
Bocio (65-95%)
Taquicardia (< 50-80%)
Alteraciones emocionales (73%)
Infecciones recurrentes de oído, garganta, etc. (47%)
Hiperactividad-falta de atención (45%)
Coficiente intelectual bajo, menor de 85 (35-50%)
Retraso de la edad ósea (29-47%)
Pérdida auditiva (21%)
Estatura baja (18-26%)
Diagnóstico molecular
Identificación de mutaciones en <i>rHT</i>
Estudio de la actividad transcripcional del <i>rHT</i>
Estudios de unión con $T_3$

$T_4$ : tiroxina;  $T_3$ : triyodotironina; TSH: tirotrópica; TRH: hormona liberadora de TSH; TBG: *thyroxine binding globuline*;  $\alpha$ TSH: subunidad alfa de la TSH; HT: hormonas tiroideas; RHT: resistencia a hormonas tiroideas; rHT: receptor de hormonas tiroideas.

JEG-3 transfectadas con MAL-TK-LUC (*malic enzyme-thymidine kinase-luciferase*, construcción que contiene el TRE del promotor de la enzima málica, que responde a la  $T_3$ ), BOS-bgal (plásmido de control interno) y *rHT $\beta$*  salvaje o mutante. Midiendo la actividad luciferasa tras incubación con  $T_3$  demuestran la inhibición negativa dominante del rHT mutante.

### Estudios de unión con $T_3$ (in vitro)

Para ello, primero se sintetizan las proteínas del *rHT $\beta$*  salvaje y mutante (sistemas de transcripción y traducción). Posteriormente, se mide la afinidad de unión al ligando con  $^{125}$ I- $T_3$  y, por último, se realizan análisis de Scatchard para generar constantes de afinidad ( $K_a$ )<sup>3</sup>.

### Diagnóstico prenatal

Es posible realizar el diagnóstico prenatal de la RHT. Asteria et al<sup>14</sup> consiguieron ADN fetal procedente de vellosidades coriónicas y, tras la aplicación de los métodos mencionados previamente, llegaron al diagnóstico de una de las mutaciones que ocasionan la RHT. El ADN materno y paterno se utiliza como control.

### Diagnóstico neonatal

El cribado neonatal con medición de TSH y  $T_4$  permite el diagnóstico de casos de RHT en neonatos. La-Franchi et al<sup>15</sup> encontraron una incidencia de un caso por 40.442 nacidos vivos (2 casos de 80.884 niños analizados). El tratamiento de los niños con RHT sigue sin estar consensuado. Aunque los niños tienen algunos síntomas compatibles con hipotiroidismo, y algunos expertos han prescrito dosis altas de  $T_4$  y/o  $T_3$ <sup>16</sup>,

la mayoría de los pacientes con RHT generalizada son seguidos sin tratamiento. LaFranchi et al<sup>15</sup> mantienen su programa de cribado neonatal con seguimiento de los niños con concentraciones de T<sub>4</sub> superiores a 3,5 desviaciones estándar, con el objeto de aumentar su experiencia con una mayor población durante períodos de tiempo más prolongados, pero no recomiendan que esto sea una práctica habitual en los programas de cribado neonatal en el momento actual.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es preciso diferenciar, en primer lugar, la RHT de otras situaciones que se pueden sospechar en la anamnesis: el tratamiento con levotiroxina oral, que produce una hipertiroxinemia eutiroides en el 50% de los casos; la administración de fármacos que alteran la transformación periférica de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> (amiodarona, agentes radiológicos con contraste yodado), y el síndrome de enfermedad sistémica eutiroides<sup>13</sup>.

Debe excluirse la posibilidad de una alteración en el transporte de hormonas tiroideas y, para ello, se pueden determinar las concentraciones circulantes de globulina transportadora de hormonas tiroideas por radioinmunoanálisis (para descartar su exceso), medir autoanticuerpos circulantes frente a T<sub>4</sub>, excluir la hipertiroxinemia disalbuminémica familiar (más del 10% de la T<sub>4</sub> precipita con anticuerpos antialbúmina o mediante inmunoelectroforesis) y la presencia de transtiretina o prealbúmina anormal (electroforesis con T<sub>4</sub> marcada). En todos estos casos, las concentraciones libres de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> son normales, pero los métodos para determinarlas pueden ofrecer valores elevados falsos, sobre todo en los casos de hipertiroxinemia disalbuminémica familiar y anticuerpos frente a la T<sub>4</sub><sup>13</sup>.

Por último, es necesario descartar la presencia de un adenoma productor de TSH. Esta patología ocurre de manera esporádica, sin haberse presentado un solo caso familiar. Es un tumor muy poco frecuente, que afecta fundamentalmente a mujeres en la cuarta-quinta décadas de la vida y la mayoría secretan sólo TSH (aunque pueden cosecretar prolactina y hormonas del crecimiento, luteinizante y foliculostimulante). La clínica es la de una tirotoxicosis franca y muchos pacientes presentan alteración del campo visual. La resonancia magnética selar no es la prueba de elección para el diagnóstico diferencial, ya que la sensibilidad no es del 100% y la existencia de incidentalomas se ha demostrado en el 3-20% de la población normal. Tampoco sirven las concentraciones basales de TSH, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>. Por ello, el diagnóstico diferencial debe realizarse mediante las siguientes pruebas: *a*) concentración sérica de  $\alpha$ TSH, elevada de forma desproporcionada en el 88% de los pacientes con adenoma productor de TSH, con una relación molar  $\alpha$ TSH/TSH de 3,15 de media, aunque clásicamente la elevación mayor de 1 se ha considerado válida<sup>17</sup>; *b*) respuesta de TSH plasmática al estímulo con hormona liberadora de TSH (responde el 94% de los

pacientes con RHT, mientras que sólo lo hace el 39% de los casos de adenomas productores de TSH, y ningún paciente con RHT tuvo respuesta plana), y *c*) supresión de TSH plasmática, al menos parcialmente, tras la administración de T<sub>3</sub> (el 90% de los pacientes con RHT y sólo el 25% de los adenomas productores de TSH)<sup>3</sup>.

## TRATAMIENTO

Pueden distinguirse diferentes tipos de pacientes en cuanto a la decisión de tratamiento: pacientes clínicamente eutiroides, pacientes con clínica dominante de hipotiroidismo y pacientes con clínica predominante de hipertiroidismo (tabla 2).

### Pacientes clínicamente eutiroides

En la actualidad, no existe ningún tratamiento que corrija el defecto que origina la RHT. Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes compensan de forma adecuada el déficit mediante un aumento en la secreción de hormonas tiroideas. En estos casos, los pacientes no deben recibir ningún tratamiento<sup>18</sup>.

### Pacientes clínicamente hipotiroideos

Fundamentalmente, el tratamiento con hormonas tiroideas se reserva para aquellos pacientes que, debido a un diagnóstico erróneo, han recibido tratamiento ablativo y tienen, como consecuencia, una reserva tiroidea limitada, y para los sujetos en los que la compensación parece ser incompleta debido a la presencia concomitante de enfermedad tiroidea autoinmunitaria. La dosis óptima de hormonas tiroideas es variable entre los diferentes individuos, pero pueden necesitarse dosis de T<sub>4</sub> libre tan altas como 1.000 mg al día para alcanzar los efectos deseados. La forma más adecuada de monitorizar el tratamiento con T<sub>4</sub> libre es la reducción de la concentración sérica de TSH. Algunos investigadores han planteado que, debido a la hipersecreción crónica de TSH que presentan estos pacientes,

**TABLA 2. Tratamiento de la resistencia a las hormonas tiroideas**

Pacientes clínicamente eutiroides: no tratar
Pacientes clínicamente hipotiroideos:
Expuestos a tratamiento tiroideo ablativo: hormonas tiroideas, monitorizar concentraciones de tirotrópina
No expuestos a tratamiento ablativo: hormonas tiroideas, monitorizar marcadores tisulares de acción de hormonas tiroideas
Pacientes clínicamente hipertiroideos:
Bloqueadores beta (atenolol)
Ansiolíticos
Fármacos dopaminérgicos (no efectivos)
Análogos de la somatostatina (no efectivos)
TRIAC (análogo de hormonas tiroideas)
Dextroisómero de la tiroxina
Pacientes con síndrome de hiperactividad-falta de atención: posibilidad de tratamiento con triyodotironina
Tratamiento prenatal (experimental: TRIAC)

## Escalada J. Resistencia a hormonas tiroideas

puede haber un mayor riesgo de desarrollo de adenomas tirotropos. Sin embargo, esto no se ha observado en la RHT. Siguiendo el mismo razonamiento, también se ha estudiado la posible propensión de la glándula tiroidea hiperestimulada a desarrollar neoplasias. Sin embargo, no existe un aumento en la incidencia de carcinoma tiroideo en pacientes con RHT. Los bocios son generalmente pequeños, rara vez causan clínica obstructiva y no precisan tratamiento. Más difícil es el tratamiento de los pacientes con RHT en los que el aparente hipotiroidismo periférico tisular no se acompaña de un aumento en la concentración sérica de TSH. En estos casos, hay que administrar dosis supra-fisiológicas de hormonas tiroideas, de forma juiciosa. Para la adecuación del tratamiento, se recomienda monitorizar estrechamente diversos marcadores de la acción de las hormonas tiroideas, tales como: globulina transportadora de hormonas sexuales, colesterol, ferritina, gasto metabólico basal, densidad mineral ósea e hidroxiprolina urinaria. El tratamiento con  $T_3$  libre puede mejorar los síntomas del síndrome de hiperactividad-falta de atención en una proporción significativa de niños que también tienen RHT<sup>19</sup>.

## Pacientes clínicamente hipertiroideos

Igualmente difícil es el tratamiento de los pacientes con RHT que presentan síntomas indicativos de hipertiroidismo. Ya que los hallazgos son a menudo subjetivos e inespecíficos, es difícil valorar hasta qué punto dichos síntomas están causados por las concentraciones elevadas de hormonas tiroideas que actúan en los tejidos periféricos.

La primera línea de tratamiento en estos pacientes debe ser sintomática<sup>18</sup>. El atenolol es muy eficaz en el tratamiento de la taquicardia y el temblor, y no afecta la conversión periférica de  $T_4$  a  $T_3$ . Los ansiolíticos pueden ayudar a aliviar los síntomas de nerviosismo. Ha recibido mucha atención el tratamiento con agentes con el potencial de disminuir las concentraciones de hormonas tiroideas mediante la supresión de la TSH. Basándose en este mecanismo, se ha probado el tratamiento con fármacos dopaminérgicos y análogos de la somatostatina, pero su uso es limitado debido a los efectos secundarios y, sobre todo, a la incapacidad para suprimir la TSH sérica a largo plazo.

El análogo de hormonas tiroideas, TRIAC, ha mostrado ser útil en la disminución de las concentraciones de TSH y hormonas tiroideas, en la reducción del tamaño del bocio y en la mejoría de los síntomas atribuidos al efecto de las hormonas tiroideas sobre los tejidos periféricos<sup>20</sup>. Sin embargo, los efectos concomitantes del TRIAC sobre los marcadores que miden la acción de las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos, así como sobre la frecuencia cardíaca, son mínimos, probablemente porque el descenso conseguido en las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas se ve compensado por los efectos tiromiméticos intrínsecos del TRIAC<sup>21</sup>. La capacidad del TRIAC de

suprimir la TSH sin aumentar el efecto tiromimético en los tejidos periféricos se debe a 2 propiedades de este análogo de hormonas tiroideas: *a)* su mayor unión al  $rHT\beta$  que al  $rHT\alpha$ , por lo que produce menor acción tiromimética que la  $T_3$ , sobre todo en el sistema cardiovascular, que es más rico en  $rHT\alpha$  que la hipófisis, y *b)* gracias a su mayor degradación<sup>22</sup>. Las dosis utilizadas varían entre 1 y 8 mg/día en dosis única oral, aunque hay estudios que demuestran la necesidad de administrarlo varias veces al día. Igualmente, el dextroisómero de  $T_4$  (D- $T_4$ ), que se une a los rHT con una décima parte de la afinidad de la  $T_3$  libre, se ha utilizado eficazmente en algunos casos<sup>18</sup>.

Los anti-tiroideos no deben usarse debido a sus efectos secundarios, al aumento del bocio, a la falta de control de los síntomas de hiperactividad en la mayoría de los casos y a la posibilidad de producir en algunos casos un retraso del crecimiento.

## Tratamiento prenatal

Finalmente, la posibilidad del diagnóstico prenatal permite la introducción del tratamiento durante el embarazo<sup>14</sup>, pero la decisión se debe tomar a partir del pronóstico del resto de los miembros de la familia que no recibieron tratamiento en esta etapa. El riesgo de iatrogenia durante el período fetal también debe tenerse en cuenta para evitar complicaciones graves<sup>18</sup>, puesto que son necesarias cordocentesis de repetición y aún no se conocen bien el transporte y el metabolismo placentario del TRIAC.

## CONCLUSIÓN

La RHT es un síndrome genético hereditario, causado por mutaciones en el gen  $rHT\beta$ , con una expresividad clínica variable, en el que la clasificación clásica de RHT generalizada y RHT hipofisaria no tiene validez. Su sospecha inicial es fundamentalmente analítica, por el hallazgo de concentraciones elevadas de  $T_4$  y  $T_3$  libres, junto con concentraciones de TSH no suprimidas, y el tratamiento depende de la clínica predominante. En la actualidad, es posible realizar el estudio genético, que demuestra mutaciones en el gen  $rHT\beta$ , incluso en la etapa prenatal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Refetoff S, DeWind NT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormal high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:279-94.
2. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 1994;4:225-32.
3. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;14:348-99.

4. Kahaly GJ, Matthews CH, Mohr-Kahaly S, Richards CA, Chatterjee VK. Cardiac involvement in thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:204-12.
5. Hauser P, Zemetkin AJ, Martínez P, Vitiello B, Matochik JA, Mixson AJ, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med* 1993;328:997-1001.
6. Sap J, Muñoz A, Damm K, Goldberg Y, Ghysdael J, Leutz A, et al. The c-erbA protein is a high affinity receptor for thyroid hormone. *Nature* 1986;324:635-40.
7. Weinberger C, Thompson CC, Ong ES, Lebo R, Gruol DJ, Evans RM. The c-erbA gene encodes a thyroid hormone receptor. *Nature* 1986;324:641-6.
8. Yen PM. Molecular basis of resistance to thyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:327-33.
9. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001;81:1097-142.
10. Yen PM, Chin WW. Molecular mechanisms of dominant negative activity by nuclear hormone receptors. *Mol Endocrinol* 1994;8:1450-4.
11. Nagaya T, Jameson JL. Thyroid hormone receptor dimerization is required for dominant negative inhibition by mutations that cause thyroid hormone resistance. *J Biol Chem* 1993;268:15766-71.
12. Pohlenz J, Weiss RE, Macchia PE, Pannain S, Lau IT, Ho H, et al. Five new families with resistance to thyroid hormone not caused by mutations in the thyroid hormone receptor  $\beta$  gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3919-28.
13. Botella JJ, Lledín MD, Escobar-Morreale HF. Resistencia a las hormonas tiroideas. *Med Clin (Barc)* 1999;113:783-8.
14. Asteria C, Rajanayagam O, Collingwood TN, Persani L, Romoli R, Mannavola D, et al. Prenatal diagnosis of thyroid hormone syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:405-10.
15. LaFranchi SH, Snyder DB, Sesser DE, Skeels MR, Singh N, Brent GA. Follow-up of newborns with elevated screening  $T_4$  concentrations. *J Pediatr* 2003;143:296-301.
16. Weiss RE, Balzano S, Scherberg NH, Refetoff S. Neonatal detection of generalized resistance to thyroid hormone. *J Am Med Ass* 1990;264:2245-50.
17. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17:610-38.
18. Weiss RE, Refetoff S. Treatment of resistance to thyroid hormone – Primum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:401-4.
19. Weiss RE, Stein MA, Refetoff S. Behavioral effects of liothyronine ( $L-T_3$ ) in children with attention deficit hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 1997;7:389-93.
20. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattaneo MG, Faglia G. Effectiveness of 3,5,39-triiodothyroacetic acid (TRIAc), but not bromocriptine, in lowering TSH secretion in one hyperthyroid patient with non-neoplastic pituitary TSH hypersecretion. *Ann Endocrinol* 1983;44:38A.
21. Kunitake JM, Hartman N, Henson LC, Lieberman J, Williams DE, Wong M, et al. 3,5,39-triiodothyroacetic acid therapy for thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:461-6.
22. Takeda T, Suzuki S, Liu R-T, DeGroot LJ. Triiodothyroacetic acid has unique potential for therapy of resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2033-40.