

# Hormonas tiroideas y desarrollo cerebral

## Brain development and thyroid hormones

Juan Bernal Carrasco

*Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad Autónoma de Madrid, y CIBER de enfermedades raras*

### Resumen

**Palabras clave:** Hipotiroidismo, MCT8, Cretinismo.

### Introducción

Las hormonas tiroideas ejercen acciones muy profundas durante el desarrollo de los vertebrados, afectando a casi la totalidad de los tejidos, y en especial al cerebro. En el ser humano, la deficiencia de hormona tiroidea durante el desarrollo se ha asociado de forma clásica al cretinismo endémico, y al hipotiroidismo congénito. Recientemente se han descrito nuevos síndromes con alteraciones en el desarrollo neural producidos por defectos en la acción de estas hormonas, el síndrome por deficiencia del transportador MCT8, y las resistencias a hormonas tiroideas debidas a mutaciones en el receptor de T3 THRA.

### Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

El mecanismo principal de acción de las hormonas tiroideas es a nivel genómico, mediante la regulación de la expresión de genes <sup>(1)</sup>. Esta acción la lleva a cabo la T3, uniéndose a sus receptores nucleares. Los receptores nucleares de T3 están codificados por dos genes, *THRA* y *THRB*, que dan lugar a va-

rias proteínas de las cuales las que tienen capacidad de unir T3 son TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1 y TR $\beta$ 2. Estas proteínas son factores de transcripción, con capacidad de inducir o reprimir genes de forma autónoma. La T3, al unirse a ellas modifica su actividad, cambiando en muchos casos el sentido del efecto transcripcional. Así el apo-receptor, o receptor en ausencia de hormona, puede reprimir un determinado gen, mientras que el holo-receptor, es decir el receptor con la hormona unida, induce la transcripción del mismo gen <sup>(2)</sup>. Estas acciones están mediadas por la interacción con otras proteínas nucleares, co-represoras, o co-activadoras, que tienen la capacidad de modificar la estructura de la cromatina para inhibir o estimular la transcripción, respectivamente.

Recientemente se han descrito mecanismos de acción adicionales, conocidos como extragenómicos, es decir que la acción se inicia en un orgánulo celular distinto del núcleo. La T4 es capaz de actuar mediante la interacción con un receptor de membrana, la integrina  $\alpha v \beta 3$ , activando la cascada de MAP kinasas. La T3 tendría también efectos extragenómicos mediante la interacción con TR $\alpha$  o TR $\beta$  extranuclear y regulación de PI3K. Incluso se ha sugerido que la T4 es capaz de unirse a la superficie del receptor nuclear para modular la actividad genómica de la T3. En todo caso, las respuestas extragenómicas son respuestas celulares rápidas, mientras que las genómicas son más lentas, y más duraderas, y por tanto más relevantes para los procesos de desarrollo.

### Correspondencia:

Prof. Juan Bernal Carrasco  
Instituto de Investigaciones Biomédicas, Arturo Duperier 4,  
28029 Madrid  
Tel: +34915854447 - Fax: +34915854401  
E-mail: jbernal@iib.uam.es

### Transportadores de membrana para hormonas tiroideas

El paso de las hormonas tiroideas a través de la membrana celular no es, como se ha pensado hasta

no hace mucho, mediante difusión facilitada por su carácter lipofílico. Se han descrito varias familias de proteínas de membrana con capacidad de transportar T4 y T3, y los mecanismos de transporte tienen un enorme interés fisiopatológico, como veremos mas adelante <sup>(3)</sup>. Las principales proteínas transportadoras son el transportador de monocarboxilatos 8 (MCT8, o SLC16A2), el de iones orgánicos (OATP1C1, o SLCO1C1), los transportadores de aminoácidos heterodiméricos (LAT1 y LAT2), y el cotransportador de Na<sup>+</sup>/taurocolato (NTCP). El único transportador específico para T4 y T3 es MCT8, y sus mutaciones dan lugar al síndrome de Allan-Herndon-Dudley <sup>(4)</sup>.

### Acciones de las hormonas tiroideas en el desarrollo del cerebro

La naturaleza de las acciones de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo cerebral se conoce de forma indirecta, mediante el análisis de las consecuencias que tiene el déficit de las mismas durante etapas críticas del desarrollo, principalmente en modelos animales, y especialmente en roedores. El déficit de hormonas tiroideas afecta a los principales procesos del desarrollo del cerebro, especialmente migración neuronal, sinaptogénesis y mielinización <sup>(5)</sup>. Conocemos en gran medida qué genes regulados por las hormonas tiroideas influyen en estos procesos, y cuáles son las células diana. En la corteza cerebral, las hormonas tiroideas regulan la expresión de la proteína Reelina, producida por las células de Cajal-Retzius de capa 1. Esta proteína es esencial para la distribución de las neuronas corticales en capas, mediante el proceso conocido como “inside-out”. En el cerebelo la migración de las células granulares de la capa germinal externa a la capa granular interna también necesita de las hormonas tiroideas en sus últimas etapas. Las hormonas tiroideas tienen un efecto muy marcado sobre sinaptogénesis, en parte mediante el desarrollo del árbol dendrítico, por ejemplo, de las células de Purkinje del cerebelo, y de las células piramidales de corteza, y también mediante el control de la expresión de proteínas de sinapsis, como la sinaptofisina. La mielinización es uno de los procesos clásicos regulados por las hormonas tiroideas, mediante acciones directas sobre la diferenciación de los oligodendrocitos y como consecuencia, la expresión de los genes de mielina. Estudios recientes de nuestro laboratorio utilizando la técnica de secuenciación de RNA (RNASeq) revelan que la T3 facilita la progresión de la corteza cerebral fetal a la adulta, mediante represión de genes relacionados con el ciclo celular, y estimulación de la expresión de genes relacionados con procesos de la membrana celular (canales iónicos, receptores de neurotransmisores, etc).

### Alteraciones del desarrollo del cerebro humano como consecuencia del déficit de hormonas tiroideas.

#### Cretinismo

La deficiencia de hormonas tiroideas motivada por déficit severo en la ingesta de yodo en la dieta causa bocio y cretinismo endémico, que han sido prevalentes en zonas extensas del planeta, llegando a afectar a extensas capas de población, e impidiendo gravemente el desarrollo económico y social de las regiones afectadas. En nuestro país ha sido paradigmático el caso de Las Hurdes, que actualmente sólo tiene interés histórico. Afortunadamente, los programas de yodación se han extendido por la mayoría de los países y se ha conseguido reducir en gran medida este problema. Desde el punto de vista fisiopatológico se distinguen dos formas, el cretinismo mixedematoso y el neurológico. La principal diferencia es la presencia, o no, de alteraciones neurológicas. El cretinismo mixedematoso cursa con hipotiroidismo, defectos del crecimiento y retraso mental, pero no presenta alteraciones neurológicas. El cretinismo neurológico, en cambio, presenta alteraciones neurológicas profundas, consistente en un síndrome estriato-palidal y deficiencia intelectual, pero con tiroides normofuncional y sin síntomas de hipotiroidismo. La diferencia entre ambos síndromes se debe al momento de la deficiencia durante el desarrollo. En el mixedematoso, el daño es predominantemente postnatal, al igual que en el hipotiroidismo congénito, mientras que en el cretinismo neurológico el daño cerebral se produce a partir del comienzo del segundo trimestre de embarazo. El receptor nuclear de T3 aparece en el cerebro fetal humano a partir de la semana 10, aumentando su concentración rápidamente hasta la semana 18. Este período es crítico para la proliferación y migración de los neuroblastos. La gran diferencia entre ambos tipos de cretinismo es el papel de la glándula tiroides materna como fuente de hormona tiroidea fetal, durante este período crítico del desarrollo.

#### Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito no tratado da lugar a alteraciones del crecimiento, retraso mental, hipotonía, estreñimiento acusado, etc. En este sentido es más parecido al cretinismo mixedematoso que al neurológico. El daño cerebral es postnatal, por la protección ofrecida por la hormona tiroidea materna. Es por esto que el tratamiento temprano tras el nacimiento alcanza buenos resultados.

### Defectos en el transporte: Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (SAHD)

La importancia fisiopatológica de los transportadores de membrana para hormonas tiroideas quedó establecida con la demostración de que pacientes con el SAHD, descrito en 1944 como alteración neurológica ligada al cromosoma X, presentaban mutaciones en el transportador de T3 y T4 MCT8 <sup>(6)</sup>. Su forma de presentación es en niños de pocos meses, con retraso global del desarrollo, falta de sostén cefálico, hipotonía con evolución progresiva a tetraplejia espástica, falta de adquisición del lenguaje, profundo déficit intelectual, y con frecuencia convulsiones y discinesias paroxísticas <sup>(7)</sup>. Los pacientes presentan alteraciones de las hormonas tiroideas en suero, con T4 baja, T3 elevada y TSH normal o ligeramente elevada. La rT3 también está disminuida. La situación es de hipotiroidismo cerebral e hipertiroidismo periférico. Una guía clínica elaborada por nosotros puede encontrarse y descargarse de Orphanet (<https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/SindromeAllanHerndonDudley.pdf>). En cuanto al diagnóstico, se debe medir T4 y T3 en todo niño con hipotonía y, en caso de encontrarse disminución de T4 y aumento de T3, proceder a la secuenciación de del gen. En la actualidad, 5 pacientes han sido diagnosticados en nuestro país <sup>(8, 9)</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico la hipótesis inicial era que MCT8 estaría presente en las membranas de las células neurales y su deficiencia produciría una restricción en el transporte al interior de las células. Nuestro laboratorio ha demostrado que la principal restricción al paso de la T3 al cerebro se produce a nivel de la barrera hematoencefálica <sup>(10)</sup>. El único estudio anatomopatológico hasta la fecha en cerebro de pacientes ha sido realizado por nuestro laboratorio y acaba de ser publicado <sup>(11)</sup>. Se encuentran alteraciones en el desarrollo de la corteza cerebral y el cerebelo, de la diferenciación neuronal, con disminución de expresión de neurofilamentos y del calibre axonal, alteraciones de la sinaptogénesis, con gran disminución de sinaptofisina, ausencia de algunas poblaciones celulares, como las células gabaérgicas parvalbúmina positivas de la corteza, e hipomielinización.

En cuanto al tratamiento, se han experimentado diversos protocolos, aunque ninguno de ellos ha dado resultados a largo plazo sobre la función cerebral. El tratamiento es paliativo, encaminado a reducir el estado de hipermetabolismo periférico motivado por el incremento de la T3 en sangre y tejidos. Para ello se ha usado el análogo de T3 Ditpa <sup>(12)</sup>, que inhibe la producción de T3 y no produce hipermetabolismo. Recientemente se está evaluando el uso del Triac.

### Alteraciones de los receptores

Las mutaciones en los genes de los receptores de T3 *THRA* y *THRB* también pueden afectar al desarrollo cerebral. Las mutaciones de *THRB* ocasionan el síndrome clásico de Resistencia a hormonas tiroideas (RTHbeta), que puede cursar con disminución del cociente intelectual y alteraciones del comportamiento, con una mayor incidencia de síndrome de falta de atención e hiperactividad <sup>(13)</sup>. Las mutaciones de *THRA* (RTHalfa) han sido descritas muy recientemente, con muy pocos pacientes descritos, y un fenotipo muy variable. Entre otras alteraciones puede dar lugar a síntomas que recuerdan al hipotiroidismo congénito, con alteraciones de desarrollo óseo, retraso mental y del crecimiento, y estreñimiento acusado. Es característica de este síndrome la tendencia a un incremento de la T3 circulante y a la disminución de T4, con cocientes T3/T4 elevados.

Las alteraciones en receptores y en los transportadores se engloban actualmente dentro de los síndromes de resistencia a hormonas tiroideas, en una clasificación realizada recientemente <sup>(14)</sup>.

### Conclusiones

El déficit de aporte de hormona tiroidea al sistema nervioso central durante el desarrollo fetal y postnatal da lugar a alteraciones en la maduración encefálica con un amplio espectro de fenotipos clínicos que, en sus formas más graves resultan en alteraciones neurológicas profundas e irreversibles. El cretinismo y el hipotiroidismo congénito tienen un adecuado tratamiento preventivo. El defecto de transporte por mutaciones en MCT8 debería estar presente en el diagnóstico diferencial de las hipotonías del lactante. Una simple medición de T4 y T3 orienta el diagnóstico, que se confirma mediante secuenciación del gen. Aunque aún no existe un tratamiento efectivo, es importante el consejo genético en las familias afectadas mediante la detección de mujeres en edad fértil portadoras de la mutación.

### Referencias Bibliográficas

1. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(3):249-259.
2. Bernal J, Morte B. Thyroid hormone receptor activity in the absence of ligand: physiological and developmental implications. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(7):3893-3899.

3. Visser WE, Friesema EC, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(2):50-56.
4. Boccone L, Dessi V, Meloni A, Loudianos G. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) in two consecutive generations caused by a missense MCT8 gene mutation. Phenotypic variability with the presence of normal serum T3 levels. *Eur J Med Genet.* 2013;56(4):207-210.
5. Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid.* 2003;13(11):1005-1012.
6. Fu J, Refetoff S, Dumitrescu AM. Inherited defects of thyroid hormone-cell-membrane transport: review of recent findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(5):434-440.
7. Brockmann K, Dumitrescu AM, Best TT, Hanefeld F, Refetoff S. X-linked paroxysmal dyskinesia and severe global retardation caused by defective MCT8 gene. *J Neurol.* 2005;252(6):663-666.
8. Lopez-Marin L, Martin-Belinchon M, Gutierrez-Solana LG, Morte-Molina B, Duat-Rodriguez A, Bernal J. [MCT8-specific thyroid hormone cell transporter deficiency: a case report and review of the literature]. *Rev Neurol.* 2013;56(12):615-622.
9. Rodrigues F, Grenha J, Orteiz C, Nascimento A, Morte B, M MB, Armstrong J, Colomer J. Hypotonic male infant and MCT8 deficiency - a diagnosis to think about. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):252.
10. Morte B, Bernal J. Thyroid hormone action: astrocyte-neuron communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5(82).
11. Lopez-Espindola D, Morales-Bastos C, Grijota-Martinez C, Liao XH, Lev D, Sugo E, Verge CF, Refetoff S, Bernal J, Guadano-Ferraz A. Mutations of the thyroid hormone transporter MCT8 cause prenatal brain damage and persistent hypomyelination. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; jc20142162.
12. Verge CF, Konrad D, Cohen M, Di Cosmo C, Dumitrescu AM, Marcinkowski T, Hameed S, Hamilton J, Weiss RE, Refetoff S. Diiodothyropropionic acid (DITPA) in the treatment of MCT8 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4515-4523.
13. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21(2):277-305.
14. Refetoff S, Bassett JH, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, De Groot LJ, Dumitrescu AM, Jameson JL, Kopp PA, Murata Y, Persani L, Samarut J, Weiss RE, Williams GR, Yen PM. Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):768-770.