

# Hipotiroidismo por resistencia hormonal por deficiencia del receptor de tipo alfa

## Hypothyroidism due to hormone resistance caused by alpha receptor deficiency

José Ignacio Perales Martínez, Álvaro Navarro Rodríguez-Villanueva,  
José Ignacio Labarta Aizpún

*Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza*

Los hipotiroidismos por sensibilidad reducida a las hormonas tiroideas incluyen aquellos en los que la producción de hormonas tiroideas es normal, pero está reducida su actividad a nivel tisular, y comprenden el síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (SRHT) por defecto en el receptor de hormona tiroidea (RT), el defecto en el transporte celular de hormonas tiroideas y el defecto del metabolismo de hormonas tiroideas<sup>(1-3)</sup>.

La tiroides sintetiza fundamentalmente tiroxina ( $T_4$ ), que periféricamente se convierte en triyodotironina ( $T_3$ ), que es la forma activa. La  $T_3$  entra en la célula e interactúa con su receptor, que es una proteína nuclear. Se conocen dos receptores de hormonas tiroideas ( $RT\alpha$  y  $RT\beta$ ). El gen del  $RT\alpha$  se localiza en el cromosoma 17 humano (THRA), y el del  $RT\beta$ , en el cromosoma 3 (THRB), y ambos genes producen dos isoformas de RT ( $RT\alpha_1$  y  $RT\alpha_2$ ; y  $RT\beta_1$  y  $RT\beta_2$ ), cuya expresión es tisular específica, de manera que  $RT\beta_1$  se expresa sobre todo en el hígado y el riñón,  $RT\beta_2$  en el hipotálamo, la hipófisis, el oído interno y la retina, y  $RT\alpha_1$  en el corazón, el músculo, el hueso y el cerebro. El SRHT producido por deficiencia del receptor de tipo  $\alpha$  es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por un hipotiroidismo específico del tejido con leve alteración de la función tiroidea.

Se presentan las características clínicas, la genética molecular y la evolución de un caso de SRHT por mutación de  $RT\alpha$ . Es un varón de 21 meses remitido a endocrinología pediátrica por talla baja disarmónica y fenotipo toscó. Sus antecedentes personales son: primer hijo de padres no consanguíneos; embarazo con amenaza de aborto; polihidramnios y crecimiento intraútero retardado; cesárea a las 36,6 semanas por riesgo de pérdida de bienestar fetal con un peso de 2.970 g  $-0,15$  desviaciones estándar (DE)-; longitud de 52 cm (1,85 DE) y perímetro craneal de 35 cm (0,6 DE); y Apgar: 3/5. En el período neonatal presenta neumonía congénita, hipertensión pulmonar secundaria y sepsis, y el cribado neonatal es normal -tirotropina (TSH): 0,71 mUI/mL-. El estudio metabólico de enfermedades de depósito es negativo y la serie esquelética inespecífica con gen *FGFR3* normal. El estudio genético muestra: cariotipo 46,XY; array de hibridación genómica comparativa normal; amplificación de sondas tras ligación múltiple: duplicación de 9,8 kb en la región pseudoautosómica (PAR1), que incluye el exón 3 del gen *SHOX*, y padre portador de la misma duplicación. La resonancia magnética no presenta alteraciones. Los antecedentes familiares son: padre, 183 cm (0,87 DE); madre, 162 cm ( $-0,1$  DE); talla genética, 179 cm (0,3 DE); madre con hipotiroidismo gestacional tratado con levotiroxina, y posteriormente con función tiroidea normal; y abuela materna con hipotiroidismo. En la exploración física, con 21 meses, destaca un fenotipo toscó, macrocefalia con perímetro cefálico de 53 cm (2,52 DE), frente prominente, hipertelorismo, macroglosia, raíz nasal plana, cuello corto, extremi-

### Correspondencia:

José Ignacio Perales Martínez  
Unidad de Endocrinología. Servicio de Pediatría  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

dades cortas y manos anchas, genitales masculinos normales, retraso psicomotor, longitud de 77 cm (-3,03 DE), peso de 10,7 kg (-1,22 DE), perímetro cefálico de 53 cm (3,8 DE), cociente talla sentada/talla de 0,62 (>p97) y edad ósea de 9 meses. El estudio endocrinológico muestra: TSH, 3,14  $\mu$ UI/mL; T<sub>4</sub> libre, 0,58 ng/dL (VN 0,58-1,64); T<sub>3</sub> libre, 5,35 pg/ml (VN 2,5-4,9); tiroglobulina, 44,7 ng/mL; anticuerpos antitiroideos negativos; factor de crecimiento IGF-1 < 25 ng/mL; IGFBP-3, 1  $\mu$ g/mL; un test de ejercicio-propranolol con un pico de hormona de crecimiento de 9,47 ng/mL; anemia normocítica y creatina fosfocinasa elevada. A los 29 meses se inicia tratamiento con levotiroxina (dosis de 25  $\mu$ g/día) y posteriormente con hormona de crecimiento humana recombinante a los 32 meses (dosis de 0,045  $\mu$ g/kg/día). Según su fenotipo, se solicita exoma a tríos y se encuentra una mutación en heterocigosis, *de novo*, de cambio de sentido en el exón 8 en el gen *THRA* -THRA c.818C>A; p.(Thr273Asn)-.

Las manifestaciones clínicas son representativas de la especificidad de expresión de dicho receptor y se manifiestan con talla baja, retraso de la edad ósea, bradicardia, estreñimiento importante, hipotonía, y retraso psicomotor y cognitivo. El fenotipo bioquímico se caracteriza por niveles normales de TSH, normales o disminuidos de T<sub>4</sub> libre, normales o elevados de T<sub>3</sub> libre y disminución de T<sub>3</sub> inversa, y la funcionalidad del eje hipotalámico-hipofisario es normal. Posiblemente, la enfermedad está infra-diagnosticada, debido a que los niveles de TSH y T<sub>4</sub> libre pueden estar en el rango de la normalidad, a diferencia del SRHT de tipo  $\beta$ .

El SRHT por deficiencia de RTH $\alpha$  es un trastorno poco frecuente que se debe sospechar ante un retraso psicomotor y de crecimiento con un perfil tiroideo caracterizado por una *ratio* T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> elevada. El diagnóstico se basa en la demostración de una mutación en el gen *THRA*. El tratamiento se fundamenta en el uso de L-tiroxina, que tiende a normalizar los niveles de T<sub>4</sub> y disminución de la TSH, si bien el uso de análogos de RT $\alpha$  sería más apropiado <sup>(4-7)</sup>.

## Bibliografía

1. Hannoush ZC, Weiss RE. Defects of thyroid hormone synthesis and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 375-88.
2. Onigata K, Szinnai G. Resistance to thyroid hormone. *Endocr Dev* 2014; 26: 118-29.
3. Bernal J. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 185-96.
4. Mert Erbas I, Demir K. The clinical spectrum of resistance to thyroid hormone alpha in children and adults. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021; 13: 1-14.
5. Demir K, Van Gucht ALM, Büyükinan M, Catli G, Ayhan Y, Bas Nijat V, et al. Diverse genotypes and phenotypes of three novel thyroid receptor-alfa mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2945-54.
6. Van Mullem AA, Chrysis D, Eythimiadou A, Chront E, Tsatsoulis A, De Rijke YB, et al. Clinical phenotype of new type of thyroid hormone resistance caused by a mutation of the TRalfa receptor: consequences of LT4 treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3029-38.
7. Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 647-57.