

# Mutación del gen *THRβ* y fenotipos distintos en la misma familia

## Mutation of the *THRβ* gene and different phenotypes in the same family

María Sanz Fernández, Marina Mora Sitja, Amparo Rodríguez Sánchez

Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España)

### Introducción

La resistencia a la hormona tiroidea (RTH  $\beta$ ) es un trastorno genético raro caracterizado por una respuesta alterada del tejido diana a la acción de la hormona tiroidea.

Es una enfermedad genética autosómica dominante o recesiva causada por la mutación del gen del receptor de la hormona tiroidea  $\beta$  (*THRβ*) o del gen del receptor de la hormona tiroidea  $\alpha$  (*THRα*). Fue descrito por primera vez en 1967<sup>1</sup>. Su incidencia es de aproximadamente 1:40.000-1:50.000<sup>2,3</sup>.

El perfil bioquímico característico es el de niveles séricos elevados de hormonas tiroideas ( $T_4$  libre y  $T_3$  libre) en ausencia de supresión de tirotrópina (tirotrópina normal o elevada). La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético-molecular de *THRβ*, localizado en el cromosoma 3.

Aunque la mayoría de los individuos se consideran clínicamente eutiroides, existe variabilidad en la manifestación fenotípica entre los individuos que albergan diferentes mutaciones en *THRβ* y entre los tipos de tejidos del mismo individuo, según el grado de resistencia en los tejidos debido a la expresión diferencial de la proteína TR $\beta$  mutante. Las manifestaciones clínicas de la RTH- $\beta$  varían desde el hipertiroidismo hasta el hipotiroidismo o el bocio simple. Alrededor del 65-95% de los pacientes con RTH- $\beta$  presentan bocio. Otros síntomas incluyen taquicardia sinusal, trastornos del aprendizaje con retraso escolar, alteraciones del lenguaje, trastorno por déficit de atención/hipe-

ractividad, retraso del desarrollo, talla baja, retraso del crecimiento, caída del cabello, e infecciones repetidas de oído, nariz y garganta<sup>4</sup>.

La mayoría de los pacientes no requiere tratamiento. Para los pacientes con hipotiroidismo, puede considerarse el uso de  $T_3$  y  $T_4$ <sup>5</sup>; y para los pacientes con taquicardia, el tratamiento con betabloqueantes. En los casos con tirotoxicosis evidente, el derivado acético de la  $T_3$  (TRIAC) podría ser eficaz<sup>6,7</sup>. No existen directrices ni consenso de expertos sobre el tratamiento del síndrome de resistencia a hormonas tiroideas acompañado de otras enfermedades, por lo que es necesario seguir investigando.

### 1. Motivo de consulta

Niño remitido a los 2 años y 5 meses por retraso ponderostatural.

### 2. Antecedentes familiares

Madre con bocio con nódulos tiroideos. Antecedentes de mal rendimiento escolar. Talla de 162,5 cm. Menarquia a los 15 años. Abuela materna, dos hermanas de abuela materna y una tía materna en tratamiento con levotiroxina.

Padre sano, talla de 168 cm.

### 3. Antecedentes personales

Embarazo controlado con amenaza de parto en la semana 27. Parto por fórceps. EG: 37 semanas. Peso: 2.980 g (+0,17 DE); longitud: 49 cm (+0,26 DE); p. cefálico: 32,5 cm (-0,54 DE). Apgar 8-9. Desarrollo psicomotor: deambulación a los 17 meses.

### Correspondencia:

María Sanz Fernández

E-mail: msanzfernandez@gmail.com

#### 4. Exploración física

Peso: 10,9 kg (-2,03 DE); talla: 88 cm (-1,42 DE); IMC: 14 kg/m<sup>2</sup> (-1,74 DE). Tensión arterial y frecuencia cardíaca normales. Fenotipo normal. Sin bocio. Estadio Tanner I.

#### 5. Exploraciones complementarias

- TSH: 2,59 mUI/L (0,55-4,78); T<sub>4</sub> libre: 3,2 ng/dL (0,8-1,8). Ante estos hallazgos se solicita nueva analítica, incluyendo T<sub>3</sub> y autoinmunidad tiroidea.
- TSH: 2,30 mUI/L; T<sub>4</sub> libre: 1,9 ng/dL; T<sub>3</sub> total: 255 ng/dL (80-160). Ac. antitiroideos negativos.
- TSH: 1,78 mUI/L; T<sub>4</sub> libre: 1,8 ng/dL; T<sub>3</sub> total: 231 ng/dL.
- TSH: 1,52 mUI/L; T<sub>4</sub> libre: 2,1 ng/dL; T<sub>3</sub> total: 230 ng/dL.
- Ecografía tiroidea normal.

#### 6. Aproximación diagnóstica

Paciente con elevación de las hormonas tiroideas (T<sub>4</sub> libre y T<sub>3</sub>) con cifras normales de TSH, sugiere resistencia a las hormonas tiroideas, por lo que se solicita estudio genético molecular del gen *THRβ* que objetiva mutación heterocigota M442V en el exón 10 del gen *THRβ* (c.A1609G), que confirma la sospecha diagnóstica de síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (estudio realizado en el INGEMM, Hospital Universitario La Paz).

#### 7. Aproximación terapéutica

A los 5 años, el paciente presenta dificultades para mantener la concentración en el colegio asociadas a retraso en la lectoescritura. A los 6 años se le diagnostica trastorno por déficit de atención e hiperactividad y comienza con tratamiento. Sin embargo, es resistente a múltiples tratamientos indicados para este trastorno.

El cociente intelectual es normal y la RM craneal no muestra alteraciones hipofisarias o hipotalámicas.

#### 8. Seguimiento de la evolución

Actualmente, el paciente tiene 14 años. Ha presentado un desarrollo pondoestatural normal (Figura 1). Está escolarizado en 2.º de la ESO, con regular rendimiento escolar y adaptación curricular. Sigue tratamiento con clorhidrato de guanfacina 1 mg al día.

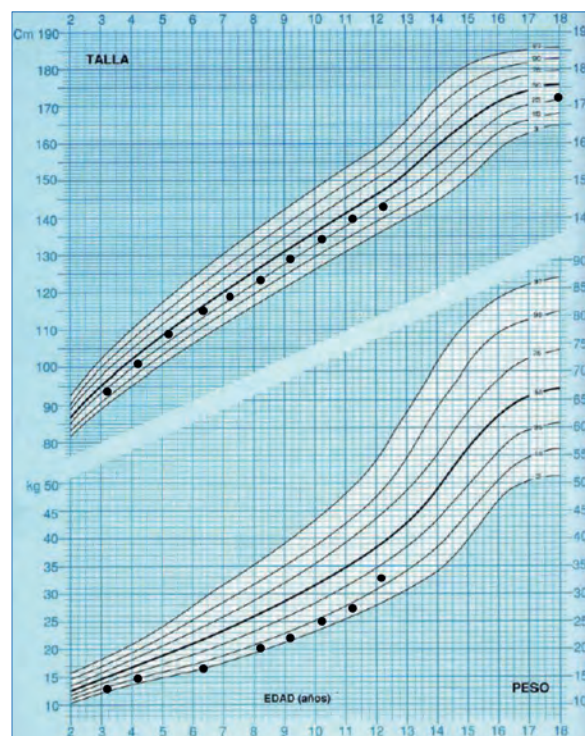


Figura 1. Curva pondoestatural del caso índice.

Tras confirmarse este caso índice, se realiza ampliación del estudio al resto de la familia (Figura 2). La abuela materna, la madre y dos hermanas de ésta, el hermano pequeño del paciente y un primo del paciente presentan elevación de las hormonas tiroideas con cifras normales de TSH, por lo que se cursa estudio genético molecular en estos familiares. El estudio genético objetiva la misma mutación que nuestro caso índice en estos seis familiares.

En la actualidad, los tres menores de edad de la familia afectos se encuentran en seguimiento en nuestra consulta. Pese a que presentan la misma mutación en gen *THRβ*, el fenotipo es diferente. En el caso índice predomina la clínica de déficit de atención y el mal rendimiento escolar; en cambio, su hermano de 9 años de edad presenta buen rendimiento escolar, aunque la familia refiere que es un niño nervioso. El primo de 15 años ha presentado mal rendimiento escolar en el último curso en relación con falta de interés y baja motivación, y no recibe ningún tratamiento farmacológico.

#### Conclusiones

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas debe sospecharse en pacientes con aumento del nivel sérico de hormonas tiroideas, acompañado de una concentración normal o elevada de TSH. Los pacientes afectados requieren un tratamiento individualizado.

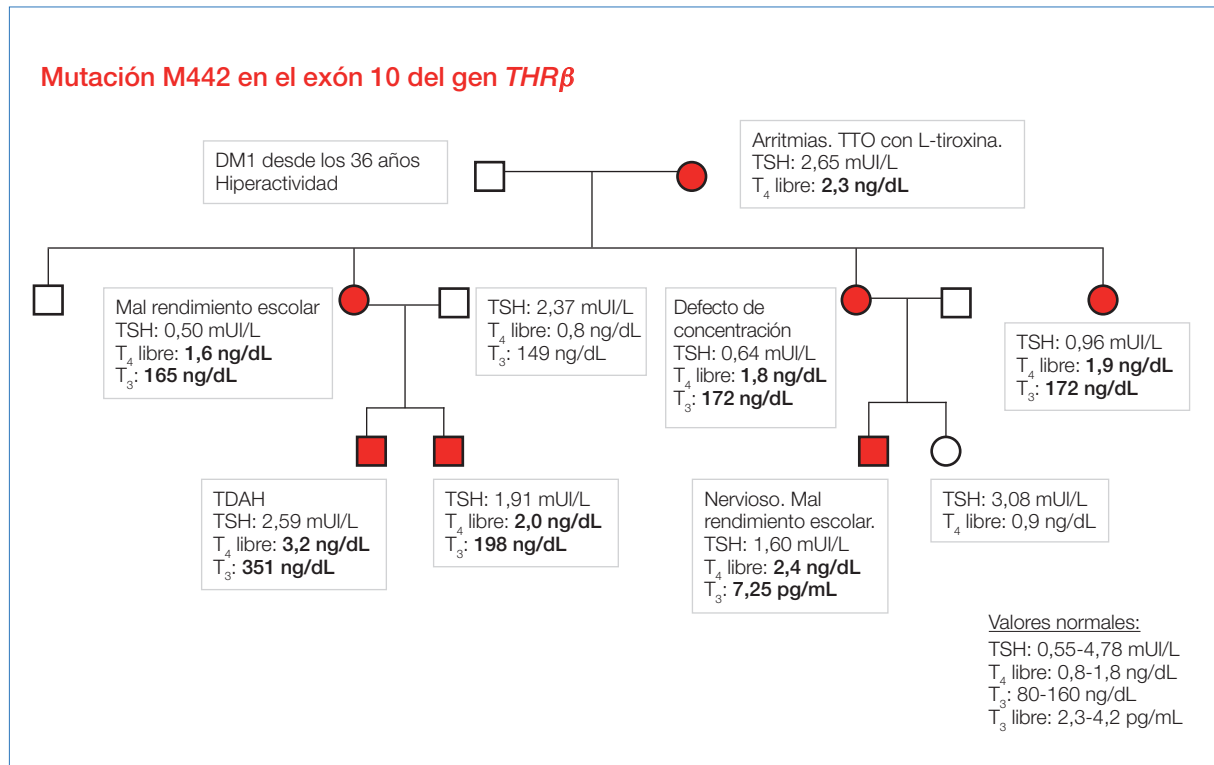


Figura 2. Genealogía de la familia portadora de la mutación M442 en el exón 10 del gen *THRβ*.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Bibliografía

- Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stuppled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. J Clin Endocrinol Metab 1967; 99: 768-70.
- Agrawal NK, Goyal R, Rastogi A, Naik D, Singh SK. Thyroid hormone resistance. Postgrad Med J 2008; 84: 473-7.
- Wu SY, Sadow PM, Refetoff S, Weiss RE. Tissue responses to thyroid hormone in a kindred with resistance to thyroid hormone harboring a commonly occurring mutation in the thyroid hormone receptor beta gene (P453T). J Lab Clin Med 2005; 146: 85-94.
- Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. Rev Endocr Metab Disord 2000; 1: 97-108.
- Forys-Dworniczak EA, Moran C, Kalina-Faska B. Resistance to thyroid hormone with a mutation of the thyroid  $\beta$  receptor gene in an eight-month-old infant - a case report. Endokrynol Pol 2019; 70: 124-30.
- Sun H, Cao L, Zheng R, Xie S, Liu C.. Update on resistance to thyroid hormone syndrome $\beta$ . Ital J Pediatr 2020; 46: 168.
- Torre P, Bertoli M, Di Giovanni S, Scommegna S, Conte C, Novelli G, et al. Endocrine and neuropsychological assessment in a child with a novel mutation of thyroid hormone receptor: response to 12-month triiodothyroacetic acid (TRIAc) therapy. J Endocrinol Invest 2005; 28: 657-62.