

Revisión

Resistencia a la hormona tiroidea: revisión de la literatura

Andrés Flórez Romero ¹, Yesid Camilo Hurtado Amézquita  ¹, Luz Mery León Muñoz ¹,
Carlos Arturo Révérend Lizcano ¹

¹Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Flórez-Romero A, Hurtado-Amézquita YC, León-Muñoz LM, Révérend-Lizcano CA. 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>

Recibido: 27/Abril/2022

Aceptado: 20/Septiembre/2022

Publicado: 22/Febrero/2023

Resumen

Contexto: la resistencia a la hormona tiroidea representa a un grupo de síndromes caracterizados por la disminución de la sensibilidad a esta hormona. Se han descrito tres factores que promueven la resistencia: mutaciones de los genes que codifican para el receptor nuclear de T3 (*TRA* y *TRB*), alteraciones en el transporte celular de T4 y T3 y defectos en la conversión de T4 a T3 mediada por deiodinasas.

Objetivo: describir las distintas formas de resistencia de la hormona tiroidea, desde puntos de vista clínicos, fisiopatológicos, genéticos y moleculares.

Metodología: las bases de datos PubMed y Medline fueron consultadas con el fin de obtener referencias cruzadas que vincularan las palabras clave de manera relevante con aspectos clínicos, fisiopatológicos, genéticos y moleculares. Se usaron adicionalmente recursos del sitio web del NCBI en lo que respecta a aspectos genéticos.

Resultados: las referencias encontradas mediante la búsqueda realizada permitieron hacer una exposición integrada desde el punto de vista clínico y fisiopatológico, asociados a los aspectos genéticos y moleculares de la resistencia a la hormona tiroidea.

Conclusiones: se reconoce la importancia de saber las causas y las manifestaciones sindrómicas de la resistencia a la hormona tiroidea, lo cual permite hacer intervenciones personalizadas basadas en la clínica.

Palabras clave: resistencia a la hormona tiroidea, receptores hormona tiroidea, hormona estimulante de tiroides, hipotiroidismo.

Destacados

- La resistencia a la hormona tiroidea representa a un grupo de síndromes caracterizados por la disminución de la sensibilidad tisular a esta hormona.
- Los síndromes de resistencia a hormona tiroidea son un grupo de síndromes de causa genética que se deben a diferentes mutaciones, ya sea en los genes que codifican para los receptores nucleares, alteraciones en el transporte de la hormona tiroidea a través de la membrana celular o defectos en la conversión de T4 a T3 mediada por las deiodinasas.
- Reconocer y diferenciar las alteraciones fisiopatológicas de los diferentes síndromes de resistencia a la hormona tiroidea, al igual que sus manifestaciones clínicas, permite un acercamiento a la práctica de la medicina personalizada con un enfoque interdisciplinario.

 **Correspondencia:** Yesid Camilo Hurtado Amézquita, Hospital San José Centro, calle 10 #18-75.
Correo-e: camilohurtado88@gmail.com

Thyroid hormone resistance: a review of the literature

Abstract

Background: Thyroid hormone resistance represents a group of syndromes characterized by decreased sensitivity to this hormone. Three factors that promote resistance have been described: mutations in genes that code for the T3 nuclear receptor (TRA and TRB), alterations in the cellular transport of T4 and T3, and defects in the conversion of T4 to T3 mediated by deiodinases.

Purpose: To describe the different forms of thyroid hormone resistance, from clinical, pathophysiological, genetic and molecular points of view.

Methodology: The PubMed and MedLine databases were consulted in order to obtain cross-references that linked the keywords in a relevant way with clinical, pathophysiological, genetic and molecular aspects. Resources from the NCBI website were also used, especially with regard to some genetic aspects.

Results: The references found through the search carried out allowed an integrated exposition of the clinical and pathophysiological aspects associated with the genetic and molecular aspects of thyroid hormone resistance.

Conclusions: The importance of knowing the causes and syndromic manifestations of thyroid hormone resistance is recognized, which allows personalized interventions based on the clinic.

Keywords: resistance to thyroid hormone, thyroid hormone receptors, thyroid stimulating hormone, hypothyroidism.

Highlights

- Thyroid hormone resistance represents a group of syndromes characterized by decreased tissue sensitivity to this hormone.
- Thyroid hormone resistance syndromes are a group of syndromes with a genetic cause, which are due to different mutations, either in the genes that code for nuclear receptors, alterations in the transport of thyroid hormone through the cell membrane or defects in the conversion of T4 to T3 mediated by deiodinases.
- Recognizing and differentiating the pathophysiological alterations of the different thyroid hormone resistance syndromes, as well as their clinical manifestations, allows an approach to the practice of personalized medicine with an interdisciplinary approach.

Introducción

La glándula tiroides se caracteriza por sintetizar y secretar dos hormonas conocidas como tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3). En los tejidos diana, el 80% de la T3 se produce a partir de la T4 mediante el proceso de deiodinación catalizado por deiodinasas (1).

La entrada y la salida de las hormonas tiroideas y sus metabolitos a través de la membrana de las células diana requiere la presencia de proteínas de membrana con función de transporte y aunque existen varias proteínas transportadoras de hormonas tiroideas pertenecientes a la familia de transportadores de aniones orgánicos (OATP) y el transportador de sodio taurocolato (NTCP), la de mayor relevancia desde el punto de vista fisiopatológico es el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8). Esta proteína transporta de manera muy específica tanto a T4 como a T3, teniendo un papel importante, no solo en la acción celular de las hormonas tiroideas, sino también en su secreción por la glándula tiroides (1).

Las diversas acciones biológicas de las hormonas tiroideas están mediadas por una serie de proteínas, entre las que encontramos receptores ubicados en la membrana celular que tramitan acciones no genómicas de las hormonas tiroideas y transportadores de la superficie celular, los cuales permiten el ingreso de estas hormonas al interior de la célula. Las deiodinasas que transforman las hormonas tiroideas T4 y T3 a metabolitos con menor contenido de yodo y así, controlan la acción metabólica citoplasmática de la hormona tiroidea. Finalmente, los receptores nucleares se unen con mayor afinidad o exclusividad a la T3 y, de esta manera, las acciones genómicas de la hormona tiroidea (HT) están mediadas por la T3. Las alteraciones que afectan a cada uno de estos componentes se han venido asociando cada vez más con mayores argumentos a una reducción de la sensibilidad de las células blanco frente a la acción de la HT (1).

La T3 se une a receptores nucleares, de modo que regula la expresión génica y las isoformas de los receptores de las hormonas tiroideas (TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2) están codificadas por distintos

genes (*THRA*: *Thyroid Hormone Receptor Alfa* y *THRB*: *Thyroid Hormone Receptor Beta*), ubicados en los cromosomas 17q21.1 y 3p24.2 respectivamente, los cuales muestran diferentes distribuciones de expresión en los tejidos (2, 3).

Desde el punto de vista genético se puede afirmar que la disminución o incluso la pérdida de la función de cualquiera de los componentes antes descritos afecta de manera negativa la respuesta de la célula blanco a la hormona tiroidea, pero particularmente hablando de las acciones genómicas del receptor, será afectada negativamente la expresión de genes que se transcriben por la asociación del receptor a coactivadores, en tanto que aquellos que son reprimidos por la asociación del receptor a correpresores permanecerían expresados, es decir, serían regulados positivamente.

Los síndromes de resistencia a la hormona tiroidea (RHT) tienen un origen genético y se caracterizan por la disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. La forma clásica se debe en la mayoría de los casos a mutaciones en el gen *THRB* que codifica para uno de los dos tipos del receptor nuclear de T3, el TR β 1 y 2 (1, 4). También se consideran estados de RHT a las alteraciones en el transporte celular de T3 y T4, y a la conversión de T4 a T3 mediada por las deiodinasas (1). Además, existe una forma clínica de resistencia, indistinguible de la forma clásica, en la que no existen mutaciones en el receptor de la HT y esta es de causa desconocida.

En la actualidad no se cuenta con registros de la presentación de dicha alteración en Colombia, solo se conocen algunas series de casos con dicha alteración (5). A nivel internacional se ha conocido que la incidencia de la resistencia a la hormona tiroidea alfa podría corresponder a 1 de cada 40 000 personas (3), mientras que la resistencia a la hormona tiroidea beta se encuentra alrededor de 1 en 40 000 a 1 en 50 000 casos, algo que se ha mantenido a lo largo de las últimas revisiones (5, 6). Si bien estos son síndromes poco frecuentes, representan un reto diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica.

En esta revisión se busca hacer un acercamiento descriptivo de la resistencia a la hormona tiroidea, tanto desde el punto de vista

clínico y fisiopatológico, como desde los aspectos genéticos y moleculares.

Resistencia a la hormona tiroidea secundaria a mutaciones en el receptor

Los efectos genómicos de la hormona tiroidea T3 están mediados por receptores codificados por dos genes. El gen *THRA* que está ubicado en el cromosoma 17q21.1 y que codifica las isoformas TR α 1 y TR α 2. La isoforma TR α 1 representa aproximadamente el 80% de los receptores de HT expresados en el cerebro, también se encuentra en el hueso, el intestino y el músculo cardíaco. La isoforma TR α 2 difiere de la TR α 1 en el dominio carboxi-terminal y no puede unirse a T3, pero conserva las propiedades de unión al ADN y se considera un modulador de la acción de la HT. Por otro lado, existen otras isoformas del receptor TR α 1 que carecen del dominio de unión al DNA, pero conservan el dominio de unión a T3 y se investiga sobre su posible papel en acciones no genómicas de la hormona tiroidea. El gen *THRB* está ubicado en el cromosoma 3p24.2 y codifica para las isoformas TR β 1 y TR β 2 (7). La isoforma de TR β 2 se expresa principalmente en el hipotálamo, la hipófisis, la retina y el oído interno y TR β 1 es la isoforma principal en el hígado, los riñones y también se expresa ampliamente en el cerebro (8). Además, las isoformas TR β 1 y TR β 2 se expresan en el hipocampo, en una región aparentemente implicada en la proliferación de progenitores neuronales (9, 10).

Resistencia a la hormona tiroidea beta

La resistencia a la hormona tiroidea beta (RHT β) es una condición rara causada por mutaciones en el gen *THRB* (8). La primera descripción de RHT β fue realizada en 1967 en una familia con sordera congénita y epífisis punteadas (unión de los centros de osificación que forman un único punto irregular y punteado). La prevalencia de la enfermedad no está clara, ya que los programas de detección de rutina para el hipotiroidismo congénito se basan únicamente en la determinación de TSH que con frecuencia es normal en esta condición (11).

La mayoría de los casos de RHT β (85–90%) se deben a variantes heterocigotas en el gen *THRB*. Se

han identificado 317 mutaciones en el gen *THRB* en ClinVar (12 hasta enero del 2022) y se caracterizan por un patrón de herencia autosómica dominante (80% de los casos) o esporádica (20% de los casos) (4, 7). En el 15% de los sujetos con un fenotipo similar a RHT β , el defecto genético sigue siendo desconocido y este es llamado "No-TR-RHT" (8).

Las mutaciones del gen *THRB* se han relacionado con una alteración de la unión del receptor con T3, conservando la capacidad de homo y heterodimerización, o a una capacidad aberrante de disociarse del correpresor en presencia de T3. La serie de repeticiones hidrófobas (región "fría"), crucial para la formación de homodímeros y heterodímeros del receptor de HT (incluidos los coactivadores y correpresores) que no suelen presentar mutaciones. Las mutaciones de *THRB* se agrupan predominantemente en tres puntos 'calientes' en la región c-terminal de THR β , involucrados con la unión a la hormona T3 y ubicados entre los aminoácidos 234-282, 310-353 y 429-461 de la proteína (13).

Un estudio retrospectivo de 14 pacientes con RHT β y manifestaciones tardías del síndrome de resistencia a la HT identificó que todos presentaron mutaciones puntuales, ubicadas entre los exones del 7 al 10 dentro del dominio de unión a T3. El estudio *in vitro* mostró que el RHT β mutado (H271D) podía unirse al correpresor del receptor nuclear (NcoR) y al coactivador del receptor de esteroides 3 (SRC3), pero no podía liberar al NcoR cuando se trataba con T3. Así, hubo un total de siete pacientes con resistencia a hormona tiroidea de forma generalizada, cuatro pacientes mostraron eutiroidismo y tres de ellos tuvieron bocio. Por otro lado, otros tres pacientes mostraron disfunción tiroidea con edad de inicio antes de los 10 años y todos los pacientes con manifestación temprana presentaron baja estatura y diferentes grados de trastorno del aprendizaje (14).

Los casos descritos de pacientes homocigotos se caracterizan por tener bocio y sordo-mutismo. Por el contrario, los sujetos heterocigotos son fenotípicamente normales, por lo tanto, una cantidad reducida de RHT β no produce haploinsuficiencia y en estos casos el receptor mutante conserva sus propiedades de unión al ADN y la dimerización (9).

La RHT β se caracteriza por niveles elevados séricos de T4L, T3L y rT3, acompañados de TSH sérica normal o elevada (4). El cuadro clínico de RHT β varía desde manifestaciones de hipertiroidismo, dadas por exceso de HT en aquellos órganos que principalmente expresan TR α (corazón y hueso) o manifestaciones de hipotiroidismo en tejidos que expresan TR β (hígado, riñón, hipófisis, retina, cerebro y glándula tiroidea). La hipercolesterolemia, retraso del crecimiento y alteraciones en el aprendizaje (sugestivas de hipotiroidismo), pueden coexistir con pérdida de peso, intolerancia al calor, hiperactividad y taquicardia (típico del hipertiroidismo) (9).

Las manifestaciones clínicas de la RHT β clásicamente se han clasificado en dos subgrupos de acuerdo con la ausencia o la presencia de síntomas de tirotoxicosis, resistencia hipofisaria selectiva (SRHT) y resistencia a la hormona tiroidea generalizada (GRHT). Los pacientes con SRHT muestran síntomas variables de hipertiroidismo, pero por el contrario, los sujetos con GRHT exhiben un "hipotiroidismo compensado", en donde se controla el efecto de los altos niveles de HT.

La eficiencia de este mecanismo compensatorio es variable en cada individuo y en diferentes tejidos, así como en diferentes periodos de la vida. Las mutaciones del gen *THRB* encontradas tanto en GRHT como en SRHT pueden ser las mismas y los pacientes de una misma familia pueden presentar cualquiera de las formas. De hecho, los pacientes con SRHT tienen niveles normales de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), marcador de la acción de la hormona tiroidea periférica, elevada en el hipertiroidismo, por lo tanto, la insensibilidad a la acción de la hormona tiroidea está presente no solo en la región hipotalámica-hipofisaria, sino también en el hígado, que es en donde principalmente se produce esta proteína (9).

El fenotipo cardiaco se ha estudiado en varias cohortes de pacientes con diferentes mutaciones y con frecuencia presentan taquicardia y palpitaciones, aunque el flutter o la fibrilación auricular se ha reportado hasta un 20% de los pacientes. Además, las funciones cardiacas sistólicas y diastólicas están deterioradas en

comparación con los sujetos hipertiroideos o eutiroides, pero no se han informado casos de insuficiencia cardíaca y no se ha encontrado correlación entre el genotipo y el fenotipo cardíaco. En la tabla 1 se pueden observar las principales características clínicas de los pacientes con resistencia a la HT asociada a mutaciones en los receptores α y β (15).

El principal diagnóstico diferencial de esta condición es el tirotropoma (tumor hipofisario productor de TSH) y se caracteriza por un patrón bioquímico de HT similar a la RHT β y bocio en el 94% de los pacientes, sin embargo, a diferencia de la RHT β , presenta un incremento de la subunidad α y la SHBG. Además, la resonancia nuclear magnética de silla turca permite identificar el adenoma y en casos de difícil diagnóstico es necesario realizar: una medición de la TSH posterior al estímulo con TRH (negativo en tirotropoma y positivo en RHT β), una prueba de supresión con T3 (no supresión de la TSH en tirotropoma y supresión en RHT β) (16), o una prueba para definir la respuesta de la TSH a análogos de somatostatina de corta acción, donde se administra octreotida a dosis de 100 μ g de forma subcutánea cada ocho horas, lo cual evidenció una disminución mayor de los niveles de TSH a las 2–24 horas en los casos de tirotropomas (17). El estudio genético es definitivo para la diferenciación, aunque hasta el momento en el 15% de los casos no se ha logrado identificar la causa genética (6).

El objetivo principal en el tratamiento es mantener un equilibrio entre la sobreestimulación de los tejidos que expresan TR α y aquellos que tienen TR β y presentan resistencia a la HT (8). Actualmente no existe una terapia definitiva para corregir el defecto molecular que causa RHT β , y en la mayoría de los pacientes no es necesario ningún tratamiento, ya que el bocio puede ser el único signo de la enfermedad (8, 9).

Los pacientes con taquicardia y palpitaciones en reposo pueden beneficiarse con el uso de bloqueadores β cardioselectivos y en el caso de síntomas de tirotoxicosis severos, que no respondan a los bloqueadores β , una reducción de los niveles de hormona tiroidea puede ser beneficiosa. Esto no se puede lograr con medicamentos antitiroideos, porque el aumento de los niveles de TSH puede

incrementar el bocio, por lo que el tratamiento de elección en estos casos es la administración de compuestos tiromiméticos, como el ácido triyodotiroacético (TRIAC), el cual actualmente no se encuentra disponible en Colombia. Este compuesto, a través del mecanismo de retroalimentación, reduce la secreción de TSH y provoca una ligera disminución de los niveles circulantes de T4 (los valores de T3 no son confiables ya que el TRIAC reacciona de forma cruzada en los métodos de medición de T3) y como consecuencia de sus efectos más débiles en los tejidos periféricos, TRIAC reduce los signos y los síntomas de tirotoxicosis, particularmente a nivel cardíaco.

Se ha demostrado que TRIAC es efectivo tanto en niños como en pacientes adultos con RHT β a dosis de 1,4–2,8 mg/día, fraccionado en dos o tres administraciones (11). El uso de fármacos dopaminérgicos y análogos de somatostatina tiene un éxito limitado porque la secreción de TSH escapa rápidamente de los efectos inhibitorios de ambos fármacos, ya que la reducción de T4 estimula de forma potente la secreción de TSH (4, 9).

Resistencia a la hormona tiroidea alfa

La RHT α es un trastorno caracterizado por hallazgos de hipotiroidismo dependientes del tejido y hasta el momento se han registrado 44 mutaciones del gen THRA en ClinVar hasta enero del 2022 (12). La mayoría de las mutaciones involucran selectivamente el dominio c-terminal del TR α , generando pérdida severa de la función y otros tipos de mutaciones se asocian con una función alterada de forma variable del TR α 1 (18).

El fenotipo en estos casos es caracterizado por manifestaciones de hipotiroidismo a nivel neurológico, esquelético, gastrointestinal y miocárdico. Estos pacientes conservan una respuesta hormonal normal en el eje hipotalámico-pituitario y el hígado; la gravedad del fenotipo clínico parece estar asociada con la ubicación y el tipo de mutación en THRA. Cuando se presentan mutaciones heterocigotas en este gen, las anomalías observadas incluyen anemia, estreñimiento y retraso en el crecimiento y el desarrollo (9).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y paraclínicas de la resistencia de la hormona tiroidea

	RHTα	RHTβ
Sistema cardiovascular	Bradicardia.	Taquicardia.
Riesgo cardiovascular		Disminución de la sensibilidad a la insulina y dislipidemia.
Sistema gastrointestinal	Estreñimiento severo.	
Cráneo Sistema visual y auditivo	Macrocefalia.	Daltonismo (mutación homocigota gen <i>THRB</i>) Discapacidad auditiva conductiva o neurosensorial (mutación homocigota gen <i>THRB</i>).
Sistema neurológico	Deterioro cognitivo.	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad o deterioro cognitivo variable.
Anormalidades esqueléticas	Displasia esquelética o falla de crecimiento desproporcionada.	Retraso en la maduración ósea (1/3 niños), sin impacto en la talla final. Epífisis punteadas, facies dismórficas y escápulas aladas (mutación homocigota gen <i>THRB</i>). Disminución de la densidad mineral ósea y riesgo de fracturas en adultos.
Sistema inmune		Mayor frecuencia de infecciones respiratorias (concentraciones reducidas de inmunoglobulinas y regulación anormal de granulocitos y linfocitos).
Embarazo		Riesgo de aborto espontáneo y retraso del crecimiento intrauterino.
Asociaciones		Enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto.
Volumen tiroideo	Normal.	Bocio difuso (66–95%) o multinodular.
Parámetros de laboratorios	T3L pueden ser altos o normales, T4L y rT3 normales o bajos y TSH normal o levemente elevada.	T4 y T3 aumentados y TSH normal o alta.

Fuente: elaboración propia, adaptada de Illouz *et al.* (15).

La mutación A263V de TR α 1 mostró una pérdida parcial de la función, con niveles más altos de T3. Para TR α 2 no se identificaron fenotipos atribuibles a una mutación, por el contrario, se informaron algunas características clínicas adicionales inusuales (micrognatia, agenesia clavicular, fusión metacarpiana y sindactilia, hiperparatiroidismo y diarrea crónica) en una mujer adulta con una mutación diferente (N359Y), común tanto para TR α 1 como para TR α 2 (10).

En un estudio francés se describen dos mutaciones de *THRA* (M259T, T273A) en pacientes con RHT α . La gravedad de los dos nuevos casos de RHT α se origina en una reducción en la afinidad de unión a TR α 1 de T3 y, por lo tanto, se correlaciona con la incapacidad de los correpresores para disociarse en presencia de T3 (19).

En la RHT α los niveles séricos de T3L pueden ser altos o normales, T4L y rT3 normales o bajos,

mientras que la TSH es normal o levemente elevada (3). La terapia con levotiroxina genera la normalización de la T4L, con un aumento adicional de la T3L y niveles de TSH suprimidos, lo que sugiere una retroalimentación negativa conservada de la hormona tiroidea sobre la secreción de TSH (3).

Trastornos de la deiodinación de la hormona tiroidea

Las deiodinasas (DIOs) son una familia de enzimas que contienen selenocisteína, necesarias para la activación o inactivación de las hormonas tiroideas, en donde el selenio es pieza clave para aumentar la actividad enzimática en más de 100 veces. En la tabla 2 se describe el papel de cada una de las DIOs (20).

Tabla 2. Características de las deiodinasas

	Deiodinasa 1	Deiodinasa 2	Deiodinasa 3
Características bioquímicas			
Peso molecular (Da)	29 000	30 500	31 500
Sustratos	rT3	T4, rT3	T3, T4
Vida media	Muchas horas	20 minutos	Muchas horas
Localización	Membrana plasmática	Retículo endoplásmico	Membrana plasmática
Tejidos con alta actividad	Hígado, riñón	SNC, hipófisis, tejido graso pardo, placenta	Placenta, SNC, páncreas
Rol fisiológico	Genera rT3, T3 y T2	Genera T3 y T2	Genera rT3 y T2
Regulación fisiológica			
Inducción	T3	Exposición al frío, sobrealimentación, catecolaminas, ácidos biliares	Injuria de tejido, TFG- β , FGF, EGF, PDGF
Represión	Abstinencia de comida, enfermedad	T3	GH, corticoides

Fuente: elaboración propia, adaptada de Luongo *et al.* (20).

Las alteraciones más comunes del metabolismo de la hormona tiroidea son adquiridas, como el síndrome de T3 bajo. Se debe tener en cuenta que la proteína de unión a SECIS 2 (SBP2) permite la incorporación de selenio en otras proteínas, por lo tanto, mutaciones en esta proteína afectan la función de las DIOs (9) y mutaciones del gen SBP2 tienen un patrón de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones homocigotas y heterocigotas (9).

Además de las anomalías en el metabolismo de la HT, el fenotipo de los individuos afectados es muy variable y el retraso del crecimiento es una característica común en todas las familias y dado que las selenoproteínas son importantes para la espermatogénesis, se ha descrito la asociación con azoospermia. Por su parte, la deficiencia dérmica de selenoenzimas antioxidantes puede generar un aumento de las especies reactivas de oxígeno, peroxidación de lípidos de membrana y daño oxidativo del ADN, con manifestaciones clínicas como la fotosensibilidad. Además, la reducción de las enzimas antioxidantes en las células inmunes se asoció con una proliferación alterada de células T y un ADN telomérico acortado, presentando anemia y linfopenia, y se ha descrito un aumento de la masa adiposa y una menor sensibilidad a la insulina en dos familias. Como adicional, colitis eosinofílica, leve pérdida auditiva bilateral de alta frecuencia, retraso del desarrollo y baja talla también han sido reportadas (9).

El principal hallazgo de laboratorio en estos casos es T4L elevada, T3L baja y rT3 elevada, asociados con niveles de TSH normales o ligeramente elevados (9).

Los ensayos clínicos con suplementos de selenio por vía oral mostraron concentraciones elevadas circulantes, sin mejorar las alteraciones en el perfil tiroideo. Por otra parte, los tocoferoles, el licopeno y otros agentes antioxidantes pueden tener un efecto positivo al reducir el daño oxidativo, como lo sugieren los experimentos preliminares *in vitro*. En un

caso japonés, el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante, combinado con T3, mejoró tanto el crecimiento óseo longitudinal como la maduración (9).

Alteraciones del transporte celular de la hormona tiroidea

Desde el año 2001 se ha publicado todo lo relacionado con el sistema de transporte de hormonas tiroideas, en donde se encuentran múltiples proteínas relacionadas con esta función, entre las que encontramos la familia de transporte de aniones orgánicos polipeptídicos (OATP), polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP), los transportadores de aminoácidos LAT1 y LAT2 y los transportadores de monocarboxilatos MCT8 y MCT10 (9).

La MCT8 es una proteína transmembrana (figura 1) ubicada en la membrana basolateral de las células tiroideas, al igual que en glándulas adrenales, cerebro, corazón, hígado, riñón y placenta (20). Su gen se encuentra en el cromosoma Xq13.2 y es común a otras especies, como animales (roedores, ranas y pollos) (21).

Pacientes con una mutación en el gen que codifica para MCT8 presentan alteraciones en el desarrollo neurológico a nivel cognitivo y motriz. Sobre esto, en 1944 se describió el síndrome de Allan-Herndon-Dudley (7, 18), en el que hay una alteración en el gen de esta proteína a nivel de Xq13.2 (22), caracterizado por hipotonía y distonía con posterior espasticidad. Otras manifestaciones neurológicas son atetosis, disquinesia, ataxia, hiperreflexia y clonus (19).

El perfil tiroideo se caracteriza por T4L baja, T3L alta, rT3 baja y una TSH que podría estar normal o alta (21).

En la tabla 3 se describen las alteraciones en las pruebas de función tiroidea con relación a cada uno de los tipos de RHT descritos para su diagnóstico y diagnóstico diferencial (23).

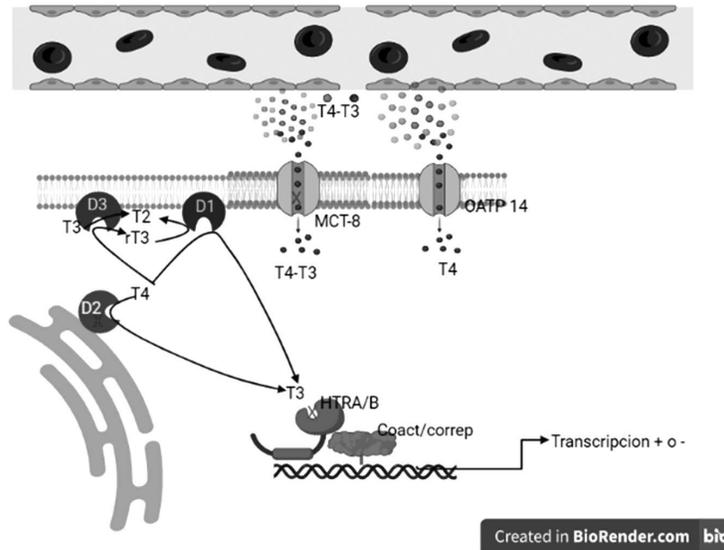


Figura 1. Acción efectora de hormona tiroidea en célula blanco

Nota aclaratoria: se puede apreciar el ingreso de la hormona tiroidea T4 y T3 a través de los transportadores MCT8 y OATP-14 hacia el interior de la célula blanco, donde la acción de las deiodinasas D2 y D1 convierten la hormona T4 en T3 activa, en tanto que la deiodinasa D3 convierte la T4 en rT3 y la deiodinasa D1 transforma la T3 y la T3 reversa en T2. Por otro lado, se muestra que la T3 activa, se une a sus receptores nucleares de hormona tiroidea THR α / β (HTRA/B) modulando las acciones genómicas de la hormona, asociadas a la unión de correpresores o coactivadores. Los sitios que se han asociado a resistencia a la hormona tiroidea se han señalado con una (X) de color rojo.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Perfil paraclínico de las mutaciones en la alteración de la acción de la hormona tiroidea

	Gen	T4 Libre	T3 Libre	TSH	T3 reversa	Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)
RHT β	<i>THRB</i>	Elevada	Elevada	Normal o ligeramente elevada	Elevada	Normal
RHT α	<i>THRA</i>	Normal o ligeramente disminuida	Elevada	Normal	Disminuida	Elevada
Defecto del transporte de hormonas tiroideas (síndrome Allan-Herndon-Dudley)	<i>MCT8</i>	Ligeramente disminuida	Aumentada	Normal o ligeramente aumentada	Disminuida	Elevada
Defecto del metabolismo de las hormonas tiroideas (deficiencia de SBP2)	<i>SBP2</i>	Elevada	Normal o ligeramente disminuida	Normal o ligeramente aumentada	Elevada	Normal

Notas aclaratorias: RHT β : resistencia a hormona tiroidea alfa, RHT α : resistencia a hormona tiroidea alfa.

Fuente: elaboración propia, adaptada de Moran *et al.* (23).

Resistencia a la hormona tiroidea relacionada con la edad

Se ha visto una relación de la resistencia a las hormonas tiroideas con la edad, ya que el envejecimiento está asociado con alteraciones de las hormonas tiroideas, junto con una serie de cambios en la capacidad de respuesta de varios tejidos. La RHT se puede atribuir a la disminución del transporte de HT a los tejidos, la no unión al receptor nuclear, la disminución de la activación de la tiroxina a la triyodotironina y las alteraciones de la HT en la expresión génica. Aunque se espera un aumento en los niveles de HT en suero, con una mayor sensibilidad a la retroalimentación negativa de HT y una mayor supresión de la TSH, existe una disminución de la sensibilidad tiroidea a la TSH y un descenso de la producción y secreción de HT. La evidencia clínica actual sugiere que la resistencia a la HT relacionada con la edad es principalmente una respuesta adaptativa del organismo que envejece (7).

Conclusión

Los síndromes de resistencia a la hormona tiroidea son un grupo de síndromes de causa genética que se deben a diferentes mutaciones, ya sea en los genes que codifican para los receptores nucleares, alteraciones en el transporte de la hormona tiroidea a través de la membrana celular o defectos en la conversión de T4 a T3 mediada por las deiodinasas. Estos síndromes se caracterizan por la disminución de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas, generando distintas manifestaciones clínicas.

Reconocer y diferenciar las alteraciones fisiopatológicas de los diferentes síndromes de resistencia a la hormona tiroidea desde la clínica permite un acercamiento a la práctica de la medicina personalizada con un enfoque interdisciplinario.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no recibieron financiación para la escritura o publicación de este artículo.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en el presente artículo.

Referencias

- [1] Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:185–96. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.02.001>
- [2] Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2006;2571–9. <https://doi.org/10.1172/JCI29812>
- [3] Van Gucht AL, Moran C, Meima ME, Visser WE, Chatterjee K, Visser TJ, et al. Resistance to Thyroid Hormone due to Heterozygous Mutations in Thyroid Hormone Receptor Alpha. En: *Current Topics in Developmental Biology.* Academic Press Inc; 2017. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2017.02.001>
- [4] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, Visser WE. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;458:82–90. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.029>
- [5] 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. *Rev Medicina.* 2013;35(1):7–16.
- [6] Sun H, Cao L, Zheng R, Xie S, Liu C. Update on resistance to thyroid hormone syndrome. *Ital J Pediatr.* 2020;46:168. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00929-x>
- [7] Mooradian AD. *Age-Related Resistance to Thyroid Hormone Action, Drugs and Aging.* Springer International Publishing; 2019. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00711-7>
- [8] Vela A, Pérez-Nanclares G, Ríos I, Rica I, Portillo N, Castaño L. Thyroid hormone resistance from newborns to adults:

- a Spanish experience. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(8):941–9. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-1007-4>
- [9] Persani L, Campi I. Syndromes of Resistance to Thyroid Hormone Action. En: *Genetics of Endocrine Diseases and Syndromes.* Springer; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25905-1_5
- [10] Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone α —emerging definition of a disorder of thyroid hormone action. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2636–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2317>
- [11] Singh BK, Yen PM. A clinician’s guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2017;15(3):8. <https://doi.org/10.1186/s40842-017-0046-z>
- [12] National Library of Medicine (NIH). ClinVar [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
- [13] Censi S, Barollo S, Watutantrige-Fernando S, Manso J, Ferrara AM, Mian C. A Novel 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>
- [14] Han R, Ye L, Jiang X, Zhou X, Billon C, Guan W, et al. Characteristics of patients with late manifestation of resistance thyroid hormone syndrome: a single-center experience. *Endocrine.* 2015;50(3):689–97. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0622-x>
- [15] Illouz F, Briet C, Mirebeau-Prunier D, Bouhours-Nouet N, Coutant R, Sibilia P, et al. Cardiac complications of thyroid hormone resistance syndromes. *Ann Endocrinol.* 2021;82(3–4):167–9. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.03.008>
- [16] Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(4):R183–97. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1029>
- [17] Han R, Shen L, Zhang J, Xie J, Fang W, Sun Q, et al. Diagnosing Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas by Short-Term Somatostatin Analogue Test. *Thyroid.* 2020;30(9):1236–44. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0470>
- [18] Moran C, Agostini M, McGowan A, Schoenmakers E, Fairall L, Lyons G, et al. Contrasting Phenotypes in Resistance to Thyroid Hormone Alpha Correlate with Divergent Properties of Thyroid Hormone Receptor α 1 Mutant Proteins. *Thyroid.* 2017;27(7):973–82. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0157>
- [19] Le Maire A, Bouhours-Nouet N, Soamalala J, Mirebeau-Prunier D, Paloni M, Guee L, et al. Two novel cases of resistance to thyroid hormone due to THRA mutation. *Thyroid.* 2020;30(8):1217–21. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0602>
- [20] Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis, *Nature Rev Endocrinol.* 2019;15:479–88. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0218-2>
- [21] Groeneweg S, Visser WE, Visser TJ. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(2):241–53. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.05.001>
- [22] Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, Rogers RC, Martin J, Bialer MG, et al. Allan-Herndon-Dudley Syndrome and the Monocarboxylate Transporter 8 (MCT8) Gene. *Am J Hum Genet.* 2005;77(1):41–53. <https://doi.org/10.1086/431313>
- [23] Moran C, Agostini M, Visser WE, Schoenmakers E, Schoenmakers N, Offiah AC, et al. Resistance to thyroid hormone caused by a mutation in thyroid hormone receptor (TR) α 1 and TR α 2: Clinical, biochemical, and genetic analyses of three related patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):619–26. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70111-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70111-1)