



- REVISTA DE -

MEDICINA DE LABORATORIO

**Estudio genético familiar de
resistencia a hormonas tiroideas**

**Family genetic study of thyroid
hormone resistance**

10.20960/revmedlab.00060

Caso Clínico 00060

Estudio genético familiar de resistencia a hormonas tiroideas

Family genetic study of thyroid hormone resistance

Rocío Cabra Rodríguez¹, María José Ruiz Márquez² y Gema María Varo Sánchez²

¹UGC Centro de Salud Alamillo. Distrito Sanitario Sevilla. Sevilla.

²Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General de Riotinto. Huelva

Recibido: 11/12/2020

Aceptado: 27/01/2021

Correspondencia: Rocío Cabra Rodríguez. UGC Centro de Salud Alamillo. Distrito Sanitario Sevilla. Sevilla

e-mail: rocarod@hotmail.com

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RHT) es una rara entidad clínica, causada por mutaciones en el gen del receptor β de hormonas tiroideas (*thyroid hormone receptor beta*, *THR β*), cuyo diagnóstico definitivo se basa en el estudio genético.

Exponemos el caso de un varón de 67 años que presenta valores elevados de la fracción libre de tiroxina (fT4) y triyodotironina (fT3) con niveles de tirotrópina (TSH) no suprimida en un análisis bioquímico realizado para el estudio familiar de RHT, motivado por el diagnóstico de una de sus hijas. Además, una sobrina fue diagnosticada recientemente de RHT con hiperfunción tiroidea, no confirmada genéticamente por negativa de la paciente.

Ante el resultado del perfil tiroideo que presentaba (fT4 2,85 ng/dL [0,93-1,70], fT3 4,65 pg/mL [2-4,40], TSH 4,57 μ UI/mL [0,5-8,90]), fue remitido al servicio de endocrinología que amplía el estudio y confirma la persistencia de hipertiroxinemia con niveles de TSH dentro del intervalo de referencia. El estudio de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, antitiroglobulina y antirreceptor de TSH resultó negativo y la subunidad alfa de TSH (alfa TSH) en suero dentro de la normalidad (84 mg/dL [50-117]).

El paciente ha cursado de forma asintomática y no refiere haber presentado clínica sugestiva de disfunción tiroidea a lo largo de su vida. En la exploración física solo destacó un discreto bocio que se confirma en el estudio ecográfico.

Ante la sospecha clínica de RHT se realizó estudio de secuenciación masiva. Para ello se procedió a la extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir de sangre periférica siguiendo los procedimientos estandarizados y se aplicó el panel de secuenciación *TruSight One (illumina)* que incluye el gen *THR β* . La captura y enriquecimientos de las regiones exónicas y de las zonas flanqueantes de los genes analizados se realizó con la tecnología *Nextera Rapid CaptureTM*, y el proceso de secuenciación en el equipo *NextSeqTM (Illumina)*.

El análisis de los datos obtenidos mediante el *software* bioinformático *Ingenuity Variant AnalysisTM* (QIAGEN) detectó la variante c.737T>C (p.L246P) en el gen *THR β* (NM_000461.4) en heterocigosis.

Para el análisis de la variante identificada se utilizó como genoma de referencia GRCh37/hg19, consultándose las bases de datos *The Human Gene Mutation Database (HGMD) Public*, *ClinVar*, *Exome Aggregation Consortium*, *Online Mendelian Inheritance in Man* y *Database of Single Nucleotide Polymorphisms*. Posteriormente se llevó a cabo la confirmación de la variante encontrada por secuenciación *Sanger* (Fig. 1).

Esta variante, que también ha sido detectada en su hija primogénita (caso índice), no está descrita como patológica por lo que el resultado

del estudio genético no permite establecer un diagnóstico certero de confirmación de RHT.

Continuando con el estudio de segregación, su segunda hija y el hijo de su primera hija presentaron un perfil tiroideo normal y el estudio genético por secuenciación *Sanger* no detectó la variante c.737T>C (p.L246P) en el gen *THRβ*. Los padres y el hermano del paciente habían fallecido en el momento del estudio, por lo que no se pudieron incluir en el mismo.

DISCUSIÓN

La RHT (OMIM 190160, 188570, 145650) es una afección endocrina muy poco frecuente, a menudo diagnosticada de forma tardía, lo que demora el manejo de la misma. Se caracteriza por un aumento de niveles de hormonas tiroideas con TSH dentro del rango de normalidad e incluso aumentada (1). A pesar de que su prevalencia no está determinada, se reconoce como una condición muy rara que afecta aproximadamente a 1 de 40.000 personas, con la publicación de unos 3.000 casos en todo el mundo.

La forma clásica de RHT está causada por variantes patogénicas heredadas o “de novo” del gen *THRβ*, que codifica la subunidad beta del receptor de hormonas tiroideas *THRβ*, cuya consecuencia es una falta de sensibilidad del receptor a la acción de dichas hormonas (2). Presenta un patrón de herencia autosómica dominante, y por tanto un riesgo de transmisión a la descendencia del 50 % en cada gestación. La presentación clínica de esta entidad es muy variable, pudiéndose manifestar como bocio no tóxico, como hipertiroidismo si la resistencia se limita a la hipófisis, o como hipotiroidismo en caso de resistencia periférica. Sin embargo, en la mayoría de ocasiones la elevación de la concentración de la fracción libre de hormonas tiroideas compensa la resistencia del receptor y el paciente permanece eutiroideo. A pesar de esta heterogeneidad clínica, la hipertiroxinemia persistente es una característica clínica común y la presencia de bocio una de las manifestaciones más frecuente,

presente en el 95 % de pacientes y consecuencia de la elevación de los niveles de TSH (3,4).

Aunque esta enfermedad tiene una predisposición genética, algunos casos son esporádicos, lo que sucede con mayor frecuencia en niños y adolescentes (3). En el diagnóstico diferencial, la RTH debe distinguirse de las enfermedades autoinmunes del tiroides, el adenoma hipofisario secretor de TSH y las anomalías en las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas principalmente (5).

Las variantes genéticas que afectan al gen *THRβ* se pueden añadir a las directrices de diagnóstico para la RHT como criterio de apoyo, aunque considerando que en el 15 % de los pacientes notificados no se detectan variantes (5).

En el caso que presentamos, la variante identificada fue hallada tanto en el caso índice como en nuestro paciente (padre), ambos con perfil bioquímico tiroideo alterado. Esta variante predice la sustitución del aminoácido leucina por prolina en la posición 246 de la proteína, afectando a varios dominios funcionales. Se encuentra descrita en las bases de datos *ClinVar* (439311) como variante de significado clínico incierto asociada a resistencia a hormonas tiroideas, sin embargo, no se encuentra descrita en la bibliografía ni en las bases de datos clínicas y poblacionales consultadas. Los predictores bioinformáticos (*MutationTaster* y *Polyphen-2*) estiman que el cambio tendría un efecto patogénico.

Al no estar descrita la variante encontrada como patológica, el resultado del estudio genético no permite establecer un diagnóstico certero de RHT autosómica dominante, por lo que está indicado el estudio de segregación, es decir, el estudio de la variante tanto en familiares sanos como afectados para ver si segrega con la enfermedad (6).

El estudio de segregación se ha llevado a cabo mediante secuenciación *Sanger* y no ha detectado la variante c.737T>C (p.L246P) en el gen *THRβ* en los familiares que presentaron un perfil hormonal tiroideo normal (Fig. 2).

Debido a la presentación clínica inespecífica de esta entidad, los pacientes pueden ser diagnosticados erróneamente si el clínico no está familiarizado con esta condición, lo que conlleva la frustración del paciente, el retraso en el diagnóstico y en ocasiones la aplicación de tratamientos inapropiados (7).

Desafortunadamente, actualmente no existe una terapia curativa para la RTH, por lo que el objetivo del tratamiento es conseguir el estado eutiroideo del paciente mediante terapia individualizada (8).

El avance en el diagnóstico de estas enfermedades raras ha sido posible en muchas ocasiones gracias a las pruebas genéticas de secuenciación masiva que han revolucionado el campo de la medicina (9,10). Por ello, debe promoverse el estudio genético para catalogar correctamente estas entidades endocrinas y detectar familiares afectos que de otro modo permanecerían sin diagnosticar.

Ante el hallazgo de una variante de significado clínico incierto, el diagnóstico se debe basar en aspectos clínicos y no solo en el estudio genético. En este caso, la valoración clínica, los predictores informáticos, el tipo de variante *missense* y el estudio de segregación familiar apoyarían el diagnóstico de RHT.

En un futuro próximo, esperamos que muchas de estas variantes de significado incierto encontradas puedan catalogarse como patológicas con la suficiente evidencia científica para arrojar más luz al proceso diagnóstico.

Por último, destacar la importancia del diagnóstico del caso índice y de la detección de familiares afectos mediante el estudio familiar ya que va a permitir no solo el manejo clínico de estos pacientes, sino también ofrecer asesoramiento genético a aquellos individuos en edad reproductiva. Al tratarse de un patrón de herencia autosómica dominante, el riesgo de transmisión a la descendencia es del 50 % en cada gestación.

PUNTOS A RECORDAR:

- La RHT (OMIM 190160, 188570, 145650) es una afección endocrina muy poco frecuente, caracteriza por un aumento de niveles de hormonas tiroideas FT4 y FT3 con TSH no suprimida.
- La forma clásica de RHT está causada por variantes patogénicas heredadas o “de novo” del gen *THRβ*, que codifica la subunidad beta del receptor de hormonas tiroideas, cuya consecuencia es una falta de sensibilidad del receptor a la acción de dichas hormonas.
- La presentación clínica de esta entidad es muy variable, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo o bocio no tóxico.
- El objetivo del tratamiento es conseguir el estado eutiroides en el paciente.
- El avance en el diagnóstico de estas enfermedades raras ha sido posible gracias a las pruebas genéticas de secuenciación masiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Choi JH, Cho JH, Kim JH, Yoo EG, Kim GH, Yoo HW. Variable Clinical Characteristics and Molecular Spectrum of Patients with Syndromes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone: Genetic Defects in the THRB and SLC16A2 Genes. *Horm Res Paediatr* 2018;90(5):283-90. DOI: 10.1159/000493468
2. Arsov T, Xie C, Shen N, Andrews D, Vinuesa CG, Vaskova O. Genomic test ends a long diagnostic odyssey in a patient with resistance to thyroid hormones. *Thyroid Research* 2019;12(1):7. DOI: 10.1186/s13044-019-0068-y
3. Wang J, Lv H. Identification of a novel mutation in the thyroid hormone receptor β gene that causes thyroid hormone resistance syndrome: A case report. *Molecular Medicine Reports* 2019;20(5):4683-7. DOI: 10.3892/mmr.2019.10703
4. Peña A, Giménez M, Cerezo AM, Serrano S, Prada E, Alramadan M. Resistencia a hormonas tiroideas: sospecha de una nueva

mutación en el gen rTH β . Rev Lab Clín 2016;9(4):173-6. DOI: 10.1016/j.labcli.2016.06.001

5. Xiao X, Lv C, Zhu T, Chen H. Thyroid hormone resistance and the value of genetics: Three case reports. Medicine (Baltimore) 2019;98(9):e14675. DOI: 10.1097/MD.00000000000014675

6. Guo QH, Wang BA, Wang CZ, Wang M, Lu JM, Lv ZH, et al. Thyroid hormone resistance syndrome caused by heterozygous A317T mutation in thyroid hormone receptor β gene: Report of one Chinese pedigree and review of the literature. Medicine 2016;95(33):e4415. DOI: 10.1097/MD.00000000000004415

7. Rivas AM, Lado-Abeal J. Thyroid hormone resistance and its management. Proc 2016;29:209-11. DOI: 10.1080/08998280.2016.11929421

8. Yusufu A, Chen WJ, Zhang MC. Thyroid hormone resistance syndrome with P453T mutation in thyroid hormone receptor β gene: A pedigree report. Medicine 2020;99:44. DOI: 10.1097/MD.00000000000022824

9. Cyniak-Magierska A. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone - the current state of art. Thyroid Res 2015;8:A5. DOI: 10.1186/1756-6614-8-S1-A5

10. Weiss RE, Refetoff S. Thyroid hormone resistance syndromes. The Thyroid and Its Diseases. Springer, Cham: 2019. pp. 741-9. DOI: 10.1007/978-3-319-72102-6_49



Fig. 1. Electroferograma secuenciación Sanger. Se identifica variante de significado incierto tipo *missense* en el paciente y su hija c.737T>C (p.L246P) en el gen *THRβ* (NM_000461.4) en heterocigosis (flecha roja).

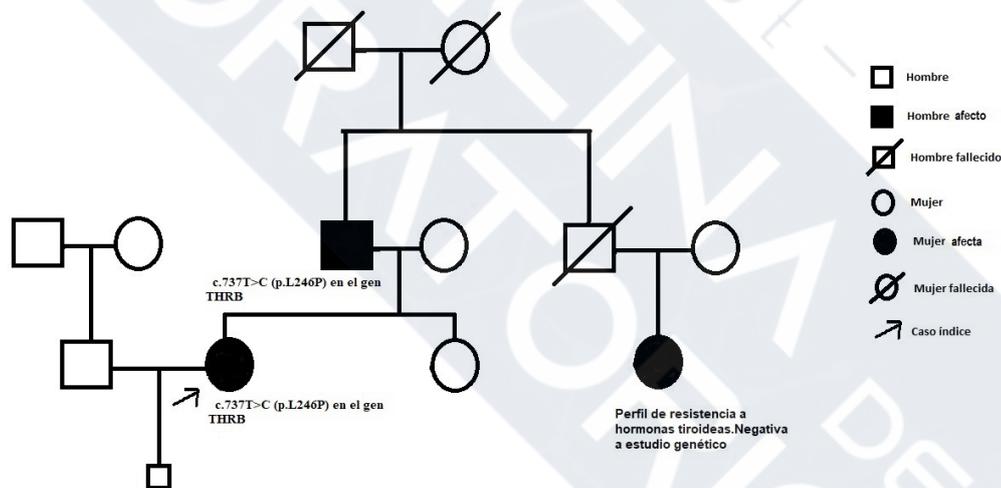


Fig. 2. *Pedigree* del paciente y resultados de los estudios genéticos realizados. La variante de significado incierto tipo *missense* en heterocigosis, c.737T>C (p.L246P) en el gen *THRβ* (NM_000461.4), se ha identificado en el caso índice y su padre, no pudiéndose confirmar con estudio genético en su prima.

