



## Caso Clínico

# Estudio genético familiar de resistencia a hormonas tiroideas

## *Family genetic study of thyroid hormone resistance*

Rocío Cabra Rodríguez<sup>1</sup>, María José Ruiz Márquez<sup>2</sup>, Gema María Varo Sánchez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC Centro de Salud Alamillo. Distrito Sanitario Sevilla. Sevilla. <sup>2</sup>Servicio 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

### CASO CLÍNICO

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RHT) es una rara entidad clínica, causada por mutaciones en el gen del receptor  $\beta$  de hormonas tiroideas (*thyroid hormone receptor beta, THR $\beta$* ), 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  $\mu$ 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 (alfaTSH) 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 $\beta$* . La captura y enriquecimientos de las regiones exónicas y de las zonas flanqueantes de los genes analizados se realizó con la tecnología *Nextera Rapid Capture<sup>TM</sup>*, y el proceso de secuenciación en el equipo *NextSeq<sup>TM</sup> (Illumina)*.

El análisis de los datos obtenidos mediante el *software* bioinformático *Ingenuity Variant Analysis<sup>TM</sup> (QIA-GEN)* detectó la variante c.737T>C (p.L246P) en el gen *THR $\beta$*  (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.

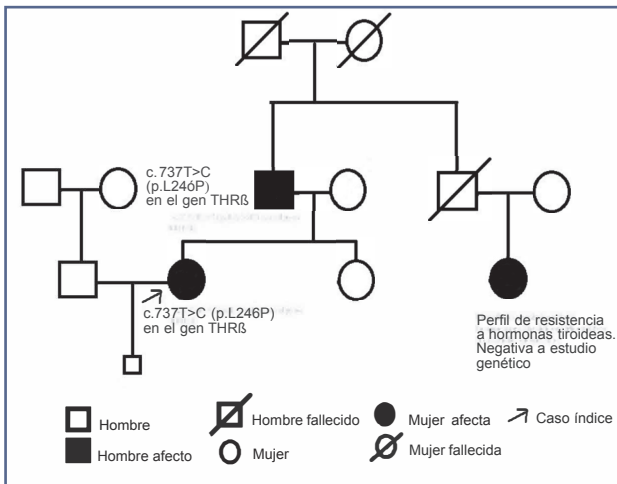
Continuando con el estudio de segregación, su segunda hija y el hijo de su primera hija presentaron

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

DOI: 10.20960/revmedlab.00060

Cabra Rodríguez R, Ruiz Márquez MJ, Varo Sánchez GM. Estudio genético familiar de resistencia a hormonas tiroideas. Rev Med Lab 2021;2(2):77-79





**Figura 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.

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 afectados 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 afectados 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 eutiroideo 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 *THRβ* 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  $\beta$  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 *rTHRβ*. *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  $\beta$  gene: Report of one Chinese pedigree and review of the literature. *Medicine* 2016;95(33):e4415. DOI: 10.1097/MD.0000000000004415
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  $\beta$  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