



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQCML
Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2019-2020

CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed. Cont. Lab. Clin 45: 1 - 12

NIÑO CON DEFECTO DE ATENCIÓN-CONCENTRACIÓN Y ALTERACIÓN DEL PERFIL TIROIDEO.

Nieves López Lazareno.

Servicio Bioquímica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Niño de 6 años y 3 meses de edad, en control en la consulta de Endocrinología Infantil desde los 2 años y medio por elevación de los niveles de T4 libre y T3 total con niveles normales de TSH.

Había sido remitido para valoración de retraso ponderal. Durante su seguimiento, ha presentado un crecimiento estatural en P50, con velocidad de crecimiento en línea y peso en P3-10, con ganancia progresiva y sin estancamiento.

Mal comedor habitual. Hábito intestinal, 2-3 deposiciones al día desde siempre de consistencia normal. No presenta hipersudoración ni refieren episodios de palpitaciones.

No se observa presencia de bocio.

Desde hace aproximadamente un año, presenta un defecto de atención-concentración en el colegio. En los estudios realizados su cociente intelectual y desarrollo verbal son normales y se objetiva un retraso en la lecto-escritura.

ANTECEDENTES PERSONALES.

Embarazo controlado con amenaza de parto prematuro al 6º mes. Parto con fórceps a las 37 semanas. Peso al nacer 2980 gr. Longitud recién nacido, 49 cm. Perímetro craneal (PC) 32,5 cm. Apgar 8/9. Ingreso al 2º día de vida por ictericia e hipogalactia transitoria.

Pruebas metabólicas negativas. Bronquiolitis al 3º mes. Reflujo gastroesofágico fisiológico durante el primer año de vida. Realizó control en consultas de Gastroenterología por retraso ponderal. En su historia constan realizados ecocardiograma normal al mes de vida por soplo de recién nacido y cariotipo 46 XY.

Realizó seguimiento en la consulta de Neuropediatría hasta los 4 años de edad por PC en límite bajo de la normalidad, con desarrollo psicomotor normal.

En las últimas revisiones, los padres referían que presentaba un comportamiento inquieto y desobediencia, aunque con mejoría. En la actualidad, sigue un control periódico en la consulta de Psiquiatría / Psicología Infantil donde se concluye que el rendimiento cognitivo general se halla dentro de la normalidad. El perfil cognitivo se caracteriza por dificultades ligeras-moderadas en funciones atencionales y ejecutivas. Las características clínicas del caso, los resultados de las pruebas, y la información aportada por padres y profesores, son coincidentes y apuntan a un trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH).

ANTECEDENTES FAMILIARES

Madre, 37 años, diagnosticada recientemente de nódulos tiroideos (refiere valores normales de hormonas tiroideas y PAAF negativa), talla 162,5 cm, PC en límite bajo, y menarquia a los 15 años. Abuela materna diagnosticada de patología tiroidea hace 2-3 años y en tratamiento médico en la actualidad. Tía materna, diagnosticada recientemente de nódulos tiroideos.

Padre, 42 años, sano, con concentraciones normales de TSH, T4 libre y T3, talla 168 cm, pubertad normal.

Antecedente de tallas altas en familia materna y medias en la paterna.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Talla 115,4 cm (-0,6 DE). Peso 17,4 kg (-1,5 DE). PC 49,5 cm (-2,0 DE). IMC 13,1% (-1,5 DE). TA 95/48 mmHg. Frecuencia cardíaca 80 latidos/minuto. Velocidad de crecimiento +5.5 cm durante el último año.

Buen estado general. Normocoloreado e hidratado. Perfusión normal. Fenotipo armónico. Pabellones auriculares despegados. Auscultación cardiopulmonar: tonos rítmicos, sin soplos, buena ventilación pulmonar.

Abdomen blando, depresible, sin masas ni megalias. Testes 2 cc. Cuello libre. Columna vertebral alineada.

Se solicita un estudio analítico con los siguientes resultados:

Hemograma:

Parámetro	Resultado	Unidades	Intervalo de referencia
Hematíes	5,08	$\times 10^6 / \mu\text{L}$	4,0-5,5
Hemoglobina	14	g/dL	12,0-16,0
Hematocrito	41,2	%	40-54
VCM	81,1	fL	80-98
Plaquetas	319	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	140-400
Leucocitos	6,7	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	4,0-10,0
Neutrófilos	44,8	%	42-73
Linfocitos	39,5	%	16-45

Bioquímica:

Parámetro	Resultado	Unidades	Intervalo de referencia
Glucosa	74	mg/dL	60-100
ALT	16	U/L	5-41
AST	25	U/L	15-40
Fosfatasa alcalina	250	U/L	35-269
LDH	211	U/L	120-300
Urea	27	mg/dL	15-35
Proteínas totales	6,4	g/dL	6-8

Perfil tiroideo: T3 total 351 ng/dL (80-160 ng/dL); T4 libre 3,2 ng/dL (0,8-2 ng/dL); TSH 2,59 UI/mL (0,5-4,5 UI/mL).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Resumen de analíticas realizadas durante su seguimiento:

Parámetro	2007	2008	2009	2010	2011	Unidades	Intervalo referencia
T3total		351		229	233	ng/dL	(80-160)
T4libre	3,2	3,4	2,1	2,0	2,1	ng/dL	(0,8-2,0) (0,6-1,4)
TSH	2,59	3,0	1,28	1,59	1,30	UI/mL	(0,5-4,5)
Tg		78				ng/mL	(0,1-35)
Anti-Tg		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	UI/mL	(0,1-5,0)
Anti-TPO		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	UI/mL	(0,1-10,0)
Trab		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	UI/mL	(0,2-2,1)

Tg: Tiroglobulina

Anti-TPO: anticuerpos anti-peroxidasa

Anti-Tg: anticuerpos anti-tiroglobulina

Trab: anticuerpos anti-receptor de TSH.

En 2009 se cambió el método de medida de la T4libre, por este motivo se cambió el intervalo de referencia.

Inmunología: IgA 112 mg/dL (30-240 mg/dL); anticuerpos antitransglutaminasa IgA y Péptido deaminado de gliadina IgG, negativos.

Pruebas de imagen:

Se solicitan diferentes pruebas de imagen:

Radiografía de mano-muñeca izquierda: edad ósea 4 años (Greulich y Pyle), lo cual indica un retraso de dos años con respecto a la edad cronológica.

Ecografía tiroidea: se muestra una glándula tiroidea de tamaño y eco estructura normales.

Resonancia Magnética nuclear cerebral: no se observan alteraciones hipofisarias ni hipotalámicas.

BIBLIOGRAFÍA

Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58(4):185-96. doi: 10.1016/j.endonu.2011.02.001.

Cardoso LF, de Paula FJ, Maciel LM. Resistance to thyroid hormone due to mutations in the THRB gene impairs bone mass and affects calcium and phosphorus homeostasis. *Bone.* 2014;67:222-7. doi: 10.1016/j.bone.2014.07.017.

Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29(4):647-57. doi: 10.1016/j.beem.2015.07.007.

Olateju TO, Vanderpump MP. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 431–40.

Pappa T, Anselmo J, Mamasiri S, Dumitrescu AM, Weiss RE, Refetoff S. Prenatal Diagnosis of Resistance to Thyroid Hormone and Its Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3775-82. doi: 10.1210/jc.2017-01251.

Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27:279-94.

Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, celltransporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; 21(2):277-305.

Sun H, Wu H, Xie R, Wang F, Chen T, Chen X, Wang X, Flamant F, Chen L. New Case of Thyroid Hormone Resistance α Caused by a Mutation of *THRA* /TR α 1. *J Endocr Soc.* 2019;3(3):665-9. doi: 10.1210/js.2019-00011.

Vela A, Pérez-Nanclares G, Ríos I, Rica I, Portillo N, Castaño L; Spanish Group for the Study of RTH. Thyroid hormone resistance from newborns to adults: a Spanish experience. *J Endocrinol Invest.* 2019; doi: 10.1007/s40618-019-1007-4. [Epub ahead of print]

Wu D, Guo R, Guo H, Li Y, Guan H, Shan Z. Resistance to thyroid hormone β in autoimmune thyroid disease: a case report and review of literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):468. doi: 10.1186/s12884-018-2110-9.

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.

**EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO
COMITÉ DE EDUCACIÓN**

D. Balsells, B. Battikhi, N. Giménez, A. Merino, A. Peña, N. Rico (Presidenta), M. Rodríguez, T. Rodríguez, P. Rodríguez, C. Sánchez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-09-12874-7 – Octubre 2019 (recibido para publicación Junio 2019)

RESOLUCIÓN DEL CASO

SOSPECHA DIAGNÓSTICA

En los cuatro años de seguimiento en la Consulta de Endocrinología Pediátrica el desarrollo físico y psicomotor del paciente han sido normales.

No se han manifestado síntomas de hipertiroidismo ni de bocio.

En cuanto al perfil analítico se sigue manteniendo dentro de los intervalos de referencia excepto el perfil tiroideo.

Los niveles de hormonas tiroideas (T3 total y T4 libre) han persistido aumentados, y los de TSH permanecen siempre dentro del intervalo de referencia.

En las pruebas de imagen no se observa ninguna anomalía estructural.

Han continuado las revisiones en la consulta de Psiquiatría Infantil.

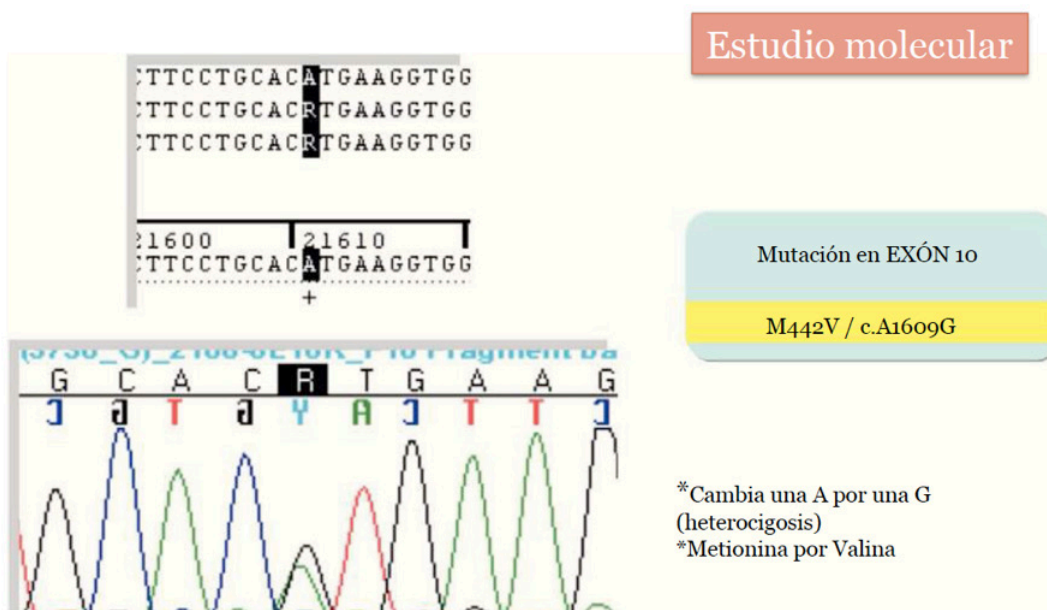
Diagnóstico diferencial

En vista de los resultados obtenidos en las pruebas de imagen y del laboratorio podríamos tener dos diagnósticos posibles que justificaran ese incremento de hormonas tiroideas.

Por una parte una enfermedad de Graves, aunque no este suprimida la TSH, pero los anticuerpos anti-receptor de TSH son negativos cada vez que se han medido, lo cual descarta una enfermedad de Graves.

Otra posibilidad que se maneja es una resistencia periférica a hormonas tiroideas y se solicita un estudio molecular del gen del receptor beta de hormonas tiroideas.

Estudio genético-molecular del gen *THRBeta*: se ha detectado una mutación heterocigota M442V en el exón 10 del gen (c.A1609G). Esta es una mutación conocida y descrita en la literatura que produce una alteración de la funcionalidad del receptor de hormonas tiroideas.



DIAGNÓSTICO

Con los resultados que ha mostrado el estudio molecular el diagnóstico final es:

Resistencia a hormonas tiroideas

En la consulta de Psiquiatría Infantil se concluye que el rendimiento cognitivo general se halla dentro de la normalidad. El perfil cognitivo se caracteriza por dificultades ligeras-moderadas en funciones atencionales y ejecutivas. Las características clínicas del caso, los resultados de las pruebas, y la información aportada por padres y profesores, son coincidentes y apuntan a un diagnóstico de:

Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

TRATAMIENTO

Actualmente solo tiene prescrito tratamiento por parte de Psiquiatría Infantil para el déficit de atención-hiperactividad.

EVOLUCIÓN

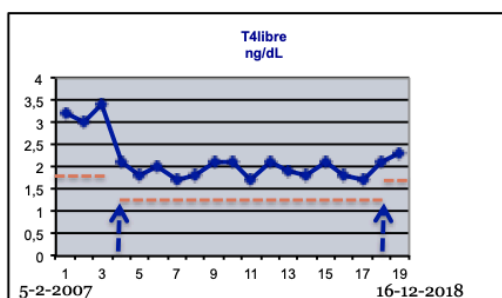
Se siguen haciendo revisiones periódicas en la Consulta de Endocrinología Infantil donde se sigue controlando su desarrollo antropométrico que es normal.

Presenta ginecomastia bilateral.

No presenta bocio.

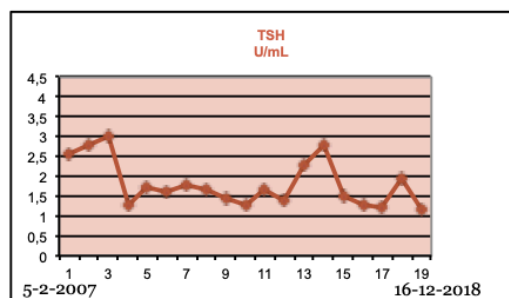
El perfil analítico está dentro de los intervalos de referencia y los niveles de hormonas tiroideas muestran sistemáticamente el mismo perfil.

Evolución del perfil tiroideo



Los valores de T4 libre siempre están por encima del intervalo de referencia

2007-2009 (0,8-2,0 ng/dL)
2009-2018 (0,6-1,4 ng/dL)



Los valores de TSH siempre están dentro del intervalo de referencia

(0,5-4,5 UI/mL)

Los valores de T3 total y T3 libre siempre están por encima del intervalo de referencia

Los cambios en los valores de T4 libre se deben a un cambio de metodología.

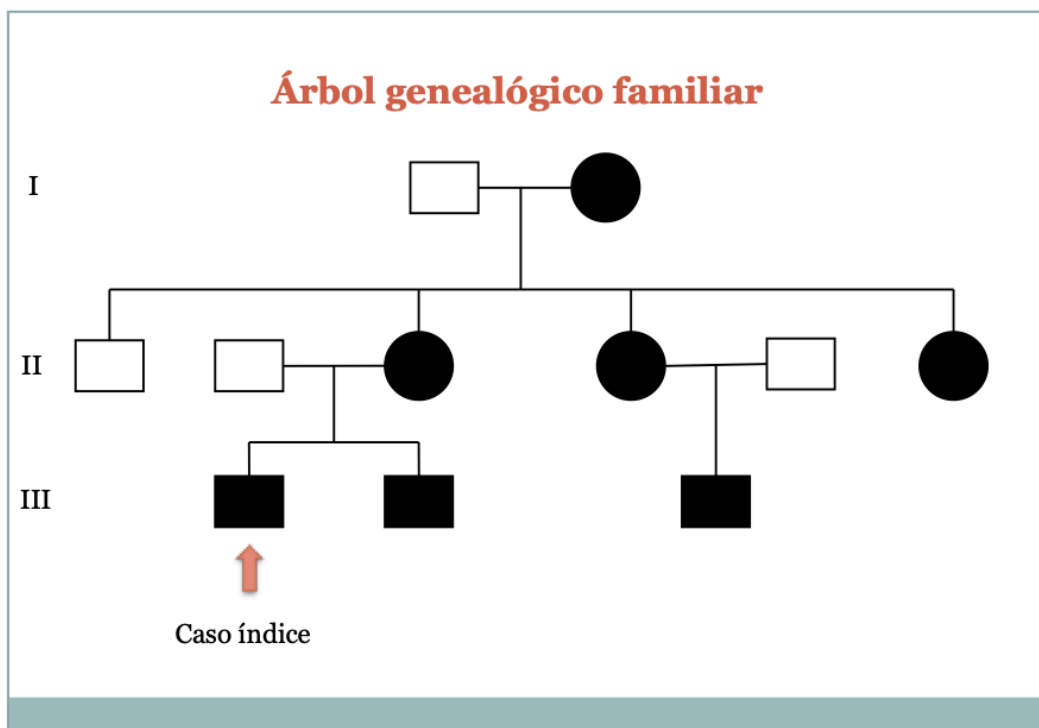
ESTUDIO FAMILIAR

Después de la confirmación de la mutación en el gen *THRbeta*, se solicitó el estudio familiar para ver que familiares presentaban patología tiroidea.

Acudieron a la consulta de Endocrinología infantil un hermano menor y un primo del niño con el que comenzó el estudio.

Los dos presentaban el mismo perfil tiroideo: T4 y T3 libres elevadas y TSH dentro del intervalo de referencia.

El estudio molecular reflejó que los dos niños tenían la misma mutación heterocigota M442V en el exón 10 del gen (c.A1609G).



El hermano no presenta problemas de comportamiento, pero el primo sí que presenta problemas en el colegio y actualmente acude a la consulta de Psicología Infantil.

Los tres niños han seguido revisiones periódicas durante todo este tiempo, siendo la última en febrero de 2019.

Resistencia a hormonas tiroideas

La resistencia a las hormonas tiroideas (RTH) es un síndrome de causa genética caracterizado por la disminución de la respuesta de los órganos diana a las hormonas tiroideas. Fue identificado por primera vez en 1967 por Refetoff et al.

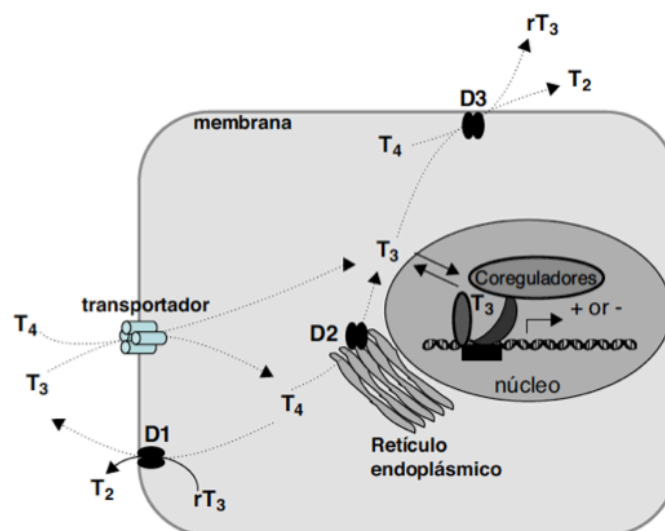
La forma clásica se debe a mutaciones en el gen *Thyroid Hormone Receptor Beta* (*THRβ*) que codifica uno de los dos tipos del receptor nuclear de T₃, el *Thyroid Receptor β* (TRβ). Existe también una forma clínica de resistencia, indistinguible de la forma clásica en la que no existen mutaciones en el TR, y son de causa desconocida.

Las hormonas tiroideas regulan aspectos importantes del desarrollo y del metabolismo de casi todos los tejidos de vertebrados. La glándula tiroides segrega dos compuestos hormonales, T₄ (tiroxina, 3,5,3',5'-tetrayodo-L-tironina) y T₃ (3,5,3'-triyodo-L-tironina). Esta última también se origina en los tejidos mediante desyodación de T₄ catalizada por desyodasas. De hecho, la mayor parte de la T₃ en el organismo procede de esta vía. La entrada y 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.

Recientemente también se consideran estados de resistencia a hormona tiroidea a “todos los defectos que interfieren con la actividad biológica de una hormona químicamente intacta secretada en cantidades normales”. Esta definición comprende también los estados debidos a alteraciones en las interacciones celulares de las hormonas tiroideas.

Por lo tanto en la actualidad dentro del término “resistencia a hormonas tiroideas” se distinguen tres formas que son debidas a:

1. Mutaciones del gen que codifica el receptor nuclear de T₃
2. Alteraciones en el transporte celular de T₄ y T₃
3. Defectos de la conversión de T₄ en T₃ mediada por desyodasas



Esquema del metabolismo y acción de las hormonas tiroideas. Se representa la entrada en la célula facilitada por transportadores, de diversas familias de proteínas: transportadores de aminoácidos (LAT-1 y LAT-2), de monocarboxilatos (MCT8), de aniones orgánicos (OATP) y de Na⁺/taurocolato (NTCP). La T₄ y la T₃ son sustratos de las desyodasas, de las cuales D1 y D3 son proteínas de la membrana celular, con el centro activo dirigido hacia el citoplasma, y D2 es una proteína del retículo endoplásmico. La T₃ es la hormona activa y se une a receptores nucleares, regulando la transcripción.

Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas Bernal,J Endocrinol Nutr. 2011;58(4):185–196

1. Mutaciones en el receptor TR β

Las acciones genómicas de la T3 se ejercen a través de receptores nucleares: al igual que ocurre con otras hormonas, como los esteroides o la vitamina D, la regulación de la transcripción por T3 se efectúa mediante la interacción con proteínas localizadas en el núcleo conocidas como receptores nucleares. En mamíferos existen dos tipos de receptor de T3, codificados por distintos genes: en el ser humano, el gen *Thyroid Hormone Receptor Alpha* (*THRA α*) en el cromosoma 17, codifica el receptor TR α 1 y otras proteínas de estructura relacionada, como TR α 2, que no unen T3; el gen *THR β* , en el cromosoma 3, codifica las proteínas receptoras TR β 1 y TR β 2 (abreviadas como TR β). Estas dos proteínas son idénticas excepto en el extremo amino terminal.

Los receptores de T3 no se distribuyen de forma homogénea en los distintos tejidos: un aspecto muy importante de la acción de los receptores de T3 es que la actividad transcripcional a nivel molecular y celular de los tres receptores: TR α 1, TR β 1 y TR β 2, es muy parecida. Aunque TR β 2 posee algunas propiedades específicas, en general sólo hay diferencias sutiles entre los receptores en cuanto a la afinidad por T3 y a la capacidad de transcribir un determinado gen. Sin embargo, existen grandes diferencias fisiológicas en cuanto al papel de cada una de estas isoformas en el organismo. Estas diferencias son consecuencia de su distribución tisular. Aunque los tres tipos de receptor se expresan en la mayoría de los tejidos, lo hacen en distintas proporciones. En el hígado, más del 80% es TR β 1, mientras que en el cerebro, los huesos, los músculos esqueléticos y el corazón es TR α 1 y en la hipófisis es TR β 2. Estos receptores median la acción de T3 en los tejidos mencionados y explican en gran medida muchas de las características clínicas de los pacientes con RTH.

Como consecuencia de la mutación en TR β 2 la sensibilidad de la hipófisis a T3 disminuye, por lo que se necesitan concentraciones más elevadas de T3 circulante para inhibir la TSH. Lo mismo ocurre a nivel hipotalámico en cuanto a la regulación de TRH. El eje TRH-TSH-tiroideas se mantiene regulado a un *set point* mayor, coexistiendo concentraciones elevadas de T4 y de T3 con TSH no suprimida.

Herencia y cuadro clínico: La RTH es de herencia autosómica dominante de baja incidencia: 1:40.000-50.000 nacidos vivos. Es de carácter familiar, aunque el 28% de las mutaciones ocurren de novo.

La expresión es variable, estando los pacientes eutiroideos o presentando síntomas que van desde el hipotiroidismo al hipertiroidismo según el grado de resistencia en los tejidos. El hallazgo clínico más frecuente es el bocio (65-95%). Se describe taquicardia en un 33-75%, trastornos del aprendizaje con retraso escolar, alteraciones del lenguaje y TDAH en un 40-60%, y a veces talla baja, retraso de dentición e hipoacusia. El síndrome está asociado con un riesgo aumentado de enfermedad tiroidea autoinmune.

Perfil de laboratorio: El perfil de hormonas tiroideas es con concentraciones elevadas de T3 y T4, tanto total como libres y concentración de TSH normal o elevada, nunca suprimi-

da. La concentración de Tiroglobulina tiende a ser elevada reflejando una hiperactividad tiroidea. La respuesta de la TSH a un test con hormona estimuladora de TSH (TRH) es normal o exagerada, dependiendo de los niveles basales de TSH.

En el caso que se presenten síntomas de hipertiroidismo, la presencia de anticuerpos circulantes ayudaría a establecer el diagnóstico de enfermedad de Graves, que es una patología autoinmune, con respecto a RTH que una patología de origen genético.

Una prueba diagnóstica que se puede utilizar es la respuesta a dosis exógenas de T3. Se administran dosis crecientes de T3. Antes del tratamiento y durante el mismo se hacen test de TRH. En individuos normales desde la primera dosis se disminuye la respuesta hasta casi suprimirla. En individuos con RTH se necesitan dosis de T3 muy superiores, pudiéndose obtener incrementos de TSH incluso con la dosis más alta. Además de TSH se pueden medir otros parámetros de acción de T3 como colesterol, ferritina, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). En todos los parámetros la respuesta es igual, valores bajos con dosis bajas de T3 en individuos normales y valores más altos con dosis más altas en individuos con RTH.

Tratamiento: En cuanto al tratamiento, siempre será en función de la sintomatología.

Los pacientes con RTH y eutiroidismo compensado no precisan tratamiento. Aquellos con hipotiroidismo precisan tratamiento sustitutivo con levotiroxina, y los que presentan síntomas de hipertiroidismo, como taquicardia o temblor, responden a la administración de betabloqueantes.

El TDAH debe tratarse con los fármacos disponibles para esta indicación, aunque se han comunicado casos aislados de tratamiento con liotironina (L-T3) en dosis suprafisiológicas para reducir la hiperactividad e impulsividad cuando la respuesta es insuficiente, o con el derivado acético de la T3 (TRIAC).

2. Alteraciones en el transporte celular de las hormonas tiroideas

Las mutaciones en el transportador de hormonas tiroideas *MCT8* producen graves alteraciones neurológicas.

El perfil de las hormonas tiroideas circulantes es: T4 y rT3 disminuidas y T3 aumentada. La TSH es normal o ligeramente aumentada..

Varios procesos contribuyen al incremento de T3 circulante, por un lado, un posible aumento de la secreción tiroidea de T3, lo que es aún controvertido, y menor degradación por desyodasa 3 (D3) en órganos como el cerebro. Además, el aumento de T3 circulante incrementa la actividad D1 en el hígado y los riñones. Como consecuencia, se incrementa la conversión de T4 a T3, lo que contribuye a aumentar aún más la T3 circulante. La disminución de T4 circulante se debe a la disminución de la secreción de T4 y al incremento de su conversión a T3 en el hígado y los riñones. Puesto que la desyodasa 2 (D2) se regula de

forma negativa por T4, la disminución de ésta produce un incremento de su actividad en el cerebro, incrementándose la conversión de T4 a T3.

3. Defecto de desyodación

Se han descrito muy pocos casos con esta alteración que consiste en defecto en las desyodasas causado por mutaciones en la proteína SBP2 (*Selenocysteine insertion sequence-binding protein 2* o SECISBP2).

El perfil de hormonas tiroideas circulantes es T4 y elevada y T3 disminuida.

La deficiencia de D1 y D2 explica las concentraciones elevadas de T4 y disminuidas de T3, por deficiencia en la conversión de T4 en T3. El defecto de conversión de T4 en T3 explica que la respuesta de TSH a la administración de T4 en estos pacientes sea defectuosa.

CONCLUSIÓN

Ante la sospecha de un síndrome de Resistencia a Hormonas Tiroideas hay que realizar un estudio genético para detectar posibles mutaciones en los genes implicados.