

Resistencia a la hormona tiroidea y embarazo. Caso Clínico

José Miguel Domínguez R-T.^{1a}, René Baudrand B.^{1a}, José Manuel López M.¹

Thyroid hormone resistance syndrome and pregnancy. Case Report

Thyroid hormone resistance syndrome is a genetic disease determined by a mutation that modifies the configuration of the β thyroid hormone receptor, affecting its T3 binding capacity. Increased T3 and T4, determined by a compensatory TSH elevation secondary to pituitary resistance, allows an euthyroid functional state in most of the cases. The coexistence of pregnancy and thyroid hormone resistance is uncommon. Therefore, the optimal diagnosis and treatment strategy has not been determined. We report a 32 years old woman with thyroid hormone resistance, that became pregnant. During her pregnancy, she was supplemented with levothyroxine in doses of 50 to 60 μ g/day and remained euthyroid. Fetal development and growth were normal.

(Key words: Thyroid hormone resistance; pregnancy; neonatal hyperthyroidism; congenital hypothyroidism)

¹Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^aResidente Becario de Endocrinología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:
Dr. José Miguel Domínguez R-T.
Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5° piso. Santiago, Chile. Teléfono 3543095. FAX: 6385675. Correo electrónico: jdomingu@uc.cl

Recibido el 9 de octubre, 2007.
Aceptado el 2 de noviembre, 2007.

Introducción

La resistencia a la hormona tiroidea es una enfermedad hereditaria causada por modificaciones a nivel molecular, que disminuyen en diversos grados la respuesta a dicha hormona¹.

En el hombre se han descrito tres tipos de alteraciones genéticas que producen esta resistencia: 1) Mutaciones en genes que codifican la isoforma beta del receptor de hormona tiroidea²; 2) Mutaciones en el transportador específico de entrada de la hormona tiroidea a la célula, el 8 monocarboxilato (MCT8)³; y 3) mutaciones en la proteína que incorpora selenio en las deiodasas que actúan sobre las hormonas tiroideas (SECISBP2)⁴. De todas ellas, la más frecuente es la alteración en el receptor beta de hormona tiroidea y respecto de la cual se han descrito 110 mutaciones¹.

Bioquímicamente, la resistencia a la hormona tiroidea se caracteriza por elevación de T3 y T4 plasmáticas, junto a una TSH no suprimida. El espectro clínico es amplio, dependiendo de la gravedad y extensión de la resistencia, de modo que puede haber función normal, hipo o hipertiroidismo. El hipotiroidismo es expresión de resistencia avanzada y generalizada, mientras que el hipertiroidismo señala una mayor resistencia hipofisiaria que periférica, de modo que la elevación de TSH y el ascenso de T4 y T3 que le sigue, encuentra receptores con capacidad de respuesta suficiente para llegar a ser excesiva. El eutiroidismo tra-

sunta una suerte de equilibrio entre el ascenso de TSH y, consecuentemente, de T4 y T3 y la respuesta periférica. Incluso, debido a la variabilidad en la distribución y el predominio de subtipos de receptores de hormona tiroidea en los distintos órganos, puede suceder que en un mismo paciente coexistan áreas bajo un régimen de hiperfunción y otras de hipofunción¹.

Los diagnósticos diferenciales de la resistencia a la hormona tiroidea apuntan a aquellas situaciones con aumento de hormona tiroidea, sin supresión de TSH. Ellas corresponden a trastornos en el transporte sanguíneo de la hormona tiroidea, para lo que es mandatoria la medición en plasma de la fracción libre de T3 y T4, o al adenoma hipofisiario productor de TSH, para cuyo diagnóstico es útil el estudio con neuroimágenes, la prueba de estimulación con TRH y el aumento en la relación subunidad alfa de glicoproteínas/TSH en plasma⁵. Los trastornos derivados del aumento de transportadores sanguíneos de hormona tiroidea (TBG, transtiretina, albúmina) mantienen al paciente en condición eutiroides, mientras que el tumor secretor de TSH genera hipertiroidismo.

La poca frecuencia de la resistencia a la hormona tiroidea y su rara coexistencia con embarazo, determina que aún hoy se discuta el planteamiento diagnóstico y terapéutico óptimo durante la gestación.

Comunicamos el caso de una paciente con resistencia a la hormona tiroidea que, luego embarazada, es seguida en su

Casos Clínicos

gestación y puerperio. Describimos la evolución materna y fetal, analizando los elementos fisiopatológicos en juego.

Caso Clínico

Mujer obesa de 32 años, con resistencia a hormona tiroidea de carácter familiar (padre y único hermano fueron diagnosticados por elevación plasmática de T4 y T3, sin supresión de TSH, asociados a estudio selar negativo y test de estimulación con TRH normal). No relataba elementos sugerentes de disfunción tiroidea y sus ciclos menstruales eran regulares y espontáneos. Se comprobó, además, resistencia a insulina.

Al examen físico destacaba IMC 33,6; presión arterial 131/73 mmHg; FC 74 x' regular; acantosis nigricans cervical; tiroides difuso de 30g y eutiroidismo clínico.

Los exámenes tiroideos de inicio fueron T4: 15.3 ug/dL; T3: 218 ng/dL; TSH: 5.5 uUI/mL. La tomografía axial computada de la región selar fue normal, la estimulación con TRH mostró valores de TSH de 4,9, 30,5 y 19,2 uUI/mL a los 0, 30 y 60 minutos de la inyección de TRH, respectivamente.

Con el diagnóstico de resistencia a la hormona tiroidea se evaluaron aquellos elementos que secundariamente se modifican según el nivel de la función tiroidea. Todos resultaron compatibles con eutiroidismo: SHBG 28.3 nmol/L (9.3-100 nmol/L); colesterol total 143mg/dL; LDL 96 mg/dL; calcio 9.6 mg/dL; albúmina 4.6 g/dL; ecocardiograma bidimensional y doppler. Dada su condición metabólica de eutiroidismo se mantuvo en observación, sin tratamiento. Al manifestar su intención de embarazarse, se inició aporte de 50mcg/día de levotiroxina, para tratar de determinar si el alcanzar una TSH de alrededor de 2.5 uUI/mL, como se aconseja para el embarazo, implicaba mantener el eutiroidismo o generar hipertiroidismo, habida cuenta también del incremento esperable de TBG durante el eventual futuro embarazo⁶. Con esta dosis se mantuvo eutiroides con TSH en nivel normal.

Fue reevaluada a las 5 semanas de su embarazo. La evolución de las pruebas de función tiroidea a lo largo de la gestación se detalla en la Tabla 1. Se mantuvo la dosis señalada de levotiroxina oral y a la semana 27 se subió a 60 ug/d consiguiendo mantener eutiroidismo clínico, TSH en 2.5uUI/mL, sin aumento de T3 libre sobre lo normal.

Respecto a la evolución fetal, se realizaron tres ecografías obstétricas que mostraron morfología, desarrollo y función cardíaca adecuados para las respectivas edades gestacionales.

A las 38+4 semanas de embarazo se obtuvo por cesárea un recién nacido de sexo masculino de 3,250 kg., 49 cm. de talla, adecuado para la edad gestacional. Apgar 9-9. No se detectó bocio. La evolución de las pruebas de función tiroidea del niño se describe en la Tabla 2.

Discusión

La resistencia a la hormona tiroidea fue descrita por primera vez en 1967 por Refetoff. Su incidencia estimada es de 1 caso por 50.000 nacidos vivos^{7,8}. Se transmite por herencia autosómica dominante y el mecanismo molecular más frecuentemente involucrado es una mutación en el receptor beta de la hormona tiroidea, que altera su unión con T3 y la función de otros receptores no comprometidos, a través de un efecto dominante negativo⁵.

La conducta ante pacientes con resistencia a la hormona tiroidea documentada dependerá de su estado metabólico, que debe evaluarse con elementos clínicos y de laboratorio (SHBG, ferritina, colesterol plasmático, calcemia y ecocardiograma)¹.

La mayoría de los pacientes cursan con eutiroidismo y el manejo se limita a la observación. El uso de levotiroxina se reserva para aquellos niños con resistencia que presentan retardo de crecimiento o déficit atencional y para aquellos adultos con elementos clínicos o bioquímicos sugerentes de hipotiroidismo. El objetivo en estos casos es la normalización del o los factores que motivaron la terapia⁵.

En los pacientes con hipertiroidismo el manejo es más complejo. La recomendación actual es usar TRIAC (ácido 3, 5, 3' triyodotiroacético), derivado de T3 que suprime la secreción de TSH, con la consiguiente disminución de T3 y T4. Este compuesto tiene mayor afinidad que T3 por el receptor $\beta 1$ de hormona tiroidea, lo que mejora su función sin alterar la del receptor alfa. Como no está exento de efectos adrenérgicos deben tomarse las precauciones pertinentes y ante la presencia de taquicardia persistente, puede adicionarse terapia de bloqueo beta adrenérgico^{1,13}.

Mirado desde el prisma de la TSH, cabe la interrogante respecto de la inocuidad a largo plazo de mantener TSH elevada. Es conocido su efecto sobre el desarrollo de bocio, nódulos o incluso cáncer tiroideo¹⁴.

El rol fisiológico de la hormona tiroidea en el embarazo es conocido, especialmente respecto del desarrollo del sistema nervioso central fetal y del aumento de complicaciones obstétricas cuando existe disfunción tiroidea⁹.

La infrecuente coexistencia de resistencia a la hormona tiroidea y embarazo ha impedido que exista certeza respecto del manejo terapéutico adecuado en estos casos. Se desconoce la evolución del estado funcional tiroideo de las gestantes con resistencia a la hormona tiroidea, lo que, dada la importancia de esta hormona en la gestación, plantea un importante desafío.

Considerando que en las embarazadas con resistencia, la T4 se encuentra elevada y atraviesa la placenta, mientras que la TSH la cruza de manera marginal, el feto se expone a concentraciones plasmáticas elevadas de T4. El estado funcional tiroideo del feto dependerá si está o no afectado por la resistencia, de modo que si no es resistente puede

presentar tirotoxicosis, mientras que si hereda la mutación, la exposición a niveles altos de T4 sólo implicaría un equilibrio en eutiroidismo^{10,11}.

En un estudio que evaluó los efectos del exceso de hormona tiroidea en fetos de madres con resistencia a la hormona tiroidea, descartando la influencia de causas autoinmunes, Anselmo et al., compararon la tasa de abortos espontáneos y el peso al nacer de niños sanos y niños afectados por la resistencia. Observaron que los niños sin resistencia a la hormona tiroidea tenían mayor riesgo de ser abortados y menor peso de nacimiento, comparativamente a los con resistencia¹⁰.

El diagnóstico prenatal de la resistencia a la hormona tiroidea es motivo de discusión. Se busca lograr métodos con mayor rendimiento, pero con el mínimo riesgo para la madre y su hijo. Algunos proponen la cordocentesis guiada por ecografía, que permite cuantificar en sangre periférica T3, T4, TSH y buscar el gen mutado, con el objetivo de confirmar o rechazar el diagnóstico de resistencia fetal¹¹. Sin embargo, este procedimiento no está exento de riesgos para el feto y la interpretación de los resultados de las concentraciones sanguíneas fetales no está estandarizada. Otros autores plantean el estudio y seguimiento no invasivo, basado en los hallazgos clínicos maternos y fetales, y

en las evaluaciones ecográficas fetales¹³.

Respecto al tratamiento recomendable durante el embarazo, la literatura es escasa y no existe consenso ni guías clínicas al respecto. Con el nivel actual de conocimiento de la resistencia y su relación con el embarazo y considerando que la mayoría de las pacientes se encuentra eutiroides, probablemente la opción más prudente es el seguimiento no invasivo, clínico y ecográfico de la madre y el feto, buscando elementos de disfunción tiroidea (retardo del crecimiento intrauterino, taquicardia, bocio, insuficiencia cardíaca, etc.). En caso de encontrar signos o síntomas de hipotiroidismo, se debe usar levotiroxina. Sin embargo, si es posible bajar la TSH materna a niveles normales altos, sin generar hipertiroidismo según la concentración de T3 libre, parece una opción de ajuste terapéutico a considerar. En los pacientes en que haya elementos de hiperfunción puede plantearse el uso de bloqueo beta adrenérgico, drogas antitiroideas o TRIAC, guiando el tratamiento según la respuesta clínica de la madre y el feto, como se sugiere en pacientes con enfermedad de Graves^{9,13}.

El análisis cuidadoso de cada caso clínico es ineludible, dada la variabilidad con que se presenta la resistencia a hormona tiroidea.

Tabla 1. Función tiroidea materna durante el embarazo.

	TSH (0,3- 4,2 uUI/mL)	T4 L (0,93-1,7ng/dL)	T3 L (0,8- 4,6pg/mL)
Pre-embarazo *	4,5	1,8	
5 semanas *	4,3	2,0	
10 semanas *	2,1	2,1	4,3
19 semanas *	2,0	1,9	4,0
27 semanas *	3,6	1,7	3,7
31 semanas **	2,5	2,0	4,1
36 semanas **	2,0	1,9	3,3

* Levotiroxina 50 ug/d.

** Levotiroxina 60 ug/d

Tabla 2. Función tiroidea en el recién nacido.

Edad (día)	TSH (uUI/mL) (VN)	T4 L (ng/dL) (VN)	T3 (ng/dL) (VN)
1	5,5 (1-39)	2,0 (2,2-5,3)	122,2 (97,4-740,3)
50	4,9 (0,8-8,2)	1,3 (0,8-1,8)	

Casos Clínicos

Referencias

1. Beck-Peccoz P, Persani L, Calebiro D, Bonomi M, Mannavola D y Campi I 2006. Síndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20: 529-546.
2. Jameson J 1994. Mechanism by which thyroid hormone receptor mutations cause clinical syndromes of resistance to thyroid hormone. *Thyroid* 4: 485-492.
3. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M et al 2004. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 364: 1435-1437.
4. Dumitrescu A, Liao X, Abdullah M, Lado-Abeal J, Majed F, Moeller L et al 2005. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nature Genetics* 37: 1247-1252.
5. Refetoff S, Weiss RE y Usala SJ 1993. **The syndromes of resistance to thyroid hormone.** *Endocr Rev* 14: 348-399.
6. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ 1967. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter, and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 27:279-294.
6. Panesar NS, Li CY, Rogers MS 2001. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem* 38:329-332.
7. Zinder D, Sesser D, Skeels M, Nelson G, LaFranchi S 1997. Thyroid disorders in newborn infants with elevated screening T4. *Thyroid* 7(suppl):S-29. (Abstract)
8. Abalovich M, Amino N, Barbour L, Cobin R, De Groot L, Glinoe D et al 2007. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92(8) (Supplement):S1-S47
9. Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss R, Refetoff S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 292:691-695.
10. Bajoria R, Fisk N 1998. Permeability of Human Placenta and Fetal Membranes to Thyrotropin-Stimulating Hormone in Vitro. *Pediatr Res* 43:621-628.
11. Asteria C, Rajanayagam O, Collingwood N, Persani L, Romoli R, Mannavola D et al 1999. Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 405-410.
12. Weiss R, Refetoff S. Editorial: Treatment of resistance to thyroid hormone-Primum non nocere 1999. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 401-404.
13. Takeda T, Suzuki S, Liu R, DeGroot L 1995. Triiodothyroacetic Acid Has Unique Potential for Therapy of Resistance to Thyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2033-2040.
14. Dumont J, Maenhaut C, Lamy F, Pirson I, Clement S, Roger P 2004. Growth and proliferation of the thyroid cell in normal physiology and in disease. *Front Horm Res.* 32:63-95.