

# Resistência às Hormonas Tiroideias

Jacinta Santos<sup>1</sup>, Isabel Paiva<sup>2</sup>, Manuela Carvalheiro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interna Complementar de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra

<sup>2</sup>Assistente Graduada de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra

<sup>3</sup>Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

## Correspondência:

Dr<sup>a</sup> Jacinta Santos · Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra

E-mail: endocdiab@huc.min-saude.pt

## RESUMO

A Resistência às Hormonas Tiroideias (RHT) é uma patologia rara, de transmissão autossómica dominante, resultante de mutações do gene do receptor beta das hormonas tiroideias. As mutações ocorrem em domínios restritos da região carboxi-terminal, estando descritas várias dezenas. As manifestações clínicas são variáveis para a mesma mutação e em cada doente ao longo da evolução, parecendo existir pouca correlação entre o genótipo e o fenótipo. A hipótese de diagnóstico de RHT deve ser considerada perante doentes que se apresentem com níveis elevados das hormonas tiroideias e TSH não suprimida. O diagnóstico diferencial com o adenoma hipofisário secretor de TSH implica o estudo imagiológico da hipófise através de Ressonância Magnética e o doseamento das hormonas tiroideias e subunidade alfa sob estimulação com TRH.

## PALAVRAS-CHAVE

Hormonas tiroideias; Resistência hormonal; Mutação genética; Autossómica dominante; Adenoma hipofisário.

## SUMMARY

Resistance to thyroid hormones is a rare disease, with an autosomal dominant transmission, derived from associated with mutations in thyroid hormone beta-receptor. Mutations occur in restricted domains of the carboxy-terminal region, with several different mutations reported. Clinical manifestations are variable for the same mutation, and in each patient, during the evolution, with a poor genotype-phenotype correlation. Diagnosis should be considered when patient presents with elevated levels of thyroid hormones coexisting with non-suppressed TSH. Differential diagnosis with pituitary adenoma implies imagiologic study of the pituitary gland through Magnetic Resonance and dosing of thyroid hormones and alpha subunit under stimulation with TRH.

## KEY-WORDS

Thyroid hormones; Hormone resistance; Genetic mutation; Autosomic dominant; Pituitary adenoma.

## MECANISMO DE ACÇÃO DAS HORMONAS TIROIDEIAS

As hormonas tiroideias, T3 e T4, circulam no plasma fundamentalmente ligadas a proteínas de transporte, em equilíbrio com a sua fracção livre. A fracção livre atravessa a membrana celular, penetrando nas células por difusão pas-

siva, ou através de transportadores específicos. No interior das células, por acção da enzima 5'-desiodinase, a T4 é convertida em T3, que atravessa o citoplasma em direcção ao núcleo, acabando por se ligar a receptores nucleares específicos<sup>1</sup>.

Os receptores das hormonas tiroideias têm funções primordiais, actuando como regulado-

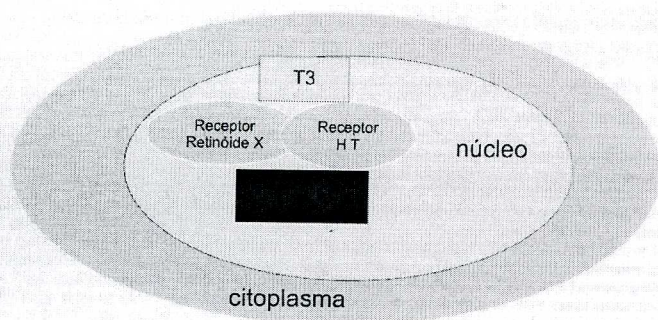
res da transcrição genética, podendo estimular ou inibir a expressão de genes alvo. Estes receptores têm capacidade de ligação a fragmentos de DNA, designados por "elementos de resposta às hormonas tiroideias". Esta ligação pode ocorrer quando o receptor se encontra sob a forma de monómero, isto é, isoladamente, ou quando este se encontra associado a outros receptores, nomeadamente o receptor retinóide X, formando dímeros. Esta capacidade permite criar diferentes configurações do receptor e aumentar a sua afinidade pelo DNA. A transcrição genética é modulada pela interacção dos receptores com co-activadores e co-repressores, moléculas que estimulam ou inibem a actividade transcripcional, respectivamente<sup>1,2,3</sup>.

embriogénese, verificando-se distribuição generalizada nos diversos tecidos. Este tem uma acção fundamental no controlo da frequência cardíaca. O receptor alfa 2 não tem capacidade de ligação hormonal, colocando-se a hipótese de poder funcionar como inibidor endógeno da actividade do receptor das hormonas tiroideias<sup>2</sup>.

No caso do receptor beta, também existem dois subtipos, beta 1 e beta 2, diferindo apenas na extensão e composição da região amina-terminal (o receptor beta 2 tem maior número de aminoácidos). O primeiro tem uma distribuição tecidual generalizada, estando descritos casos de mutação deste gene em doentes com surdez e malformações da retina. Contrariamente, o receptor beta 2 detecta-se predominantemente

na hipófise, hipotálamo, retina e ouvido interno<sup>2,3</sup>. É fundamental na regulação da secreção da TSH pelas hormonas tiroideias. Possui uma capacidade de resposta mais precoce e significativa à T3, o que condiciona maior inibição da síntese de TSH, comparativamente ao receptor beta<sup>1,2,3</sup>.

FIGURA 1 – Modo de acção das hormonas tiroideias (adaptado de JL Jameson).



Na ausência de hormonas tiroideias, o seu receptor reprime a transcrição genética, de modo proporcional à quantidade de receptores existentes (situação designada por silêncio transcripcional). Após a adição de hormonas tiroideias e ligação destas, verifica-se uma alteração conformacional do receptor, dissociando-se os co-repressores. Como efeito adicional, são recrutados os co-activadores, moléculas com actividade enzimática oposta à dos co-repressores, consequentemente com indução da transcrição genética.

Estão identificadas duas isoformas dos receptores das hormonas tiroideias, RT alfa e RT beta, codificadas por genes localizados nos cromossomas 17 e 3, respectivamente.

O gene RT alfa pode exprimir-se sob duas formas, alfa 1 e alfa 2, cujas diferenças se localizam apenas na região carboxi-terminal. O receptor alfa 1 é detectado precocemente na

## NOTA HISTÓRICA

A Resistência às Hormonas Tiroideias foi descrita inicialmente por Refetoff, em 1967<sup>4</sup>, em dois irmãos que se apresentavam clinicamente com baixa estatura, face dismórfica, surdez e atraso da maturação óssea. O estudo hormonal efectuado revelou elevação das hormonas tiroideias circulantes, embora os doentes não manifestassem sinais ou sintomas de hipertiroidismo<sup>1,2,4</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA DA RHT

A RHT é uma síndrome rara, na qual se verifica diminuição da resposta dos tecidos à acção das hormonas tiroideias<sup>2</sup>. Os dados epidemiológicos apontam para uma incidência de um caso em cada 50.000 nados vivos, existindo mais de seiscentos casos descritos. Contrariamente à maioria das patologias que envolvem a glândula tiróide, nas quais há maior incidência no sexo feminino, neste caso não se verificam diferenças significativas entre sexos<sup>2</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

A génese da síndrome situa-se na existência de mutações no gene do receptor beta das hormonas tiroideias, localizadas em três domínios restritos da região carboxi-terminal. A transmissão é genética, autossómica dominante<sup>2,3,5,6</sup>. No entanto, cerca de 10% dos casos são esporádicos, devido a mutações de novo. Foram já identificadas cerca de cento e dez diferentes mutações (delecções, inserções, mutações pontuais,...), habitualmente com substituição de um único nucleótido, resultando na troca de apenas um aminoácido<sup>7</sup>.

As mutações do receptor podem acarretar dois tipos de consequências. Na maior parte dos casos, perde-se a capacidade de ligação da T3 ao seu receptor, resultando em inactividade. Em algumas situações menos frequentes, a ligação hormonal está preservada, ocorrendo interferências nos mecanismos fisiológicos decorrentes da ligação, nomeadamente alteração da interacção com os co-repressores e co-activadores<sup>2</sup>.

Há a salientar a importância do efeito dominante negativo, um mecanismo através do qual os receptores beta mutados, para além de perderem a sua própria actividade, adquirem capacidade de inibição da actividade dos receptores não afectados pela mutação<sup>2,3</sup>. No entanto, os receptores mutados não perdem totalmente as suas propriedades, pois mantêm a capacidade de associação a outros receptores (dimerização), de ligação às moléculas de DNA e de interacção com os co-repressores<sup>2</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO

Historicamente, foram considerados dois quadros: resistência generalizada e resistência hipofisária às hormonas tiroideias.

No primeiro caso, o quadro era caracterizado por uma falência global da capacidade de resposta a níveis elevados de hormonas tiroideias, com perda do mecanismo de inibição da secreção da TSH em resposta aos níveis de T3. Deste modo, clinicamente, os doentes manifestariam sinais e sintomas de hipotirodismo ou, em alguns casos, manter-se-iam em eutiroidismo.

Contrariamente, na resistência hipofisária

haveria sintomatologia de hipertirodismo, devido à manutenção da resposta dos tecidos periféricos às hormonas tiroideias<sup>2,3,6,8,9</sup>.

No entanto, esta classificação caiu em desuso devido à verificação da existência de variações temporais na sintomatologia, motivadas pela variabilidade no nível de resistência hormonal. Além disso, não existem critérios objectivos que permitam distinguir as duas situações, pois não há diferenças significativas no que diz respeito à idade do diagnóstico, sexo ou níveis hormonais. Estudos genéticos documentaram que as mesmas mutações nos receptores beta podem estar associadas a ambos os diagnósticos clínicos.

A grande variabilidade temporal poderá ser justificada pelos seguintes factores<sup>9</sup>:

- expressão tecidual variável das isoformas dos receptores alfa e beta;
- variabilidade na proporção dos receptores mutados relativamente aos receptores normais;
- efeito dominante negativo relacionado com a interacção com co-repressores e co-activadores;
- distribuição tecidual não uniforme de proteínas auxiliares dos receptores das hormonas tiroideias, nomeadamente o receptor retinóide X;
- diferente expressão de co-repressores e co-activadores nos tecidos;
- diferenças na ingestão de iodo.

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Trata-se de uma patologia extremamente variável do ponto de vista clínico, verificando-se reduzida correlação entre o genótipo e o fenótipo, o que resulta dos diversos graus de resistência hormonal que afectam cada doente e das diferenças de sensibilidade entre os vários tecidos num dado indivíduo, que podem ainda ser variáveis ao longo do tempo. Assim, num determinado momento um doente pode ter sintomatologia de hipertirodismo, e pouco tempo depois hipotirodismo, e vice-versa<sup>2,3</sup>.

Quando o estado de resistência hormonal é diagnosticado, os doentes podem-se encontrar perfeitamente assintomáticos, ou apresentarem sinais e sintomas inespecíficos, tratando-se frequentemente de um achado laboratorial.

Uma das características clínicas mais comuns nesta patologia é o bócio (simples ou nodular), detectável em cerca de 95% dos casos<sup>2</sup>. A baixa estatura (motivada por atrasos de crescimento), assim como o baixo índice de massa corporal, a existência de osteoporose, a diminuição da acuidade auditiva (por defeitos na condução, disfunção coclear e infecções otorrinolaringológicas de repetição) e as manifestações cardiovasculares (taquicardia, arritmias, e sintomatologia de insuficiência cardíaca) fazem parte do aspecto somático com que alguns destes doentes se apresentam.

Quanto às manifestações de envolvimento do sistema nervoso central, surgem desde a infância, manifestando sobretudo distúrbios comportamentais (hiperactividade e défice de atenção) e QI baixo<sup>2,3,8,9</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A hipótese de RHT deve ser considerada quando se verificar a coexistência de níveis elevados de hormonas tiroideias livres com TSH não suprimida. Excluindo a possibilidade de erro laboratorial e de outras situações patológicas, nomeadamente o efeito de fármacos como a amiodarona, o principal diagnóstico diferencial a considerar é o tireotrofinoma<sup>2,3,6,9</sup>. Esta entidade apresenta como particularidade um excesso de produção da TSH (e de cada uma das suas subunidades individualmente) e simultaneamente das hormonas tiroideias, devido à autonomia funcionante das células adenomatosas. Há a referir que este tipo de adenoma é uma raridade, pois constitui menos de 1% dos tumores hipofisários secretores<sup>8</sup>. A inespecificidade das manifestações clínicas faz com que sejam habitualmente diagnosticados tardiamente, sendo os sintomas decorrentes do aparecimento da lesão ocupando espaço: cefaleias, alterações dos campos visuais e défices de hormonas hipofisárias<sup>8</sup>.

O diagnóstico diferencial entre estas duas patologias é complexo, dado não haver diferenças significativas em termos de apresentação clínica (sexo, idade, sintomatologia) ou do estudo laboratorial (concentração de TSH e hormonas tiroideias). Apenas o recurso ao

doseamento da subunidade alfa e sua relação com a TSH (sob estimulação com TRH), e o estudo imagiológico hipofisário (através da ressonância magnética), são susceptíveis de o permitir<sup>1,6,7,8,9</sup>.

Através da estimulação com TRH é possível avaliar a resposta das células produtoras de TSH, avaliando quer o aumento da TSH "completa", quer a existência de defeitos na sua formação traduzidos pelo aumento da proporção da subunidade alfa. No caso da resistência às hormonas tiroideias, a TSH segregada é normal, embora excessiva. É considerado significativo um aumento de pelo menos seis vezes do valor de base em resposta à TRH, mantendo-se uma relação entre a subunidade alfa e a TSH inferior à unidade.

Se estivermos perante um adenoma, a secreção será mais "autónoma", não respondendo tanto ao estímulo da TRH. A probabilidade de produção de hormona mal formada, com excesso de libertação das suas subunidades é ainda grande, embora após estimulação o aumento da TSH seja inferior ao dobro do valor basal, e a proporção de subunidade alfa para a hormona total superior à unidade.

No que refere ao estudo imagiológico, a existência de um adenoma, particularmente se se tratar de um macroadenoma, em conjunto com os resultados laboratoriais, torna muito provável o diagnóstico de tireotrofinoma. Já a ausência de imagem não exclui de modo taxativo a sua existência<sup>6,8</sup>.

Acresce ainda que o síndrome de RHT pode cursar com a existência de adenoma hipofisário – quer de um incidentaloma não funcionante (calcula-se que exista em cerca de 10% da população normal) quer de um adenoma que surja no decurso da evolução<sup>6,8</sup>.

O quadro seguinte procura exemplificar os principais elementos para o diagnóstico diferencial entre as duas entidades.

TABELA 1 – Diagnóstico diferencial entre adenoma hipofisário secretor de TSH e resistência às hormonas tiroideias

	Adenoma hipofisário secretor de TSH	Resistência às hormonas tiroideias
Relação subunidade $\alpha$ / TSH	> 1	< 1
Doseamento da TSH sob estimulação com TRH	Elevação inferior a duas vezes o valor inicial de TSH	Elevação superior a seis vezes o valor inicial de TSH a
RM hipofisária	Imagem sugestiva de Adenoma	Sem alterações hipofisárias

## TERAPÊUTICA

Até ao momento não tem sido possível intervir na disfunção do receptor das hormonas tiroideias, pelo que todas as abordagens terapêuticas tentadas têm sido dirigidas aos sintomas apresentados.

### 1. DOENTES CLINICAMENTE EM EUTIROIDISMO

Um número considerável de portadores da síndrome apresenta-se em eutiroidismo. Esta situação acontece sempre que os níveis de hormonas tiroideias circulantes se elevem o suficiente para permitir a compensação da resistência periférica. Este estímulo excessivo, mantido longamente sobre a tiróide, traduz-se frequentemente pela existência de bócio.

Toda e qualquer estratégia no sentido reduzir a função tiroideia (ablação ou fármacos anti-tiroideus) estão contra-indicadas, pois iriam desencadear uma situação de hipotiroidismo sistémico. Conclui-se assim que, desde que o estado funcional dos tecidos seja eumetabólico, não há necessidade de intervenção terapêutica<sup>2,3,9</sup>.

### 2. DOENTES CLINICAMENTE EM HIPOTIROIDISMO

O diagnóstico da insuficiência periférica de hormona tiroideia é feito a partir de dados de avaliação clínica: nas crianças, pela verificação de atraso de crescimento ou pela existência do síndrome de hiperactividade e défice de atenção (ADHD); nos adultos pela existência de hipercolesterolemia associada a outros sinais sugestivos de hipotiroidismo.

A incapacidade de produção hormonal tiroideia ultrapassar a resistência dos tecidos, faz com que sejam necessários suplementos exógenos em doses elevadas.

A avaliação da eficácia da terapêutica é também aferida pela regressão da sintomatologia apresentada, pois não é possível valorizar os níveis absolutos nem da TSH, nem das hormonas tiroideias circulantes<sup>2,3,9,10,11</sup>.

### 3. DOENTES CLINICAMENTE EM HIPERTIROIDISMO

A possibilidade de variações na sensibilidade dos receptores ao longo do tempo, e o facto dos diferentes tecidos poderem exprimir graus

de resistência variáveis, faz com que se possam verificar sintomas de hipertiroidismo episódicos e parcelares. Nestes casos, o objectivo seria conseguir a redução da TSH e, conseqüentemente das hormonas tiroideias circulantes, de modo suficiente para reduzir os referidos sintomas, mas não induzindo défices de estimulação nos tecidos mais resistentes.

O ácido tri-iodotiroacético (TRIAC) é um análogo das hormonas tiroideias caracterizado por maior afinidade pelo receptor  $\beta$  do que a tri-iodotironina. Esta maior eficácia de ligação aos receptores, torna possível a activação daqueles que mantenham alguma capacidade funcional, permitindo o restabelecimento parcial da inibição da secreção de TSH. Dado que este composto não actua nos receptores alfa, não tem efeitos a nível cardiovascular, não havendo assim o risco de potenciar disfunções cardíacas<sup>2,3,9,12</sup>.

Diversos fármacos, tais como os corticosteroídes, os agentes dopaminérgicos, os análogos da somatostatina e a L-T3, têm sido utilizados, embora geralmente com pouca eficácia<sup>9</sup>.

A dextro-tiroxina tem também alguma capacidade de ligação aos receptores das hormonas tiroideias, portanto com alguma eficácia na supressão da secreção de TSH, conduzindo à diminuição dos níveis de hormonas circulantes e restauração do estado eutiroideu<sup>2,9</sup>.

Por último, há a referir os beta bloqueantes cardioselektivos como terapêutica sintomática, indicados em doentes com manifestações do sistema nervoso simpático, nomeadamente taquicardia.

## EVOLUÇÃO

A descrição do primeiro caso de Síndrome de RHT foi feita por Refetoff em 1967. Só após as condições laboratoriais se terem tornado suficientemente sofisticadas é que a identificação destes doentes foi possível. O facto da descrição e identificação destas situações ser recente, faz com que o conhecimento da sua evolução seja reduzido; no entanto, algumas ilações começam a ser tiradas, quer a partir dos doentes diagnosticados em idades mais tardias, quer pelo seguimento dos que têm diagnósticos mais recentes.

Por outro lado, a multiplicidade de mutações descritas envolvendo o receptor beta das

hormonas tiroideias, deixa também a hipótese da existência de diferentes evoluções dependendo do tipo de mutação em causa<sup>2,3,9</sup>.

Na maior parte dos casos identificados e descritos, os indivíduos afectados ou são assintomáticos ou evidenciam um bócio sem sinais clínicos de disfunção. Nestes, a evolução é seguramente benigna, dependendo unicamente da hipertrofia tiroideia e das atitudes terapêuticas que sejam eventualmente instituídas.

Nos casos que cursam com sinais e sintomas de disfunção tiroideia, a avaliação da situação clínica, da sua evolução e dos resultados de eventuais terapêuticas é difícil, agravada ainda pela possibilidade de flutuações espontâneas nos níveis de resistência dos tecidos.

Aguardam-se publicações de casuísticas mais extensas e de casos clínicos de mais longo seguimento, para um correcto conhecimento da evolução destes casos.

## CONCLUSÕES

Trata-se de uma patologia que se manifesta clinicamente de modo heterogéneo, com uma história natural também bastante variável, resultando frequentemente de achados laboratoriais no decurso de estudos da função tiroideia. Não havendo terapêutica específica, recorre-se aos fármacos disponíveis para o tratamento de outras entidades, revelando-se estes pouco eficazes na normalização dos níveis de TSH e na obtenção de eutiroidismo.

Como estamos perante uma patologia de transmissão genética, o seu diagnóstico implica a pesquisa de alterações clínicas e laboratoriais nos familiares do doente, com o objectivo de diagnosticar e intervir precocemente nesses indivíduos.

É fundamental continuar a investigação, com o objectivo de compreender melhor a sua etiopatogenia e procurar alcançar estratégias terapêuticas mais eficazes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Greenspan FS and Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology; 7: pp 216-243.
2. Jameson JL. Thyroid hormone receptor defects – Hormone action: basic and clinical aspects, pp 161-176.
3. Chatterjee VKK, Clifton-Bligh RJ and Gurnell M. Thyroid hormone resistance. Contemporary Endocrinology: Hormone resistance syndromes; 7: 145-161.
4. Refetoff S, DeWind L & DeGroot L. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyse, goiter and abnormally high PBI; possible target organ refractoriness to thyroid hormone. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1967; 27: 279-294.
5. Wan W, Farbound B, Privalsky L. Pituitary resistance to thyroid hormone syndrome is associated with T3 receptor mutants that selectively impair beta 2 isoform function. Molecular Endocrinology 2005; 19(6): 1529-42.
6. Safer J D, Colan S D, Fraser L M, Wondisford F E. A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma. Thyroid; 2001; 11 (3): 281-91.
7. Beck-Peccoz P, Persani I, et al. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic – pituitary – thyroid axis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2006; 20(4): 529-546.
8. Florkowski CM, Brownlie BE, et al. Thyroid hormone resistance: the role of mutational analysis. Intern Med J 2006; 36(11): 738-41.
9. Beck-Peccoz P, Mannavola D, Persani L. Syndromes of hormone resistance. Ann Endocrinol (Paris). 2005; 66(3): 264-269.
10. Tran HA. Difficulties in diagnosing and managing coexisting pituitary primary hypothyroidism and resistance to thyroid hormone. Endocr Pract 2006; 12 (3): 288-293.
11. Dundar B, Bober E, Buyukgebiz . Successful therapy with L-T4 in a 5 year-old boy with generalized thyroid hormone resistance. J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16: 1051-6
12. Radetti G, Persani L, Molinaro G, Mannavola D, Chatterjee VKK, Beck-Peccoz P. Clinical and hormonal outcome after two years of triiodothyroacetic acid treatment in a child with thyroid hormone resistance. Thyroid 1997; 7: 775-8.

13. Abel ED, Boers ME, Pazos-Moura C, et al. Divergent roles of thyroid hormone receptor beta isoforms in the endocrine axis and auditory system. *J Clin Invest* 1999; 104(3): 291-300.
14. Lily Ng, Rusch A, et al. Suppression of the deafness and thyroid dysfunction in *Thrb* - null mice by an independent mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *Human Molecular Genetics* 2001; 10(23): 2701-8.
15. Noriela S, Nor Azmi K, Khalid BA. Pituitary thyroid resistance syndrome. *Med J Malaysia* 2005; 60(5): 642-643.
16. McDermott JH, Agha A, McMahon M, et al. A case of resistance to thyroid hormone without mutation in the thyroid hormone receptor beta. *Ir J Med Sci* 2005; 174 (4): 60-64.
17. Ng L, Forrest D, Haugen BR, et al. N-terminal variants of thyroid hormone receptor beta: differential function and potential contribution to syndrome of resistance to thyroid hormone. *Mol Endocrinology* 1995; 9(9): 1202-13.
18. Clifton-Bligh RJ, de Zegher F, Wagner RL, et al. A novel TR beta mutation (R438H) in resistance to thyroid hormone syndrome predominantly impairs corepressor release and negative transcriptional regulation. *Molecular Endocrinology* 1998; 12(5): 609-621.