

RESISTENCIA A LA HORMONA TIROIDEA EN DOS FAMILIAS COLOMBIANAS

Identificación y caracterización de mutaciones en el receptor beta de la Hormona Tiroidea

Paola Durán¹, Liliana Mejía², María Consuelo Lozano³,
Fernando Salguero⁴, Gladys Laverde⁵ María Claudia Lattig³

RESUMEN

Introducción. La resistencia a la hormona tiroidea es un desorden genético autosómico dominante que afecta a 1 de cada 40,000 nacidos. Se caracteriza por una respuesta reducida de los tejidos blandos a la hormona tiroidea con incremento de niveles de tiroxina y de triyodotironina, sin inhibición de la hormona tiroidea, como consecuencia de mutaciones presentes en el receptor beta de la hormona tiroidea, particularmente en el dominio de unión a la hormona. El fenotipo clínico varía entre diferentes familias e incluso entre miembros de la misma familia. Generalmente, los individuos con Resistencia a la Hormona Tiroidea pueden presentarla de una manera variable en diferentes tejidos, debido a síntomas heterogéneos de hipotiroidismo e hipertiroidismo. Los síntomas más comunes son bocio, taquicardia, déficit de atención, alteraciones auditivas y retraso en el crecimiento óseo. **Pacientes y Métodos.** En este estudio se caracterizaron clínica y molecularmente dos familias colombianas con Resistencia a la Hormona Tiroidea mediante análisis clínicos y genéticos, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación del gen del receptor beta de la tiroxina (TR β). **Resultados.** Se identificó una nueva mutación no sinónima en el exón 8 del gen TR β , la cual lleva al cambio de una valina por una leucina en el codón 264 (V264L). También, se identificó una mutación de novo en el exón 10 del gen TR β que consiste en una delección de una citosina en el nucleótido 1609 que lleva a un cambio en el marco de lectura y finalmente a un codón de parada en la posición 442 (1609delC). **Conclusiones.** En Colombia, no existen mutaciones reportadas hasta el momento asociadas a Resistencia a la Hormona Tiroidea. Es de resaltar que las mutaciones encontradas en Colombia son únicas de nuestro país, lo cual debe tenerse en cuenta para una correcta asesoría genética.

Palabras clave: Resistencia a la hormona tiroidea, receptor de la hormona tiroidea, hormona tiroidea, efecto dominante negativo, mutación *de novo*.

¹ MD. Esp Endocrinol Ped. Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología, Universidad del Rosario, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia

² MD. Esp Endocrinol Ped. Fundación Valle de Lili, Clínica Infantil Club Noel, Universidad libre, Cali, Colombia

³ MSc, PhD. Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

⁴ Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

⁵ Bacteriol. Laboratorio de Investigación Hormonal, Bogotá, Colombia.

THYROID HORMONE RESISTANCE IN TWO COLOMBIAN FAMILIES

Identification and characterization of mutations found in patients' thyroid hormone beta receptors (TR β)

ABSTRACT

Introduction. Resistance to Thyroid Hormone (RTH) is an autosomic dominant genetic disorder present in one out of every forty-thousand newborns. It is characterized by a reduced soft-tissue response to thyroid hormone action, associated with increased triiodothyronine and thyroxin levels with no thyrotrophic hormone inhibition, as a consequence of mutations present in thyroid hormone beta receptor, mainly in the binding hormone dominion. Clinical phenotype varies among different families, even in members of the same family. Generally, individuals with thyroid hormone resistance may show tissue variability, giving rise to heterogeneous symptoms characteristic of either hypo or hyperthyroidism. Most common clinical findings are goiter, tachycardia, attention deficit, hearing alterations and delayed bone growth. **Patients and Methods.** We hereby describe clinical and molecular aspects observed in members of two Colombian families. Patients underwent clinical and genetic studies, by direct sequencing of the TR β gene. **Results.** A new non-synonymous mutation in exon 8 of gene TR β was identified, that causes a change of a valine for a leucine in codon 264 (V264L). Also, a de novo mutation was detected in exon 10 of gene TR β , consisting in a deleted cytosine in nucleotide 1318, leading to a change in reading frame and finally a stop codon at position 442 (1318delC).

Conclusions. There are no cases of mutations associated to thyroid hormone resistance described so far in Colombia. We must emphasize that mutations found in this study are unique in our country, and thus they should be kept in mind for an adequate genetic counseling.

Key words. Thyroid hormone resistance, thyroid hormone receptor, thyroid hormone, negative dominant effect, novo mutation.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito es una enfermedad de gran impacto en salud pública, pues de no ser tratado produce retardo mental irreversible. Es la causa prevenible más común de retraso mental ya que si se detecta en forma temprana y se administra tratamiento adecuado, el curso cambia drásticamente. Por este motivo fue la primera enfermedad de tamizaje obligatorio a nivel mundial. En Colombia, la resolución 412 del 2000 adoptó como norma el

tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito en la atención del recién nacido.

Se presenta en 1 de cada 3.500 a 5.000 recién nacidos según la estadística mundial, siendo el 85% de los casos de origen esporádico y el 15% de carácter hereditario.

La mayoría de los casos son aislados por lo que se dificulta determinar si tienen origen genético. En los últimos años se ha demostrado que la mayor parte de estos casos aislados son causados por mutaciones en genes involucrados en el desa-

rollo de la glándula tiroidea o en el metabolismo de la hormona tiroidea demostrando así un origen genético para estas enfermedades.

Los estudios en Colombia reportan datos de frecuencia de la enfermedad cuyos valores se han situado entre 1:1.886, 1:2.500 y 1:3.348. En 1979 la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional comenzó el desarrollo de la primera experiencia de detección de hipotiroidismo congénito, en el Instituto Materno Infantil de Bogotá y hasta 1985, tamizaron 10.202 neonatos, cuatro de ellos con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, lo que correspondió a una incidencia de 1:2.500.

La Universidad Javeriana de Bogotá tamizó de 1983 a 1998 diecisiete mil (17.000) recién nacidos, de los cuales se detectaron doce (12) casos de hipotiroidismo congénito, lo que equivale a una frecuencia de 1:2.100. El protocolo de la Red Nacional de Laboratorios, publicado por el Instituto Nacional de Salud para el tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito y la vigilancia por laboratorio ha permitido estandarizar la técnica y las metodologías. En el 2005 se informó una cobertura del 70% de todos los nacimientos para ese año con una incidencia de 1 por cada 3.755 niños. En el 2009, 152 laboratorios públicos y privados participaban en forma rutinaria en el "programa de evaluación externa del desempeño para la prueba de TSH en muestras de sangre seca de cordón umbilical".

En Colombia nacen al año un promedio de 930.000 niños, por lo tanto, se esperan aproximadamente 372 nuevos casos de hipotiroidismo congénito anuales (Bermúdez AJ, González NE, Rosero MJ, Escobar J. Protocolo de Vigilancia y Seguimiento del Hipotiroidismo Congénito. Instituto Nacional de Salud. 2009).

El Síndrome de Resistencia a la Hormona Tiroidea (RTH), suele ser mal diagnosticado y confundirse algunas veces con el hipotiroidismo congénito. El RTH

es un síndrome de herencia autosómica dominante caracterizado por la sensibilidad reducida a la hormona tiroidea (TH) que lleva a la producción de elevados niveles en suero de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) y niveles en rangos normales (que en condiciones usuales deberían estar disminuidos) o ligeramente elevados de tirotropina (TSH) [1]. Este síndrome afecta aproximadamente a 1 de cada 40,000 nacidos vivos [2] y ocurre con igual frecuencia en ambos sexos. El fenotipo clínico varía entre diferentes familias e incluso entre miembros de la misma familia. Generalmente individuos con RTH presentan síntomas muy heterogéneos de hipotiroidismo e hipertiroidismo lo que sugiere una resistencia variable en diferentes tejidos [3]. Se han descrito varias formas de resistencia; la generalizada, la resistencia pituitaria y la resistencia periférica. La generalizada es la más común y los síntomas consisten en bocio, dificultades de aprendizaje, talla baja, taquicardia, déficit de atención e hiperactividad, alteraciones auditivas y retraso en el crecimiento óseo [1]. No hay síntomas patognomónicos asociados a esta entidad, en la mayoría de los casos las fracciones tiroideas libres elevadas compensan completamente la resistencia y los individuos aparecen eutiroideos clínicamente logrando crecimiento y desarrollo normal. Este tipo de pacientes no requiere tratamiento.

A nivel molecular se sabe que existen dos receptores de hormona tiroidea (TRs) altamente homólogos: TR α y TR β , codificados por genes localizados en el cromosoma 17 y en el cromosoma 3, respectivamente. A su vez, cada gen codifica para diferentes isoformas, siendo las más importantes la TR α 1, TR β 1 y TR β 2. Las isoformas TR α 1 y TR β 1 se expresan en casi todos los tejidos del cuerpo humano, mientras que la isoforma TR β 2 se encuentra únicamente en la glándula pituitaria, oído y en áreas específicas del hipotálamo [4]. La principal causa del RTH son mutaciones localizadas en el gen que codifica para el receptor beta de la hormona tiroidea (TR β). Este receptor está constituido

por dos dominios funcionales: el dominio de unión al DNA (DNA Binding Domain-DBD por sus siglas en inglés) y el dominio de unión al ligando (Ligand Binding Domain – LBD por sus siglas en inglés). El DBD es el encargado de la unión a los elementos de respuesta a tiroides o (Thyroid Response Elements – TRE por sus siglas en inglés) localizados en la región promotora de los genes blanco, mientras que el LBD es el dominio al cual se une la T3 (forma activa de la TH) [5]. La mayoría de los estudios han demostrado que aproximadamente el 80%-90% de los individuos con RTH presentan mutaciones en el extremo carboxilo del receptor β en donde se encuentra el dominio LBD, causando por lo tanto una reducción en la afinidad por la T3 o una débil interacción entre los cofactores involucrados en la maquinaria transcripcional, tales como coactivadores y correpresores [6]. Además, dichas mutaciones tienen un gran impacto en la estructura y función del receptor, puesto que interfieren con la función de receptores silvestres, causando así un efecto dominante negativo, lo que finalmente induce a grandes defectos en diferentes vías metabólicas [3].

El coactivador se conoce como coactivador de receptor esteroide o SRC (Steroid Receptor Coactivator-1) y su función es formar un complejo proteico con el receptor de la hormona tiroidea de manera tal que aumente la eficiencia de la transcripción [1]. No obstante, el TR puede también reprimir la transcripción de genes que son regulados positivamente cuando se une a los TREs pero no a la hormona tiroidea, mediante la interacción con el correpresor nuclear o NCOR (Nuclear Co-repressor) [6]. Por lo anterior, se ha planteado que una de las posibles explicaciones por las cuales las mutaciones en el TR causan RTH es la inhabilidad del receptor para liberar apropiadamente el correpresor llevando a que la T3 interactue con el sitio de unión al ligando del receptor, impidiendo así que se lleve a cabo la actividad transcripcional. Así mismo, las dificultades del TR β para unirse al coactivador, han demostrado generar el fenotipo de RTH [7].

Por otro lado, el RTH está altamente asociado con el mal funcionamiento del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT) donde la hormona tiroidea se produce como resultado de la cascada de señalización que comienza en el hipotálamo. La T3 regula negativamente dicho eje suprimiendo la TSH producida en la glándula pituitaria y por ende disminuye la concentración de T3 y T4. Sin embargo, individuos con RTH no son capaces de disminuir dichas concentraciones y algunas veces no suprimen correctamente la TSH, debido a la baja sensibilidad que presentan sus receptores por T3 [7].

En el presente estudio, se llevó a cabo la caracterización clínica y molecular de dos familias colombianas con RTH, en las que se identificó una nueva mutación en el exón 8 y una mutación *de novo* en el exón 10 del gen TR β .

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes. Durante este estudio se evaluaron 8 familias con evidencia clínica de RTH, de las cuales, dos (familia RTH 2 y familia RTH 8) son de interés para el estudio, dado que presentan mutaciones en el gen TR β que pueden ser las responsables del RTH.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Los Andes y todos los sujetos firmaron el consentimiento informado. En el caso de los individuos menores de edad, sus padres lo firmaron.

La familia 2 es de la ciudad de Bogotá, cuyo propósito es un paciente masculino que tenía 8 meses de edad en el momento de la primera evaluación clínica y primera sospecha de RTH. Existe evidencia previa de hipotiroidismo en la madre y varios familiares, por lo que se evaluaron los miembros de la familia que estaban interesados en participar en el estudio.

La familia 8 es de la ciudad de Cali, cuyo propósito es un niño de 3 años de edad, quien presentó evidencia clínica de RTH a los 15 meses de edad. El niño presenta craneosinostosis a los 9 meses de edad, retraso del desarrollo psicomotriz, hipoacusia, disminución de la agudeza visual, sudoroso y sin taquicardia. Empezó a gatear a los 15 meses y a caminar a los 22 meses de nacido. Adicionalmente, presentó crisis convulsivas en 3 ocasiones. Su madre de 35 años presenta alteraciones visuales, mientras que su padre de 44 años y sus hermanas de 17 y 7 años no presentan ningún síntoma de RTH.

Se llevaron a cabo las correspondientes pruebas hormonales para evaluar las concentraciones de T3 total, T4 total, T4 libre y TSH. Adicionalmente se realizó una gammagrafía con el fin de evaluar la glándula tiroidea en el propósito de la familia 8.

Aislamiento de ADN. El ADN genómico fue aislado de glóbulos blancos de sangre periférica, utilizando el kit para aislamiento de ADN humano de Corpogen DNA 2000.

Amplificación del gen TR β . Por un lado, para la familia 2, se llevó a cabo la amplificación por PCR de los exones 7-10 del gen TR β del propósito, en el cual se identificó una mutación no sinónima en el exón 8. Con el fin de identificar, posteriormente,

la mutación en los demás miembros de la familia se realizó amplificación por PCR seguida de una digestión con la enzima de restricción HindIII. Así mismo, se llevó a cabo la misma digestión en 100 cromosomas de la población control para confirmar que la mutación estuviera presente únicamente en la familia y no fuera un polimorfismo presente en la población.

Por otro lado, para la familia 8, se amplificaron por PCR los exones 7-10 del gen TR β del propósito. Una vez se encontró la mutación en el exón 10 del gen TR β en el propósito, se realizó a continuación la amplificación de dicho exón de sus padres y de sus dos hermanas.

Las reacciones de PCR fueron amplificadas en un volumen final de 25 μ l que contenía: 21 μ l de 2X PCR Green Master Mix (Promega), 1 μ l de cada primer y 2 μ l de DNA templado. Se utilizaron primers reportados previamente en la literatura que se muestran en la tabla 1.

Secuenciación de ADN. Los productos de PCR fueron purificados con el kit ExoSap (Fermentas) y posteriormente fueron secuenciados por el método de Sanger. La secuenciación se realizó en sentido forward y reverse empleándolos mismos primers utilizados en la amplificación.

Tabla 1. Primers forward y reverse utilizados para la amplificación de los exones 7-10 del gen TR β

Exón	Primer Forward	Primer Reverse
7	5' CATCAGTGGTCCCACTCCTG 3'	5' CACCAGTATCCCAAGGTGATG 3'
8	5' GTTCAGAAGAGATTTTCTGCC 3'	5' TCGTTTTGTACTGACGTTGC 3'
9	5' GGAAAACCATGGGCTCAAAG 3'	5' AGCGCTAGACAAGCAAAGC 3'
10	5' TAAAGGCCTGGAATTGGACA 3'	5' CTA CTTCCTTTCCCTCCCA 3'

RESULTADOS

Familia 2. La secuenciación de los productos de PCR permitió identificar en el propósito (IV.1) de la familia 2, el cambio de una valina por una leucina en el codón 264 (V264L) como se muestra en la figura 1. Adicionalmente, la mutación fue identificada en la madre (III.2) y en su tío (III.3), sin embargo no se encontró en el padre (III.1) ni en la abuela materna (III.4). El abuelo (II.3) no estaba disponible pero su hermano gemelo (II.2), al cual se le realizó la caracterización molecular, no presentó la mutación, así como tampoco su hija (III.10), como se muestra en la figura 2.

En cuanto al análisis de las pruebas hormonales realizadas al propósito de la familia 2, se obtuvieron valores elevados para: T3 total; 3,54 nmol/L (rango normal, 1.1 - 3.3 nmol/L), T4 total; 233,5 nmol/L (rango normal, 58 – 161 nmol/L) y T4 libre; 2,34 ng/dL (rango normal, 0,7-1,7 ng/dL). Sin embargo los

valores de TSH obtenidos, se encuentran dentro del rango; 3,43 uUI/mL (rango normal, 0.4-4.0 uUI/mL).

Familia 8. En el propósito de la familia 8, se identificó la delección de una citosina en el nucleótido 1609 del gen TR β , que lleva a un cambio en el marco de lectura y finalmente a un codón de parada en la posición 442, como se muestra en la figura 3. El paciente es heterocigoto para la mutación, ya que presenta un alelo mutado y un alelo silvestre. Además, la mutación no está presente en ninguno de los padres ni en sus dos hermanas sanas, por lo tanto son homocigotos para el tipo silvestre del gen TR β . Lo anterior sugiere un evento mutacional *de novo* en el exón 10 del gen TR β , la cual se denominó 1609delC.

Por último, según las pruebas hormonales realizadas a los propósitos de ambas familias, las concentraciones de T3 total, T4 total y T4 libre son muy elevadas aunque la concentración de TSH se encuentra dentro del rango normal.

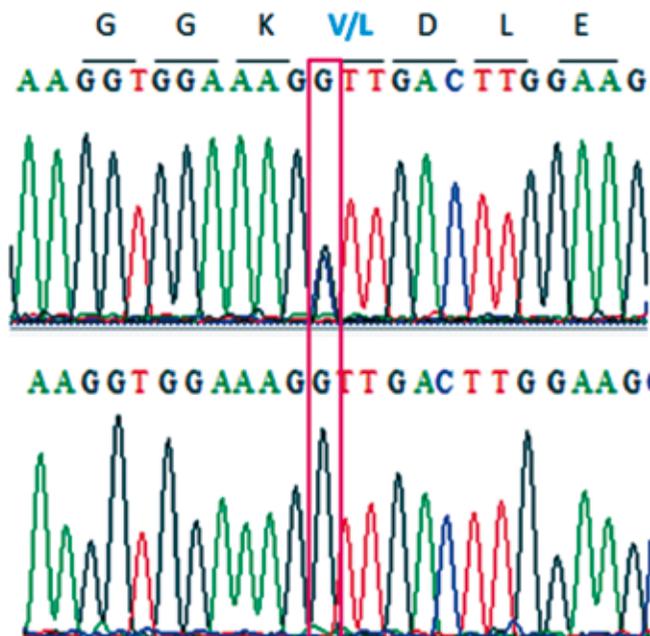


Figura 1. Mutación familia 2. Cambio de una valina por una leucina

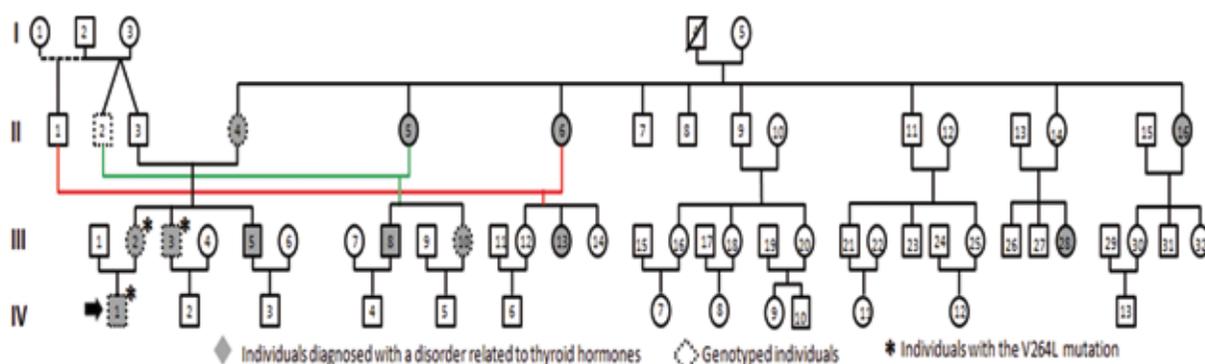


Figura 2. Genealogía de la familia 2

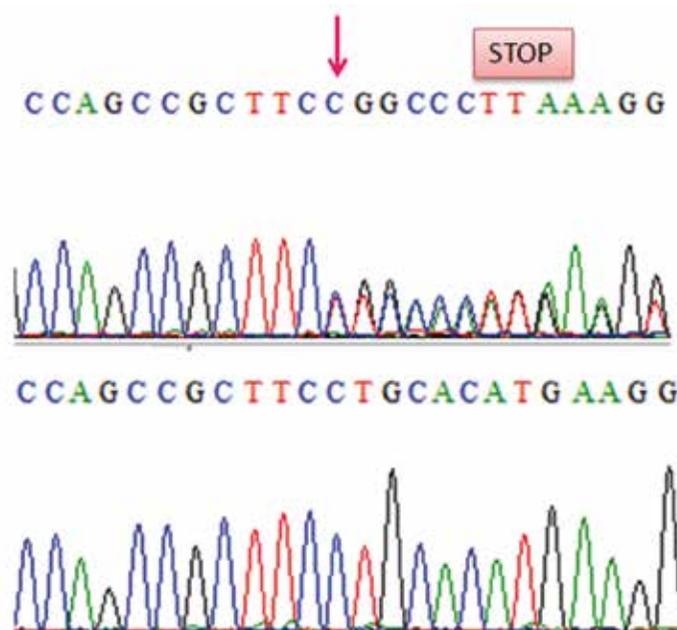


Figura 3. Mutación familia 8. Delección de una citosina, lo que lleva a cambiar el marco de lectura.

El propósito de la familia 8, presentó una concentración de T3 total mayor a 12.3 nmol/L (rango normal, 1.38- 2.8 nmol/L), de T4 total mayor a 386 nmol/L (rango normal 64-154 nmol/L) y de T4 libre mayor a 12ng/dl (0,8-2,7 ng/dl). En la prueba TSH se obtuvo un valor de 2,7 μ UI/ml y la gammagrafía mostró bocio simple normocaptante IA: 3,2. Estos resultados muestran que el propósito presenta concentraciones muy elevadas de T3 total y T4 total, así

como también de T4 libre, lo que se ajusta con el fenotipo de RTH. Sin embargo, se observó que tiene niveles normales de TSH, ya que la concentración obtenida se encuentra dentro del rango establecido.

DISCUSIÓN

A nivel mundial, para el año 2002, ya se habían identificado 122 mutaciones diferentes en el gen

TR β en individuos con RTH pertenecientes a 300 familias. De estas familias, 285 presentaban sustituciones de un solo nucleótido, de las cuales 281 resultaron en cambio de aminoácido y 4 en codón de parada. La prevalencia de mutaciones *de novo* para este año era de 16.7% [8]. No obstante, para el año 2010 había más de 1000 casos de RTH publicados que involucraban 372 familias, de las cuales 183 fueron estudiadas en la Universidad de Chicago por el Dr. Samuel Refetoff y colaboradores. De estas 183 familias el 85% presentaban mutaciones en el gen TR β y el 28% de estas mutaciones eran *de novo* [9].

En este estudio se lograron identificar dos mutaciones en el gen TR β . La primera fue encontrada en un paciente colombiano de 3 años con sospecha clínica de RTH, ya que presentaba niveles elevados de TSH y T4 total, sin síntomas clásicos de hipertiroidismo. De esta manera, por medio de estudios moleculares se logró identificar y caracterizar una mutación *de novo* en el exón 10 del gen TR β . Dicha mutación genera un cambio del marco de lectura y como consecuencia un codón de parada en la posición 442, que lleva a que la proteína no se traduzca completamente y por lo tanto se trunca, causando así un efecto dominante negativo. Debido a ello, la proteína mutada competirá con la proteína silvestre por los sitios de unión al ADN, disminuyendo de ésta manera la transcripción de genes esenciales para el buen funcionamiento del cuerpo. Así mismo, se identificó una nueva mutación no sinónima en el exón 8 de un paciente de 5 años de edad con sospecha clínica de RTH en el momento de la evaluación y en algunos de sus miembros, esta mutación lleva al cambio de una valina por una leucina en el codón 264. Es importante mencionar que algunos miembros de la familia presentan hipotiroidismo, por ejemplo, aunque el individuo III.2 tiene la mutación, su diagnóstico clínico es más consistente con hipotiroidismo.

Hay que resaltar que las mutaciones encontradas están situadas en los exones 8 y 10, los cuales hacen parte del dominio de unión a la hormona tiroidea y por lo tanto se deduce que dichas mutaciones podrían afectar la unión de T3 a su receptor, ya sea disminuyendo su afinidad o anulando completamente la unión. Esto traería como consecuencia un cambio en la expresión de genes regulados por el receptor o la inhibición absoluta de la transcripción de dichos genes. Así mismo, pueden afectarse las interacciones entre los correguladores (correpresor NCOR y coactivador SRC-1) y la proteína TR β . Por un lado, al haber mutaciones en el TR β , este podría disminuir o aumentar su afinidad por el correpresor NCOR lo que llevaría a que no se libere correctamente. Por otro lado, podría generarse una inhabilidad por parte del receptor para reclutar el coactivador, lo que llevaría a que no se de la unión del SRC al complejo formado por el receptor y la T3, disminuyendo la eficiencia de la transcripción de genes blanco, tales como los involucrados en el desarrollo del cerebro, el desarrollo del oído, el crecimiento óseo, el metabolismo y el ritmo cardíaco [10].

Lo anterior se ha demostrado en estudios previos, donde encontraron en la madre una mutación no sinónima en el exón 10 del gen TR β en el codón 458 que llevaba a un cambio de una valina por una glicina, sin embargo en uno de sus hijos observaron una mutación *de novo* en el mismo exón que llevaba a un cambio de la valina por ácido glutámico, con estas mutaciones llevaron a cabo estudios de función. De esta manera, por medio de ensayos de movilidad electroforética (EMSA), se evidenció una deficiencia en la formación del complejo coactivador con el receptor mutado y la T3, por lo que concluyeron que mutaciones en el dominio de unión a la T3 y/o deficiencias en el receptor para reclutar el coactivador podrían causar un fenotipo severo de RTH [11].

Así mismo, se ha probado que mutaciones en el extremo carboxilo del receptor de la hormona tiroidea producen una inhabilidad del receptor para unirse al correceptor, siendo ésta una causa aparente del síndrome de resistencia a la hormona tiroidea, ya que genes que deberían ser suprimidos, para mantener la regulación de diferentes funciones, van a expresarse constantemente[12].

CONCLUSIONES

La mayoría de los niños con hipotiroidismo congénito no se diferencian de un recién nacido normal durante el primer mes de vida, solamente unos pocos presentan signos inespecíficos como llanto ronco, ictericia prolongada, fontanela posterior amplia. Únicamente 5% de pacientes con ausencia de glándula tiroidea pueden ser sospechados por sus manifestaciones clínicas. Por este motivo los programas de detección precoz son indispensables, ya que cuando los síntomas de hipotiroidismo se manifiestan generalmente ya son irreversibles.

Es importante lograr un adecuado diagnóstico en los pacientes con alteraciones de pruebas tiroideas, ya que esto nos determina la necesidad de suplencia o no en las etapas críticas del neurodesarrollo donde debemos iniciar tratamiento antes de la sintomatología clínica. Debemos continuar en el esfuerzo de caracterizar esta población de pacientes con el fin de afinar los diagnósticos y optimizar el tratamiento de esta patología.

En Colombia este es el primer estudio que reporta mutaciones asociadas a RTH, donde además demuestra que estas mutaciones son únicas de nuestro país y por lo tanto son de gran importancia para el diagnóstico y el tratamiento del RTH. Es de resaltar que no es suficiente el hallazgo de estas mutaciones sino también es de gran importancia llevar a cabo la caracterización funcional de los TRs

mutados con el fin de entender mejor la patología del RTH en estos individuos y poder ofrecer así una adecuada asesoría genética, dada la importancia de la hormona tiroidea y su receptor en el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis corporal.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y sus familias por su tiempo; al Laboratorio de Genética Humana – Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes; y al Laboratorio de investigación hormonal (LIH).

FINANCIACIÓN

El presente proyecto fue financiado por el proyecto Fondo de Profesores Asistentes de la Universidad de los Andes, otorgado a María Claudia Lattig.

REFERENCIAS

1. Yen PM. Molecular basis of resistance to thyroid hormone. *Trends in Endocrinology and Metabolism*.2003; 14 (7): 327-333.
2. Franchi S, Snyder D, Sesser D, Skeels M, Singh N, Brent G. Follow up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *Journal of Pediatrics*.2003; 143: 296-301.
3. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 21 (2): 277-305.
4. Bradley D, Towle H, Young, W. Spatial and temporal expression of α - and β thyroid hormone receptor mRNAs, including the β 2 subtype in the developing mammalian. *J Neurosci*. 1992: 2288-2302.

5. Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiol Rev.* 2001; 81 (3): 1097-1142.
6. Yoh S, Chatterjee V, Privalsky M. Thyroid hormone resistance syndrome manifests as an aberrant interaction between mutant T3 receptor and transcriptional corepressors. *Mol Endocrinol.* 1997; 11: 470-480.
7. Rosen MD, Privalsky ML. Thyroid Hormone Receptor Mutations in Cancer and Resistance to Thyroid Hormone: Perspective and Prognosis. *J Thyroid Res.* 2011: 1-20.
8. Refetoff S. The syndromes of resistance to thyroid hormone. In De Groot LJ, Larsen PR, Hennemann G, editors. *The thyroid and its Diseases.* 2002: 1-36.
9. Weiss RE, Dumitrescu AM, Refetoff S. Chapter 10: Syndromes of Reduced Sensitivity to Thyroid Hormone. *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders.* 2010: 105-116.
10. Baniahmad A. Introduction to Thyroid Hormone Receptors. *Thyroid Hormone Receptors: Methods and Protocols.* New Jersey: Human Press; 2002. p. 1-12.
11. Lado-Abeal J, Dumitrescu AM, Liao XH, Cohen RN, Pohlenz J, Weiss RE, et al. A De Novo Mutation in an Already Mutant Nucleotide of the Thyroid Hormone Receptor B Gene Perpetuates Resistance to Thyroid Hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005; 90(3): 1760-1767.
12. Wu SY, Cohen R N, Simsek E, Senses DA, Yar NE, Grasberger H, et al. A Novel Thyroid Hormone Receptor-B Mutation That Fails to Bind Nuclear Receptor Corepressor in a Patient as an Apparent Cause of Severe, Predominantly Pituitary Resistance to Thyroid Hormone. *J Clin Endocrinol & Metab.* 2006; 95 (5): 1887-1895.

Fecha de recibido: Octubre 15, 2012

Fecha de aprobado: Enero 28, 2013

Dirección para correspondencia:

Paola Durán Ventura.

Fundación Cardio-Infantil, Bogotá, Colombia.

pduranvc@gmail.com