

## Resistencia a hormonas tiroideas y trastorno por déficit de atención e hiperactividad

### Resistance to thyroid hormone and attention deficit hyperactivity disorder

*Sr. Editor:*

El síndrome de resistencia a hormonas tiroideas (RTH) es una entidad clínica poco frecuente en la que el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) puede ser la única o principal manifestación<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de un niño con retraso ponderal que asoció en su evolución un TDAH. Antecedentes personales: parto a las 37 semanas, PRN 2.980 g, LRN 49 cm, PC 32,5 cm (<P3), cribado neonatal para hipotiroidismo congénito negativo. Exploración física a los 2 años y medio: talla 88 cm (-1,5 DE), peso 10,9 kg (-2,0 DE), IMC 14,0 kg/m<sup>2</sup> (-1,7 DE), tensión arterial (TA) y frecuencia cardiaca (FC) normales. En el estudio realizado se observó una elevación de los niveles de T4 libre de 3,2 ng/dl (0,8-2), con niveles normales de TSH. Estos resultados fueron confirmados, siendo los niveles de T3 de 351 ng/dl (80-160). El valor de la tiroglobulina, los anticuerpos anti-TPO, antitiroglobulina y antirreceptor de TSH fueron negativos (tabla 1). La ecografía cervical mostró una glándula tiroidea de tamaño y ecoestructura normales.

Los desarrollos físico y psicomotor del paciente han sido normales. No ha manifestado síntomas de hipertiroidismo ni bocio. Los niveles de hormonas tiroideas han persistido aumentados, y los de TSH, en rango normal (tabla 1). A los 5 años presentó un defecto de concentración en el colegio con retraso en la lectoescritura y un año después fue diagnosticado de TDAH, presentando buena respuesta al tratamiento con metilfenidato (5 mg cada 12 h). Su cociente intelectual es normal. La RM craneal no muestra alteraciones hipofisarias o hipotalámicas. En la revisión realizada a los 6 años y 3 meses, su talla es de 115,4 cm (-0,6 DE), peso 17,4 kg (-1,5 DE), IMC 13,1% (-1,5 DE), PC 49,5 cm (-2,0 DE), TA, FC y exploración general normales.

Antecedentes familiares: madre con bocio con nódulos tiroideos y niveles de T4 libre 1,6 ng/dl (0,6-1,4), T3 165 ng/dl y TSH 0,50 mUI/l (0,5-4,5), PC de -1,9 DE y antecedentes de mal rendimiento escolar. La abuela, 2 tías maternas y el hermano presentan niveles elevados de hormonas tiroideas. El padre no presenta patología tiroidea.

El estudio genético-molecular del gen del receptor beta de hormonas tiroideas (*THRβ*) en nuestro paciente confirma la presencia de una mutación heterocigota M442V en el exón 10 diagnóstica del RTH (fig. 1). Esta mutación, previamente descrita, se sabe que produce alteraciones en la funcionalidad del receptor.

El RTH es un síndrome hereditario caracterizado por la disminución de la respuesta de los órganos diana a las hormonas tiroideas. Fue identificado por primera vez en 1967<sup>2</sup> y es secundario a mutaciones en el gen *THRβ*. Sigue una herencia autosómica dominante con la excepción del caso original descrito por Refetoff<sup>3,4</sup>.

La incidencia del RTH es baja: 1:40.000-50.000 nacidos vivos. La expresión es variable, estando los pacientes eutiroides 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<sup>1</sup>. El síndrome está asociado con un riesgo aumentado de enfermedad tiroidea autoinmune<sup>5</sup>.

Se debe sospechar en pacientes que presentan niveles séricos elevados de T3 y T4 con valores de TSH normales o elevados. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio genético-molecular del *THRβ*<sup>3,4</sup>, localizado en el cromosoma 3. En un 85% de los casos de RTH se demuestran mutaciones en el gen *THRβ* (descritas más de 100 diferentes). En el 15% de casos familiares restantes no se encuentran mutaciones y se piensa que la RTH es secundaria a mutaciones en los genes que codifican los cofactores que interactúan con el receptor<sup>6,7</sup>.

Los pacientes con RTH y eutiroidismo compensado no precisan tratamiento<sup>3,4</sup>. 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)<sup>8,9</sup>.

En conclusión, el TDAH puede ser la principal manifestación clínica de un RTH. Aunque esta es una entidad poco frecuente, debemos sospecharla ante una elevación persis-

**Tabla 1** Seguimiento de la función tiroidea en el paciente con síndrome de resistencia a hormonas tiroideas

	Dos años y 6 meses	Dos años y 8 meses	Tres años y 6 meses	Cuatro años y 7 meses	Seis años
T4 (ng/dl)	3,2 (VN 0,8-2)	3,4 (VN 0,8-2)	2,1 (VN 0,6-1,4)	2,0 (VN 0,6-1,4)	2,1 (VN 0,6-1,4)
T3 (ng/dl)		351 (VN 80-160)		229 (VN 80-160)	233 (VN 80-160)
TSH ((U/ml)	2,59 (VN 0,5-4,5)	3,0 (VN 0,5-4,5)	1,28 (VN 0,5-4,5)	1,59 (VN 0,5-4,5)	1,3 (VN 0,5-4,5)
TG (ng/ml)		78,1 (VN 0,1-35)			
Anti-TPO (UI/ml)		VN	VN	VN	VN
Anti-TG (UI/ml)		VN	VN	VN	VN
Antirreceptor de TSH (UI/l)		VN		VN	VN

Anti-TG: anticuerpos antitiroglobulina; Anti-TPO: anticuerpos antiperoxidasa; TG: tiroglobulina; VN: valores normales.

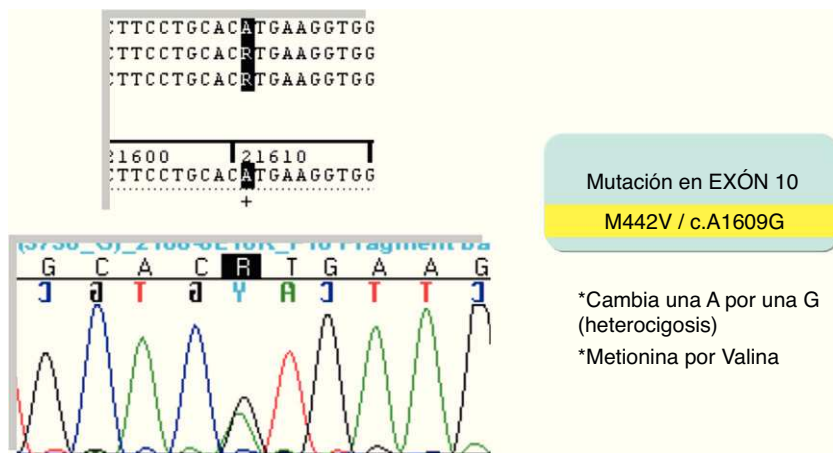


Figura 1 Mutación en el exón 10 del gen *THRβ* descrita en el paciente.

tente de hormonas tiroideas con niveles de TSH normales o elevados. El tratamiento sería el del TDAH.

**Bibliografía**

1. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med.* 1995;123:572–83.
2. 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.
3. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21:277–305.
4. Bernal J. Síndromes de resistencia a las hormonas tiroideas. *Endocrinol Nutr.* 2011;58:185–96.
5. Barkoff MS, Kocherginsky M, Anselmo J, Weiss RE, Refetoff S. Autoimmunity in patients with resistance to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3189–93.
6. Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, Petty KJ, Murata Y, Tunca H, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor alpha or beta genes may be due to a defective cofactor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4196–203.
7. Reutrakul S, Sadow PM, Pannain S, Pohlenz J, Carvalho GA, Macchia PES, et al. Search for abnormalities of nuclear corepres-

sors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor beta or alpha genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3609–17.

8. Weiss RE, Stein MA, Refetoff S. Behavioral effects of liothyronine (L-T3) in children with attention deficit hyperactivity disorder in the presence and absence of resistance to thyroid hormone. *Thyroid.* 1997;7:389–93.
9. Torre P, Bertoli M, Di Giovanni S, Scommegna S, Conte C, Novelli G, et al. Endocrine and neuropsychological assessment in a child with a novel mutation of thyroid hormone receptor: response to 12-month triiodothyroacetic acid (TRIAc) therapy. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:657–62.

A.B. Martínez López<sup>a</sup>, J.C. Moreno Navarro<sup>b</sup>, M.J. Maldonado Belmonte<sup>c</sup> y M.B. Roldán Martín<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

<sup>b</sup> *Instituto de Genética Médica y Molecular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

<sup>c</sup> *Servicio de Psiquiatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mbroldan.hugum@salud.madrid.org](mailto:mbroldan.hugum@salud.madrid.org) (M.B. Roldán Martín).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.08.011>

**Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto en una portadora del VIH**

**Kikuchi-Fujimoto disease in an HIV carrier**

Sr. Editor:

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (EKF) o linfadenitis histiocítica necrotizante, es una rara patología, en general de características benignas y autolimitadas. Aunque de distribución mundial, su prevalencia es más elevada en Japón,

donde fue descrita simultáneamente por Kikuchi y Fujimoto en 1972. El curso clínico<sup>1</sup> puede ser agudo o subagudo. Las adenopatías suelen situarse en el triángulo cervical posterior y ser dolorosas y refractarias al tratamiento antibiótico. Un 30-50% desarrollan fiebre y síntomas de vías respiratorias altas. Menos frecuentemente tienen pérdida de peso, náuseas y vómitos, odinofagia o sudoración nocturna. Típicamente es autolimitada, con resolución completa en uno a 4 meses. El diagnóstico se realiza tras biopsia de un nódulo cervical. La EKF presenta un patrón histológico diferencial con procesos infecciosos y linfoproliferativos. La EKF podría