

# HIPOTIROIDISMO POR DEFECTO ENZIMÁTICO

Dr. Osear González Ardón \*

## INTRODUCCIÓN

Fue descrito inicialmente por Osler en 1897, quien encontró hipotiroidismo bocioso en lugares donde no había deficiencia de yodo, lo que le hizo plantear la hipótesis de que dicho defecto patológico era debido a un posible defecto enzimático y, en una forma literaria, tal y como lo hacían los novelistas del siglo XIX, describió a estos pacientes diciendo: "Ningún tipo de transformación humana es tan molesta para la vista que la de un caso grave de cretinismo"; y proseguía en sus relatos: "Ni la vara mágica de Próspero, ni el ardiente beso de la hija de Hipócrates conseguirían un cambio tan acusado como el que ahora podemos introducir en estas desgraciadas víctimas, condenadas hasta ahora a vivir en la imbecilidad sin esperanzas, y que constituyen una inefable aflicción para sus padres y demás parientes".<sup>(10)</sup>

Pero, además de esta descripción literaria, fue el primero que hizo una descripción histológica del cuadro y en una frase define lo que él conceptúa como un hallazgo enzimático: "La pérdida grave o perversión de la glándula tiroidea es el factor importante y esto puede ir seguido de ausencia atrofia o hipertrofia". Termina diciendo: "La conclusión de que los cambios característicos del cretinismo, tanto endémico como esporádico, resultan de la pérdida funcional de la glándula tiroidea".<sup>(10)</sup>

(La puntuación es muy importante en todo escrito; por eso, antes de dar a la imprenta un trabajo, hay que corregirlo debidamente).

En 1922, Gordon, continuando con los estudios de Osler, recopiló 280 casos más de cretinismo. En 1950, Stambury y Hodge usaron yodo radioactivo para el estudio de la dishormonogénesis. Esto, desde luego, vino a revolucionar el estudio de la glándula tiroidea. Desde entonces, muchas publicaciones se han hecho (Wilkins en 1955, Child y Garen en 1954).

\* Jefe del Sub-Centro de Salud de "El Bosque", Tegucigalpa, D. C, Honduras, C.A.

En Honduras no se había hecho publicación al respecto, por lo cual consideramos de interés analizar el caso clínico que a continuación detallamos.

Nombre: J. A. A. Edad: 5 años. Sexo: Masculino. Raza: Negra.

Consulta por retardo de crecimiento psíquico y motor y por la presencia de un bocio que ha sido notado hace tres años. Al parecer, el crecimiento fue normal hasta la edad de dos años, fecha en la cual detiene el crecimiento, se vuelve apático e indiferente al medio.

Ha sido estreñido desde los dos años de edad, síntoma éste que se ha intensificado en los últimos tres años, sin responder al uso de laxantes.

Pasaba con los miembros fríos y la piel se presentaba seca. Acompañando al bocio se ha notado abotagamiento de la cara.

Ha cursado además una anemia que ha sido rebelde a tratamientos dados.

**Antecedentes personales:** Nacido de parto pretérmino. Grande para la edad gestacional. Cesárea debido a período expulsivo prolongado con sufrimiento fetal.

PN: 7 libras, 7 meses de gestación (28 semanas). Se desconocen datos de ictericia. Período de R/N normal.

Mórbidos: Fuera de su patología no ha tenido otra enfermedad agregada.

Vacunas: Todas.

**Vitaminas:** Debido a su anemia fue tratado siempre con preparados con hierro.

**Desarrollo:** Se sentó a los nueve meses, caminó a los dos años. Dentición a los 10 meses.

Aún no completa la dentición.

Permanece indiferente al medio y sólo es capaz de pronunciar palabras aisladas; comprende algunas órdenes.

**Control médico:** Periódico.

**Examen físico:** FC: 60. PA: 80/50. FR: 16. Pulso central: 60. Pulso periférico poco palpable.

Pre-escolar poco comunicativo, indiferente al medio, constitución brevineo, regular estado nutricional.

Facies: Abotagada posición pasiva, marcha lenta, perezosa, actitud frente al examen, pasivo.

Piel: Seca; frialdad en las extremidades; mixedema generalizado.

Cráneo y **cara:** Fontanela anterior abierta.

**Ojos:** Mixedema palpebral. **Nariz:** Ne.

**Oídos:** Ne.

**Boca:** Dentición incompleta, incisivos caninos, algunos premolares.

**Cuello:** Bocio visible grado III, liso sin nódulos, no dolorosos.

**Cardiopulmonar:** Ne.

**Corazón:** 5 E. I. izquierdo línea medio claviclar, F C: 60 por minuto, tono apagado sin soplos.

**Abdomen:** Globoso, con hernia de la línea alba y umbilical.

**Génito-anal:** Ne.

**Extremidades:** Ausencia de los reflejos.

**Laboratorio:** Hemograma **27/VII/72: G/B: 7.100**, HB: 58% =8.4 gms., **GR:** 3.000.000. Hipocromia y Anisocitosis N: 40, Eo: 4, Bas: 4, nono: 0, Linfo: **56**.

**Orina:** Negativo.

**Heces:** Negativo.

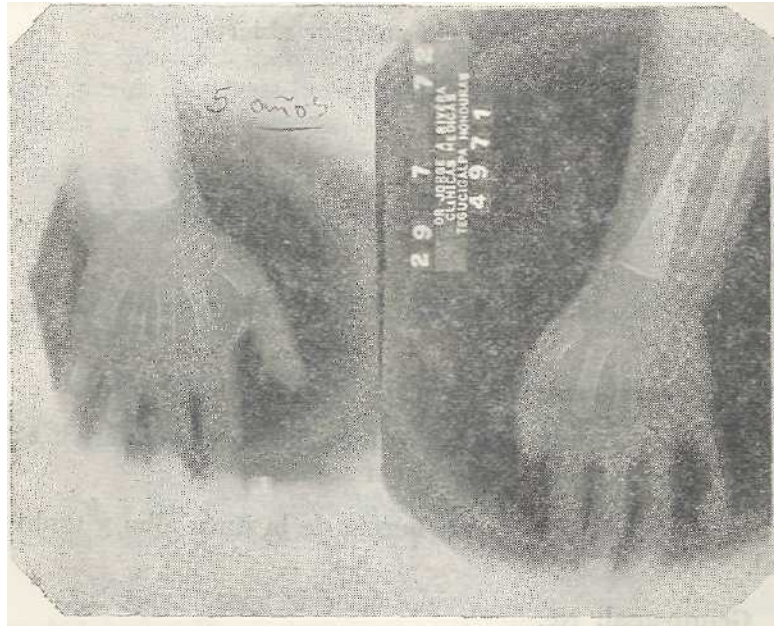
P. B. I.: 7.2.

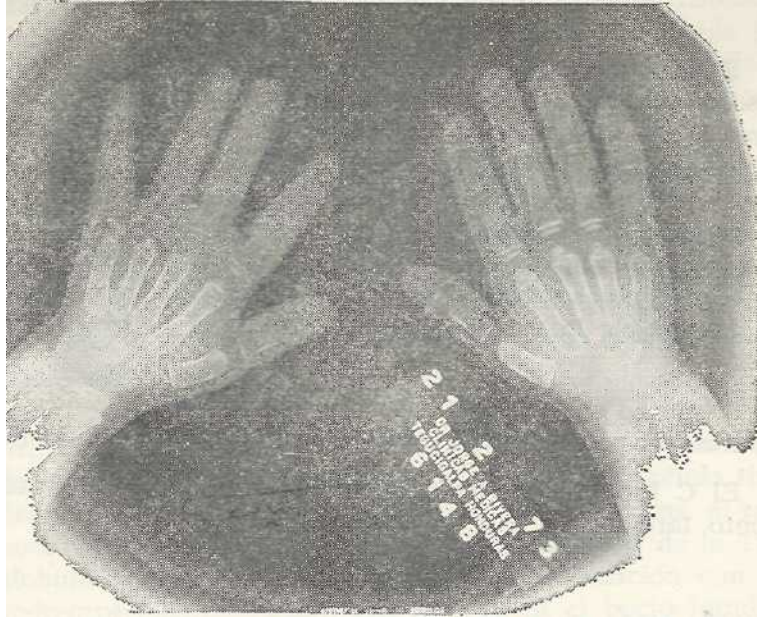
Colesterol: 670 mg. %

Captacio: 1 hora 12% ; 5 horas 35% ; 24 horas 44%.  
ETR 0.50.

Prueba del Perclorato: negativa. E.C.G.

normal. Edad ósea de un R. N.





Informe psicológico: Pruebas aplicadas Woodenough Terman Merrill Stanford Benet Simón: Edad mental de 2 años. C. I. 38.

Controles 20/IX/72:

Colesterol " 280.

Hb: 9 gms., GR: 2.800.000 Ht: 27.

ETR: 1.06 (Normal).

Febrero 21/73.

ETR: 1.06.

Edad ósea de tres años.

Colesterol 330 mg. %

Hb: 10, Ht: 28 GR: 3.480.000.

## TRATAMIENTO

Se hizo tratamiento a base de extracto tiroideo con **15** mgs. inicial, **para ir** subiendo 15 mgs. por semana hasta llegar a 120 mgs., con lo cual mantiene evolución satisfactoria. Al mes el niño estaba activo, cambió su hábito defecatoria a una vez por día, el bocio fue desapareciendo de tal modo que **a** los seis meses ya estaba sin bocio; la piel se volvió lisa y caliente; presentó mayor actividad y comenzó a hablar con más comprensión de las órdenes dadas, comienzan los juegos infantiles y se nota un gran progreso psíquico.

Creció en seis meses 8 centímetros, quedando aún bajo el percentil, pero con una curva ascendente de crecimiento.

El C I permanece bajo aún, como daño por su tratamiento tardío.

## COMENTARIO

Para comprender el mecanismo por el cual se producen los defectos enzimáticos que causan el hipotiroidismo bocioso familiar, hay que hacer un recordatorio de la fisiología normal del metabolismo hormonal tiroideo. Como se sabe, existe una serie de pasos antes de que se forme la Tirosina. A saber:

1) **Captación de yoduros.**—El yodo circulante está en forma  $I^-$ . La glándula capta este yodo por un mecanismo celular activo (verdadera bomba de yodo)<sup>(3-10)</sup>. Esta captación se verifica contra un gradiente de concentración entre el tiroides y el plasma, que va del 20% al 50%. La captación está favorecida por la T.S. H. e inhibida por exceso de yoduros, **por** el Tiocianato, Perclorato y otros aniones monovalentes, aunque cada uno bloquea el proceso por mecanismos diferentes.

El yoduro al comienzo se mantiene en **forma dializable**, pero rápidamente es unido a una proteína, que no puede ser fácilmente demostrable en una glándula normal <sup>(2)</sup>.

2) **Oxidación de yoduros.**—El yodo captado no puede ser utilizado más que en forma metaloidea  $I^2$ . La oxidación  $I^-$  es catalizada por una enzima en que intervienen peroxi-

dasas, citocromo-oxidasas y enzimas específicas tiroideas. Esta oxidación es favorecida por la T.S.H. e inhibida por antitiroideos de síntesis, entre las cuales se encuentra el Tiuracilo, Metimozol y Carbimazol, ac. paraminosalicílico y sulfonamidas.

3) Fijación del yodo en la Tirosina (Kormonogérxsis). —Esta fase se produce en la unión del epitelio tiroideo y del coloide extravascular. El yodo encuentra una proteína de peso molecular 650.000, la Tiroglobulina, particularmente rica en tirosina. El yodo liberado por la peroxidasa se combina con la tirosina, que a su vez está unida a la Tiroglobulina mediante puentes peptídicos.

Debemos mencionar que además de la yodación de la **tiroglobulina**, se produce en grado menor cierta yodación de una proteína, en especial en el interior de la célula tiroidea. Esta proteína no es idéntica a la Tiroglobulina, ni tampoco se ha demostrado que sea una precursora de la Tiroglobulina, pero puede que guarde cierta relación con las yodo-proteínas anormales que se ven en el bocio familiar.

En segundo lugar, estas yodo-proteínas (yodotirosinas) se condensan, según modalidades variables, en tironinas. Se han aislado cierto número de tirosinas dotadas de actividad hormonal.

La tirosina 0 3-5-3-5' Tetrayodo-Tironina; la 3-5-3' Triyodotironina (T 3). La **3-3-5'** Triyodotironina (T'3). La 3-5' Diyodotironina (T 2).

Estas diferentes fases, tanto la fijación del yodo por la tirosina como la condensación de las Tirosinas, están bajo la influencia de la T.S.H., que favorece claramente la hormonogénesis. Es factible la inhibición por el uso de antitiroideos de síntesis o por el yodo en exceso.

En síntesis, las hormonas tiroideas se fijan en forma laxa en la tiroglobulina y se almacenan en el interior de las vesículas tiroideas en el coloide.

## LIBERACIÓN DE LAS HORMONAS POR EL TIROIDES

Comprende 2 fases:

A) Hidrólisis de la tiroglobulina por la acción de una enzima, la catepsina que libera la tirosina y tironinas.

2) A **nivel** de las células tiroideas, las tirosinas son des-yonizadas por la influencia de una enzima (Desyodasa o Des-**halogenasa**). El yodo es recuperado para ser incorporado<sup>1</sup> de nuevo en el ciclo de la hormonogénesis.

Las tirosinas no se afectan y pasan a la circulación.

En resumen, le 78% de las hormonas liberadas están en forma de tirosinas; el resto es una mezcla de T3- T'3- T2.

La T.S.H favorece la proteolisis; el yodo a dosis elevada las inhibe.

## **TRANSPORTE DE LAS HORMONAS POR EL ORGANISMO**

**En** el organismo la mayor parte de las hormonas tiroideas son fijadas sobre una proteína, la tirosina se une a una globulina cuya capacidad de fijación es de 18-25-U/100 ml plasma una pequeña parte (Tironinas) se une a una proteína llamada TBPA, el 0.1% de las hormonas están libres  
(3-10-4-5)

## **UTILIZACIÓN DE LAS HORMONAS**

Una pequeña parte es eliminada íntegra por la orina.

La mayor parte se utiliza en la periferia, una tercera parte de éstas se fija en el hígado, puede degradarse en este punto o seguir el ciclo enterohepático, por último se ha demostrado la fijación a nivel del hipotálamo, una vez utilizada la hormona por la célula, el yodo se pone en circulación y se incorpora nuevamente al ciclo de la hormonogénesis.

La vida media para la T4 es 10 días algo menos para la T3. Una vez expuesta la fisiología normal del metabolismo de las hormonas tiroideas se comprenderá fácilmente cómo la falla en los diversos pasos de dicho metabolismo da por resultado un hipotiroidismo bocioso.

### **1) FALLO DEL MECANISMO DEL ATRAPAMIENTO TIROIDEO**

**Al** producirse la falla se encuentra un bloqueo metabólico igual al producido por el perclorato o el tiocianato, con una considerable disminución de la captación del yoduro por



la glándula, con el aumento considerable de la excreción del yoduro y una disminución del contenido del yodo de: la glándula ( $10^{-5}-3^{-4}$ ); una falla similar se puede ver en las glándulas salivales, plexo carotideo y mucosa gástrica, aunque estos tejidos no pueden elaborar en las personas normales, hormonas totalmente funcionales.

El defecto puede sospecharse en un paciente bocioso si sólo se acumula en la glándula una fracción muy pequeña de una dosis trazadora de yodo radioactiva durante las siguientes 24 horas; probablemente una parte entraría a la glándula por simple difusión desde el plasma y es posible que el fallo puede ser incompleto.

Una proporción del  $^{131}\text{I}$  (90%) será excretado por la orina en 48 horas y el nivel sérico del  $^{131}\text{I}$  proteico en 48 horas después de la dosis sería bajo, igualmente las concentraciones del  $^{131}\text{I}$  en saliva, jugo gástrico y L C R serían muy bajos, el tejido tiroideo mediante biopsia muestra una cantidad de yodo muy baja, la incubación del tejido tiroideo fresco, al que se añade  $^{131}\text{I}$  no acumula yodo.

## **2) FALLO EN LA INCORPORACIÓN ORGÁNICA DE YODURO**

Es el más comunmente encontrado hasta ahora. Stam-bury y Hedge, en 1950, lo estudiaron por primera vez; los resultados funcionales son idénticos a los obtenidos mediante la administración de Tiuracilo o Carbimazol; hay una falla de la enzima peroxidasa.

El Tiroides presentará una avidez de acumular yoduros pero es incapaz en mayor o menor grado de oxidarlos, a yodo elemental, sin lo cual su incorporación a la tiroglobulina unida a la tirosina no puede tener lugar, ello condiciona una acumulación de yodo libre en la glándula, por lo que la administración de perclorato o tiocianato desencadena su eliminación de la glándula tiroides, lo que constituye una base para una prueba diagnóstica sencilla, tras la administración por vía oral o I.V. de una dosis trazadora de  $^{132}\text{I}$  o  $^{131}\text{I}$ , el tiroides atraparé el yoduro radioactivo a gran velocidad. y en cantidades excesivas hasta alcanzar una meseta muy por encima de lo normal, si después se administra una dosis

de perclorato de potasio (600 a 800 mgs) se producirá una brusca eliminación de yodo radioactivo por la glándula, el yodo así eliminado representa el yodo no incorporado a la tiroglobulina y la cantidad eliminada la gravedad del defecto.

### **3) FALLO DEL ACOPLAMIENTO DE LA YODOTIROSINA**

Es un defecto muy raro, su diagnóstico amerita tejido tiroideo para su estudio, no se puede diagnosticar dicho defecto por pruebas indirectas de test con sustancias radioactivas en la glándula suero u orina, además es poco conocida la exacta naturaleza de la reacción de acoplamiento, se supone que casi todo el yodo tiroideo está en forma de M I T o D I T, formándose escasas o nulas cantidades de Yodotironina <sup>(10,9)</sup>.

Hay una captación rápida de I 131; pero, al contrario de lo que ocurre en el caso anterior, no se vacía la glándula cuando se usa el perclorato<sup>1</sup>, por cromatografía previa digestión con tripsina, tras la administración de I 131, se ve radioactividad en las zonas M I T-D I T, pero no se detectan yodo tironinas.

### **4) FALLO EN LA DESYODACION DE LA YODOTIROSINA**

Hay un fallo en el sistema deshalogenasa desyodasa, la M I T y la D I T liberados junto a la T3 y T4 de la tiroglobulina mediante proteólisis, no son desyodadas, pero entran a la circulación y son eliminadas por la orina, esto provoca una pérdida de yodo, que con el tiempo produce hipotiroidismo, cuando el agrandamiento compensatorio del tiroides no puede ya contrarrestar la deficiencia.

En estos casos la glándula tiroidea capta una dosis trazadora con I 131 con mucha avidez y en excesivas cantidades, aunque la radioactividad también abandona la glándula rápidamente, 48 horas después de la administración de la dosis el nivel del yodo reactivo unido a proteínas alcanza altos niveles, casi siempre asociado a una tirotoxicosis. Se puede diagnosticar por tres formas, de ellas la más indicada consiste en administrar al paciente una dosis oral de M I 131, Seguida de la recolección de la orina eliminada en las 6 horas siguientes. En la cromatografía de un extracto con butano! de la orina, pondrá de manifiesto que la radioacti-

vidad queda casi limitada a las zonas correspondientes a la M I T y sus análogos mientras que en un sujeto normal la radioactividad queda casi por completo en la zona del yoduro, esta prueba empleando M I T radioactiva es una manera elegante de demostrar el defecto de la capacidad para desyodar yodotirosinas (<sup>10</sup>-<sup>2</sup>-<sup>11</sup>-<sup>6</sup>)-

### **PRODUCCIÓN DE UNA PROTEÍNEA (TIROPROTEÍNA) ANORMAL**

Se han descrito casos de hipotiroidismo bocioso en los cuales se ha encontrado en el tiroides y en el suero yodoproteínas anormales no extraíbles con butanol.

El problema es complicado y la identificación de las yodoproteínas en los diversos casos resulta imposible, debido a las diversas técnicas empleadas.

Se desconoce si estas proteínas anormales reflejan una anomalía estructural de la tiroglobulina, o si son sub unidades o productos de degradación de la tiroglobulina y están posiblemente relacionadas con una proteólisis defectuosa, pueden llegar a comprender del 20 al 40% del yodo circulante (<sup>131</sup>) después de una dosis trazadora, revistiendo interés el hecho de que aunque se haya demostrado que la yodoproteína circulante contenga tirosina o una sustancia tiroxinoide en algunos pacientes, éstos eran no obstante cretinos, en estos casos la glándula acumula I 131 con rapidez y en excesivas cantidades. El I 131 se eleva a dosis tiro-tóxicas por encima de 0.4% de la dosis por litro de suero, pero sólo un por ciento relativamente pequeño de I 131 es extraíble con butanol, la Administración de perclorato no ocasiona la salida de la glándula del I 131 y en una dosis trabadora de M I 131 T resulta anormalmente desyodada. La cromatografía de la hidrólisis enzimática de tejido tiroideo pone en evidencia M I T y D I T y posiblemente algo de T3 y T4, pero también una sustancia insoluble con butanol que aparece al principio de la cromatografía. (<sup>7</sup>-<sup>10</sup>-<sup>4</sup>)

En nuestro caso encontramos hechos relevantes como ser un niño con signos claros de hipotiroidismo bocioso en una zona no endémica de bocio y con una familia de nivel sociocultural satisfactorio. Fue por ello que el estudio se

dirigió a buscar un defecto enzimático; el P B I fue normal, hecho que hizo sospechar dicha entidad patológica, ya que en la atiroidosis el P B I está sumamente bajo o negativo, la captación fue elevada a la prueba de perclorato negativa, es decir que el yodo permaneció dentro de la glándula; esto nos descarta las primeras dos fallas enzimáticas: Defecto de la captación de yoduros, en la cual hay ausencia de la captación del yodo por la glándula y defecto de la oxidación en la cual la captación es elevada, pero al usar 600 mgs. de perclorato de potasio, el yodo abandona la glándula rápidamente. El cuarto defecto queda excluido asimismo, ya que si bien la captación es elevada el yodo abandona la glándula rápidamente. Hecho éste que no ocurrió en nuestro paciente.

El tercer defecto se semeja a lo que ocurrió en nuestro caso, pero el P B I en estos casos está bajo; en cambio, nosotros tuvimos un P B I normal; no pudimos practicar cromatografía de tejido tiroideo por ser un paciente de clientela privada y oponerse los padres.

El quinto defecto es el que nos ocupa, ya que tuvimos una captación elevada, una prueba de perclorato negativa, una discrepancia entre el P B I que estaba normal y el E T R que estaba muy bajo y que se normalizó posteriormente al tratamiento.

#### R E S U M E N

Se presenta el primer caso de hipotiroidismo por defecto enzimático descrito en Honduras en un niño de raza negra de cinco años de edad que presentaba un bocio grado III, una captación elevada, un P B I normal, y ETR bajo; se hace un análisis de la fisiopatología del problema y se comenta la evolución y respuesta satisfactoria al tratamiento dado.

Se hace énfasis en que sólo el diagnóstico temprano y el tratamiento bien llevado pueden dar resultados satisfactorios en cuanto a diagnóstico se refiere.

#### SUMMARY

Here is presented the first case of hypothyroidism due to inborn enzymatic defects in Honduras, of one negro child of five years old who presented a goiter grade **III**.

An analysis of normal physiology and problematic physiopathology was done and diagnosis and satisfactory treatment was given. Thus, emphasis is given to as early diagnosis and proper treatment to insure satisfactory results and excellent prognosis.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.—Di George, A. M. y Paschkis, K- E.: Sporadic hypothyroidism associated with goiter. *J. Clin. Endocrin* 17: 645, 1957.
- 2.—Hamilton, J. G.; Soley, M. H.; Reilly, W. A. y Eicharn, K. B.; Radioactive Iodine studies in childhood hypothyroidism. *Aro. J. Dis. Child.* 66:595: 1946.
- 3.—J. Quevauvilliers; L. Perlemuter A -Kopf: Cuadernos de Fisiología Normal y Patología, todo 2, página 1, 1972 (versión española).
- 4.—James H. Hutchison: Enfermedades de la Glándula Tiroides. *Endocrinología Pediátrica*, 1972 (versión española) de Douglas Hubbee. Cap. 3, Pág. 124.
- 5.—Lawson Wilkins. *The Diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence* (third edition) Pág. 92.
- 6.—Mac Girr E. M. Hutchison, J. H. Clement, E.: Sporadic goitrous exatinnism deshalogenase deficiency in the thyroide gland of a goitrous (cretin and heterozygous carrier. *Lancet* 2.823:1950.
- 7.—Michel R. Roll, J. C. Chapman E. M? Tubiana: Thyroida iodoproteins in patients whit goitrous hypothyroidism. *J. Clin Endocrin* 24: J. 5:189 1960.
- 8.—Stambury J. B. Chapman E. M. Congenital hypothyroidism whit goiter Absence of and iodine concentrating mecanism. *Lancet* 2: 1162: 1960.
- 9.—Sathbury J. B. Riccabone G. y Janssen M. R.: iodothyrosyl copling defect in congenital hypothyroidism with goitre. *Lancet* 1: 917: Í9 1963.

- 10.—Thomas H. Shepard, Wellington Hung, Lytt I. Garner, Henning J. Andersen, Pierre Koenig, Havey D. Klevít, James H. Hutchison Trastornos tiroideos. Enfermedades genéticas y endocrinas de la Infancia Lytt I. Garner (versión española) Pág. 229 1971.
- 11.—Cague J. Lessitzky, Codaccione J. L. Simonin R. Miller G. Boyer Audibert G.: Infantil hipothyroidism with goitre and deficit of deiodination of Iodotyrosine, treatment with **lugols solution Lancet 1: 1070: 1972.**