

# DISHORMONOGENESIS POR ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

*Dr. Antonio Ucrós Cuéllar (\*)*

El complicado mecanismo del paso de yodo inorgánico a través del tubo digestivo, su distribución extra e intracelular en el cuerpo y su excreción por los riñones, requiere oxigenación y probablemente está controlado por un mecanismo enzimático (1). La mayor parte de los estudios han partido de la observación de cretinos, haciendo especial énfasis en la investigación del metabolismo de la hormona y en la frecuencia con que se presentaba el disturbio en distintos miembros de una familia.

La iniciación de estas experiencias se debe a Stanbury y sus observaciones primitivas se remontan a 1950 (2).

## EL DISTURBIO EN LAS DISTINTAS ETAPAS

1) Cretinismo como consecuencia de una falla en la formación de yodo orgánico.

Descrito primitivamente por Stanbury en 1950. Se estudió una muchacha cretina y se encontró que 4 de sus hermanos lo eran y 3 no; los padres eran normales y en la familia, sobre un total de 13 niños de ambos sexos, había 4 cretinos más. Se sugirió una transmisión autosómica de tipo recesivo.

Pruebas hechas con tiocianato de potasio y I-131, mostraron una acumulación rápida y 2 gm. de KSCN causaron una rápida desaparición del yodo en la glándula, mientras este efecto no era observado en los controles. Los cambios observados eran semejantes a los de pacientes que habían recibido drogas antitiroideas o del tipo de la tiocarbamida.

Este tipo de cretinismo representaría un bloqueo en la formación del yodo orgánico debido a un defecto enzimático de tipo oxidativo.

Esta experiencia fue confirmada in vitro por Haddad (3). Estudió tejido tiroideo de un cretino y lo fraccionó por centrifugación diferencial; se suspendió en solución Krebs-Ringer a un pH de 8.4 y se

---

(\*) Miembro de Número, Sociedad Colombiana de Endocrinología.



incubó con yodo y yoduro radioactivos agregándole un sistema generador de  $H_2O_2$ . No se encontró monoyodotirosina en la cromatografía de la incubación de las mezclas enzimáticas hidrolizadas. En los tiroides normales y bajo las mismas condiciones se formó monoyodotirosina agregando el sistema generador a base de  $H_2O_2$ .

2) Cretinismo como consecuencia en una falla del acoplamiento de la yodotirosina.

En 1955 Stanbury y colaboradores (4), describen un hombre de 25 años de edad con una historia de cretinismo cuyos síntomas aparecieron a los 4 años; aunque los padres eran normales, una hermana del paciente pareció cretina.

Dosis de I-131 fueron rápidamente captadas y la administración de tiocianato de potasio falló para producir una descarga del yodo retenido. Un análisis directo mostró tiroxina y triyodotironina en la sangre, pero solamente trazas de tiroxina en la glándula; mono y diyodotirosina marcadas se encontraron en la glándula en abundancia. Midiendo la rata de desaparición del yodo marcado en la glándula y la rata del yodo marcado y estable del contenido urinario antes, durante y después de la administración de metimazol, los autores mostraron una falta de equivalencia entre el yodo estable de la glándula y la producción de tiroxina y triyodotironina. En 1958 Debré y colaboradores (5), reportan dos pacientes cretinos, con fijación alta de I-131; la cromatografía del tejido tiroideo mostró la presencia de yodo y diyodotirosina y ausencia de tiroxina y triyodotironina. Muy poca cantidad de yodo en el tejido tiroideo, imagen histológica de adenoma fetal y heterogeneidad en la distribución del yodo en los autorradiogramas. Werner y colaboradores (6) encuentran cantidades desusuales de yodoproteínas circulantes, probablemente iodo-aminoácidos semejantes a las peptinas, que fueron identificados en 6 hipotiróideos con coto, dos hermanas hipotiroideas con coto y un primo cretino; no se identificaron anticuerpos. Cavarría y colaboradores (7), estudiando un paciente encontraron que el único material yodado circulante, era una fracción butanol-insoluble.

DeGroot y sus colaboradores (8) estudian exhaustivamente una cretina. La electroforesis de las proteínas plasmáticas después de la adición de tiroxina marcada motró cantidades normales de tiroxina proteica circulante. Hubo una rápida concentración de I-131 en el tiroides y la administración de tiocianato de potasio no causó descenso del yodo captado; después de ultracentrifugación se obtuvo por electroforesis una porción butanol insoluble identificada como una proteína yodada



anormal que tenía características de albúmina; no se precipitó por el suero-albúmina equino antihumano. Después de la hidrólisis del plasma, la mono y diiodotirosina, y triiodotironina fueron identificadas en papel de cromatografía.

3) Cretinismo como consecuencia en una falla de la deiodinización de la iodotiroxina.

El disturbio aparece transmitido por un gen autosomo recesivo. La consanguinidad es de ocurrencia frecuente y hay alguna tendencia a coincidir en mellizos. Stanbury (9) sostiene que se debe a una incapacidad para deiodinizar la diiodotirosina puesto que dosis altas de I-131, se excretan sin modificación por la orina, en comparación con la excreción en individuos normales. Parece que los heterocigotes son portadores de un gen anormal que obraría de esa manera.

La triiodotironina administrada por vía venosa, fue excretada por la orina sin cambios, no hubo evidencia de que se hubiera efectuado deiodinización de ningún tipo. Un paciente con cretinismo bocioso familiar con cuyo tiroides se hicieron estudios, mostró ausencia de una enzima: la "iodotirosina-dehalogenasa". Choufoer y colaboradores (10), en tres pacientes estudiados, demostraron la imposibilidad del tejido tiroideo para deiodizar la diiodotirosina con muy baja tasa de contenido yódico en el tiroides.

Características de la enzima. Maclagan y Reid (11), evidencian la existencia de una enzima aeróbica en el hígado y otros órganos. La consideran capaz de atacar las hormonas tiroideas mediante la deiodinización en los tejidos periféricos en animales de experimentación. No establecen el mecanismo de esta reacción. Para Carr (12) la enzima catalítica es capaz de remover el yodo y el bromo de la tirosina pero no de la tironina. Encontraron cantidades apreciables en algunos pero no en todos los órganos animales o humanos; el tiroides apareció como especialmente rico en ella. En animales pretratados con hormona tirotrófica la actividad de la dehalogenasa se mostró aumentada. Se estudiaron 40 muestras de tiroides pertenecientes a patología variada; se encontró normal la actividad en el Hashimoto y en el coto coloide, baja en las tiroiditis crónicas no específicas. Hubo una sugestiva correlación entre el grado de diferenciación carcinomatosa y la actividad enzimática. Stanbury en 1958 (13) la identifica como una enzima microsomal; en 1960 (14) puntualiza más su bioquímica. El sistema microsomal del



hígado y del riñón de la rata se mostró activo en presencia de  $Fe^{**}$  y oxígeno; se aumentó la actividad con adición de cisteína y disminuyó al agregarle glutatión o ascorbato; al elevar la temperatura a  $100^{\circ}C$ . por pocos minutos aumentaron las suspensiones microsomales pero el calor prolongado destruyó la actividad devodinizadora. La devodinización óptima se obtuvo a una temperatura de  $37^{\circ}C$ . La actividad devodinizadora se inhibió por el cianuro, por el hidroximercuribenzoato y con varias sustancias de contenido férrico. Estudios hechos por Kurlan en leucocitos (15), muestran que la enzima es activa a un pH de 7.4 que es termolábil y aerobia. Aunque han sido sugeridos oxidantes no enzimáticos y la naturaleza de la enzima misma permanece en la actualidad en duda, el concepto de que una peroxidasa es la enzima responsable de la oxidación del yodo (16), está hoy día aceptada.

## BIBLIOGRAFIA

1. YI-YUNG HSIA, D.: "INBORN ERRORS OF METABOLISM". The Year Book Publishers, Inc. Chicago, Ill. (U.S.A.), 1959.
2. STANBURY, J.B. and HEDGE, A.: "A study of a family of goitrous cretins". *J. Clin. Endocrinol.* 10:1471, 1950.
3. HADDAD, H. and SIDBURY, J.B. Jr.: "Defect of the iodinating system in congenital goitrous cretinism: report of a case with biochemical studies". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 19:1446, 1959.
4. STANBURY, J.B.; OHELA, K. and PITT-RIVERS, R.: "The metabolism of iodine in 2 goitrous cretins compared with that in 2 patients receiving methimazole". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 15:54, 1955.
5. DEBRE, R. et al.: "Sporadic cretinism with goiter due to congenital anomaly of thyroid hormonal synthesis: two cases". *Ann. Pediat.* 34:1493, 1958.
6. WERNER, S.C.; BLOCK, R.J. and MANDL, R.H.: "Probable genetic basis for abnormal circulating iodoproteins —(butanol-insoluble serum iodine): study of family with several hypothyroid members with and without goiter". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 20:205, 1960.
7. CHAVARRIA, C.; MUÑOZ-FERREIRA, G.; GUEVARA, G.; RUPP, J.J. and PASCHKIS, K.: "Butanol-insoluble iodinated compound in the plasma of a goitrous cretin". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 20:894, 1960.
8. DeGROOT, L.J.; POSTEL, S.; LITVAK, J. and STANBURY, J.B.: "Peptide-linked idotyrosines and iodothyronines in the blood of patient with congenital goiter". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 18:158, 1958.



9. QUERIDO, A.; KASSENAAR, A.A.H.; MEIJER, J.W.A. and STANBURY, J.B.: "The metabolism of iodotyrosines: III. Di-iodotyrosine deshalogenating activity in bovine, sheep and human thyroid tissue". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 16:1096, 1956.
10. CHOUFOER, J.C.; KASSENAAR, A.A.H. and QUERIDO, A.: "The syndrome of congenital hypothyroidism with defective dehalogenation of iodotyrosine. Further observations and a discussion of the pathophysiology". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 20:983, 1960.
11. MACLAGAN, N.F. and REID, D.: "The deiodination of thyroid hormones in vitro" In "CIBA FOUNDATION COLLOQUIA ON ENDOCRINOLOGY". Vol. 10. J. & A. Churchill Ltd., London (England), 1957. pp. 190-203.
12. CARR, E.A. Jr.; BEIERWALTES, W.H.; SPAFFORD, N.R.; DUNCAN, L.L. and STAMBAUGH, R.A.: "Activity of iodotyrosine deshalogenase in "normal" and diseased human thyroid". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 19:1282, 1959.
13. STANBURY, J.B. and MORRIS, M.L.: "Deiodination of diiodotyrosine by cell-free systems". *J. Biol. Chem.* 233:106, 1958.
14. STANBURY, J.B.; MORRIS, M.L.; CORRIGAN, H.J. and LASSITER, W.E.: "Thyroxine deiodination by a microsomal preparation requiring Fe, oxygen and cysteine or glutathione". *Endocrinology* 67:353, 1960.
15. KURLAND, G.S.; KROTKOV, M.V. and FREEDBERG, A.S.: "Oxygen consumption and thyroxine deiodination by human leukocytes". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 20:35, 1960.
16. WOLFF, J. and GOLDBERG, R.C.: "Disorders of iodine metabolism" In "BIOCHEMICAL DISORDERS IN HUMAN DISEASE". J. & A. Churchill Ltd., London (England), 1959, p. 289.