REVISTA CHILENA DE PEDIATRIA

Vol. 30

FEBRERO-MARZO DE 1959

N.os 2-3

TRABAJOS ORIGINALES

CRETINISMO

Dr. JORGE LITVAK *

Centro de Endocrinología, Servicio y Cátedra "C" de Medicina del Prof. Ramón Valdovinos
Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile

El cretinismo es un retardo definitivo del desarrollo esquelético y del sistema nervioso central determinado por una deficiencia tiroidea congénita o muy precoz después del nacimiento¹. El tratamiento de sustitución precoz de estos enfermos puede determinar una excelente respuesta del desarrollo físico aunque no restablece a lo normal el defecto mental. Esto sugiere, desde luego, que existe un daño congénito del sistema nervioso no influido por la hormona tiroidea de la madre.

No existe en realidad un concepto claro sobre la función de la hormona tiroidea de la madre en el desarrollo fetal. Logothetopoulos², Friis³ y Postel⁴ encontraron en el animal de experimentación una diferencia significativa en la concentración de hormona tiroidea marcada con yodo radioactivo entre la sangre materna y fetal, resultados semejantes a los encontrados por Grumbach⁵ en la especie humana. Estas experiencias parecerían indicar que la hormona tiroidea materna no protege al feto desprovisto de su propio tiroides funcional y por lo tanto, las lesiones adquiridas durante el desarrollo embrionario, especialmente del sistema nervioso central, serían irreversibles.

Etiología.

La insuficiencia tiroidea congénita puede producirse por varias causas (Tabla 1).

* Estudios realizados en la Clínica de Tiroides del Massachusetts General Hospital, Boston, Mass., con una beca de la W. K. Kellogg Foundation.

TABLA 1

CLASIFICACION ETIOLOGICA DEL CRETINISMO

- I.—Trastornos embriológicos de la glándula tiroides.
 - a) Atireosis congénita.
 - b) Remanentes tiroideos hipofuncionantes.
- II.—Falta de yodo en la dieta.
- III.—Alteraciones metabólicas congénitas de la glándula tiroides.
 - a) Incapacidad de incorporar el yodo a una molécula orgánica.
 - b) Defectos en la unión de dos moléculas de yodotirosinas.
 - c) Incapacidad de devorar yodotirosinas.
 - d) Secreción de proteínas yodadas anómalas.
 - e) Otros posibles defectos metabólicos.

I. Por trastornos embriológicos de la glándula tiroides.

a) Atireosis congénita. Es la forma de cretinismo más frecuente en los países donde no existe bocio endémico. Anatómicamente no se encuentra tejido tiroideo o sólo pequeños focos incluidos en tejido fibroso.

b) Remanentes tiroideos hipofuncionantes. Se han descrito varios casos, especialmente estudiados por Mc. Girr y Hutchinson⁶, que presentan cuadros clínicos de cretinismo poco acentuado y con características parecidas al mixedema juvenil. En estos enfermos no se ha encontrado tejido tiroideo en el cuello, pero con los métodos de localización que usan I 131 se ha demostrado la presencia de pequeños remanentes funcionantes en la base de la lengua. Representan una forma de detención del desarrollo embrionario con persistencia de restos insuficientes para las necesidades del niño en crecimiento.

II. Cretinismo por falta de yodo en la dieta.

Se encuentra en las zonas donde el bocio es endémico por falta de yodo en la alimentación. Generalmente el cretinismo endémico se presenta en familias que desarrollan bocios progresivamente más importantes, hasta que el escaso contenido en yodo que pasa de madres a hijos se hace insuficiente. La presencia de bocio es obligada, bocios generalmente grandes histológicamente hiperplásticos y adenomatosos, con zonas quísticas y fibrosas. La carencia de yodo, elemento precursor indispensable en la hormogénesis tiroidea, determina una disminución de la funcionalidad de la glándula y por consiguiente de los niveles hormonales circulantes. Esto a su vez desenfrena la hormona tirotrópica hipofisiaria y como consecuencia el tiroides aumenta de volumen hasta hacerse bocio. Es probable que la falta de yodo en la dieta no sea el único factor responsable de esta forma de cretinismo. Los hallazgos de Costa⁷ en Italia han abierto una interrogante en este sentido al encontrar en la sangre circulante de 10 cretinos endémicos estudiados, cantidades anormales de tirosinas yodadas. Esto sugiere un defecto metabólico congénito del yodo incorporado a la glándula y abre un campo interesante de investigación en el capítulo de la fisiopatología de los bocios endémicos yodoprivos.

III. Cretinismo por alteraciones congénitas del metabolismo de la glándula tiroides. (Cretinismo metabólico).

Como en el caso anterior, la presencia de bocio es obligada ya que la deficiente producción de hormona tiroidea desenfrena la hormona tirotrópica hipofisiaria que actúa sobre un tiroides anatómicamente normal. Cuando los cretinos metabólicos se presentan en regiones donde no existe endemismo la presencia de bocio orienta hacia el diagnóstico. Existe en ellos una predisposición familiar que sugiere un defecto metabólico determinado genéticamente, que es probablemente el resultado de una anomalía de alguna de las reacciones enzimáticas que participan en el proceso de la hormogénesis tiroidea. La diversidad de enzimas que participan en este proceso hace posible un gran número de defectos y por lo tanto de tipos diferentes de cretinos metabólicos; sin embargo, sólo algunos han sido demostrados

con los medios actuales de diagnóstico. En la Fig. 1 se ha esquematizado el mecanismo de la hormogénesis en la glándula tiroides con todas las posibles etapas enzimáticas, de acuerdo al esquema de John B. Stanbury. El yodo es absorbido en el tubo digestivo como yoduro inorgánico y distribuido rápidamente en los espacios extracelulares. Los únicos órganos que prácticamente compiten para captar el yodo del plasma son el tiroides y el riñón, que a su vez lo elimina con la orina; esta etapa del metabolismo del yodo es la que se utiliza en el examen de captación de yodo radioactivo por la glándula y su excreción urinaria. El tiroides capta y concentra los yoduros en una proporción variable de alrededor de 20 a 1 en la glándula normal a valores sobre 100 en las formas hiperactivas. Este mecanismo de captación depende directamente de la hormona tirotrópica de la hipófisis y es fundamentalmente enzimática. El yoduro incorporado a la glándula es oxidado por acción de una nueva enzima a yodo orgánico que en esta forma puede incorporarse a la tirosina para formar los yodotirosinas (mono y diyodotirosina). Es este proceso enzimático el que puede inhibirse con las drogas derivadas de la tiourea y constituye la base fisiopatológica del tratamiento médico del hipertiroidismo. Las yodotirosinas pueden almacenarse como tales en la tiroglobulina o pueden condensarse en dos moléculas para formar las yodotironinas, de las cuales la tiroxina y la triyodotironina son las representantes más conocidas. En este proceso de condensación o "acoplamiento", también dependiente de un proceso enzimático, las moléculas de yodotirosinas se unen con pérdida de una cadena lateral de alanina. Las yodotironinas permanecen en su mayor parte en el coloide tiroideo como tiroglobulina, que es desdoblada por efecto de proteasas y peptidasas liberando a la sangre circulante las hormonas tiroideas, tiroxina, triyodotironina y otras tironinas menos conocidas. En este proceso de metabolización enzimática de la tiroglobulina se liberan también las tirosinas, que no pasan a la circulación por ser rápidamente deyodadas por acción de una enzima, la deyodasa, identificada por Roche⁸ y que se encuentra prácticamente en casi todos los tejidos⁹⁻¹⁰.

Tipo 3.

Por incapacidad de yododar mono y diyodotirosina.

La mono y diyodotirosina son componentes normales de la tiroglobulina y no aparecen en la sangre circulante porque son yododadas al ser desdoblada la tiroglobulina en el proceso de movilización de las hormonas tiroideas. Cuando un individuo normal recibe mono o diyodotirosina marcadas con yodo radioactivo por vía endovenosa, prácticamente toda la radioactividad se recoge, en los cromatogramas de orina, en la zona del yodo. En este grupo de cretinos bociosos, sin embargo, las tirosinas se recogen en la orina en la misma forma en que son administradas por la falta de la yododasa tisular.

Tipo 4.

Cretinismo por la secreción tiroidea de una proteína yodada anómala.

En este grupo se encuentra una tasa anormalmente alta de I 131 unido a la proteína después de la administración de yodo radioactivo. Mientras en los individuos normales el yodo unido a la proteína

es totalmente recuperable por extracción con butanol en medio ácido, en estos enfermos la recuperación de la proteína yodada es sólo parcial.

En una enferma recientemente estudiada por nosotros¹³ esta fracción orgánica fué identificada electroforéticamente como una albúmina, de la cual por hidrólisis se obtuvo mono y diyodotirosina y tiroxina.

En resumen, el término de cretinismo engloba una serie de condiciones que presentan en común una deficiente producción de hormona tiroidea desde la vida fetal. Esta situación se puede presentar por diversas causas, que son fundamentalmente la ausencia anatómica de la glándula tiroidea, la falta de aporte de elementos precursores para la hormogénesis y errores metabólicos congénitos que se traducen por defectos enzimáticos variados, habitualmente familiares.

Diagnóstico.

El cretinismo es una de las situaciones clínicas en que el diagnóstico y tratamiento precoz adquieren una importancia trascendental si se pretende el máximo de recuperación funcional. Sin embargo, por muy alerta que esté el pediatra para reconocer el cuadro, el diagnóstico se hace por excepción antes del mes de edad; la explicación de este hecho no es clara, pero aparentemente juega algún papel la hormona materna. Se dijo anteriormente que ésta no atraviesa la barrera placentaria en cantidades suficientes y de allí la irreversibilidad de las lesiones del sistema nervioso central y eventualmente del esqueleto; pero es posible también que las cantidades de hormona materna circulante en la sangre fetal alcance a producir un crecimiento intrauterino normal y enmascare los rasgos hipotiroides en los primeros días de la vida.

Desde el punto de vista clínico, los principales síntomas y signos que debe tener presente el médico para sospechar el diagnóstico en sus primeras manifestaciones se refieren a modificaciones funcionales generales a las que luego se agrega un retardo franco del desarrollo. Insistimos en el letargo físico y mental, la disminución de la actividad intestinal manifestada por constipación, la hipotonicidad muscular y la palidez de la piel, que se presenta

Figura Nº 2. Esquema del tipo de captación y retención de I 131 en los diferentes tipos de cretinismo metabólico. La ordenada está representada en escala logarítmica. (Reproducción de Litvak, J., Arnold, M. B. y Stanbury, J. B.: La contribución del laboratorio en el diagnóstico del cretinismo metabólico. Medicina (Buenos Aires) 16: Nº 2, 1956)

infiltrada y gruesa. Habitualmente se encuentra una hernia umbilical. En épocas ya posteriores se aprecia el retardo de la dentición y el desarrollo del esqueleto que se traduce por disminución de la talla con mantención de las proporciones infantiles y radiológicamente por una edad ósea por debajo de lo normal.

En general, en un cretino se encuentra una edad-altura menor que la edad-peso y una edad ósea menor que la edad cronológica.

Planteado el diagnóstico de cretinismo por los elementos clínicos y radiológicos, la medición de la yodoproteinemia circulante es el mejor de los métodos de exploración funcional del tiroides de que disponemos para confirmar o rechazar la impresión clínica y secundariamente la captación de yodo radioactivo. La colesteroemia no tienen ningún valor en el primer año de vida y posteriormente ayuda sólo cuando se encuentra marcadamente elevada.

Como se ha visto, de la etiología dependerá la presencia o ausencia del bocio. Son bociosos los cretinos endémicos y metabólicos y en cambio, como es obvio, carecen de bocio los cretinos atiréoticos o los que han sufrido un trastorno en el desarrollo embriológico de la glándula.

Plan de estudio para el diagnóstico del tipo de defecto metabólico.

El cretinismo metabólico es un cuadro poco frecuente. Esto hemos podido comprobarlo en una detallada investigación de catorce cretinos estudiados por nosotros en una zona en que no existe bocio endémico¹⁴. De los catorce, cinco eran bociosos, por lo tanto presumiblemente portadores de un defecto enzimático; en uno sólo pudimos determinar la naturaleza del defecto, que originó la descripción del tipo IV¹⁵.

En todo caso, para el estudio de un cretino bocioso, cualquiera que sea su etiología, hemos elaborado un plan de estudio, que con los métodos actuales de trabajo, puede detectar gran parte de los posibles defectos del metabolismo del yodo incorporado a la glándula tiroidea, es decir, de la hormonogénesis. Este estudio vale también para los casos endémicos, en los cuales, como se dijo anteriormente es posible que exista un trastorno metabólico agregado a la simple carencia de yodo.

En el estudio de un cretino bocioso, el tipo de captación y retención de I 131 por parte de la glándula tiroides da una información valiosa para el diagnóstico preciso del defecto metabólico. El tipo de curva que se ha observado en los casos ya descritos puede verse en la fig. 2. Debe administrarse una dosis generosa de radioyodo por vía oral y medirse el porcentaje de captación en forma seriada cada hora durante las primeras horas y luego más espaciadamente.

El "test" del KSCN puede practicarse en cualquier momento en las primeras 24 horas. Cuando después de mediciones seriadas sobre el cuello cada 15 minutos se logra tener un "plateau" de más del 50%, se administra 2 g de KSCN por vía oral y se continúa las mediciones cada 10 minutos durante una hora. Si se produce una caída de la captación más de la mitad del valor obtenido en el "plateau" significa que el paciente es portador de un defecto en la oxidación del yoduro a yodo orgánico.

Si el enfermo en estudio muestra una respuesta negativa a la administración de KSCN y en su tipo de captación de I 131 se ve una rápida concentración de la glándula seguida de una rápida eliminación de la radioactividad, el defecto probable es la ausencia de la deiodasa de las yodotirosinas. En este caso, el análisis cromatográfico de la sangre y orina mostrará la presencia de cantidades importantes de mono y diyodotirosinas.

Si no es posible llegar al diagnóstico de los dos tipos anteriores debe buscarse la presencia de una yodoproteína anómala en la sangre. Para ello se acidifica una muestra de sangre tomada a las 24 horas y se extrae con n-butanol. En un individuo normal esta extracción debe captar un 90% de la fracción yodada del suero. Si un 25% o más permanece en la muestra después de la extracción debe pensarse que existe en la sangre una proteína anómala. Esto puede confirmarse con estudios electroforéticos y cromatográficos y por digestión enzimática.

Si con ninguno de los procedimientos anteriores se obtiene una respuesta clara el defecto puede estar en una falla del mecanismo enzimático responsable de la formación de las tironinas por unión de las moléculas de tirosinas. En estos enfermos existe en el interior de la glándula un rápido ciclo de reutilización del yodo

liberado de las tirosinas. La administración de drogas antitiroideas, como el propil tiouracilo, produce una descarga importante de yodo de la glándula y un aumento significativo de la tasa de yodo inorgánico en la orina. Para determinar con seguridad la existencia de este tipo de defecto es necesario hacer colecciones seriadas exactas de orina, para lo cual el enfermo debe ser estudiado durante algunos días en una sala metabólica especializada.

Si a pesar de todos los procedimientos anotados anteriormente no se llega al diagnóstico exacto, es evidente que el defecto metabólico no corresponde a ninguno de los tipos conocidos hasta ahora. Nuevos estudios experimentales, orientados especialmente al análisis de la sangre, orina y de la glándula misma pueden definir otros tipos de defectos hasta ahora desconocidos, y que producen también el cuadro del cretinismo esporádico bocioso por trastorno del proceso normal de la síntesis de la hormona tiroidea.

Tratamiento.

El tratamiento del cretinismo consiste evidentemente en la administración de tiroides. Los preparados de aparición reciente que pretenden suministrar hormonas más puras, como l-tiroxina y l-triiodotironina no tienen ninguna ventaja aparente sobre el tiroides desecado. Dichos preparados tienen una mayor rapidez de acción lo que no es una ventaja en tratamientos de sustitución que nunca son de urgencia; la acción del tiroides desecado se manifiesta alrededor de unas semanas después de iniciado el tratamiento.

Dos son los requisitos fundamentales que debe cumplir el tratamiento del cretinismo si se pretende obtener el máximo de rendimiento, tanto desde el punto de vista somático como especialmente del cociente intelectual: *precocidad y dosis suficiente*.

La precocidad del tratamiento depende del diagnóstico oportuno; ya hemos señalado la importancia de "pensar" en el diagnóstico y revisado los elementos clínicos de mayor ayuda. Creemos que es preferible tratar de más antes que omitir el tratamiento por falta o duda diagnóstica.

Dosis.

Es muy importante "no quedar cortos" en la dosificación. El esquema que da 60 a 90 mg de tiroides desecada por metro cuadrado de superficie ha mostrado ser absolutamente inadecuado¹⁵ y probablemente el responsable de muchos resultados terapéuticos insuficientes, más desde el punto de vista psíquico que somático. El siguiente esquema puede servir como pauta general:

2- 4 meses	30 mg diarios de tiroides desecado
4- 8 meses	60 mg diarios de tiroides desecado
8-12 meses	90 mg diarios de tiroides desecado
1- 4 años	120 mg diarios de tiroides desecado
4-12 años	180 mg diarios de tiroides desecado

La evaluación de la eficacia del tratamiento se basa fundamentalmente en la desaparición de los síntomas funcionales, el desarrollo físico y la maduración de los núcleos óseos de crecimiento.

El progreso de la edad mental, de la edad por la altura y ósea deben consignarse periódicamente y relacionarla con la curva normal para observar si la evolución es satisfactoria. El laboratorio ayuda también en este sentido, ya que una buena clave para asegurarse de la suficiencia de la dosis es obtener cifras normales altas de yodoproteinemia (alrededor de 8 gammas %) durante todo el curso del tratamiento.

RESUMEN

1. El cretinismo es la manifestación de un hipotiroidismo adquirido en la vida intrauterina y donde la hormona tiroidea materna no parece tener un papel de protección importante.

2. Se ha clasificado el cretinismo de acuerdo a sus factores etiológicos, y se mencionan los trastornos dietéticos, metabólicos y embriológicos como los más importantes. El cretinismo endémico parece tener factores etiopatogénicos metabólicos agregados a la simple carencia de yodo.

3. Se señalan los elementos clínicos y de laboratorio más importantes para el diagnóstico y se insiste en la importancia del diagnóstico precoz.

4. El cretinismo es un cuadro poco frecuente que se ve especialmente en los países donde no hay endemia: es el cretinismo bocioso esporádico. Se presenta un esquema para el estudio del tipo del defecto metabólico.

5. Para el mejor resultado del tratamiento debe actuarse con precocidad y con dosis suficientes. Se da una pauta del tratamiento a seguir, de acuerdo a la dosificación del tiroides desecado.

SUMMARY

1. Cretinism is a congenital type of hypothyroidism where maternal circulating hormone does not seem to be an important protective factor.

2. Cretinism is classified according to etiological factors; the embriological, dietetic and metabolic are the most important among them. Endemic cretinism seems to have metabolic errors other than simple lack of iodine in the diet.

3. The most significant clinical and laboratory data are reviewed, and the importance of an early diagnosis is pointed out.

4. Metabolic cretinism is unfrequent and observed as sporadic goitrous cretinism in those countries where endemism does not exist. The laboratory diagnosis of the type of the defect is presented.

5. The result of therapy depends on precocity and sufficiency of doses. A schedule of treatment is suggested according to the age of patients and doses of dissicated thyroid.

Agradecimientos.

A las señoritas Sonia Larrazábal, María Ugarte y René Armendáriz, por su valiosa cooperación en la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—STANBURY, J. B. and QUERIDO, A. — Genetic and environmental factors in Cretinism: a classification. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 16:1522, 1956.
- 2.—LOGOTHETOPOULOS, J. and SCOTT, R. F. — Concentration of iodine-131 across the placenta of the guinea pig and the rabbit. *Nature.* 175:775, 1955.
- 3.—FRIIS, T. and HALL, T. — Citado por Stanbury (1).
- 4.—POSTEL, S. — Comunicación personal.
- 5.—GRUNBACH, M. M. and WERNER, S. C. — Transfer of thyroid hormone across the human placenta at term. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 1392, 1956.
- 6.—McGILL, E. M. and HUTCHINSON, J. H. — Dysgenesis of the thyroid gland as a cause of cretinism and juvenile myxedema. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 15:668, 1955.
- 7.—COSTA, A.; COTTINO, F.; FERRARIS, G. M.; MARCHESE, E.; MAROCCO, F.; MORTARA, M. and PIETRA, R. — Ricerche sulla patogenesi del cretinismo endemico. *Medicina (Parma)* 3:455, 1953.
- 8.—ROCHE, J.; MICHEL, R.; MICHEL, O. and LIS-SITZKY, S. — Sur le déshalogénation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique. *Biochim. et Biophys. acta.* 9: 161, 1952.
- 9.—STANBURY, J. B. and LITVAK, J. — The metabolism of iodotyrosines. IV. Metabolism of 1-di-iodotyrosine in patients with hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 17:654, 1957.
- 10.—FLETCHER, P. E.; LITVAK, J. and STANBURY, J. B. — The capacity of normal man to deiodinate iodotyrosine. *Acta Endocrinologica.* 29:397, 1958.
- 11.—STANBURY, J. B. and HEDGE, A. — A study of a family of goitrous cretins. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 10:1471, 1950.
- 12.—STANBURY, J. B.; OHELA, K. and PITT-RIVERS, R. — Metabolism of iodine in 2 goitrous cretins compared with that in 2 patients receiving methimazole. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 15:568, 1955.
- 13.—DE GROOT, L. J.; POSTEL, S.; LITVAK, J. and STANBURY, J. B. — Peptide-linked iodotyrosines and iodothyronines in the blood of a patient with congenital goiter. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 18: 158, 1958.
- 14.—LITVAK, J.; ARNOLD, M. B. y STANBURY, J. B. La contribución del laboratorio en el diagnóstico del cretinismo metabólico. *Medicina (Buenos Aires)* 16: N° 2, 1956.
- 15.—COOKE, R. E. — Thyroid and Iodine Metabolism. Twentieth Ross Pediatric Conference. Pág. 65. Ross Laboratories, Columbus, Ohio, 1957.