

SÍNDROME DE PENDRED. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Yubriangel Reyes, Mariela Paoli, Yajaira Briceño, Yajaira Zerpa.

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes – Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(2): 200-203

RESUMEN

Objetivo: Presentar caso clínico de Síndrome de Pendred, patología poco frecuente en la edad pediátrica que engloba sordera congénita y bocio.

Caso clínico: Preescolar femenina de 5 años y 4 meses, cuya madre refiere enfermedad actual de 3 meses de evolución caracterizada por presentar aumento progresivo de volumen en cara anterior de cuello, sin cambios de coloración, ni temperatura, no doloroso, concomitantemente somnolencia, estreñimiento e hipoactividad. Examen Físico: Peso 14,700 Kg (<P3), Talla 99,2cm (P3), piel áspera al tacto, cuello móvil, corto, con bocio difuso visible y palpable (grado II); neurológico: se aprecia poca comunicación con el examinador, no obedece a órdenes verbales, solo al emplear lenguaje mímico por lo que impresiona hipoacusia. Es evaluada por el servicio de ORL y neurología quienes plantean sordera neurosensorial. Exámenes paraclínicos: TSH: 24,20 μ IU/mL, T4L: 0,426 ng/dL. Anticuerpos anti TPO y anti tiroglobulínicos negativos. Colesterol total: 234 mg/dL. Edad ósea Greulich y Pyle: 2,5 años para edad cronológica de 5,3 años. Ultrasonido tiroideo: glándula tiroidea de aspecto globoso, parénquima difuso con hipervascularización, lóbulo derecho de 4,35 cc, lóbulo izquierdo 4,50 cc. Test de perclorato: 38% de descarga de yodo radioactivo (Positivo). Se diagnóstica Síndrome de Pendred y se inicia tratamiento con levotiroxina 25 μ g al día.

Conclusión: La prevalencia del Síndrome de Pendred se reporta alrededor de 7,5%. Probable subdiagnóstico, lo cual debe evitarse, considerando que se trata de una patología con carácter autosómico recesivo que amerita tratamiento y consejo genético oportuno dadas las implicaciones en el desarrollo psicomotor y el riesgo de recurrencia en la descendencia.

Palabras clave: Bocio, Sordera Congénita, Síndrome de Pendred.

ABSTRACT

Objective: To present a clinical case of Pendred syndrome, a rare pathology in children that includes congenital deafness and goiter.

Clinical case: Preschool female 5 years and 4 months of age, whose mother refers disease of 3 months of evolution characterized by progressive increase in volume of the anterior neck, without redness, heat, or pain; concomitantly drowsiness, constipation and hypoactivity. Physical Examination: Weight 14.700 Kg (<P3), Height 99.2 cm (P3), rough skin to touch, mobile and short neck with visible and palpable diffuse goiter (Grade II). Neurological: poor communication with the examiner, she did not obey verbal commands, just by using sign language so that hypoacusia was diagnosed. The otorrino and neurology services pose sensorineural deafness. Laboratory test results: TSH: 24.20 mIU/mL, FT4: 0,426 ng/dL. Anti TPO and anti-tiroglobuline antibodies negatives. Total cholesterol 234 mg/dL. Greulich and Pyle bone age: 2.5 years (chronological age 5.3 years). Thyroid ultrasound: globular appearance of the thyroid gland, diffuse parenchymal, hypervascularization, right lobe of 4.35 cc, and left lobe of 4.50 cc. Perchlorate Test: 38% of radioactive iodine discharge (Positive). Pendred syndrome is diagnosed and treatment is initiated with levothyroxine 25 μ g every day..

Conclusion: The prevalence of Pendred syndrome is reported around 7.5%. There is probably subdiagnosis, which should be avoided, considering that it is an autosomal recessive disease that requires treatment and appropriate genetic counseling, given the implications on psychomotor development and recurrence risk in the offspring.

Key words: Goiter, Congenital Deafness, Pendred syndrome.

Artículo recibido en: Marzo 2014. Aceptado para publicación en: Junio 2014.

Dirigir correspondencia a: Yubriangel Reyes; Email: yubrireyes@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Pendred, descrito por primera vez en 1896 por Vaughan Pendred¹, es un desorden autosómico recesivo cuyo gen es referido como PDS o SLC26A4, cromosoma 7q 319,10 que codifica la proteína pendrina², la cual es una proteína transportadora transmembrana expresada en el oído interno, en la membrana apical de la célula tiroidea y el riñón³. La pendrina se localiza en la membrana apical, facilita la salida del yodo al folículo tiroideo. Hasta la fecha, se han demostrado más de 100 mutaciones del gen PDS², y la alteración tiroidea en estos enfermos es variable, generando bocio en un alto porcentaje (70-80%) y aproximadamente la mitad de ellos cursa con hipotiroidismo^{4,5}. Por otra parte, algunos informes de casos han mostrado una asociación entre bocio, hipotiroidismo congénito y sordera neurosensorial con mutaciones en el gen de la peroxidasa tiroidea^{6,7}.

En este sentido presentamos el caso de una preescolar que cursa con Síndrome de Pendred, patología poco frecuente en la edad pediátrica que engloba sordera congénita y bocio.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de preescolar femenina de 5 años y 4 meses, natural de Mérida, procedente de Chiguará, cuya madre refiere enfermedad actual de 3 meses de evolución caracterizada por presentar aumento progresivo de volumen en cara anterior de cuello, sin cambios de coloración, ni temperatura, no doloroso, concomitantemente somnolencia, estreñimiento e hipoactividad, con poca comunicación con el medio externo, motivo por el cual consulta a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

Es producto de madre de 37 años, IX gesta, embarazo controlado, a término, parto distócico por distocia de dilatación, con un peso al nacer de 3300 g y talla de 43 cm. Recibió lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses, luego mixta, ablactación a los 5 meses, actualmente integrada a la dieta familiar.

En cuanto al desarrollo psicomotor destaca

retardo en el mismo, dado por inicio de la deambulación a los 3 años, y primeras palabras a los 4 años. Esquema de inmunización completo. Niega antecedentes perinatales y familiares de importancia

El examen físico reporta Fc: 100 x', Fr: 20 x', Peso: 14,700 kg, Talla: 99,2 cm. Talla madre: 1,56 m, Talla padre: 1,72 m, potencial genético de talla: 1,58±9 cm. Percentil peso/edad: < 3, Percentil talla/edad: 3. Edad cronológica: 5,3 años. Paciente en condiciones clínicas estables, eupneica, hidratada, normocéfala, piel morena clara, escasa lubricación, levemente áspera al tacto, normotérmica, con lesiones tipo manchas hiperocrómicas a predominio de región dorsal de ambas manos, varias aisladas de aproximadamente 0,3 mm, de bordes definidos, sin modificaciones a la digitopresión. Conjuntiva palpebral rosada, mucosa oral húmeda, lengua central de tamaño adecuado a cavidad oral, cuello móvil, corto, tiroides visible y palpable, bocio grado II, tórax simétrico normoexpansible, ruidos respiratorios presentes en ambos hemitorax sin agregados, RsCsRs normofonéticos S/S, abdomen blando, no doloroso a la palpación, no visceromegalias, RsHsAs presentes, genitales acorde a edad y sexo tanner I, extremidades simétricas sin edema. Neurológico, poca comunicación con el examinador, no obedece a órdenes verbales, solo al emplear lenguaje mímico por lo que impresiona hipoacusia, sin déficit motor.



Fig. 1: Vista anterior donde se observa el bocio.

El laboratorio refleja TSH: 24,20 μ IU/mL, T4L: 0,426 ng/dL. Anticuerpos anti TPO y anti tiroglobulínicos negativos. Colesterol total: 234 mg/dL. Edad ósea Greulich y Pyle: 2,5 años para edad cronológica de 5,3 años. Ultrasonido

tiroideo: glándula tiroides de aspecto globoso, parénquima difuso con hipervascularización, lóbulo derecho de 4,35 cc, lóbulo izquierdo 4,50 cc. Test de perclorato: 38% de descarga de yodo radioactivo (Positivo).

Ante los hallazgos de preescolar con bocio grado II, poca comunicación con el medio externo, piel seca, estreñimiento, hipoacusia, hipercolesterolemia y TSH elevada con test de perclorato positivo se plantea hipotiroidismo primario congénito secundario a probable dishormonogénesis, decidiéndose iniciar terapia con levotiroxina 25 µg/día. Al ser evaluada por ORL y neurología reportaron sordera neurosensorial.

DISCUSIÓN

Dentro de las principales etiologías del hipotiroidismo primario congénito se describen agenesia, hipoplasia o ectopia de la glándula tiroides y dishormonogénesis⁸.

Dentro de las dishormonogénesis están bien estudiadas las mutaciones de la mayoría de los trastornos enzimáticos que ocurren tanto en el borde basocelular como en el apical del tirocito, y que ocasionan un hipotiroidismo congénito con glándula normosituada. En el borde basolateral se pueden encontrar mutaciones inactivantes del receptor de la TSH, mutaciones inactivantes del symporter Na⁺/I⁻; a nivel del borde apical se describen defectos de organificación del yoduro¹⁰, mutaciones del gen de la tiroperoxidasa¹¹, deficiencia de oxidasa, defectos en la síntesis de tiroglobulina, deficiencia de desyodación/desyodasas y alteraciones de la pendrina. En el Síndrome de Pendred (7,5-10/10.000 RN) se describe alteración de la proteína pendrina que es el producto del gen ubicado en 7q3, es un cotransportador de Cl⁻/I⁻ a través de la membrana apical, el proceso es por difusión pero contra gradiente electroquímico como en el caso del intercambiador Na⁺/I⁻. El gen de la pendrina se expresa en la tiroides y a nivel del oído, en la cóclea y conductos endolinfáticos³. Debido a esta expresión en diversos órganos, sus características son:

-Hipotiroidismo por dishormonogénesis con test de descarga de perclorato positivo, debido a que el proceso de organificación se retrasa y durante las primeras 2 horas se observa descarga, de un 15 a un 80% del yodo radioactivo, tras administración de perclorato, sin embargo, el test puede ser positivo en otras patologías¹². El fundamento del test radica en que en la tiroides normal el yoduro incorporado se organifica rápidamente incorporándose a las yodotirosinas (MIT y DIT), existiendo una fracción pequeña de yoduros inorgánicos intratiroideos. La administración de perclorato por vía oral, por acción competitiva, bloquea la captación de radioyodo por la tiroides y libera el yodo inorgánico intratiroideo, pero no el organificado. Para la realización del mismo se procede a determinar una captación de radioyodo con dosis estándar de ¹²³I con control a las 2 horas, posteriormente se administra por vía oral una dosis de perclorato de potasio que varía de 10 a 500 mg de acuerdo a la edad del paciente y se controla la captación 2 horas después. Se interpreta como normal cuando la descarga es inferior al 10%, de tal manera que un porcentaje mayor de descarga es interpretado como un test positivo¹³.

En nuestro caso, fueron evidentes manifestaciones de hipofunción dadas por somnolencia, estreñimiento, hipoactividad y retardo del desarrollo psicomotor, con paraclínica de hipofunción dado por TSH: 24,20 µIU/mL, T4L: 0,426 ng/dL y con la prueba positiva de perclorato (descarga de 38%), que sugiere presencia de dishormonogénesis.

-Bocio, aunque no es esencial para el diagnóstico, ya que sólo se halla en el 50% de los casos descritos y ocurre cuando el diagnóstico se realiza tardíamente en la infancia o adolescencia³. En nuestro caso se evidenció un bocio difuso grado II en una paciente perteneciente al grupo etario donde es más frecuente el hallazgo de bocio.

-Sordera neurosensorial¹⁴. La primera malformación asociada en la sordera neurosensorial fue la cóclea tipo Maldini, en la que existe una cóclea rudimentaria con una sola cavidad; sin embargo, las anomalías más comúnmente

halladas posteriormente y consideradas como diagnósticas son: el ensanchamiento del acueducto vestibular (esencial) y las malformaciones en el saco endolinfático y conducto endolinfático caracterizadas gracias a los estudios con resonancia magnética nuclear (RMN)^{15,16}. Parece representar el 10% de todos los casos de sordera neurosensorial hereditaria congénita³. En nuestro caso al ser evaluada la paciente por el servicio de otorrinolaringología y tras realizar test audiométricos, se plantea sordera neurosensorial, no se realiza RMN por no disponibilidad del recurso.

Se han descrito numerosas mutaciones del gen que ocasionan el síndrome de Pendred, y existen muchas variedades fenotípicas, pero el mecanismo íntimo por el que se produce la dishormonogénesis no está bien establecido².

En conclusión, a pesar de que no se cuenta con el análisis molecular, ante los hallazgos clínicos presentados de hipotiroidismo primario congénito por probable dishormonogénesis (Test de perclorato positivo), bocio y sordera se plantea que la paciente cursa con un Síndrome de Pendred, del cual existe un probable subdiagnóstico, el cual debe evitarse, considerando que se trata de una patología con carácter autosómico recesivo que amerita tratamiento y consejo genético oportuno dadas las implicaciones en el desarrollo psicomotor y el riesgo de recurrencia en la descendencia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pendred V. Deaf mutism and goitre. *Lancet* 1896; 2:532.
2. Cengiz K, Mehtap K, Ahmet U, Murat A. Congenital Goitrous Hypothyroidism, Deafness and Iodide Organification Defect in Four Siblings: Pendred or Pseudo-Pendred Syndrome? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:81-84.
3. García Á, Montesinos I, Muñoz A, Rubio J, García J, Álvarez J. Síndrome Pendred: una causa de bocio relacionada con sordera. *Endocrinol Nutr* 2009; 56:428-30.
4. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Andrews M, McDonald JM, Bishop JR, Smith RJ, Karniski LP, Sheffield VC. Functional differences of the PDS gene product are associated with phenotypic variation in patients with Pendred syndrome and non-syndromic hearing loss (DFNB4). *Hum Mol Genet* 2000;9:1709-1715.
5. Reardon W, Coffey R, Chowdhury T, Grossman A, Jan H, Britton K, Kendall-Taylor P, Trembath R. Prevalence, age of onset, and natural history of thyroid disease in Pendred syndrome. *J Med Genet* 1999;36:595-8.
6. Ishikawa N, Eguchi K, Ohmori T, Momotani N, Nagayama Y, Hosoya T, Oguchi H, Mimura T, Kimura S, Nagataki S, Ito K. Defective organification of iodide causing congenital goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:376-383.
7. Pfarr N, Borck G, Turk A, Napiontek U, Keilmann A, Müller-Forell W, Kopp P, Pohlenz J. Goitrous congenital hypothyroidism and hearing impairment associated with mutations in the TPO and SLC26A4/PDS genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2678-2681.
8. Ferenc P, Ágota M. Congenital Disorders of the Thyroid: Hipo/Hiper. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009;38: 491-507.
9. Vicens C, Clemente M, Carreño A. Fisiopatología del hipotiroidismo congénito primario. *Endocrinol Nutr* 2005;52:431-445.
10. Rodríguez AM, Perron B, Lacroix L, Caillou B, Leblanc G, Schlumberger M, Bidart JM, Pourcher T. Identification and characterization of a putative human iodide transport located at the apical membrane of thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3500-3503.
11. Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarev MA, Propato FV, Juvenal G, Chester HA, Vassart G. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest* 1992;90:1200-4.
12. Kopp P, Pesce L, Solis SJC. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19:260-268.
13. Pombo M. Pruebas diagnósticas especiales. Manual de pediatría práctica, 4ta edición. 1992. Pág 33.
14. Yong AM, Goh SS, Zhao Y, Eng PHK, Koh LKH, Khoo DHC. Two Chinese families with Pendred's syndrome-radiological imaging of the ear and molecular analysis of the Pendrin gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3907-11
15. Johnsen T, Videabek H, Olesen KP. CT-scanning of the cochlea in Pendred's Syndrome. *Clin Otolaryngol* 1989; 14:389-393.
16. Fugazzola L, Mannavola D, Cerutti N, Maghnie M, Paggella F, Bianchi P, Weber G, Persani L, Beck-Peccoz P. Molecular analysis of the Pendred's syndrome gene and magnetic resonance imaging studies of the inner ear are essential for the diagnosis of the true Pendred's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2469-2475.