



**SINDROME DE PENDRED: ESTUDO CLÍNICO E BIOQUÍMICO  
DO QUADRO DE DISORMONOGÊNESE TIREOIDIANA ASSOCIADO A  
SURDO-MUDEZ CONGÊNITA**

*GERALDO A. DE MEDEIROS NETO, WILIAN NICOLAU  
e A. B. ULHÔA CINTRA*

**PUBLICAÇÃO IEA N.º 198**  
Dezembro — 1969

**INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA**  
Caixa Postal 11049 (Pinheiros)  
CIDADE UNIVERSITÁRIA "ARMANDO DE SALLES OLIVEIRA"  
SÃO PAULO — BRASIL

SÍNDROME DE PENDRED: ESTUDO CLÍNICO E BIOQUÍMICO DO QUADRO DE  
DISORMONOGENESE TIREOIDIANA ASSOCIADO À SURDO-MUDEZ CONGÊNITA

Geraldo A. de Medeiros-Neto, Wilian Nicolau  
e A. B. Ulhôa Cintra

Divisão de Radiobiologia  
Instituto de Energia Atômica  
São Paulo - Brasil

Publicação IEA Nº 198

Dezembro - 1969

Comissão Nacional de Energia Nuclear

Presidente: Prof.Dr. Hervásio Guimarães de Carvalho

Universidade de São Paulo

Reitor: Prof.Dr. Miguel Reale

Instituto de Energia Atômica

Diretor: Prof.Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Conselho Técnico-Científico do IEA

|  |   |          |   |           |
|--|---|----------|---|-----------|
| Prof.Dr. José Moura Gonçalves          | } | pela USP |   |           |
| Prof.Dr. José Augusto Martins          |   |          |   |           |
| Prof.Dr. Rui Ribeiro Franco            |   |          | } | pela CNEN |
| Prof.Dr. Theodoro H.I. de Arruda Souto |   |          |   |           |

Divisões Didático-Científicas

Divisão de Física Nuclear -  
Chefe: Prof.Dr. José Goldenberg

Divisão de Radioquímica -  
Chefe: Prof.Dr. Fausto Walter de Lima

Divisão de Radiobiologia -  
Chefe: Prof.Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

Divisão de Metalurgia Nuclear -  
Chefe: Prof.Dr. Tharcísio D.S. Santos

Divisão de Engenharia Química -  
Chefe: Lic. Alcídio Abrão

Divisão de Engenharia Nuclear -  
Chefe: Engº Pedro Bento de Camargo

Divisão de Operação e Manutenção de Reatores -  
Chefe: Engº Azor Camargo Penteado Filho

Divisão de Física de Reatores -  
Chefe: Prof.Dr. Paulo Saraiva de Toledo

Divisão de Ensino e Formação -  
Chefe: Prof.Dr. Rui Ribeiro Franco

SÍNDROME DE PENDRED: ESTUDO CLÍNICO E BIOQUÍMICO DO QUADRO DE  
DISORMONOGENESE TIREOIDIANA ASSOCIADO À SURDO-MUDEZ CONGÊNITA\*

Geraldo A. de Medeiros-Neto, Wilian Nicolau  
e A. B. Ulhôa Cintra

RESUMO

São apresentados 4 pacientes com bócio congênito e surdumudez, dos quais 2 pertencentes à mesma família. Um outro membro desta família apresentava os mesmos sintomas mas não foi incluído na presente série. Clinicamente os pacientes apresentavam eutireoidismo com PBI no limite inferior da normalidade e captação de iodo elevada. O teste de perclorato foi positivo em todos os pacientes. O cintilograma tireoideiano mostrou a presença de bócio hiperplástico com nódulo cintilograficamente "frio" em 3 casos. A cromatografia dos compostos iodados no plasma mostrou a presença de iodoproteína circulante em proporções anômalas. Audiogramas realizados em 3 pacientes revelaram a perda progressiva de audição, que se intensificou com frequências elevadas. Após cirurgia o tecido tireoideiano foi examinado em sua composição protéica e conteúdo em iodo. Cerca de um terço do iodo radioativo e estável se encontrava sob forma de proteína particulada e insolúvel, presente na fração nuclear do homogenizado da glândula tireoide. O tecido glandular nodular incorporou maiores quantidades de iodo radioativo sob forma particulada do que o tecido paranodular. Por técnica de dupla marcação isotópica ( $^{131}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ ) notou-se que a concentração de iodo por grama de proteína particulada aumenta em função do tempo, ao contrário do que sucede com a proteína solúvel. Após solubilização a proteína particulada foi eluída diferentemente de tireoglobulina em coluna de gel-dextrano e não reagiu antígenoicamente como tireoglobulina em placas de Ouchterlony. A proteína particulada apresenta menor concentração de iodotironinas ( $\text{T}_3 + \text{T}_4$ ) do que a proteína solúvel, e índice iodotirosinas/iodotironinas de 9,13 em comparação com 3,51 para proteínas solúveis.

A análise em ultracentrifuga de proteínas solúveis mostrou virtual ausência de material protéico com características de sedimentação semelhante à tireoglobulina.

Concluiu-se que, ao lado de defeito enzimático na organificação de iodeto, estes pacientes apresentam profundas alterações na biossíntese protéica intraglandular, que vieram agravar a síndrome disormonogênica.

A síndrome de bócio esporádico associado à surdo-mudez congênita foi, pela primeira vez, descrita por Pendred<sup>1</sup> em 1896, relatando, brevemente, a presença de bócio e surdo-mudez em 2 irmãos que viviam em área onde a hiperplasia tireoideiana não podia ser simplesmente considerada como decorrente de bócio endêmico. Não há dúvida de que estes foram os primeiros casos de uma síndrome estudada, com mais detalhes, por Brain<sup>3</sup> (1927), que mencionou a presença de 12 membros de 5 famílias, todos surdos congênitos e com a presença de bócio, verificável desde a idade escolar. Não se pôde

\* Trabalho do Departamento de Clínica Médica (I Divisão) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Laureado pela Associação Paulista de Medicina com o Prêmio "Diogo de Faria" de 1968.

constatar, nesta série, quer bócio quer surdo-mudez isolada, mencionando o autor que ambas manifestações se prendiam ao mesmo gene recessivo. A surdez não podia ser atribuída ao hipotireoidismo, argumenta o autor, porque o desenvolvimento mental e físico dos indivíduos afetados podia ser considerado normal (ou justanormal) e porque, usualmente, a surdez antecedeu o aparecimento do bócio.

Desde o trabalho de Brain<sup>3</sup> outros autores<sup>4,6,8,13,14</sup> preocuparam-se com o problema. Destaca-se em particular o trabalho de Johnsen<sup>6</sup>, mostrando que nos indivíduos por êles estudados não se podia excluir a possibilidade de que a surdez fôsse secundária ao hipotireoidismo que seus pacientes, sem dúvida, apresentavam.

Morgans e Trotter<sup>14</sup>, em 1958, deram um grande passo à frente na elucidação bioquímica da síndrome, demonstrando que o iôdo radioativo podia ser parcialmente deslocado da glândula tireóide pela administração de perclorato de potássio. Êste teste indicaria que a oxidação de iodeto a iôdo, no ciclo intraglandular deste halogênio, se estaria processando de maneira muito lenta, afetada por um provável bloqueio na incorporação de iôdo à proteína tireoidiana. Poder-se-ia julgar que tanto o sistema enzimático responsável pela oxidação do iodeto ou a proteína acceptora do halogênio pudessem estar afetados pelo distúrbio genético. O teste com perclorato confirma a presença de iodeto livre na glândula mas não afasta, necessariamente, a hipótese de que a principal proteína tireoidiana, tireoglobulina, possa estar em condições anômalas, que a impeçam de aceitar o iodeto já oxidado a iôdo, incorporando-o a resíduos tirosil.

Esta nova visão do problema envolveria, portanto, dois aspectos diversos, abrangendo áreas diferentes: 1) êstes pacientes teriam, geneticamente, um defeito na reação enzimática que envolve a oxidação de iodeto a iôdo; êste defeito seria facilmente demonstrável pelo teste de perclorato; 2) haveria a possibilidade de que a proteína acceptora do iôdo estivesse também sob condições anômalas de produ

ção nestes pacientes, quiçá, em alteração estrutural tão pronunciada que viesse a agravar o defeito enzimático acima referido.

Esta segunda possibilidade tornou-se obrigatória desde os trabalhos publicados por Robbins e col.<sup>18</sup> e por De Groot e Carvalho<sup>5</sup>, em que mostraram anomalias na produção e armazenamento da principal proteína tireoidiana, localizadas em pacientes portadores de bôcio congênito. Mais recentemente Michel e col.<sup>13</sup> descreveram um paciente surdo-mudo com bôcio (embora o teste de perclorato fôsse negativo) no qual uma parcela ponderável do iôdo se encontrava sob forma de iodoproteína insolúvel; na fração de proteínas solúveis, neste mesmo paciente, apenas uma diminuta fração poderia ser considerada como apresentando características da tireoglobulina. Lizarralde e col.<sup>8</sup> demonstraram a virtual ausência de tireoglobulina em uma paciente com bôcio congênito. Da mesma forma Medeiros-Neto e Stanbury<sup>12</sup>, em um dos pacientes estudados e que apresentava bôcio desde a mais tenra idade, não encontraram mais que 10% do iôdo total da glândula sob forma de tireoglobulina.

Em nenhum dos casos descritos, todavia, poder-se-ia falar em síndrome de Pendred. O intuito do presente trabalho é o estudo de 4 casos desta rara afecção e a demonstração de que, a par do defeito enzimático ao nível da oxidação do iodeto a iôdo, consegue-se localizar nítida alteração, provavelmente congênita, da síntese protéica intraglandular, com formação de iodoproteínas anômalas. Êste aspecto teria algumas implicações teóricas na explicação desta síndrome, justificando a intensa hiperplasia glandular que, muitas vêzes, êstes pacientes chegam a apresentar.

### CASUÍSTICA

Caso 1 - E.R.C., sexo feminino, 27 anos de idade, cor par da, proveniente de zona endêmica (Sul de Minas Gerais). Veio ao Hospital das Clínicas para ser operada da tireoide (sic). Nunca fizera antes tratamento clínico ou cirúrgico que

TABELA 1 - SUMÁRIO DOS DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS RELATIVOS AOS PACIENTES ESTUDADOS

| Nome   | Sexo | Idade<br>(anos) | P B I<br>( $\mu$ g/100 ml) | Captação de radioiôdo |        | Metabolismo<br>basal | Fotomograma<br>(milissegundos) | Teste de<br>perclorato* | Cromatografia do<br>plasma |
|--------|------|-----------------|----------------------------|-----------------------|--------|----------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------------------|
|        |      |                 |                            | Precoce               | Tardia |                      |                                |                         |                            |
| E.R.C. | F    | 27              | 3,9                        | 33,0                  | 68,5   | - 16%                | -                              | 52,0%                   | Normal                     |
| E.S.   | F    | 15              | 3,8                        | 50,5                  | 62,0   | - 2%                 | 370                            | 39,0%                   | 21% de NBEI**              |
| I.F.   | F    | 21              | 4,1                        | 19,5                  | 51,5   | -                    | 360                            | 46,0%                   | 23,5% de NBEI              |
| J.S.   | F    | 9               | 4,1                        | 38,5                  | 69,5   | -                    | 380                            | 42,0%                   | 24% de NBEI                |

\* Teste de perclorato: percentagem de  $^{131}\text{I}$  remanescente na tireóide após  $\text{KClO}_4$ .

\*\* NBEI: Non butanol extractable iodine (iodoproteína não extraível em butanol).

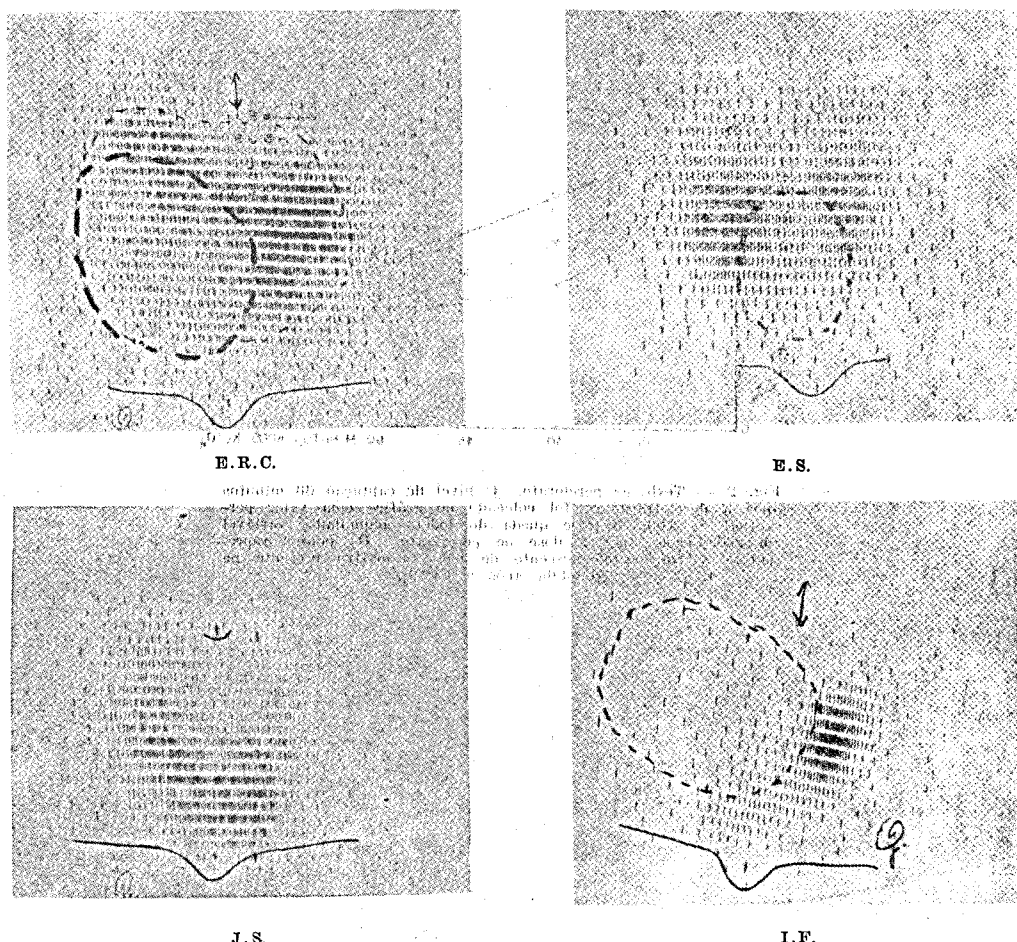


Fig. 1 — Cintilogramas da glândula tireóide. Notar aumento difuso da glândula e a presença de nódulo esférico em E. R. C., E. S. e I. F.

envolvesse esta glândula. Apresenta bôcio e surdo-mudez desde a infância. Não conseguiu aprender a ler ou a escrever dada a relativa incapacidade de comunicação. Pelo mesmo motivo não se pôde confirmar ou infirmar a presença de bôcio ou surdez nos familiares. O exame físico revela paciente adulta, com desenvolvimento somático normal, surda-muda e com aumento da glândula tireóide. A altura da paciente era 1,53 m e o pêso 49,0 kg. A pele pôde ser considerada sêca, o cabelo áspero e sem brilho, notando-se macroglossia. Os reflexos profundos apresentavam-se como deflexão lenta. Ao exame mais detalhado da glândula tireóide verificou-se aumento difuso, atingin-do cêrca de 60 g de massa, com um nódulo isolado, esférico, com

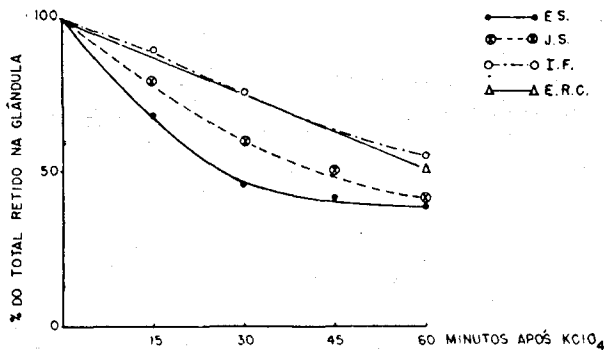


Fig. 2 — Teste de perclorato. O nível de captação 60 minutos após a dose traçadora foi colocado no gráfico com valor percentual de 100. Nota-se queda do iodo acumulado, variável em cada caso, após a dose de perclorato. Os pontos representam a fração remanescente de iodo radioativo presente na glândula após o  $KClO_4$ .

aproximadamente 3 a 4 cm de diâmetro, situado no pólo inferior do lobo esquerdo (fig. 1A). O PBI era 3,9  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , a captação de iodo ao nível de 23,0% (2 horas) e 68,5% (24 horas). O metabolismo basal revelou um valor de -16%. Realizou-se o teste de perclorato segundo técnica anteriormente descrita<sup>7</sup> e cerca de 40% do iodo acumulado pela glândula tireoide pôde ser deslocado pela ação do perclorato (fig. 2). Treze dias após administração de uma dose traçadora de iodo radioativo ( $^{125}\text{I}$ ) foi realizada a tireoidectomia subtotal. O exame anátomo-patológico realizado no nódulo revelou ser o mesmo constituído de um adenoma fetal; o tecido paranodular apresentava-se com várias anomalias (fig. 7) que serão discutidas em detalhe mais adiante. Ambos os tecidos foram separadamente estudados quanto a sua composição em produtos iodados.

Caso 2 - E.S. (fig. 4), sexo feminino, 15 anos de idade, cor parda, foi admitida ao Serviço de Endocrinologia com bôcio e surdo-mudez. A informação do pai revelou que a criança era surda desde o nascimento, desenvolvendo bôcio a partir da idade escolar; não apresentou qualquer problema de desenvolvimento neurofísicomotor. O desenvolvimento sexual secundário

foi notado aos 11-12 anos e menstruou pela primeira vez aos doze (12) anos e meio. Suas menstruações eram normais e regulares. Na história da família notou-se que a irmã (J.S.) apresentava bôcio e surdo-mudez e que ambas as anomalias se encontravam presentes em outros irmãos e primos (fig. 5). A família provinha de zona endêmica de bôcio (Minas Gerais). Ao exame físico notou-se um desenvolvimento estatural e ponderal (altura 1,58 m; peso 57 kg) normal, sem sinais de hipotireoidismo (fig. 3). A tireóide mostra-se aumentada, notando-se a presença de nódulo esférico no lobo direito, com diâmetro aproximado de 4 cm (fig. 1B). O PBI foi 3,8  $\mu\text{g}/100\text{ml}$ , o metabolismo basal -2% e o fotomotograma (reflexo de tendão de Achilles) 370 milissegundos (normal: 260-360 msec). A captação de iodo de 2 horas atingiu 50,5% e de 24 horas 62,0%. Uma dose oral de perclorato deslocou 36,0% do iodeto acumulado após 1 hora da dose traçadora. Realizaram-se cromatografias diárias a partir de

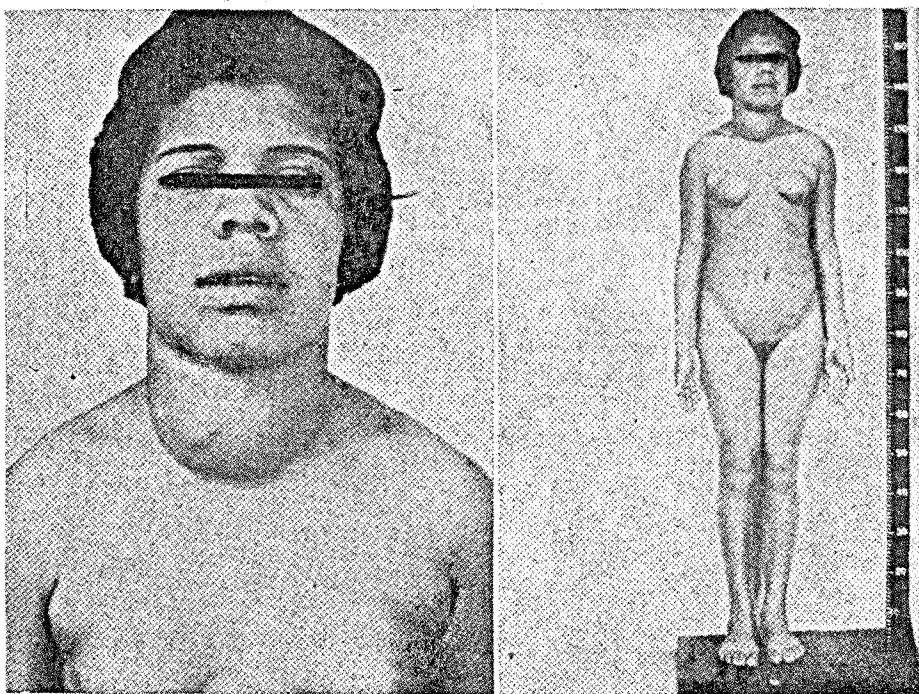


Fig. 3 — Paciente E. S. Notar a ausência de estigmas de hipotireoidismo congênito e a presença de volumoso bôcio; o desenvolvimento somático é normal para a idade.

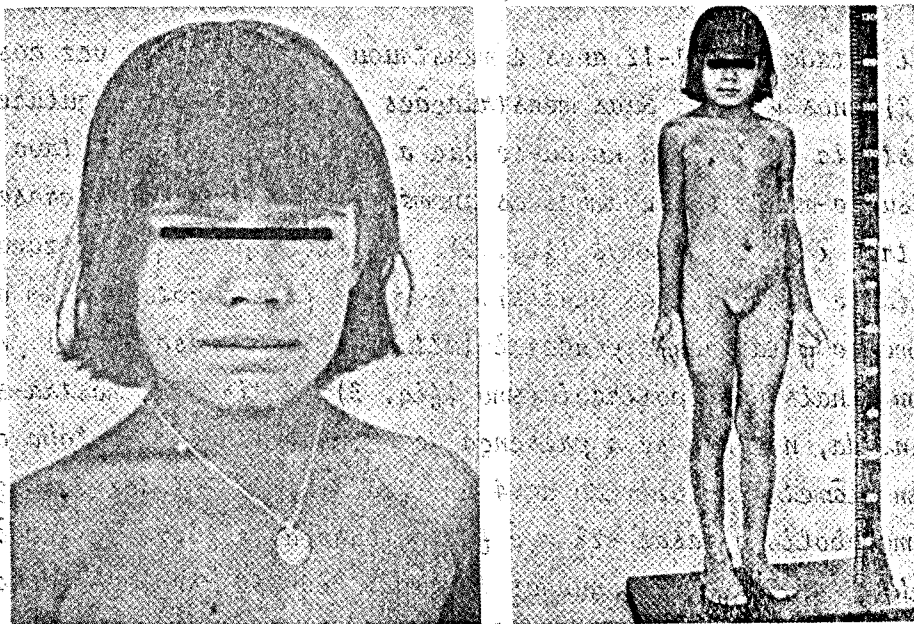
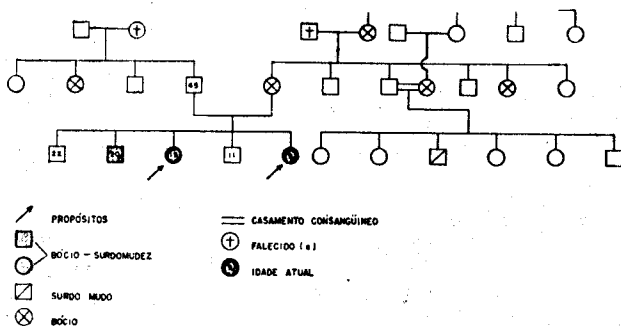


Fig. 4 — Paciente J. S. Notar a ausência de sinais clássicos de hipotireoidismo; o bócio apenas é perceptível. Desenvolvimento somático dentro de padrões normais para a idade da paciente.



/ PROPÓSITO  
 ⊕ BÓCIO - SURDO-MUDEZ  
 ⊗ SURDO-MUDO  
 ⊗ BÓCIO  
 = CASAMENTO CONSANGÜÍNEO  
 ⊕ FALCÍDIO (1.ª)  
 ● IDADE ATUAL

Fig. 5 — Carta genética de E. S. e J. S. Não há, aparentemente, casamentos consanguíneos na família; 3 irmãos são afetados na mesma geração. O irmão (C. S.) de 20 anos foi examinado clinicamente mas não completou os exames. O casamento consanguíneo de primos induziu o aparecimento de surdo-mudez na geração seguinte. Notar a ocorrência de bócio como fenômeno isolado (zona endêmica de bócio).

dose traçadora de  $^{125}\text{I}$  (fig. 6A). Não se obtiveram, à análise cromatográfica, indícios que justificassem presença de iodotirosinas (MIT, DIT)\* em nível aumentado. Observou-se, contudo, um aumento de iodoproteínas circulantes que atingiu seu nível máximo ao redor do 2º dia, quando totalizou 25,9% do iodo total no plasma. Este com

\* MIT = mono-iodo-tirosina. DIT = di-iodo-tirosina.

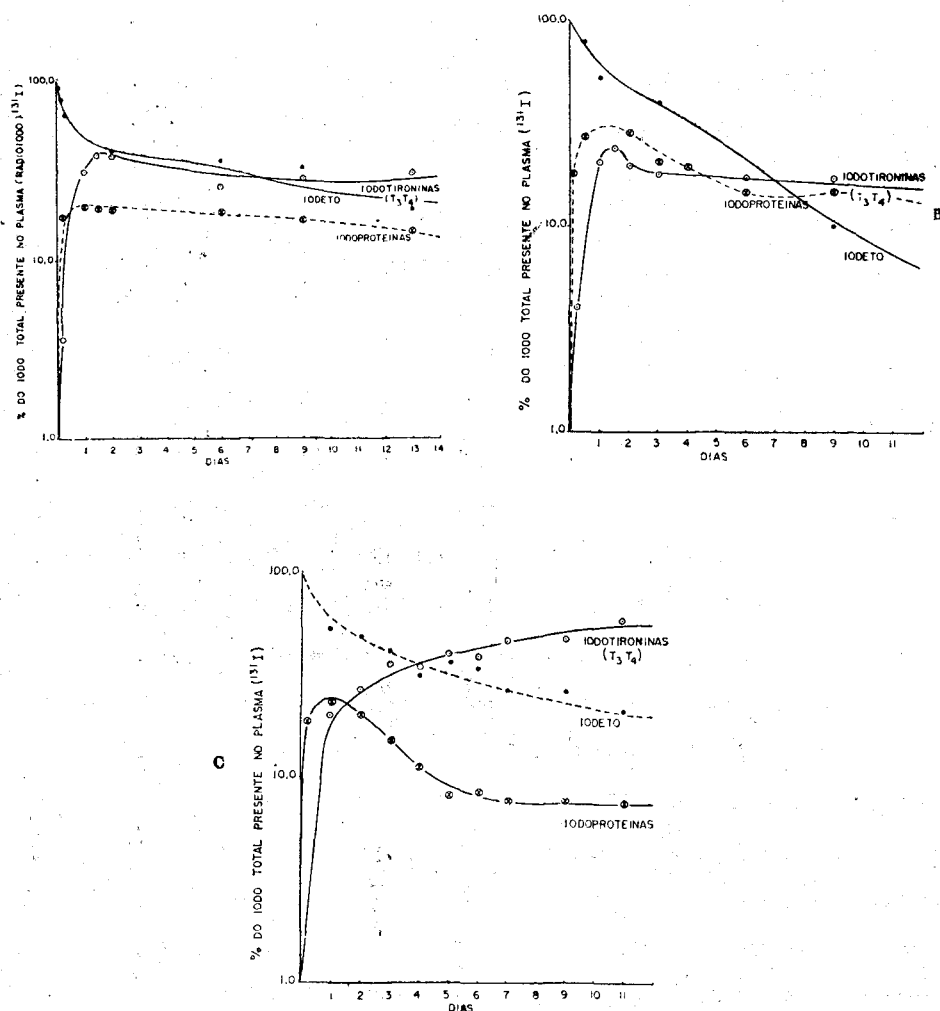


Fig. 6 — Cromatografia de compostos iodados no plasma dos pacientes E. S. (A), J. S. (B) e I. F. (C). Notar a presença de iodoproteínas em valor relativo acima do normal para o método. Normalmente a taxa relativa de iodoproteínas no plasma não ultrapassa de 15% do iodo total.

ponente protéico foi, posteriormente, identificado como iodalbumi na tanto por electroforese em papel como em amido. Quatorze dias após a dose traçadora de  $^{125}\text{I}$  a paciente foi submetida a tireoidectomia subtotal. Encontrou-se um adenoma fetal no lobo direito. O restante do parênquima glandular apresentava-se hipervascular, com intensa hiperplasia e várias anomalias foliculares (fig. 7), descritas em detalhe mais adiante. Ambos os tecidos foram examinados, separadamente.

CASO 3 - J.S. (fig. 4), com 9 anos de idade, sexo feminino, de côr parda, irmã da paciente precedente. Nota-se indivíduo prê-adolescente, com bom desenvolvimento somático para a idade. Altura 1,33 m, pêso 31,5 kg. Não havia evidência clínica ou pela história, de atraso no desenvolvimento neurofísicomotor. A incapacidade de comunicação (surdo-mudez) levou a paciente a algumas atitudes negativas durante a estadia hospitalar. A história genética familiar está resumida na figura 5. O exame físico afastou a possibilidade de hipotireoidismo intenso. Notou-se, contudo, a presença de pele sêca, áspera, e a presença de cabelos sem brilho. O pêso da tireóide foi avaliado em cêrca de 50 gramas e não havia nódulos. A idade óssea se encontrava entre 7 e 8 anos. Os exames laboratoriais revelam a presença de PBI 4,1  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , colesterol 276  $\text{mg}/100\text{ ml}$ , e fotomotograma 380 msec. A captação de  $^{131}\text{I}$  de 2 horas atingiu 38,5% e a de 24 horas 69,5%. Vários cromatogramas foram realizados após dose traçadora de  $^{125}\text{I}$  e os resultados estão expostos na figura 6B. Observa-se aumento discreto de iodoproteínas, que ultrapassa o nível normal de 15% do iôdo total do plasma. Não há evidência cromatográfica de iodotirosinas circulantes. O teste de perclorato deslocou 58,0% do iodo acumulado após 1 hora da administração de  $^{131}\text{I}$ . A paciente, após a alta, foi medicada com tireóide dessecada.

CASO 4 - I.F., com 20 anos de idade, sexo feminino, côr branca, foi admitida ao Serviço de Endocrinologia com queixas de baixa estatura e aumento progressivo da glândula tireóide. Apresentava, segundo relatou, surdo-mudez desde o nascimento. A partir da idade escolar passou a ser notado aumento progressivo do pescoço, notadamente ao lado direito. O desenvolvimento neurofísicomotor sempre foi normal, excluindo-se, óbviamente, a área do VIII par craniano. Menarca aos 12 anos de idade e menstruações normais desde então. Embora estivesse com estatura bem abaixo da mêdia, não mais cresceu desde então. A paciente provinha de zona endêmica de bôcio mas não há referência a bôcio ou sur

dez na sua família. Nega, igualmente, casamentos consangüíneos. Ao exame físico observou-se paciente com baixa estatura (altura 1,42 m). Pêso 49,0 kg. Pele sêca e reflexos profundos lentos. A glândula mostrava-se aumentada de volume, mormente ao lado direito (fig. 1D) no qual se palpava formação nodular, esférica, com 5 cm de diâmetro. O PBI era 4,1  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  e o fotomograma 360 mseg. A captação do iôdo radioativo atingiu 19,5% em 2 horas e 51,5% em 24 horas; 54,0% do iodeto acumulado em 1 hora pôde ser deslocado pelo perclorato de potássio. Após dose traçadora de  $^{125}\text{I}$  vários cromatogramas diários dos compostos isolados no plasma foram realizados. Notou-se, como nos pacientes precedentes, aumento das iodoproteínas circulantes (fig. 6C); contudo, não se demonstrou a presença de iodotirosinas em nível que excedesse 5% do iôdo total do plasma.

Vinte e três dias após a administração de  $^{125}\text{I}$  a paciente foi tireoidectomizada. O nódulo no lobo direito era um adenoma fetal. O tecido paranodular, hiperplástico e intensamente vascularizado, apresentava folículos com escasso colóide e anomalias celulares (fig. 8). Ambos os tecidos foram estudados separadamente.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Os pacientes receberam  $^{131}\text{I}$  ou  $^{125}\text{I}$  pelo menos 3 semanas antes da cirurgia. A tireóide (nódulo e tecido paranodular) foram analisados: a) quanto ao teor de aminácidos iodados; b) quanto à composição em iodoproteínas.

Métodos analíticos - Os hidrolisados do homogenado glandular, proteínas solúveis e particulada, obtidos após tratamento destas frações com pancreatina etripsina (0,9%) foram aplicados juntamente com padrões estáveis de compostos iodados (carregadores), a papel cromatográfico Whatman 3 ou 3 MM para resolução descendente no sistema de solventes ácido acético N-butanol. Os cromatogramas, após secarem, foram aspergidos

com ácido sulfanílico e cloreto de paládio para detecção dos carregadores. As áreas de interesse foram recortadas e contadas em cristal de cintilação tipo "poço" provido de analisador. Cromatografias em coluna também foram realizadas, usando-se a técnica de Blanquet e col.<sup>2</sup>.

As determinações de iôdo estável foram realizadas pela técnica de Benotti e Benotti<sup>1</sup>. Amostras contendo <sup>131</sup>I ou <sup>125</sup>I foram medidas em cristal de cintilação tipo poço com analisador. A proteína foi determinada pelo método de Lowry e col.<sup>10</sup>. A filtração em suspensão de gel tipo Sephadex G-200 foi feita pela técnica de Perelmutter e col.<sup>16</sup>. A proteína (ou proteínas) foi eluída do gel usando-se solução de NaCl a 0,15 M, com velocidade de escoamento de 3 ml por 10 minutos. Cada fração, coletada automaticamente (coletor automático GM, Greenville, EUA) continha 3 ml.

Os estudos com ultracentrífuga foram conduzidos em um aparelho SPINCO modelo E, tipo analítico, usando-se extratos da fração de proteína solúvel diluídos ou ajustados à concentração de 0,5% em proteína, pelo uso de solução de cloreto de sódio a 0,1 M.

Preparação de tecidos - Após a tireoidectomia cada tecido glandular, individualmente, foi coletado em envelope plástico e, imediatamente, envolto em gelo. Usando-se solução de sucrose a 0,25 M procurou-se lavar todo excesso de sangue e, a seguir, homogenizou-se o tecido a 4°C na mesma solução de sucrose, como descrito em trabalho anterior<sup>12</sup>. Em seguida o homogenizado foi levado à centrifugação preparativa, separando-se três frações principais: a) fração nuclear (700 x g); b) fração mitocondrial (sedimento 10<sup>5</sup> x g); c) fração solúvel (sobrenadante 10<sup>5</sup> x g). Aliquotas de cada fração foram analisadas para a verificação do respectivo teor de <sup>131</sup>I (ou <sup>125</sup>I), <sup>127</sup>I e proteína, e composição em aminoácidos iodados. Para esta última análise proteolisaram-se as frações a e c com pancreatina e utilizaram-se os dois métodos cromatográficos, em coluna de resina e em

papel. A fração insolúvel (nuclear), contendo a maior proporção de proteína particulada, foi solubilizada pelo uso de tripsina a 0,4% (Medeiros-Neto e Stanbury<sup>12</sup>), estudada quanto à sua caracterização em coluna de gel-dextrano (Sephadex G-200) e testada quanto à sua antigenicidade em placas de Ouchterlony frente à antitireoglobulina humana.

## RESULTADOS

### Aspectos clínicos e laboratoriais (tabela 1)

Nesta série de 4 pacientes várias características clínicas puderam ser agrupadas como comuns: a presença de bócio hiperplástico, a ocorrência de nódulo isolado, a surdo-mudez congênita e a difícil caracterização do estado de hipotireoidismo. O nível de inteligência destes pacientes pareceu-nos razoável, e a comparação parece ser extremamente favorável com o que ocorre no hipotireoidismo congênito. No grupo de pacientes com hipotireoidismo congênito a ausência de medicação substitutiva leva, fatalmente, a graus severos de cretinismo. Em nossos pacientes, embora em nenhum dos casos se pudesse constatar terapêutica com tireóide dessecada ou congênere, o grau de inteligência e evolução somática se processou de maneira bastante satisfatória. À exceção de um único caso (I.F.) todos os pacientes exibiam desenvolvimento somático dentro de padrões de normalidade. Pode-se afastar nos outros 3 casos, portanto, a ocorrência de hipotireoidismo congênito. Em todos 4 pacientes a surdo-mudez foi congênita e o bócio somente surgiu na fase pré-escolar. A ocorrência do nódulo parece ter sido mais tardia, embora este fenômeno seja de difícil caracterização para ser localizado em certo estágio do desenvolvimento da glândula.

Os exames laboratoriais foram expostos, sucintamente, na tabela 1, e indicam a presença de um hipotireoidismo limítrofe. Nota-se a presença de PBI no limite inferior da normalidade, de certa elevação do nível de colesterol, de fotomogramas acima de 360

mseg. A captação de radioiôdo está situada acima dos padrões normais, quer precoce quer tardiamente. Em 2 casos em que se administrou triiodotironina pelo espaço de tempo de 3 semanas observou-se queda acentuada da captação, evidenciando a normalidade de relação hipófise-tireóide (teste de supressão positivo).

O teste de perclorato (fig. 2) mostra a natureza do defeito enzimático, evidenciando a incapacidade glandular de organizar o iodeto já acumulado pela glândula. Em todos os casos este defeito é parcial, restando na glândula, após o perclorato, fração de iôdo organificado correspondente a mais da metade do iodeto acumulado.

O cintilograma (fig. 1) mostra e confirma a hiperplasia glandular e em 3 casos verifica-se a presença de nódulo cuja atividade emitente  $\gamma$  é sensivelmente inferior à do parênquima circunvizinho.

Os audiogramas, realizados em 3 pacientes, revelaram a presença de perda progressiva da audição, que se intensifica com os tons de frequência mais elevada. A perda da audição pode ser claramente classificada como pertencente ao tipo de percepção. Em todos os 4 casos o aparelho auditivo externo foi examinado e não se encontrou alteração que justificasse moléstia do ouvido médio. A função vestibular foi também examinada e, em 3 pacientes, notou-se uma resposta deficiente quanto ao estímulo calórico, indicando uma função vestibular igualmente defeituosa.

As cromatografias dos compostos iodados presentes no plasma (fig. 6) horas e dias após a introdução da dose traçadora, revelaram a ausência de iodotirosinas aumentadas; em nenhum dos vários cromatogramas conseguiu-se detectar MIT ou DIT acima do valor máximo de 5% da radioatividade total aplicada à coluna ou ao papel. No entanto, notou-se que as glândulas hiperplásticas destes pacientes parecem liberar no plasma compostos protéicos iodados que surgem logo após (2 horas)-a dose traçadora e que atingem

nível máximo após 24 a 36 horas, para decaírem, em valor relativo, em função do tempo. Quanto às iodotironinas nota-se que, em 2 dos casos estudados, elas aumentaram rapidamente, atingindo platô (24 a 36 h). Na paciente I.F. a percentagem de iodotironina continuou a aumentar com o tempo, denotando um equilíbrio isotópico mais lentamente atingido.

### Aspecto genético

Uma única família com 3 membros afetados pôde ser estudada em detalhe: destes 3 indivíduos, apenas 2 fazem parte da presente série. Nesta família a síndrome de bócio associado à surdo-mudez congênita ocorreu somente em uma única geração. É possível que este fato, já verificado por outros autores<sup>3,14</sup>, consubstancie a hipótese de Brain<sup>3</sup> de que a síndrome é provavelmente herdada de forma recessiva. Não pudemos confirmar a presença de casamentos consanguíneos em três gerações examinadas (fig. 5) mas em um outro ramo da família em que tal fato se verificou nota-se a ocorrência de surdo-mudez. Este indivíduo não foi examinado mas é possível que tenha bócio e possa ser incluído na síndrome. A síndrome parece ocorrer igualmente em ambos os sexos, o que afasta qualquer ligação com cromossomos sexuais.

Nesta família parece que bócio também ocorre independentemente de surdo-mudez; é preciso não deixar de ter presente que os indivíduos nasceram e vivem em zona endêmica. Já comentamos que não há caso de surdo-mudez isolado, embora não tenhamos examinado o caso apontado na figura 5 como surdo-mudo. Não se pode, contudo, afastar a possibilidade de que outros tipos de bócio ou surdez possam ser geneticamente determinados e não estarem ligados a esta síndrome.

### Anátomo-patologia do tecido tireoidiano

As lâminas da glândula tireóide foram examinadas por patologista com experiência no setor especializado de patologia tireoidiana e os relatórios são transcritos abaixo.



Fig. 7 — Paciente E. R. C. Aspecto histológico do nódulo e, à esquerda, parte do tecido paratirodular.

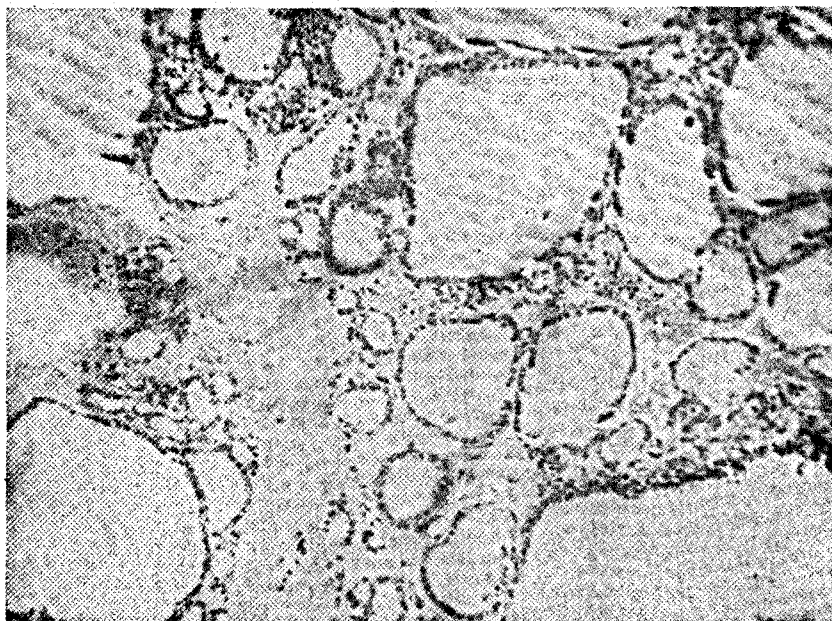


Fig. 8 — Paciente I. F. Aspecto histológico do tecido paratirodular, onde se observa a hiperplasia glandular e a variabilidade da forma e tamanho dos folículos.

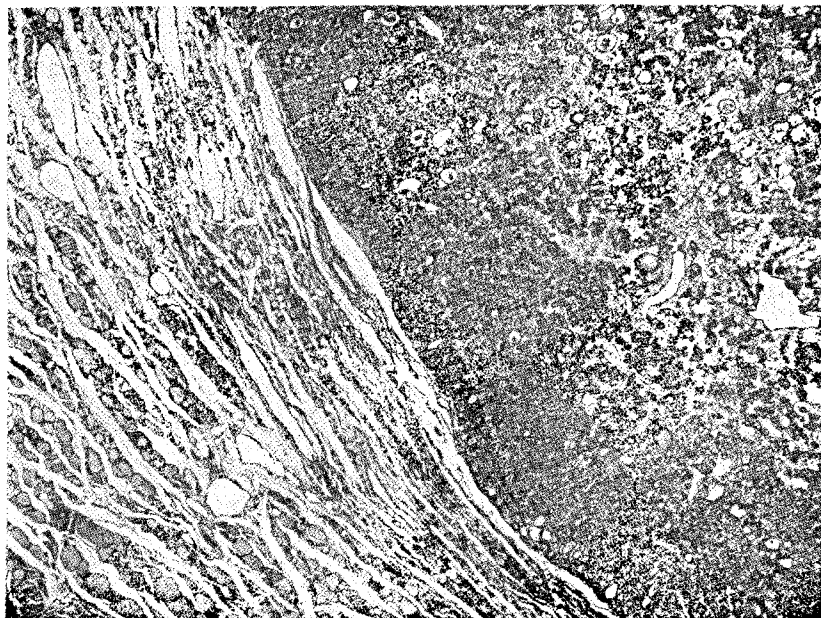


Fig. 9 — Paciente E. S. Nota-se, à direita, tecido tireoidiano microfollicular com intensa variação na forma e tamanho dos folículos; à esquerda, aspecto histológico do nódulo.

E.S. (fig. 9) - Ao exame histológico do tecido paranodular, notam-se vesículas pequenas constituídas por células de núcleos uniformes e arredondados. As células dispõem-se em traves de espessura variável, separadas por septos conjuntivo-vasculares. Em algumas áreas observam-se folículos maiores com aglomerados sólidos de células com núcleo vesiculoso e um ou mais nucléolos bem evidentes.

O diagnóstico do nódulo foi de adenoma fetal.

E.R.G. (fig. 7) - Ao exame histológico do tecido paranodular observa-se tecido tireoidiano de aspecto nodular. Os nódulos são de dimensões variadas, sem cápsula conjuntiva evidente. Um deles mostra-se constituído por vesículas tireoidianas de dimensões variadas, predominando as vesículas maiores contendo colóide fortemente corado em róseo pela eosina. Outro nódulo mostra algumas vesículas com epitélio alto, com projeções discretas para o interior da luz e vacuolização marginal do colóide.

O diagnóstico do nódulo foi de adenoma fetal.

I.F. (fig. 8) - Ao exame histológico do tecido paranodular chama a atenção grande variabilidade no tamanho das vesículas tireoidianas. Em certas áreas predominam vesículas grandes revestidas por epitélio achatado e contendo colóide intensamente corado em róseo pela eosina. Em outras áreas há predomínio evidente de vesículas de pequenas dimensões revestidas por epitélio cúbico, ao lado de vesículas de tamanho médio com proliferação do epitélio para o interior da luz. Entre estas vesículas observam-se pequenos aglomerados sólidos. Nas vesículas da última área descrita o colóide mostra vacuolização marginal. Esta área lembra aspecto adenomatoso.

O diagnóstico do tecido nodular foi igualmente de adenoma fetal.

#### Estudo bioquímico do tecido tireoidiano

Distribuição de  $^{127}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e proteína nos tecidos nodular e paranodular (tabela 2) - A proteína insolúvel ligada à fração nuclear (proteína particulada) atingiu de 6,4 a 33,1% do iôdo radioativo total presente no homogenado nodular. Quando se examinou o homogenado paranodular verificou-se que 13,4 a 26,9% do iôdo radioativo total mostrava-se particulado. Em um paciente (E.R.C.) notou-se que o tecido paranodular exibia maior concentração de proteína insolúvel do que o tecido adenomatoso.

A distribuição de  $^{127}\text{I}$  foi igualmente medida nos tecidos nodular e paranodular, tanto na fração nuclear como na fração solúvel. Observou-se que uma proporção anormalmente baixa de  $^{127}\text{I}$  se localizava na fração solúvel; para a paciente E.R.C., por exemplo, apenas 43,5% do iôdo total foi recuperado na fração solúvel (sobrenadante  $10^5 \times \text{g}$ ). Como se pode ver na tabela 2, praticamente de um terço a metade do iôdo ( $^{127}\text{I}$ ) total estava incorporado a uma proteína insolúvel que se precipita com a fração nuclear. Em

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DE IÔDO RADIOATIVO, IÔDO ESTÁVEL E PROTEÍNA NA FRAÇÃO PARTICULADA DE TECIDO NODULAR (N) E PARANODULAR (PN). RESULTADOS EXPRESSOS COMO PERCENTAGEM DO TOTAL PRESENTE NO HOMOGENADO.

| Parâmetro (%)    | Tecido | Pacientes |      |      |
|------------------|--------|-----------|------|------|
|                  |        | E.R.C.    | E.S. | I.F. |
| $^{125}\text{I}$ | N      | 6,4       | 21,5 | 33,1 |
|                  | PN     | 26,9      | 13,4 | 23,8 |
| $^{127}\text{I}$ | N      | 26,4      | 30,7 | 41,3 |
|                  | PN     | 54,9      | 24,5 | 21,3 |
| Proteína         | N      | 63,2      | 54,0 | 42,0 |
|                  | PN     | 59,7      | 45,8 | 57,9 |

apenas um caso (E.R.C.) o tecido paranodular mostrou maior concentração desta proteína particulada do que no tecido nodular.

O tipo de distribuição da proteína tissular seguiu aquela encontrada para o iôdo estável ( $^{127}\text{I}$ ). Em 2 casos (E.R.C. e E.S.) apenas um terço do conteúdo total protéico do homogenado estava presente na fração solúvel. Em todos os casos perto da metade da proteína glandular total mostrava-se insolúvel, tanto no tecido nodular como no paranodular.

#### Atividade específica das proteínas particulada e solúvel-

Com o fito de estudar-se a incorporação de iôdo em ambas as proteínas, particulada e solúvel, a atividade específica de iôdo radioativo foi medida como percentagem da dose por grama de iôdo estável ( $^{127}\text{I}$ ), tanto no tecido nodular como no paranodular. Obteve-se, assim, uma relação a partir da fração que possui como numerador a atividade específica da proteína insolúvel e como denominador a atividade específica de proteínas solúveis. Este índice provou-se útil para sabermos se a proteína particulada estaria incorporando maior quantidade de iôdo marcado por micrograma de  $^{127}\text{I}$  do que a fração solúvel.

Êste fenômeno parece ocorrer no tecido nodular, onde o índice mencionado atingiu valores de 1,47, 6,47 e 1,05, respectivamente, para as pacientes E.R.C., E.S. e I.F. No tecido paranodular a relação foi menor, com valores de, respectivamente, 0,45, 1,26 e 0,79 para E.R.C., E.S. e I.F. Portanto, concluiu-se que o tecido nodular incorpora maiores quantidades de iôdo marcado sob forma insolúvel do que o tecido paranodular.

Em 2 pacientes (E.S., I.F.) foi possível medir a proporção relativa de ambos os isótopos, em relação a proteína. Por esta técnica de dupla marcação procurou-se medir a velocidade metabólica de incorporação de iôdo em ambas as proteínas, particulada e solúvel. Para a proteína insolúvel, particulada, notou-se, em ambos os pacientes, uma concentração de iôdo marcado mais elevada 2 a 3 semanas após a dose do que nas 24 horas seguintes à administração de dose traçadora de iôdo radioativo. Em outras palavras, o iôdo insolúvel, particulado, mostrou concentração por proteína de 6 a 10 vezes mais elevada após 2 a 3 semanas da administração de dose traçadora do que horas após a mesma. Êste fenômeno sugere uma velocidade metabólica muito lenta para esta proteína insolúvel (tabela 3 e figura 10).

TABELA 3 - ATIVIDADE ESPECÍFICA DE  $^{131}\text{I}$  e  $^{127}\text{I}$  EM RELAÇÃO AS IODOPROTEÍNAS PARTICULADA E SOLÚVEL. O  $^{131}\text{I}$  FOI ADMINISTRADO 24 HORAS E O  $^{126}\text{I}$  2 A 3 SEMANAS ANTES DA OPERAÇÃO. RESULTADOS EXPRESSOS COMO PORCENTAGEM DA DOSE ADMINISTRADA POR GRAMA DE PROTEÍNA

| Paciente | Isótopo          | Iodoproteína particulada | Iodoproteína solúvel |
|----------|------------------|--------------------------|----------------------|
| E. S.    | $^{131}\text{I}$ | 0,0455                   | 1,6963               |
|          | $^{125}\text{I}$ | 0,1528                   | 1,0774               |
| I. F.    | $^{131}\text{I}$ | 0,0448                   | 0,9766               |
|          | $^{125}\text{I}$ | 0,5768                   | 0,9527               |

Para o sobrenadante ( $10^5 \times g$ ) contendo as proteínas solúveis da glândula, a atividade específica em relação à proteína mostrou-se mais elevada em 24 horas do que após 2 a 3 semanas da dose traçadora, sugerindo que existe incorporação e liberação mais ativa neste grupo protéico do que aquele anteriormente considerado. Ainda mais, deve-se mencionar que os valores de concentração de iodo por grama de proteína são bem mais elevados na fração solúvel do que na fração particulada (tabela 3 e figura 10).

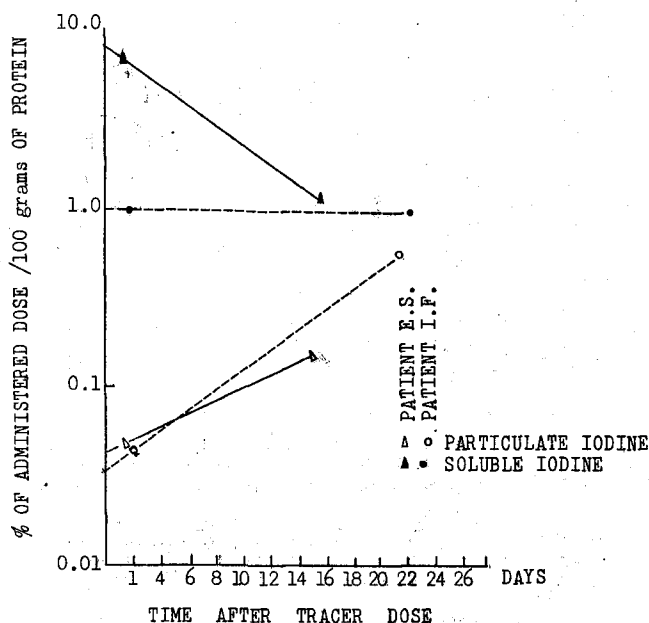


Fig. 10 - Curvas obtidas pela relação entre percentagem da dose administrada por 100 gramas de proteínas particulada e solúvel, ambas 24 horas e 2-3 semanas após dose traçadora de iodo. Notar que a percentagem da dose administrada com o iodo insolúvel aumenta após 2-3 semanas, comparada com o valor obtido em 24 horas. O inverso é notado para a proteína iodada solúvel.

Solubilização da proteína particulada - Após exposição da proteína particulada a uma solução com tripsina a 0,4% cerca de 78 a 85% da radioatividade tornou-se presente no sobrenadante, solubilizando-se.

A proteína particulada, solubilizada desta forma, foi levada à cromatografia em geral (Sephadex G-220), utilizando-se mate

rial de 4 tecidos (2 nodulares e 2 paranodulares). Em todos êstes casos a proteína solubilizada foi eluída com as frações de números 50 a 70, quando se utilizava fluxo de 3 ml por 10 minutos. Como contrôlê utilizou-se tireoglobulina purificada de tecido tireoideano humano e normal e também testou-se a mesma tireoglobulina após ter sido submetida ao mesmo tratamento com tripsina, acima descrito para a proteína particulada. Ambas tireoglobulinas contrôles foram eluídas entre os tubos 8 e 17. Concluiu-se, portanto, que a proteína solubilizada parece exibir comportamento distinto daquele apresentado por tireoglobulina em filtração em gel-dextrano.

Ambas as frações protéicas foram, a seguir, testadas em placas de ágar para verificar-se antigenicidade frente a antitireoglobulina humana (obtida de cabras). Como se pode ver na figura 11 não houve reação da iodoproteína particulada e solubilizada com a antitireoglobulina. No entanto, a tireoglobulina humana purificada e a tireoglobulina tratada com tripsina reagiram com a antitireoglobulina.

A proteína particulada de tecidos nodulares e paranodulares foi digerida com pancreatina e, a seguir, cromatografada, usando-se resinas Dowex (método Meynel) e cromatografia em papel. Praticamente não se obteve concentração de iodotironinas ( $T_3$  e  $T_4$ ) maior do que 7% para os 3 tecidos examinados (E.R.C., E.S. e I.F.) (tabela 4).

Não se obtiveram diferenças significativas quanto à distribuição de produtos iodados entre as iodoproteínas particuladas provenientes de diferentes tecidos. O índice entre iodotirosinas (MIT e DIT) e iodotironinas ( $T_3$  e  $T_4$ ) foi, em média, 9,13, para os 3 tecidos estudados.

Análise das proteínas solúveis pela ultracentrifuga - Os sobrenadantes ( $10^5 \times g$ ) de tecidos nodulares e paranodulares de 2 pacientes (E.R.C. e E.S.) foram estudados por meio de

uma centrífuga analítica.

TABELA 4 - DISTRIBUIÇÃO CROMATOGRÁFICA DE COMPOSTOS RADIOATIVOS APÓS DIGESTÃO PANCREÁTICA DE IODOPROTEÍNAS PARTICULADA (P<sub>1</sub>) E SOLÚVEL (S). RESULTADOS EXPRESSOS COMO PORCENTAGEM DO TOTAL APLICADO AO PAPEL DE CROMATOGRAFIA

| Pacientes | Origem         | Iodeto | MIT  | DIT  | T <sub>3</sub> T <sub>4</sub> | Índice        |        |
|-----------|----------------|--------|------|------|-------------------------------|---------------|--------|
|           |                |        |      |      |                               | Iodotirosinas |        |
|           |                |        |      |      |                               | Iodotironinas |        |
| E.R.C.    | P <sub>1</sub> | 6,3    | 43,8 | 16,9 | 24,7                          | 4,4           | 9,445  |
|           | S              | 7,2    | 13,8 | 25,1 | 38,3                          | 15,6          | 4,069  |
| E.S.      | P <sub>1</sub> | 5,7    | 55,8 | 13,7 | 21,0                          | 3,8           | 11,761 |
|           | S              | 6,4    | 24,5 | 20,0 | 35,8                          | 13,2          | 4,227  |
| I.F.      | P <sub>1</sub> | 6,5    | 37,4 | 19,6 | 20,0                          | 6,4           | 6,187  |
|           | S              | 6,2    | 34,1 | 14,3 | 20,0                          | 15,3          | 2,241  |

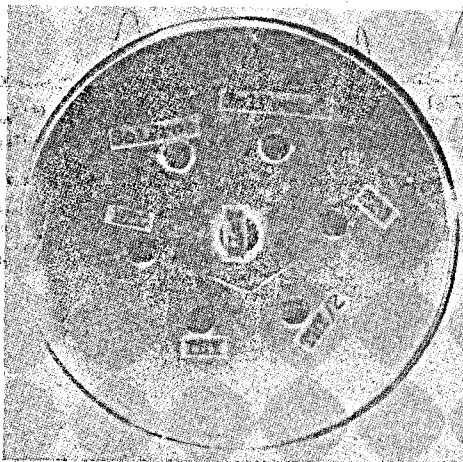


Fig. 11 — Placa de Ouchterlony. No centro foi colocada antitireoglobulina humana. A proteína particulada solubilizada (Sol. Prot.) não exibe reação de precipitação enquanto a tireoglobulina humana purificada apresenta nítida linha precipitatória.

No tecido nodular de E.R.C., 85,1% do material sedimentou-se no pico de  $S_{20,w} = 4,2$ . Apenas 12,7% puderam ser identificados na faixa de tireoglobulina normal, como  $S_{20,w} = 19,0$ . Cerca de 2,2% estavam presentes como  $S_{20,w} = 25,0$ . No tecido paranodular da mesma paciente 92,1% do material colocavam-se na faixa de 4,2 S e apenas 7,9% puderam ser identificados como proteína 19 S.

Aspecto semelhante foi notado para a paciente E.S.. No tecido nodular 90,1% do material protéico sedimentaram-se a .....  $S_{20,w} = 4,2$  e 9,9% foram caracterizados como proteína 25 S. Não se puderam detectar sequer traços de proteína com características de tireoglobulina normal. No tecido paranodular 95,6% da proteína puderam ser identificadas como 4,2 S e apenas 4,4% como 19 S (figura 12).

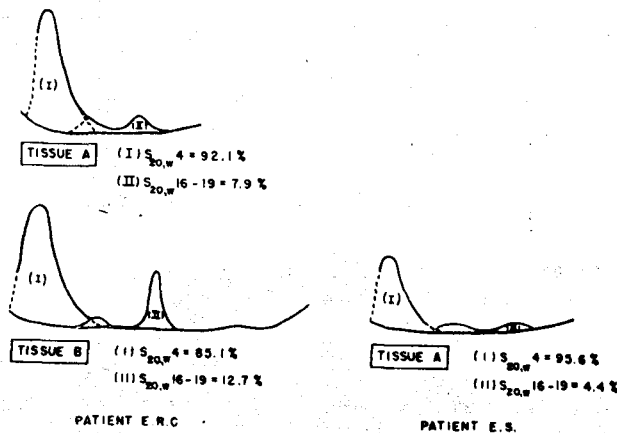


Fig. 12 — Análise por ultracentrifuga das proteínas solúveis das pacientes E. R. C. e E. S. Em ambos os casos notou-se que o nível de proteína tipo 19 S (tireoglobulina) mostra-se extremamente baixo ou ausente (paciente E. S.).

Concluiu-se, portanto, que ambos os tecidos, nodular e paranodular, a par de alterações na distribuição de proteína particulada e solúvel, exibem virtual ausência de tireoglobulina normal, na fração de proteínas solúveis, por provável substituição por proteínas de peso molecular mais leve, tipo 4,2 S.

Hidrólise pancreática da fração proteica solúvel - Após digestão pancreática da proteína presente na fração sobrenadante a  $10^5$  x g verificou-se que o teor de iodotironinas se apresentava consideravelmente mais elevado que na proteína particulada do mesmo tecido. Para as pacientes E.R.C., E.S. e I.F., respectivamente, 15,6, 13,2 e 15,3% da radioatividade total se encontravam presentes nas zonas correspondente a  $T_3$  e  $T_4$ . O índice iodotirosinas/iodotironinas foi de 3,51 (tabela 4).

## DISCUSSÃO

Natureza do defeito na hormonogênese - Morgans e Trotter<sup>14</sup> sugeriram que a organificação de iodeto intraglandular se deveria estar processando de maneira extremamente lenta, provavelmente em condições de acúmulo de iodeto não organificado na área glandular. Nestas condições o íon perclorato deslocaria o iodeto acumulado.

Existiriam pelo menos duas formas neste tipo de defeito na hormonogênese: a) pacientes com hipotireoidismo usualmente congênito, bócio e, à prova de perclorato, com liberação praticamente total do iodeto acumulado; b) pacientes com bócio e surdo-mudez usualmente eutireoidianos ou com hipotireoidismo limítrofe e, à prova de perclorato, exibindo liberação parcial do iodeto acumulado.

Já foi anteriormente sugerido<sup>19</sup> que os pacientes do primeiro grupo mostram um defeito na produção ou na ação de peroxidase que oxidaria o iodeto a iôdo para que êste halogênio pudesse deslocar o hidrogênio da posição 3 dos resíduos tirosil presentes em ligação péptica na molécula de tireoglobulina. Já os pacientes do 2º grupo (constituído pela síndrome de Pendred) teriam um defeito parcial devido a ausência ou inibição de hipotética iodinase que seria responsável pela ação específica de introduzir o iôdo (após oxidação) no radical tirosil. Esta situação permitiria síntese lenta de hormônio, como já foi demonstrado, in vitro, quando se incu-

ba iôdo elemental com várias proteínas<sup>19</sup>.

No entanto, os dados de que dispomos no momento não permitem concluir, quer num quer noutro grupo, pela ausência de peroxidase ou iodinase da glândula tireóide. É muito provável que as hipóteses mencionadas assim sejam realmente verdadeiras mas outras anormalidades poderiam estar presentes. Nos trabalhos iniciais de Morgans e Trotter<sup>14</sup> já se mencionava a possibilidade de que anormalidades da proteína acceptora do iôdo poderiam impedir ou dificultar a formação de iodotirosinas. Mencionava-se ainda<sup>4</sup> que a produção de cofatores se poderia estar processando de maneira deficiente. De qualquer forma deve-se ter em mente que, no momento presente, nestes grupos de pacientes, existe um defeito em um ou mais pontos do sistema enzimático bastante complexo que, através de eventos sucessivos, transfere o iodeto intratireoidiano para sua posição normal nos resíduos tirosil da molécula de tireoglobulina. A julgar pelos dados coligidos no presente trabalho pode-se sugerir que a ausência de hipotética peroxidase ou iodinase se associa a graves alterações na síntese normal de tireoglobulina e viria, indubitavelmente, agravar a síndrome, conforme se procura demonstrar mais adiante.

Natureza do defeito auditivo - A surdez da síndrome de Pendred possui características comuns a todos os pacientes estudados: a) é simétrica; b) a audição diminui quando são atingidas frequências elevadas; c) testes de condução aérea e óssea dão resultados similares. Estas características e a ausência de lesões no ouvido médio colocam o defeito na categoria de surdez perceptiva.

Já em 1927 Brain<sup>3</sup> argumentava que a surdo-mudez destes pacientes não era causada pelo hipotireoidismo e que, usualmente, antecedia o aparecimento do bôcio.

Esta impressão foi confirmada por estudos posteriores de Fraser e col.<sup>4</sup>, que puderam afastar a possibilidade clínica de que

o hipotireoidismo fôsse, em sua série de pacientes, o responsável pelo defeito auditivo. Estes autores mencionam 4 casos de exame .. post mortem do osso temporal, concluindo que a informação patológica, nestes casos, é inconsistente, não permitindo conclusões mais definitivas.

Em nossos casos a impressão clínica aponta para surdez congênita com ulterior desenvolvimento de bócio (à altura da idade escolar) e ausência de hipotireoidismo clínico. Nota-se, portanto, dissociação de eventos no que se refere à parte auditiva daquela apresentada pela glândula tireóide, podendo-se concluir que ambos guardam entre si, provavelmente, apenas relação genética, isto é, seriam produzidas pelo mesmo defeito congênito.

Aspectos genéticos - Mencionam Fraser e col.<sup>4</sup> que a simples segregação de genes anormais é responsável, na Europa Ocidental, por cerca de 30 casos de surdez em cada segmento de 100.000 indivíduos da população geral. A síndrome de Pendred parece ser a responsável por mais de 1% de todos os casos de surdez geneticamente determinados<sup>4</sup>, levando a uma estimativa de que a frequência deste gene recessivo anormal incide em 1 de cada 500 indivíduos afetados de surdez.

Todos os pacientes da síndrome apresentavam bócio. Nas famílias estudadas não se pôde constatar a presença de surdez isolada, embora o bócio, como entidade isolada, tenha sido apontado com certa frequência<sup>4,14</sup>. Em nossos casos os fatos apontam para a teoria de que o mesmo defeito genético seja o responsável por ambas as manifestações. O fato de têmos na família casos de bócio isolado deve ser encarado como uma consequência do pauperismo em iôdo da zona em que vive a família estudada. Não se pode afastar, contudo, que estes pacientes tenham defeitos na hormonogênese, uma vez que não puderam ser estudados em nosso laboratório. Foi referido o caso de um primo em 2º grau, que apresentava apenas surdez. É muito possível que ao exame mais acurado se pudesse constatar o defeito

na hormonogênese tireoidiana.

Concluiu-se que, à vista da consistência da associação de surdez e bócio, nesta síndrome, a entidade mórbida deve ser encarada como expressão pleotrópica de um gene anormal simples, cujo mecanismo de ação, através do qual afeta tanto a tireóide como o aparelho auditivo, permanece obscuro no presente momento.

Aspectos anormais da síntese protéica intraglandular - Algumas anormalidades na síntese de proteínas tireoidianas já foram mencionadas em alguns trabalhos publicados na última década<sup>5,9,13,18</sup>. Estas alterações protéicas viriam agravar a disormonogênese que alguns bócios congênitos apresentam por distúrbios enzimáticos. Em nossos pacientes poder-se-ia esperar uma perda constante de iodeto uma vez que não se processa corretamente a introdução do halogênio na molécula de tireoglobulina. Êste iodeto acumulado, mas não organificado, retornaria ao plasma e seria excretado pelo rim. A perda diária do halogênio leva uma carência relativa deste elemento com eventual diminuição da síntese hormonal. Êste último aspecto condiciona a progressiva hiperplasia glandular. Esta sequência de eventos pode ser agravada se outros defeitos surgirem na síntese da molécula de tireoglobulina.

Quando examinamos os homogenados dos tecidos glandulares destes pacientes foi notado que grande proporção de iôdo se precipitava sob forma de proteína iodada insolúvel. Êste componente possuía relativamente mais iôdo estável do que radioativo quando comparado a proteínas iodadas solúveis. Notou-se, igualmente, que o tecido nodular destes pacientes parecia exibir maior proporção de iôdo protéico insolúvel do que o tecido paranodular. A explicação para êste último fenômeno seria de que no nódulo a formação de proteína particulada se processa em maior quantidade por deficiência na produção de proteína solúvel.

Quando se estudou a velocidade metabólica de incorporação de iôdo nas moléculas protéicas particulada e solúvel verificou-se

que a quantidade de iôdo insolúvel aumenta com o tempo: portanto, a proporção do halogênio sequestrado é incrementada com o tempo.

Esta última observação sugere que apenas uma fração diminuta do iodeto acumulado está, efetivamente, sendo utilizada para hormonogênese, desde que se admita que o iôdo sob forma de proteína particulada constitui, realmente, um defeito metabólico.

Westra e col.<sup>20</sup> mostraram em ratos que a iodoproteína particulada retém o halogênio marcado de maneira extremamente resistente e que este material insolúvel aumenta com o tempo. Outros autores<sup>12</sup> igualmente demonstraram que a proteína particulada em tireóides humanas possui atividade metabólica mais lenta do que tireoglobulina. Estes achados confirmam a impressão de que a proteína iodada insolúvel não participa da hormonogênese.

Os testes realizados com a iodoproteína insolúvel, após solubilização, permitem caracterizá-la como reagindo diferentemente da tireoglobulina. A proporção em aminoácidos iodados parece ser diferente e pôde ser eluída da coluna de gel-dextrano após a tireoglobulina. Contudo, os resultados não afastam a hipótese de que esta proteína iodada seja uma forma precursora da principal proteína tireoidiana e que ambas possuam a mesma estrutura fundamental.

A análise das proteínas solúveis pela ultracentrífuga levou a conclusões bastante interessantes. Apenas uma pequena percentagem da proteína iodada solúvel pôde ser identificada como possuindo características de tireoglobulina. Em um dos casos não se conseguiu demonstrar a presença de tireoglobulina na fração solúvel. A maior proporção de iodoproteínas, nos pacientes estudados, apresentava características da chamada iodalbumina de sedimentação 4,2 S. É interessante notar que os 3 pacientes possuíam elevada proporção de iodoproteína circulante que, em pelo menos 1 caso (E.S.) foi identificada como albumina iodada. Poder-se-ia explicar a presença no plasma deste material protéico como proveniente da glândula que, a julgar pela análise pela ultracentrífuga, o estaria produzindo em proporções anômalas.

Lizarralde e col.<sup>8</sup> demonstraram que praticamente t<sup>o</sup>da iodoproteína de uma glândula congênitamente hiperplástica podia ser caracterizada como iodalbumina. Neste paciente não se pode demonstrar, igualmente, qualquer traço de tireoglobulina.

Parece razoável, portanto, ter presente que as anormalidades da síntese protéica encontradas em nossos pacientes devam estar associadas a dois defeitos principais: a) defeito parcial na organificação do iodeto por hipotética ausência de tirosino-iodinase; b) distúrbios estruturais afetando a síntese protéica normal da célula tireoidiana com produção de proporções anômalas de proteína insolúvel e iodalbumina; em pelo menos 1 caso estas alterações foram de tal intensidade que apenas traços de tireoglobulina foram demonstrados na fração solúvel.

Stanbury<sup>19</sup> comenta que, por analogia com a hemoglobina, que apresenta tantas variantes, podemos esperar que existam grupos de iodoproteínas anormais, que surgem como variantes de tireoglobulina ou como aberrações desta proteína, e que podem emergir como resultado de mutações genéticas. É perfeitamente admissível que estes pacientes, com evidente distúrbio genético possam ter, pelo menos na glândula tireóide, alterações protéicas induzidas pelo mesmo gene defectivo que é o responsável pela surdez e pela disormonogênese.

A exata relação entre estes diversos aspectos genéticos e bioquímicos, entretanto, no presente momento, é inteiramente obscura.

#### SUMMARY

MEDEIROS-NETO, G.A., NICOLAU, W. & CINTRA, A.B.U. - Pendred's syndrome: a clinical and biochemical study on the thyroïdal dys-hormonogenesis associated with congenital deaf-mutism. Rev. paul. Med. 74:53-74, 1969.

Four patients with congenital goiter and deaf-mutism are presented with borderline hypothyroidism (low normal PBI) and high RAI uptake. A positive perchlorate test was obtained for each patient. The thyroid scintiscan has shown a large, cold nodule in 3 patients and thyroid hyperplasia in each one. Plasma chromatography of iodinated compounds demonstrated an abnormal amount of circulating iodoprotein. Progressive loss of hearing with low frequency tones was observed in the audiograms. After surgery thyroid tissue specimens from both nodular and paranodular cuts of the gland were examined. Almost one third of the total iodine

( $^{125}\text{I}$  and  $^{127}\text{I}$ ) was present at the particulate level, incorporated into an iodinated insoluble protein. The nodule has more iodine per gram of insoluble protein than the paranodular tissue. Double isotope labeling demonstrated a very slow turnover of iodine in the insoluble protein. After solubilization with trypsin the insoluble material was eluted distinctly from thyroglobulin in gel dextrane column and did not react with anti-human thyroglobulin in Ouchterlony plates. The relative proportion of  $\text{T}_3 + \text{T}_4$  was very low in this insoluble protein as compared with the soluble proteins.

The ultracentrifuge analysis of the soluble proteins of these patients has shown an abnormally low proportion of a protein with sedimentation characteristics as of thyroglobulin.

It was concluded that besides an enzymatic defect in the iodide oxidative system these patients may present abnormal protein biosynthesis that would aggravate the dysgenesis.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BENOTTI, J.; BENOTTI, N. - Protein-bound iodine, total iodine, and butanol-extractable iodine by partial automation. *Clin. Chem.* 9: 408-416, 1963.
- 2 - BLANQUET, P.; MEYNIEL, G.; SAVOIE, J.C. - Résines échangeuses d'ions et métabolisme thyroïdien: déterminations quantitatives portant sur le plasma. *C. r. Acad. Sci. (Paris)* 250: 217-219, 1960.
- 3 - BRAIN, W.R. - Heredity in simple goitre. *Quart. J. Med.* 20: 303-319, 1927.
- 4 - FRASER, G.R.; MORGANS, M.E.; TROTTER, W.R. - The syndrome of sporadic goitre and congenital deafness. *Quart. J. Med.* 29: 279-295, 1960.
- 5 - De GROOT, L.J.; CARVALHO, E. - Studies on proteins of normal and abnormal thyroid glands. *J. Clin. Endocr.* 20: 21-34, 1960.
- 6 - JOHNSEN, S. - Familial deafness and goitre in persons with a low serum level of protein-bound iodine: preliminary report. *Acta otalaryng. (Stockholm), suppl.* 140: 168-177, 1957.

- 7 - KIEFFER, J.; MEDEIROS-NETO, G.A.; RUEDA, R.; PIERONI, R.R.; COELHO-NETO, A.; CAMPOSINO, L.L.; CINTRA, A.B.U. - *Perchlorate test in hyperthyroid patients treated with radioactive iodine.* *New Engl. J. Med.* 273: 1326-1327, 1965.
- 8 - LIZARRALDE, G.; JONES, B.; SEAL, U.S.; JONES, J.E. - *Goitrous cretinism with chromosomal aberration and defect in thyroglobulin synthesis.* *J. Clin. Endocr.*, 26: 1227-1231, 1966.
- 9 - LOBO, L.C.G.; FRIEDMAN, J.; REBELLO, M.A.; HARGREAVES, J.; FIGUEIREDO, J.G. - *Studies on the thyroidal proteins.* *Metabolism*, 15: 330-337, 1966.
- 10 - LOWRY, D.M.; ROSEBROUGH, W.J.; FARR, A.L.; RANDALL, R. J. - *Protein measurement with the Folin phenol reagent.* *J. biol. Chem.* 192: 265-275, 1951.
- 11 - MCGIRR, E.M.; HUTCHISON, J.H.; CLEMENT, W.E.; KENNEDY, J.S.; CURRIE, A.R. - *Goitre and cretinism due to the production of an abnormal iodinated thyroid compound.* *Scot. med. J.* 5: 189-203, 1960.
- 12 - MEDEIROS-NETO, G.A.; STANBURY, J.B. - *Particulate iodoprotein in abnormal thyroid glands.* *J. Clin. Endocr.*, 26: 23-32, 1966.
- 13 - MICHEL, R.; RALL, J.R.; ROCHE, J.; TUBIANA, M. - *Thyroidal iodoproteins in patients with goitrous hypothyroidism.* *J. Clin. Endocr.* 24: 352-358, 1964.
- 14 - MORGANS, M.E.; TROTTER, W.R. - *Association of congenital deafness with goitre: the nature of the thyroid defect.* *Lancet i*: 607-609, 1958.
- 15 - PENDRED, V. - *Deaf-mutism and goitre.* *Lancet ii*: 532, 1896.
- 16 - PERELMUTTER, L.; DEVLIN, W.; STEPHENSON, N.R. - *The purifica-*

tion of beef thyroglobulin with the use of gel filtration.  
*Canad. J. Biochem.* 41: 2493-2500, 1963.

- 17 - PITTMAN, C.S.; PITTMAN, J.A. - A study of the thyroglobulin, thyroidal protease and iodoproteins in two congenital goitrous cretins. *Amer. J. Med.* 40: 49-57, 1966.
- 18 - ROBBINS, J.; PETERMAN, M.; RALL, J.C. - Iodoproteins in normal and abnormal human thyroid tissue and in normal sheep thyroid. *Endocrinology* 64: 37-52, 1959.
- 19 - STANBURY, J.B. - The iodoproteins of the normal and abnormal thyroid gland. *Arq. bras. Endocr.*, 15: 145-170, 1966.
- 20 - WESTRA, J.P.; POLLY, R.E.; HALMI, N.S. - Effects of structure and iodine content of the rat thyroid on the distribution of  $^{127}\text{I}$  and  $^{131}\text{I}$  between particulate and soluble thyroidal protein-bound iodine. *Endocrinology* 79: 197-206, 1966.