

MECANISMOS DE BOCIOGENESIS EXPERIMENTAL

EMILIO HERRERA, MARIO CASTRO y MARÍA DOLORES GARCÍA,

— *Cátedra de Fisiología General, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, Barcelona-7.—ESPAÑA.*

El trabajo experimental del presente estudio se ha realizado en el Departamento de Endocrinología Experimental (Instituto G. Marañón, C.E.I.C., Madrid), del que son directores los doctores G. MORREALE DE ESCOBAR y F. ESCOBAR DEL REY, a los que deseamos expresar nuestra enorme gratitud por sus orientaciones y ayuda. Parte de los resultados aquí presentados han sido publicados de forma más extensa (1, 2, 3 y 4).

ASPECTOS GENERALES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA Y SU REGULACIÓN.

Prácticamente todo el iodo circulante del organismo, procedente de la absorción gastrointestinal, es captado por el tiroides, donde es oxidado y organificado. Esta organificación se realiza dentro de la molécula de tiroglobulina en forma de las dos hormonas tiroideas, tiroxina y triiodotironina, o de sus precursores, diiodotirosina y monoiodotirosina. Mediante la proteólisis de la tiroglobulina, las hormonas tiroideas son segregadas del tiroides a la sangre, donde circulan en su mayor parte ligadas a proteínas plasmáticas, para llegar a los distintos tejidos periféricos donde realizan sus efectos. Para realizar estos efectos, las hormonas tiroideas se liberan de sus proteínas transportadoras y en las células receptoras se degradan mediante su desiodación, al tiempo que realizan sus acciones metabólicas intracelulares.

La actividad tiroidea está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis. En el hipotálamo se sintetiza y segrega el factor liberador de tirotropina (TRF o TRH), cuya estructura es el tripéptido piroglutamil-histidil-prolinamida (5, 6). Mediante lesiones hipotalámicas que interfieren con la actividad hipofisaria para segregar tirotropina (TSH) y de descargas eléctricas que estimulan la secreción de esta hormona, se han podido localizar los lados hipotalámicos donde se encuentran las células productoras y/o acumuladoras de TRF. Estas células se encuentran especialmente localizadas en el hipotálamo medio, donde se incluyen los núcleos paraventriculares y las fibras nerviosas que transcurren por la eminencia media (7, 8, 9, 10 y 11).

Tanto la secreción hipotalámica de TRF, como la hipofisaria de TSH, están regidas por un mecanismo de servorregulación («feedback»), dependiente de la cantidad de hormonas tiroideas que llega a los tejidos extratiroideos. Esta regulación se realiza

de tal forma, que una disminución de la cantidad de hormonas tiroideas que llega a los tejidos, desencadena un aumento de la secreción hipotalámica de TRF e hipofisaria de TSH, que en última instancia activa la función tiroidea, provocando un aumento de la cantidad de hormonas tiroideas que salen del tiroides a la circulación. Un aumento de la cantidad de hormonas tiroideas que llega a los tejidos produce lógicamente el efecto opuesto.

RELACIÓN ENTRE HORMONAS TIROIDAS CIRCULANTES Y ACTIVIDAD HIPOFISARIA E HIPOTALÁMICA.

Con la finalidad de poner de manifiesto la íntima relación entre los niveles circulantes de hormonas tiroideas y el eje hipotálamo-hipófisis, utilizamos ratas tiroidectomizadas a las que les inyectamos durante dos meses 0 ó 1.5 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ de peso corporal de tiroxina (L-T₄)/día. Estos animales se compararon con ratas intactas (controles). En la Fig. 1 tenemos representadas las con-

EFFECTO DEL ESTADO TIROIDEO SOBRE LA CONCENTRACION PLASMÁTICA DE PBI Y TSH DE RATA.

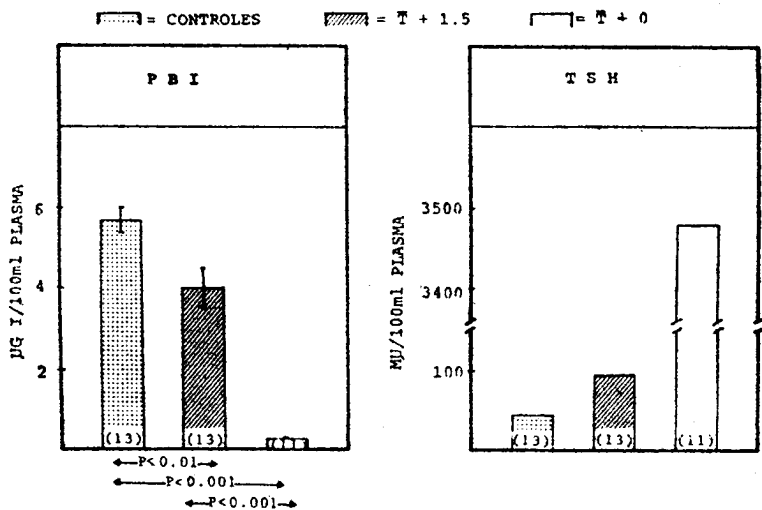


Fig. 1.—Mecanismo de Bociogóminis Exp.

centraciones plasmáticas de iodo ligado a proteínas (PBI) y TSH en estos animales. Puede observarse la relación inversa entre estos dos parámetros, de forma que un descenso de la cantidad de hormonas tiroideas circulantes viene acompañado de un aumento de la concentración plasmática de TSH, como resultado de un incremento de la salida de esta hormona por la hipófisis. La actividad hipotalámica también está afectada en estos animales, como se observa en la Fig. 2. La formación de $^{14}\text{CO}_2$ a partir de glucosa-1 y $6\text{-}^{14}\text{C}$ está aumentada en el hipotálamo medio de las ratas tiroidectomizadas que no recibieron tiroxina exógena, en comparación con la de aquellas tratadas con $1.5\ \mu\text{g}$ de L-T₄/100g rata/día y los controles intactos. La producción de ácido láctico a partir de ambos sustratos no difiere en el hipotálamo medio de los tres grupos.

EFEECTO DEL ESTADO TIROIDEO SOBRE LA UTILIZACIÓN IN VITRO DE GLUCOSA - 1 Y GLUCOSA - 6 - C^{14} (1 MG/ML) POR HIPOTÁLAMO MEDIO DE RATA.

■ = CONTROLES

▨ = T + 2.5

□ = T + 0

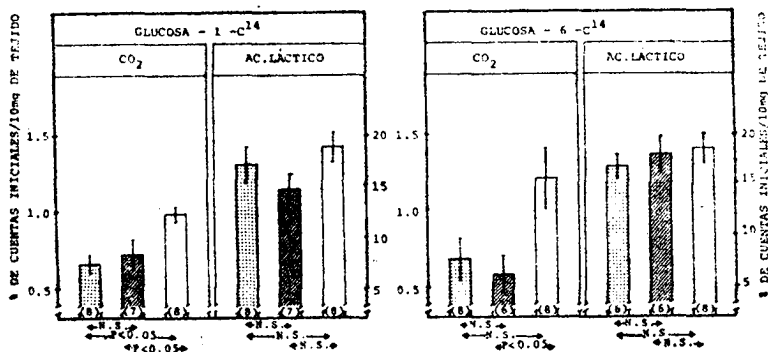


Fig. 2.—Mecanismo de Bociogéminis Exp.

PRODUCCIÓN DE BOCIO POR DIETA POBRE EN IODO.

La íntima relación que existe entre los niveles circulantes de hormonas tiroideas y la actividad hipotálamo-hipófisis nos llevó a pensar en la posibilidad de obtener un bocio experimental en

actividad tiroidea en estos animales. Esta mayor actividad tiroidea no es suficiente, sin embargo, para compensar la falta de yodo en la dieta y, así, en la Fig. 5 vemos que tanto la concentración total de yodo estable (I^{127}) en la sangre como la forma de PBI, están disminuidas en las ratas a dieta pobre en yodo.

La mayor actividad tiroidea en las ratas a dieta pobre en yodo viene acompañada de un aumento del peso de la glándula y, como era de esperar, de un intenso descenso en la cantidad de yodo en la misma (Fig. 6).

Así, pues, la falta de yodo en la dieta ha sido suficiente para disminuir la cantidad de hormonas tiroideas asequibles a los tejidos extratiroideos y desencadenar una activación de la secreción hipofisaria de TSH, que en última instancia habrá sido el responsable del desarrollo del bocio.

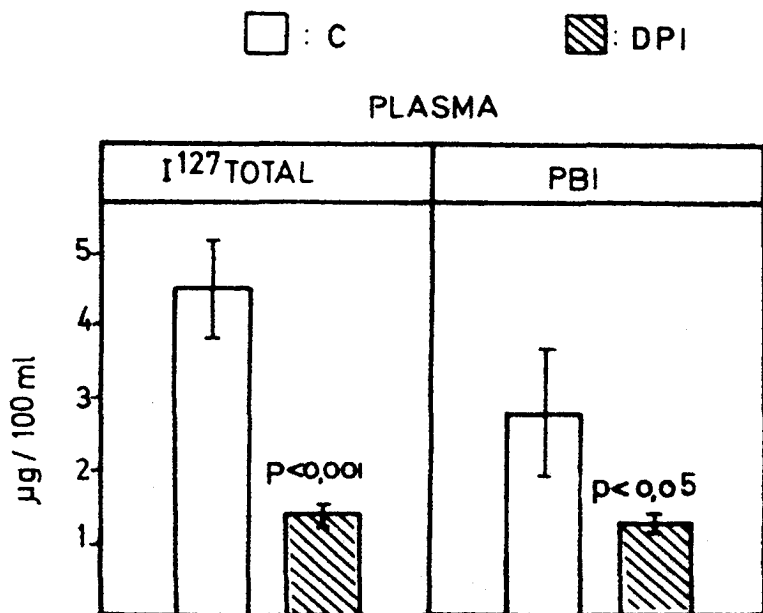


Fig. 5.—Efecto de la diferencia crónica de yodo en la rata sobre el I^{127} total y PBI 127 plasmáticos. P corresponde a la significatividad de las diferencias entre controles (C) y ratas a dieta pobre en yodo (DPI).

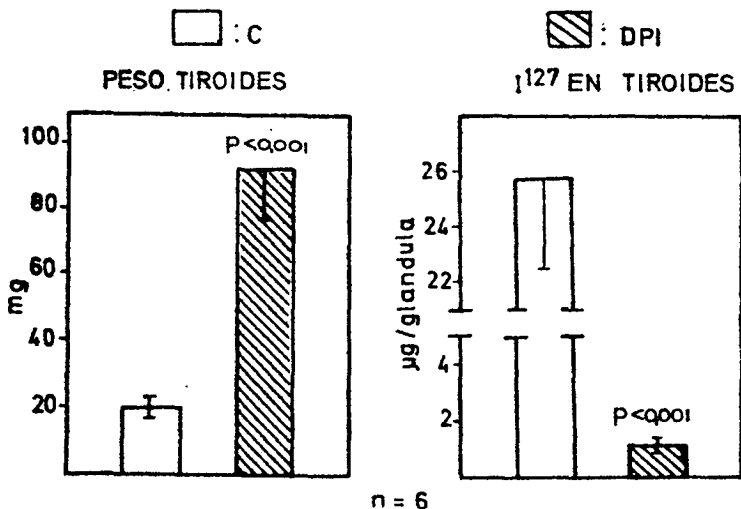
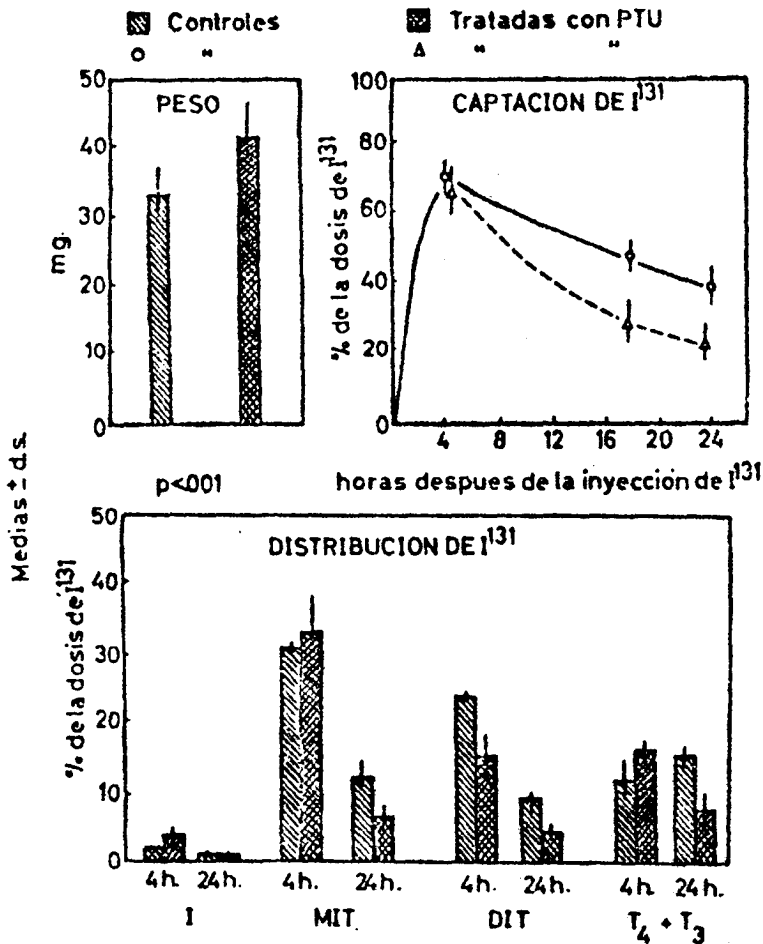


Figura 6.—Efecto de la diferencia crónica de yodo en la rata sobre el peso y contenido en I^{127} tiroideos. P. Corresponde a la significatividad de las diferencias entre controles (C) y ratas a dieta pobre en yodo (DPI).

BOCIO POR DOSIS BAJAS DE PROPILTIOURACILO.

Por los trabajos de ESCOBAR DEL REY y colaboradores (13 y 14) está bien establecido el hecho de que, independientemente a sus efectos a nivel de la síntesis de hormonas en el tiroides, el propiltiouracilo (PTU) inhibe la metabolización periférica de la tiroxina.

Nosotros hemos demostrado que dosis bajas de PTU continúan inhibiendo la metabolización de la tiroxina, pero, sin embargo, no afectan la síntesis de hormonas tiroideas en la glándula (1, 2). Con esta base experimental, pensamos en la posibilidad de que el efecto bociogénico de una dieta pobre en yodo podría potenciarse con la administración de estas dosis bajas de PTU, ya que la interferencia que éste produce sobre la llegada de tiroxina a los tejidos periféricos podría desencadenar una más activa respuesta hipofisaria. Como se resume en la Fig. 7, la admi-



Efecto de 5µg de PTU/rata/día durante 14 días en el tiroides de ratas sometidas a dieta pobre en yodo.

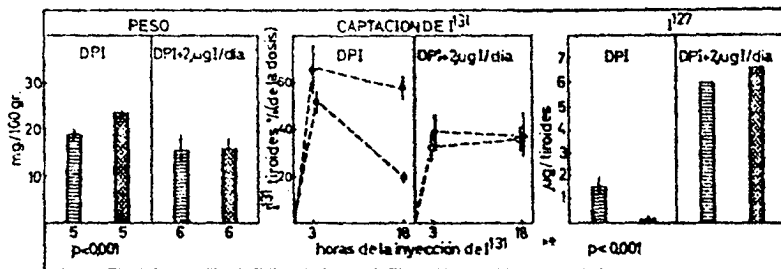
Fig. 7.—Mecanismo de Biciogéminis Exp.

nistración durante 14 días de 6/ug de PTU/rata/día a animales sometidos a una dieta pobre en iodo, produce un aumento del peso del tiroides, acompañado por una hiperfunción de la glándula. Esta hiperfunción se pone de manifiesto por la más rápida salida de compuestos iodados del tiroides de los animales a PTU con relación a sus controles y a la distinta distribución de iodo-aminoácidos en la glándula. En la Fig. 7 puede observarse cómo a las 4 horas la inyección del trazador, la proporción de hormonas tiroideas radioactivas en la glándula ($T_1 + T_2$) es superior en las ratas tratadas con la droga que en los animales controles, mientras que a las 24 horas, los animales a PTU presentan una menor proporción de dichas hormonas, como resultado de la más rápida secreción de las mismas por la glándula.

Estos datos demuestran que, efectivamente, pequeñas dosis de PTU potencian la actividad tiroidea como resultado de una interferencia en el metabolismo periférico de la tiroxina, lo cual desencadena a su vez una mayor secreción hipofisaria de TSH, que induce a la aparición de la hipertrofia e hiperfunción del tiroides.

Puesto que estas dosis de PTU no afectan la síntesis de hormonas tiroideas, es lógico pensar que si la dieta no fuera tan deficiente en iodo, el tiroides podría fabricar suficiente hormona para compensar los efectos de la droga sobre la metabolización periférica de la tiroxina. Para estudiar esta posibilidad, realizamos un experimento similar al anteriormente descrito en el que unos animales se trataron con la dieta pobre en iodo y otros con la misma dieta, pero suplementada con 2 ug I/rata/día. Como se observa en la Fig. 8, esta pequeña cantidad de iodo en la dieta es suficiente para hacer desaparecer el bocio en los animales a PTU, así como la hiperfuncionabilidad de la glándula. Es interesante hacer notar que en los animales a dieta pobre en iodo, el bocio se presenta junto a elevados niveles de TSH circulante y, sin embargo, con valores de PBI plasmático iguales a los de los controles (Fig. 8). Así, pues, el PTU, sin variar la cantidad absoluta de hormonas tiroideas circulantes, ha desencadenado una respuesta hipofisaria con aumento de la secreción de TSH, como resultado de su efecto inhibitorio de la metabolización periférica de las hormonas tiroideas.

TIROIDES



PLASMA

| µg de ¹²⁷ I ligado a las proteínas/100 mL | DPI | | DPI+2 µg I/día | |
|--|-----------|------|----------------|-----|
| | controles | PTU | controles | PTU |
| µg de ¹²⁷ I ligado a las proteínas/100 mL | 1,8 | 1,8 | 3,0 | 3,1 |
| m Unidades de tirotopina/100 mL | 10,8 | 71,3 | 11,1 | 20 |

☐ o ratas controles

▨ o ratas tratadas con PTU

Fig. 8.—Alteraciones producidas en la función tiroidea, hipofisaria y en el nivel plasmático de hormona circulante por la administración de 6/ug de PTU/rata/día durante 1 días a ratas sometidas a distinta ingesta en yodo.

CONSIDERACIONES FINALES

Los resultados aquí presentados demuestran la fina regulación de la secreción hipofisaria de TSH y de la función metabólica del hipotálamo medio (posiblemente como resultado de una aumentada actividad de las células secretoras de TRF), por los niveles de hormonas tiroideas que llegan a los tejidos periféricos a través de la sangre. En principio, la cantidad de hormonas tiroideas que llegan a los tejidos periféricos depende de la concentración circulante de las mismas. De ahí el que una dieta deficiente, administrada a los animales experimentales durante un tiempo considerable (en nuestro caso 16 meses), produzca una disminución de la cantidad de hormonas tiroideas en sangre, que origine a su vez una deficiencia tisular de las mismas, y en última

instancia esto desencadene una activación del eje hipotálamo-hipófisis, que induce a la aparición de bocio.

Este mismo mecanismo puede conseguirse sin afectar la concentración plasmática de las hormonas tiroideas, pero inhibiendo su metabolización. Así, hemos visto que a tiempos cortos de tratamiento (14 días), la administración de pequeñas dosis de PTU a ratas alimentadas con una dieta pobre en yodo, produce la aparición de un bocio hiperfuncionante, sin variación de los niveles de PBI circulantes. Este fenómeno se presenta sin inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas en la glándula y como resultado de un efecto de la droga a nivel extratiroideo.

Pensamos que estas alteraciones en la función tiroidea se asemejan a las que aparecen en algunos tipos de bocio en humanos. En algunas áreas de bocio, se presenta hipertrofia e hipofunción tiroidea en individuos en los que el nivel de PBI plasmático no difiere del de los que no presentan los individuos sin bocio (15, 16 y 17). Así, pues, los datos aquí presentados podrían ser utilizados como modelo experimental en el estudio de los mecanismos de bociogénesis en estas áreas.

BIBLIOGRAFIA

1. E. HERRERA, F. ESCOBAR DEL REY y G. MORREALE DE ESCOBAR.— En: «Current Topics in Thyroid Research», Proceedings of the V International Thyroid Conference, Academic Press, N. Y., pg. 259, 1965.
2. E. HERRERA, F. ESCOBAR DEL REY y G. MORREALE DE ESCOBAR.— Acta Endocr. 59, 529, 1968.
3. E. HERRERA, G. MORREALE DE ESCOBAR y F. ESCOBAR DEL REY.— Endocrinology 83, 671, 1968.
4. M. CASTRO, L. LAMAS y E. HERRERA.—Acta Endocr. 69, 1, 1972.
5. J. BOLER, F. ENZMANN, K. FOLKERS, C. Y. BOWERS y A. V. SCHALLY.—Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 705, 1969.
6. R. BURGUS, T. F. DUNN, D. DESIDERIO y R. GUILLEMIN, C. R. HEBD.—Seances Acad. Sci. 269, 1370, 1969.
7. J. DE GROOT.— J. Comp. Neurol. 113, 389, 1959.
8. S. REICHLIN, J. B. MARTIN, M. A. MITNIK, R. L. BOSHANS, Y. GRYMM, J. BOLLINGER, J. GORDON y J. MALACARA.—Recent Progress in Hormone Research, 229, 1971.

9. R. L. W. AVERILL, H. D. PURVES y N. E. SIRETT.—*Endocrinology* 69, 735, 1961.
10. L. KRULICH, N. QUIJADA, E. HEFCO y D. K. SUNDBERG.—*Endocrinology* 95, 9, 1974.
11. J. M. MARTIN, R. BOSHANS y S. REICHLIN.—*Endocrinology* 87, 1038, 1970.
12. F. ESCOBAR DEL REY, G. MORREALE DE ESCOBAR, T. JOLIN y C. LÓPEZ QUIJADA.—*Endocrinology* 83, 41, 1968.
13. F. ESCOFAR DEL REY, G. MORREALE DE ESCOBAR, M. D. GARCÍA y J. MOURIZ.—*Nature (London)*, 191, 1171, 1961.
14. F. ESCOBAR DEL REY, G. MORREALE DE ESCOBAR, M. D. GARCÍA y J. MOURIZ.—*Endocrinology*, 71, 859, 1962.
15. J. H. MEANS, L. J. DE GROOT y J. B. STANBURY.—En: «*The Thyroid and its Diseases*», 3rd ed., M6 GRAW-HILL BOOK Co., Inc. pg. 368, 1963.
16. R. H. FOLLIS, K. VANPRAPA y D. DAMRONGSAKDI.—*J. Nutr.* 76, 159, 1963.
17. D. A. KOUTRAS.—En: «*The Thyroid*», 3rd ed., S. C. Werner & S. H. Ingbar, eds., Harper and Row Pub., Inc., pg. 408, 1971.