

EFFECTOS DE LOS TÓXICOS SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO

Charles C. Capen

INTRODUCCIÓN

LA HIPÓFISIS

Estructura y función normal
Mecanismos de la acción tóxica
Alteraciones morfológicas y lesiones
proliferativas de las células hipofisarias

CORTEZA SUPRARRENAL

Estructura y función normal
Mecanismos de la acción tóxica
Alteraciones anatomopatológicas
y lesiones proliferativas de las células
corticosuprarrenales

MÉDULA SUPRARRENAL

Estructura y función normal
Mecanismos de la acción tóxica

TIROIDES (CÉLULAS FOLICULARES)

Diferencias del metabolismo de las
hormonas tiroideas según la especie
Mecanismo de la oncogénesis tiroidea
Agentes químicos que inhiben
directamente la síntesis
de las hormonas tiroideas
Bloqueo de la captación del yodo
Inhibición de la peroxidasa tiroidea
y aparición de defectos
de la organificación
Bloqueo de la liberación de la hormona
tiroidea por el exceso de yodo
y de litio
Inducción de las enzimas microsómicas
en el hígado
Mecanismos secundarios de la oncogénesis
tiroidea y evaluación de los riesgos

CÉLULAS C DEL TIROIDES

Estructura y función normal
Alteraciones morfológicas y lesiones
proliferativas de las células C
del tiroides

GLÁNDULAS PARATIROIDES

Estructura y función normal de las células
principales

Biosíntesis de la hormona paratiroidea
Regulación de la secreción
de la hormona paratiroidea

Lesiones tóxicas de las paratiroides
inducidas por los xenobióticos
químicos

Ozono

Aluminio

L-Asparaginasa

Lesiones proliferativas de las células
principales de las paratiroides

EL TESTÍCULO

Estructura y regulación endocrina de las
células (intersticiales) de Leydig
Anatomía patológica de los tumores
de células (intersticiales) de Leydig
Mecanismos del desarrollo de los tumores
de células (intersticiales) de Leydig

EL OVARIO

Estudio monográfico: tumores del ovario
asociados a los xenobióticos químicos
Nitrofurantoína
Moduladores selectivos
de los receptores de los estrógenos
Resumen: la oncogénesis en el ovario
de los roedores

ASPECTOS CLAVE

- Las glándulas endocrinas están formadas por grupos de células especializadas que sintetizan, almacenan, retienen y vierten sus secreciones directamente en la corriente sanguínea.
- Cada clase de célula endocrina de la adenohipófisis está sometida a la regulación de una hormona liberadora específica que ha sido elaborada por el hipotálamo.
- Los agentes tóxicos pueden influir en la síntesis, el depósito y la liberación de las hormonas liberadoras hipotalámicas, de las hormonas liberadoras adenohipofisarias y de las hormonas específicas que actúan sobre cada glándula endocrina.

INTRODUCCIÓN

Las glándulas endocrinas sintetizan, retienen y liberan directamente a la sangre sus secreciones. Son verdaderos sensores y dispositivos de señalización situados en el compartimiento extracelular que pueden responder a los cambios que ocurren en el medio interno y externo y de coordinar muchas actividades y funciones que mantienen la homeostasis.

LA HIPÓFISIS

Estructura y función normal

En la hipófisis se distinguen dos compartimientos: 1) la adenohipófisis (lóbulo anterior, que comprende la *pars distalis*, la *pars tuberalis* y la *pars intermedia*; y 2) la neurohipófisis, que comprende la *pars nervosa* (lóbulo posterior), el tallo hipofisario y los núcleos hipotalámicos (supraópticos y paraventriculares) donde se encuentran las neuronas que sintetizan y almacenan las hormonas neurohipofisarias en forma de granulaciones neurosecretoras. La *pars intermedia* forma la zona celular delgada que separa la adenohipófisis de la neurohipófisis. El aporte de sangre arterial a la hipófisis está asegurado por un plexo capilar que se vacía en las venas del sistema porta hipofisario y que riega la adenohipófisis. El sistema porta hipotálamo-hipofisario traslada directamente las hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras a la adenohipófisis y allí actúan específicamente sobre las poblaciones de células productoras de las hormonas tróficas.

En la *pars distalis* de la adenohipófisis hay células de muchas clases que secretan las hormonas tróficas hipofisarias. Esas células están rodeadas por abundantes capilares procedentes del sistema porta hipotálamo-hipofisario. La *pars tuberalis* sirve fundamentalmente como andamiaje de la red capilar del sistema porta hi-

pofisario a lo largo de su recorrido desde la eminencia media hasta la *pars distalis*.

Las células secretoras de la adenohipófisis se pueden dividir, según su función, en somatotropas, como las que secretan la hormona del crecimiento (GH: somatotropina), las luteotropas, que secretan la hormona luteotropa (LTH: prolactina), las gonadotropas que secretan la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH); las tiotropas que secretan la hormona estimulante del tiroides (TSH), y las células cromóforas que intervienen en la síntesis de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de la hormona melanocitoestimulante (MSH) en algunas especies.

Cada clase de célula endocrina de la adenohipófisis está sometida al control de una hormona liberadora específica que se forma en el hipotálamo (Fig. 21-1). Estas hormonas liberadoras son péptidos de pequeño tamaño sintetizados y secretados por las neuronas del hipotálamo y son vehiculados por el sistema porta hipofisario hasta las células secretoras de las hormonas tróficas situadas en la adenohipófisis. Cada hormona favorece la liberación rápida de las granulaciones secretoras preformadas donde se alojan las distintas hormonas tróficas. Se han identificado hormonas liberadoras para la TSH, FSH y LH, ACTH y GH. La secreción de prolactina (RL) es estimulada por varios factores, el más importante de los cuales parece ser la hormona liberadora de la tiotropina (TRH). La dopamina es el principal factor inhibidor de la prolactina y además inhibe la producción de ACTH. La somatostatina (hormona inhibidora de la liberación de somatotropina, SRIH) inhibe la secreción de la hormona del crecimiento y de la TSH. El mecanismo de retroalimentación negativa que ejercen los niveles circulantes de las hormonas de los órganos diana también sirve para controlar la secreción de las hormonas tróficas hipofisarias.

Las neuronas hipotalámicas sintetizan las hormonas neurohipofisarias (la oxitocina y la hormona anti-

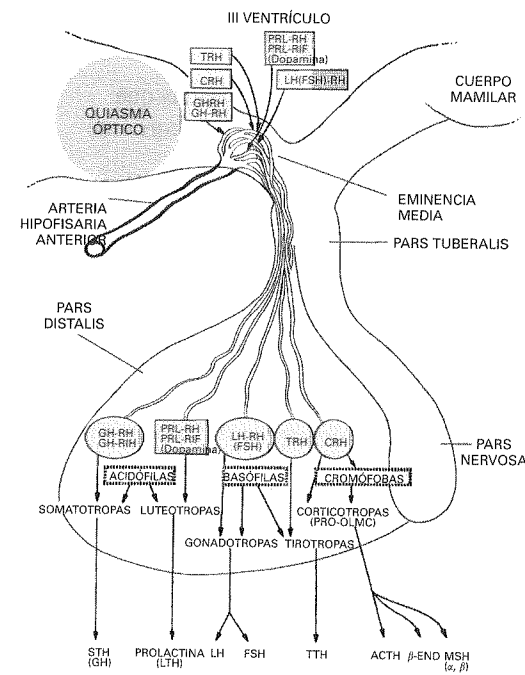


Figura 21-1. Regulación de la secreción de las hormonas tróficas por la adenohipófisis mediante las hormonas liberadoras del hipotálamo (RH) y las hormonas inhibidoras de su liberación (RIH). Las hormonas liberadoras y las hormonas inhibidoras de la liberación son sintetizadas por las neuronas del hipotálamo, vehiculadas por los axones y liberadas en el plexo capilar de la eminencia media. A través del sistema porta hipotálamo-hipofisario pasan a la adenohipófisis y allí actúan sobre cada una de las poblaciones celulares secretoras de las hormonas tróficas para gobernar la liberación de las hormonas preformadas, como son: la hormona del crecimiento (GH), la hormona somatotropa (STH), la hormona luteotropa (LTH), la hormona luteinizante (LH), la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona tirotrópica (TTH), la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). Hay RIH para las hormonas tróficas (p. ej., para la prolactina y la hormona del crecimiento) que no influyen directamente sobre la actividad de las células diana y dan lugar a la elaboración de un producto final (hormona) que podría ejercer su control a través de un mecanismo de retroalimentación negativa.

diurética) que se almacenan en forma de granulaciones secretoras, se desplazan a través de largos axones a la *pars nervosa*, y se vierten en la circulación. A medida que las moléculas precursoras de la biosíntesis viajan a lo largo de los axones en forma de granulaciones secretoras elaboradas por las neuronas neurosecretoras, los precursores se dividen para formar hormonas activas y sus correspondientes neurofisininas.

Además de las células secretoras de las hormonas tróficas específicas, en la adenohipófisis existe una po-

blación de células de sostén. Estos elementos, conocidos como células estrelladas (foliculares) cumplen al parecer una función fagocitaria o de sostén además de elaborar una sustancia de tipo coloide que se acumula en los folículos.

Mecanismos de la acción tóxica

Es fácil inducir tumores hipofisarios si se mantiene un trastorno hormonal descompensado que estimule la síntesis y la secreción excesivas de las hormonas hipofisarias. La falta de inhibición del mecanismo de retroalimentación negativa de las células hipofisarias da lugar a una proliferación celular incontrolada (que comienza siendo una hiperplasia y termina en una neoplasia). Por ejemplo, la extirpación quirúrgica del tiroides o su exéresis inducida por la radiación, o el bloqueo de la formación de las hormonas tiroideas mediante sustancias químicas que inhiben específicamente esa síntesis estimulan la producción y secreción de la TSH y elevan su concentración en sangre. Las células tirotropas de la adenohipófisis experimentan una gran hipertrofia. De forma parecida, se ha descrito que los estrógenos, la cafeína, la *N*-metilnitrosourea y la sulpirida, un agente neuroléptico, favorecen el desarrollo de tumores hipofisarios.

Alteraciones morfológicas y lesiones proliferativas de las células hipofisarias

La calcitonina se forma en la parte posterior del hipotálamo y en la eminencia media, desde donde actúa normalmente sobre el eje hipotálamo-hipofisario. Se han encontrado receptores de la calcitonina en el hipotálamo y, en menor número, en la hipófisis. Algunas clases de ratas están muy predispuestas a padecer tumores hipofisarios en comparación con el ser humano.

En la mayoría de los estudios toxicológicos se observa que las ratas de laboratorio presentan adenomas hipofisarios espontáneos con mucha frecuencia. Su incidencia depende de muchos factores, como la raza, la edad, el sexo, el estado de la función reproductora y la dieta. Al parecer existe un espectro continuo de lesiones proliferativas, desde la hiperplasia focal o difusa hasta los adenomas derivados de una población específica de células secretoras. Habitualmente, la estimulación prolongada de la población de células secretoras predispone a la aparición ulterior de hiperplasias focales y de tumores con una incidencia mayor de la esperada.

La hiperplasia focal («nodular») de la adenohipófisis tiene el aspecto de numerosas áreas pequeñas que están bien delimitadas, pero no encapsuladas, con respecto a las células normales adyacentes. Los adenomas suelen ser nódulos solitarios más grandes y menos numerosos que los que forman la hiperplasia focal. Los

carcinomas hipofisarios suelen ser mayores que los adenomas y habitualmente se manifiestan por una masa que se detecta a simple vista.

CORTEZA SUPRARRENAL

Estructura y función normal

Las glándulas suprarrenales de los mamíferos son órganos bilobulados y aplanados que están muy cerca de los riñones. Histológicamente, la corteza comprende tres zonas: glomerular, fasciculada y reticular. En la zona glomerular se encuentran las células que producen los mineralocorticoides (aldosterona). La degeneración de esta zona o la interferencia de la secreción de aldosterona produce retención de potasio y un shock hipovolémico que pone en peligro la vida y que se asocia a una pérdida excesiva de sodio, cloro y agua por la orina. La gran zona fasciculada está encargada de secretar los glucocorticoides (p. ej., corticosterona y cortisol). Y la zona reticular, la más interna, secreta cantidades muy pequeñas de hormonas sexuales.

Las células de la corteza suprarrenal contienen en su citoplasma grandes gotitas de lípidos formadas por colesterol y otros precursores de las hormonas esteroideas. Las gotitas de lípidos están muy cerca del retículo endoplásmico liso y de grandes mitocondrias donde existen sistemas enzimáticos específicos, como las hidrolasas y deshidrogenasas, que son necesarias para sintetizar las distintas hormonas esteroideas. No existen granulaciones secretoras en el citoplasma, porque la secreción es directa; o sea, sin depósito previo de hormonas preformadas.

La biosíntesis hormonal a partir del colesterol suele dar lugar a la formación de pregnenolona, el precursor fundamental de las tres clases principales de esteroideas suprarrenales. La pregnenolona se forma después de dos hidroxilaciones en los carbonos 20 y 22 del colesterol y de la consiguiente escisión entre esos dos átomos de carbono. En la zona fascicular, la pregnenolona se convierte primero en progesterona por la acción de dos enzimas microsómicas. Luego se producen tres hidroxilaciones sucesivas que afectan, por este orden, a los átomos de carbono situados en las posiciones 17, 21 y 11. El esteroide resultante es el cortisol.

Los mineralocorticoides (p. ej., la aldosterona) son secretados por la zona glomerular bajo el control del sistema renina-angiotensina. Estas hormonas influyen en el transporte de los iones por las células epiteliales, especialmente por las células renales y favorecen la retención del sodio (de cloruro y agua) y la pérdida de potasio. En el túbulo contorneado distal de la nefrona de los mamíferos se produce un intercambio de cationes que favorece la reabsorción del sodio del filtrado glomerular y la secreción de potasio al lumen tubular.

La secreción de los glucocorticoides está regulada principalmente por la ACTH, un polipéptido elaborado en la adenohipófisis. A su vez, la liberación de la ACTH está controlada en gran parte por el hipotálamo, a través de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH). Cuando aumenta la producción de ACTH se elevan los niveles circulantes de los glucocorticoides y esto, en determinadas condiciones, puede estimular débilmente la secreción de aldosterona. Normalmente existe un control de retroalimentación negativa en el eje hipofiso-suprarrenal, de modo que cuando los niveles de cortisol se elevan en sangre actúan sobre el hipotálamo, sobre la adenohipófisis, o sobre ambos e inhiben la secreción de ACTH.

Mecanismos de la acción tóxica

Hay dos razones al menos que explican la predisposición de la corteza suprarrenal a sufrir lesiones tóxicas por los xenobióticos. En primer lugar, las células de la corteza suprarrenal de la mayoría de las especies animales contienen muchos lípidos porque son el sustrato principal de la esteroidogénesis. Y muchos compuestos que son tóxicos para la suprarrenal son lipófilos y por lo tanto pueden acumularse en esas células ricas en lípidos. En segundo lugar, las células de la corteza suprarrenal poseen enzimas capaces de metabolizar los xenobióticos químicos.

Hay varias clases de productos químicos que son tóxicos para la corteza suprarrenal: los compuestos alifáticos de cadena corta (tres o cuatro carbonos), los inductores de lipodosis y los compuestos anfófilos. Los compuestos alifáticos más potentes son: el acronitrilo, el 3-amino-propionitrilo, el 3-bromopropionitrilo, el 1-butanotiol y el 1,4-butanodiol. En cuanto a los inductores de la lipodosis, pueden causar acumulación de grasa neutra seguida de disminución o pérdida de función de las organelas y finalmente de destrucción celular. Los productos causantes de lipodosis son: la aminoglutetimida, la anfenona y las anilinas. Los compuestos anfófilos catiónicos con actividad biológica, como son la cloroquina, el triparanol y la clorfentermina, producen una fosfolipidosis generalizada e inclusiones microscópicas ricas en fosfolípidos que afectan a la integridad funcional de los lisosomas.

Muchos agentes químicos que alteran la morfología de suprarrenales afectan también a la función de la corteza. Esos trastornos funcionales se deben al bloqueo del efecto de los corticosteroides suprarrenales en los tejidos periféricos o a inhibición de la síntesis o de la secreción hormonal. En el primer caso, muchos compuestos antiesteroideos (antagonistas) actúan compitiendo o uniéndose a los receptores de las hormonas esteroideas, lo que disminuye el número de receptores disponibles, o alterando su capacidad de unión. La cortexolona (11 α -desoxi-cortisol) que es un antigluco-

ticoide, y la espironolactona que es un antimineralocorticoide, son dos ejemplos de antagonistas de las hormonas corticosuprarrenales que tienen acción periférica.

Los xenobióticos químicos pueden alterar la esteroidogénesis. Por ejemplo, es frecuente que las sustancias químicas que aumentan las gotitas de lípidos inhiban la utilización de los precursores de los esteroides, incluido el paso de colesterol a pregnenolona. Los agentes químicos que afectan a la delicada estructura de las mitocondrias y del retículo endoplásmico liso deterioran con frecuencia la actividad de las 11α -, 17α - y 21α -hidroxilasas, respectivamente, y se asocian principalmente a lesiones de las zonas reticular y fasciculada. La atrofia de la zona glomerular puede deberse a una inhibición específica de la síntesis o de la secreción de la aldosterona, producida bien directamente (p. ej., inhibición de la 18α -hidroxilación) o indirectamente (p. ej., inhibición del sistema renina-angiotensina) por la acción de ciertas sustancias químicas, como la espironolactona y el captopril.

Alteraciones anatomopatológicas y lesiones proliferativas de las células corticosuprarrenales

Cuando se observa un aumento de tamaño de la corteza suprarrenal es frecuente que exista una hipertrofia corticosuprarrenal consecutiva a una esteroidogénesis disminuida o una hiperplasia secundaria a la estimulación prolongada de la glándula. Unas suprarrenales pequeñas suelen indicar la existencia de lesiones degenerativas o de cambios tróficos de la corteza. Las lesiones nodulares que deforman una o ambas glándulas suprarrenales sugieren la existencia de una neoplasia.

Las lesiones de las células corticosuprarrenales causadas por las agresiones químicas pueden clasificarse como sigue: lesión endotelial debida al acrilonitrilo; lesión mitocondrial producida por DMNM, *o,p*'-DDD y anfenona; rotura del retículo endoplásmico causada por el triparanol; agregación de los lípidos por acción de la anilina; agregación de los fosfolípidos lisosómicos debida a la clorofentermina, y efectos secundarios debidos a embolias de las células de la médula causadas por el acrilonitrilo. Después del contacto con agentes químicos que inhiben la esteroidogénesis aparecen lesiones de las mitocondrias y del retículo endoplásmico liso.

MÉDULA SUPRARRENAL

Estructura y función normal

La mayor parte de la médula está formada por las células cromafines, que sintetizan y mantienen en depósito las catecolaminas. En las células de la médula suprarrenal humana se pueden encontrar norepinefrina y

epinefrina dentro de una misma célula cromafín. La médula contiene también un número variable de células ganglionares y de células con granulaciones pequeñas e intensamente fluorescentes (SIF). Las células SIF ocupan una posición intermedia entre las células cromafines y las células ganglionares y pueden funcionar como neuronas internupciales. En las células de la médula suprarrenal se encuentran también serotonina e histamina, además de varios neuropéptidos, como encefalinas, neurotensina y el neuropéptido Y.

Mecanismos de la acción tóxica

Las lesiones proliferativas de la médula aparecen como consecuencia de varios mecanismos. Por ejemplo, la administración prolongada de GH se asocia a mayor incidencia de feocromocitomas y de tumores localizados en otros sitios. Además, varios neuropéptidos que aumentan la secreción de prolactina por inhibición de la producción de dopamina se han acompañado de mayor incidencia de lesiones proliferativas de la médula suprarrenal en las ratas. Entre los fármacos que aumentan la incidencia de lesiones proliferativas de la médula suprarrenal se incluyen la nicotina, la reserpina, el zomepirac, la isotretinoína y la nafarelin (un análogo de la LHRH), el atenolol, la terazosina, la ribavirina y el pamidronato (bifosfonato).

Los factores ambientales y dietéticos pueden tener una importancia mayor que los factores genéticos a la hora de producir lesiones medulares proliferativas. Esa incidencia se puede disminuir reduciendo los carbohidratos de la dieta. Algunos productos, como los alcoholes del azúcar, que aumentan la incidencia de lesiones de la médula suprarrenal favorecen la absorción del calcio en el intestino. El hecho de que la vitamina D sea el estímulo *in vivo* más potente que se conoce para la proliferación de las células cromafines sirve de apoyo a la hipótesis de que la alteración de la homeostasis del calcio influye en la patogénia del feocromocitoma.

TIROIDES (CÉLULAS FOLICULARES)

Diferencias del metabolismo de las hormonas tiroideas según la especie

Es probable que los trastornos prolongados del eje hipófiso-tiroideo, causados por los xenobióticos, por el déficit de yodo, la tiroidectomía parcial y los bociógenos naturales de los alimentos, predispongan a las ratas a mostrar mayor incidencia de lesiones proliferativas consecutivamente a la estimulación crónica de la TSH, como ocurre en el tiroides humano. La mayor sensibilidad del tiroides de los roedores tiene relación con la semivida de la tiroxina (T_4) en plasma, que es más breve en las ratas que en el ser humano.

Mecanismo de la oncogénesis tiroidea

El tratamiento prolongado de los roedores con agentes bociógenos provoca el desarrollo de adenomas de células foliculares. El tiouracilo y sus derivados, las semillas de Brassica (familia de plantas crucíferas), la eritrosina (FD&C Red No. 3), las sulfamidas y otros compuestos que interfieren directamente la síntesis o la secreción de la hormona tiroidea, aumentan el catabolismo de la hormona tiroidea y su excreción ulterior por la bilis o impiden la conversión de la tiroxina (T_4) en triyodotironina (T_3) en los tejidos periféricos. La disminución consiguiente de los niveles circulantes de hormona tiroidea provoca un aumento compensador de la TSH hipofisaria. Esta hormona a su vez estimula el tiroides y produce en los roedores cambios proliferativos de las células foliculares que consisten en hipertrofia, hiperplasia y, finalmente, en neoplasia.

Agentes químicos que inhiben directamente la síntesis de las hormonas tiroideas

Bloqueo de la captación del yodo. La síntesis de la hormona tiroidea tiene lugar fuera de las células, en el lumen folicular. El transporte de los materiales básicos hasta ese lumen, como el yodo, se efectúa rápidamente contra un gradiente de concentración y allí, después de ser oxidados por una peroxidasa tiroidea, adquieren capacidad reactiva (I_2) (Fig. 21-2). Este transporte del ión yodo está ligado al transporte del Na^+ . A veces, el transporte del yodo en el tiroides se interrumpe selectivamente por la acción de inhibidores aniónicos competitivos que bloquean la capacidad de la glándula para yodar los residuos de tirosina de la tiroglobulina y para sintetizar las hormonas tiroideas.

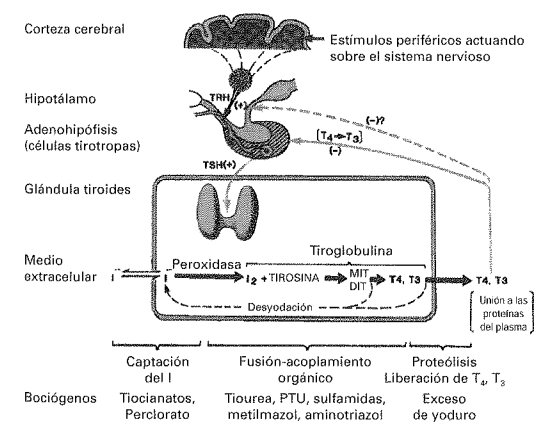


Figura 21-2. Mecanismo de acción de las sustancias bociógenas sobre la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas.

Inhibición de la peroxidasa tiroidea y aparición de defectos de la organificación. El siguiente paso, que consiste en la unión del yoduro a los residuos tirosilo de la tiroglobulina, requiere la oxidación del yoduro inorgánico y su paso a yodo molecular (I_2) por acción de la peroxidasa tiroidea (Fig. 21-2). Las sustancias químicas que inhiben la organificación de la tiroglobulina son: 1) las tionamidas, como la tiourea, el tiouracilo, propiltiouracilo, metimazol, carbimazol y goitrina, 2) los derivados de la anilina, o sea, las sulfamidas, el ácido *para*-aminobenzoico, el ácido *para*-aminosalicílico y la anfenona, 3) los fenoles sustituidos, como el resorcinol, floroglucinol y el ácido 2,4-dihidroxibenzoico, y 4) varios inhibidores, como el aminotriazol, la antipirina, y la yodopirina. Muchos de estos productos químicos actúan inhibiendo la peroxidasa tiroidea e impidiendo por tanto la yodación de los residuos tirosilo de la tiroglobulina y el acoplamiento de la monoyodotironina (MIT) con la diyodotironina (DIT) para formar la T_3 y T_4 (Fig. 21-3). Además, si el propiltiouracilo o una dieta pobre en yodo inhiben las comunicaciones intercelulares a través de las uniones laxas/permeables, la proliferación de las células foliculares puede exagerarse al quedar interrumpido el paso de la(s) sustancia(s) reguladora(s) a través de esos canales.

Bloqueo de la liberación de la hormona tiroidea por el exceso de yodo y de litio

Son relativamente pocas las sustancias químicas que inhiben la secreción de las hormonas tiroideas (Fig. 21-2). Una excepción es el exceso de yodo que, al inhibir la secreción del tiroides puede, en ocasiones, provocar la aparición de un bocio y de una función subnormal (hipotiroidismo) en los animales y en los pacientes humanos. El carbonato de litio también inhibe la liberación de las hormonas tiroideas y alguna que otra vez provoca la aparición de bocio.

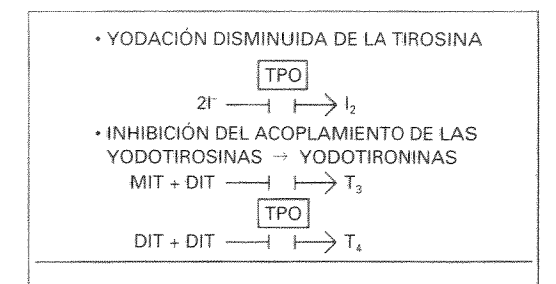


Figura 21-3. Mecanismos a cuyo través los xenobióticos químicos inhiben la tiroperoxidasa (TPO) de las células foliculares y disminuyen así la síntesis de las hormonas tiroideas.

Inducción de las enzimas microsómicas en el hígado

La glucuronidación es el paso limitante de la excreción biliar de la T_4 y de la sulfatación necesaria para la excreción de la T_3 . Los productos químicos que inducen estas vías enzimáticas pueden causar una estimulación prolongada del tiroides al interrumpir el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo (Fig. 21-4). Los inductores enzimáticos de los microsomas reducen con mayor eficacia la T_4 sérica que la T_3 sérica. Entre los xenobióticos que inducen las enzimas microsómicas del hígado y que alteran la función tiroidea en las ratas están: ciertos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) (p. ej., el fenobarbital, las benzodiazepinas), los calcioantagonistas (como nicardipino y bepridilo), la espironolactona, los retinoides, los hidrocarburos clorados (p. ej., clordano, DDT, TCDD) y los bifenilos polihalogenados (PCB, PBB) entre otros. La mayoría de las sustancias que inducen las enzimas microsómicas del hígado no tienen aparentemente acción cancerígena o mutágena intrínseca. Su acción inductora de la oncogénesis tiroidea suele ser mayor en las ratas que en los ratones, y la incidencia de los tumores es mayor en los animales macho que en las hembras.

No hay pruebas convincentes de que los seres hu-

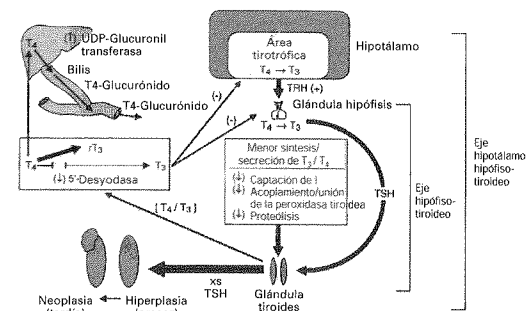


Figura 21-4. Abundancia de sitios donde los xenobióticos químicos interrumpen el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Las sustancias químicas pueden actuar sobre el tiroides directamente alterando la síntesis o la secreción de las hormonas tiroideas o indirectamente inhibiendo la 5'-desyodasa o induciendo las enzimas microsómicas hepáticas (p. ej., la T_4 UTP-glucuronil transferasa). Todos estos mecanismos pueden disminuir los niveles circulantes de las hormonas tiroideas (T_4 y T_3) y dejar sin efecto la inhibición ejercida por el mecanismo de retroalimentación negativa, lo que provoca el aumento de secreción de la hormona estimulante del tiroides (TSH) por la hipófisis. La hipersecreción prolongada de TSH predispone a la sensible glándula tiroidea de los roedores a una mayor incidencia de lesiones hiperplásicas y neoplásicas focales (adenomas) a través de un mecanismo secundario (epigenético).

manos tratados con los fármacos o expuestos a las sustancias químicas inductoras de las enzimas microsómicas hepáticas tengan mayores riesgos de presentar un cáncer de tiroides o del hígado. En realidad, se han usado dosis relativamente altas de fenobarbital, un inductor de las enzimas microsómicas, para combatir prolongadamente e incluso durante toda la vida la aparición de convulsiones en los seres humanos, sin que se haya observado la aparición de un cáncer de tiroides.

Mecanismos secundarios de la oncogénesis tiroidea y evaluación de los riesgos

Existen muchos agentes químicos que interrumpen uno o varios pasos de la síntesis o la secreción de las hormonas tiroideas, y producen niveles subnormales de T_3 y T_4 y un aumento asociado de la secreción de TSH por la hipófisis (Fig. 21-4). Dentro del mecanismo secundario de la oncogénesis del tiroides en los roedores, el xenobiótico específico o el trastorno fisiológico provoca la hipersecreción crónica de TSH, y ésta favorece el desarrollo de las lesiones proliferativas derivadas de las células foliculares.

En contraste con las ratas y ratones, el ser humano muestra bastante resistencia a la aparición del cáncer de tiroides. Hay algún que otro paciente que padece defectos congénitos de la síntesis de las hormonas tiroideas y que tiene niveles circulantes elevados de TSH, y también hay pacientes tirotóxicos con enfermedad de Graves que parecen estar más expuestos al desarrollo de tumores tiroideos. En la bibliografía se sugiere que la estimulación prolongada del tiroides humano por la TSH induce neoplasias sólo en circunstancias excepcionales, posiblemente porque al mismo tiempo existe otra anomalía metabólica o inmunitaria.

CÉLULAS C DEL TIROIDES

Estructura y función normal

Las células C (o parafoliculares) del tiroides de los mamíferos secretan la calcitonina (CT). En el citoplasma de las células C, donde se sitúa la actividad de la calcitonina, existen numerosas granulaciones secretoras de pequeño tamaño, rodeadas por una membrana.

La calcitonina es una hormona polipeptídica que se secreta continuamente cuando existe normocalcemia. Esta secreción aumenta mucho si se eleva el calcio en sangre. Las células C tienen reservas importantes de CT en sus granulaciones secretoras. Si aparece hipercalcemia, la hormona acumulada en las células C se vierte rápidamente en los capilares interfoliculares. Si el estímulo de la hipercalcemia persiste, se ob-

serva hipertrofia de las células C. En efecto, la hiperplasia de las células C es una respuesta a la hipercalcemia prolongada.

La calcitonina actúa sobre las células diana del hueso y del riñón principalmente. En esos órganos, la CT contrarresta los efectos que ejerce la hormona paratiroidea movilizándolo el calcio del hueso, pero actúa sinérgicamente con ella disminuyendo la reabsorción túbulo-renal del fósforo. La acción conjunta de la calcitonina y la hormona paratiroidea constituye un doble mecanismo de control por retroalimentación negativa que mantiene de por vida la concentración del ión calcio en los líquidos extracelulares dentro de unos límites estrechos.

Alteraciones morfológicas y lesiones proliferativas de las células C del tiroides

Hay dos tipos de hiperplasia de células C: difusa y focal (nodular) (Fig. 21-5). En la hiperplasia difusa, el número de células C aumenta en todo el lóbulo, hasta el punto de superar el número de células foliculares. En la hiperplasia focal de células C, los bloques celulares que proliferan tienen, en promedio, un diámetro inferior a cinco folículos tiroideos con coloide, y los signos de compresión por los folículos vecinos son mínimos. Los adenomas de células C son masas separadas y expansivas de células C mayores en promedio

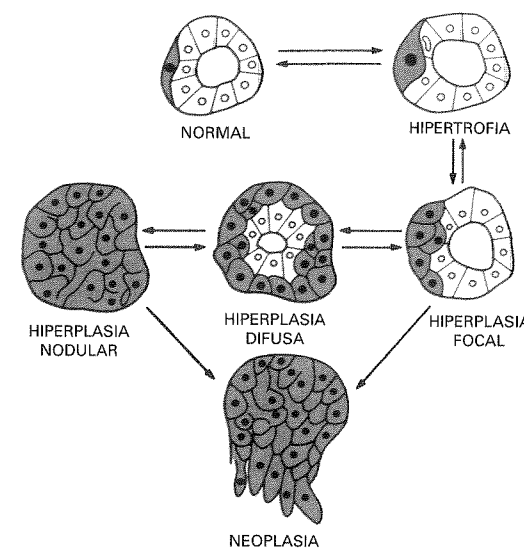


Figura 21-5. La hiperplasia focal y nodular de las células C del tiroides precede con frecuencia al desarrollo de neoplasias de las células C.

que cinco folículos tiroideos llenos de coloide. Las células C de un adenoma pueden estar divididas en pequeños bloques neuroendocrinos separados por finos tabiques de tejido conjuntivo y capilares. En ocasiones, pueden encontrarse depósitos de sustancia amiloide tanto en la hiperplasia nodular como en los adenomas.

Con frecuencia, los carcinomas de células C aumentan el tamaño de uno o de ambos lóbulos tiroideos debido a la intensa proliferación de las células C. Las reacciones de inmunoperoxidasas que permiten detectar la calcitonina suelen ser más intensas en la hiperplasia difusa que en la hiperplasia nodular, mientras que en los adenomas y los carcinomas, la inmunoreactividad a la calcitonina varía de un tumor a otro y en las distintas regiones de un mismo tumor. La inmunoreacción que detecta la calcitonina suele ser intensamente positiva en las células C adyacentes a los adenomas y a los carcinomas.

GLÁNDULAS PARATIROIDES

El control endocrino que mantiene una concentración constante de calcio a pesar de lo mucho que varían su ingesta y su excreción, se basa en la interacción de tres hormonas importantes: la hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina (CT) y el colecalciferol (vitamina D) (Fig. 21-6)

Estructura y función normal de las células principales

Biosíntesis de la hormona paratiroidea. En el hombre y en muchas especies animales, las células principales de las paratiroides mantienen en reserva pequeñas cantidades de hormona preformada, pero si cambian las necesidades hormonales reaccionan enseguida modificando la velocidad de la síntesis hormonal (Fig. 21-7). En ciertas condiciones de aumento de la demanda (p. ej., si la concentración del ión calcio descende en el líquido extracelular), las células principales pueden liberar directamente la PTH sin almacenarla en granulaciones secretoras.

Regulación de la secreción de la hormona paratiroidea. Las paratiroides poseen un mecanismo peculiar de retroalimentación que está controlado por la concentración sérica del ión calcio (y en menor grado del ión magnesio). El Ca^{2+} se une a un receptor situado en la célula principal y seguidamente el Ca^{2+} se encarga de regular la función de las células principales. La concentración del fósforo en sangre no influye directamente en la síntesis y secreción de la PTH; pero si el fósforo se eleva en la sangre puede estimular indirectamente

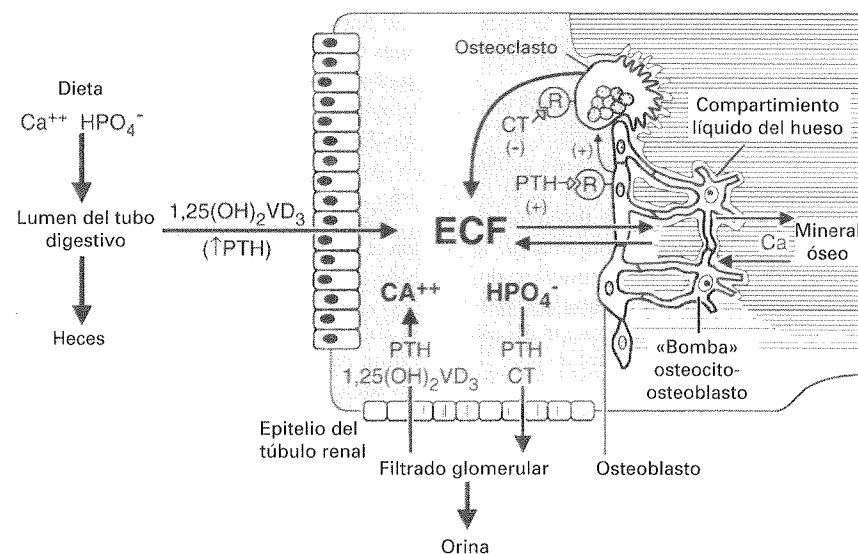


Figura 21-6. Relaciones mutuas entre la hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina (CT) y el 1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25 (OH)₂VD₃] para la regulación del calcio (Ca) y el fósforo en los líquidos extracelulares. Los receptores de la PTH se encuentran en los osteoblastos y los de la CT en los osteoclastos del esqueleto. La PTH y la CT tienen acciones antagónicas sobre el hueso, pero son sinérgicas en el riñón, donde estimulan la excreción de fósforo. La vitamina D actúa principalmente en el intestino donde aumenta la absorción de calcio y de fósforo.

las paratiroides, ya que es capaz de rebajar la calcemia reduciendo la producción de la forma activa de la vitamina D [1,25-(OH)₂-colecalfiferol] y de disminuir así la absorción intestinal del calcio.

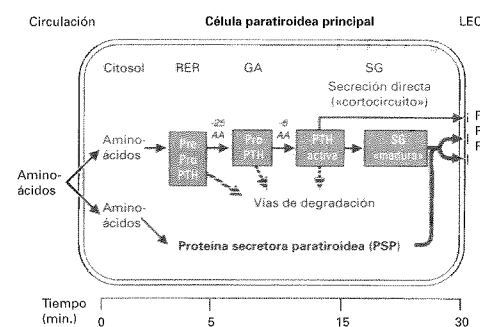


Figura 21-7. Biosíntesis de la hormona paratiroidea (PTH) y de la proteína secretora paratiroidea (PSP) por las células principales de las glándulas paratiroides. La forma activa de la PTH se sintetiza primero como una gran molécula precursora (preproPTH) que rápidamente sufre un proceso de postraduación, convirtiéndose en proPTH antes de ser secretada por las células principales como PTH activa (aminoácidos 1 al 84).

Lesiones tóxicas de las paratiroides inducidas por los xenobióticos químicos

Ozono. Muchas células principales sufren hipertrofia e hiperplasia uno a cinco días después de quedar expuestas al ozono; además, aparecen áreas de proliferación del endotelio capilar, edema intersticial, degeneración del endotelio vascular, formación de trombos de plaquetas, infiltración leucocitaria de las paredes de los grandes vasos de la glándula y rotura de las membranas basales. En las fases tardías de exposición al ozono, las paratiroides muestran un predominio de células principales inactivas con pocas granulaciones secretoras.

Aluminio. Es frecuente que los pacientes de insuficiencia renal crónica que se han tratado con líquidos que contenían aluminio o los que tomaron por boca fármacos con aluminio tengan elevaciones normales o mínimas de la hormona paratiroidea inmunorreactiva (iPTH), escasos signos de osteítis fibrosa en el hueso y respuestas paratiroides atenuadas ante una hipocalcemia aguda. Al parecer, el aluminio disminuye la síntesis de los diglicéridos, como se refleja en un descenso paralelo de la síntesis de fosfatidilcolina y de triglicéridos. No se conoce el mecanismo a cuyo través el aluminio disminuye los diglicéridos y mantiene la síntesis del fosfatidilinositol en las células paratiroides.

L-Asparaginasa. Al parecer, la L-asparaginasa destruye selectivamente las células principales de las paratiroides. En varios estudios se ha observado que hay predominio de unas células principales inactivas y sin granulaciones, que contienen grandes vacuolas autofágicas en el citoplasma o que son células en degeneración. Además, esas células principales tenían poco desarrolladas las organelas citoplásmicas encargadas de sintetizar y de almacenar sus productos de secreción. Los conejos estudiados presentaron hiperfosfate-mia, hipomagnesemia, hiperpotasemia e hiperazoemia además de hipocalcemia aguda. Es posible que la aparición de hipocalcemia y de signos de tetania no se limite al conejo, porque algunos seres humanos tratados con este fármaco también tuvieron hipocalcemia.

Lesiones proliferativas de las células principales de las paratiroides

Los adenomas paratiroides son nódulos solitarios que están claramente separados del parénquima paratiroideo contiguo. En los estudios sobre la toxicidad de las ratas adultas, estos adenomas suelen ser hormonalmente inactivos. Además, las paratiroides que no contienen un adenoma funcionante se atrofian en respuesta a la hipercalcemia.

Son pocas las sustancias químicas o las manipulaciones experimentales que aumentan la incidencia de los tumores paratiroides. Con escasa frecuencia se han encontrado adenomas paratiroides después de administrar rotenona, un plaguicida utilizado durante 2 años en los estudios de bioanálisis de las ratas Fischer. Además, la radiación aumenta significativamente la inci-

dencia de adenomas paratiroides en las ratas albinas de crianza Wistar.

EL TESTÍCULO

Uno de los tumores endocrinos que aparecen con mayor frecuencia en los estudios sobre la carcinogénesis de los roedores son los tumores de células de Leydig. En cambio, los tumores de Leydig en el ser humano tienen una incidencia sumamente baja, del orden de 1 caso por cada 5 millones de individuos, y su máximo se sitúa entre los 30 y 60 años de edad aproximadamente.

Estructura y regulación endocrina de las células (intersticiales) de Leydig

La regulación endocrina de las células de Leydig depende de la actividad coordinada del hipotálamo con el lóbulo anterior de la hipófisis, y el control por retroalimentación negativa depende de la concentración en sangre de los esteroides gonadales (Fig. 21-8). La hormona hipotalámica liberadora de las gonadotrofinas (GnRH) estimula la liberación pulsátil de la LH y la FSH por la hipófisis. La hormona luteinizante es el principal factor trófico que regula la actividad de las células de Leydig y la síntesis de la testosterona. Los niveles de testosterona en sangre actúan por retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y, en menor grado, sobre la adenohipófisis. La hormona foliculoestimulante se une a los receptores de las células de Sertoli situadas en los tubos seminíferos y, junto a las concentraciones locales de testosterona, es esencial

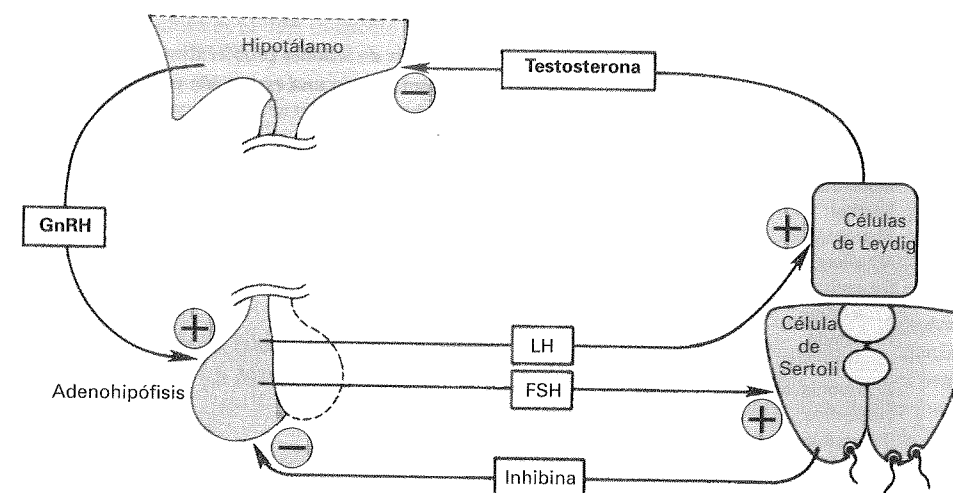


Figura 21-8. El eje hipotálamo-adenohipófiso-gonadal en la regulación hormonal de las células de Leydig y de Sertoli por las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH).

para la espermatogénesis. La testosterona, que controla la liberación de GnRH, es un regulador importante de la secreción de FSH por la hipófisis. Los tubos seminíferos también producen un glucopéptido, llamado inhibina, que influye por retroalimentación negativa sobre la liberación de la FSH.

Anatomía patológica de los tumores de células (intersticiales) de Leydig

Con el fin de estandarizar la clasificación de las lesiones proliferativas focales de las células de Leydig que se detectaron en los estudios realizados en distintos laboratorios y con distintos xenobióticos químicos se han establecido los siguientes criterios diagnósticos:

- 1. La hiperplasia se definió como un conjunto focal de células de Leydig con escasa atipia y de diámetro inferior al de un túbulo seminífero.
- 2. El adenoma se definió como una masa de células de Leydig de diámetro mayor que un túbulo seminífero con cierto grado de atipia y de compresión por los túbulos adyacentes.

Mecanismos del desarrollo de los tumores de células (intersticiales) de Leydig

Los factores patogénicos que son importantes para el desarrollo de las lesiones proliferativas de las células de Leydig son: la radiación, las diferencias de especie y raza mencionadas anteriormente, la criptorquidia, la reducción del riego sanguíneo testicular y el heterotrasplante en el bazo. Los desequilibrios hormonales comprenden el aumento de los estrógenos en los rato-

nes y los hámster, y una cifra elevada de gonadotropinas hipofisarias consecutivamente a la administración prolongada de antagonistas de los receptores de andrógenos, de inhibidores de la 5 α -reductasa, de agonistas de la GnHR y de inhibidores de la aromatasa. La pérdida de la retroalimentación negativa y la subsiguiente sobreproducción de LH provoca cambios proliferativos en las células de Leydig (Fig. 21-9). En el Cuadro 21-1 se citan los xenobióticos que aumentan la incidencia de las lesiones proliferativas de las células de Leydig en los estudios sobre carcinogénesis en las ratas.

Aunque algunos desequilibrios hormonales producen mayor incidencia de tumores de las células de Leydig en los roedores, en el hombre hay varios procesos patológicos que se asocian a una elevación prolongada de la LH en el suero (como el síndrome de Klinefelter y los adenomas gonadotropos de la hipófisis) y que no se han asociado a mayor incidencia de esta rara clase de tumor testicular. Igualmente, los compuestos citados en el Cuadro 21-1 tampoco han aumentado la incidencia de neoplasias de las células de Leydig en el ser humano. En resumen, los tumores de células de Leydig afectan con frecuencia a las ratas y se asocian de un modo mecanicista a los desequilibrios hormonales; sin embargo, las ratas no son el modelo animal apropiado para evaluar el riesgo de aparición de este tumor testicular en el varón humano.

EL OVARIO

Los tumores ováricos de los roedores pueden ser tumores epiteliales, tumores del estroma del cordón sexual, tumores de las células germinales, tumores deri-

Cuadro 21-1
Algunos ejemplos de fármacos que aumentan la incidencia de lesiones proliferativas de las células de Leydig en los estudios con ratas y ratones sometidos a una exposición prolongada

NOMBRE	ESPECIE	INDICACIÓN CLÍNICA
Indometacina	R	Antiinflamatorio
Lactitol	R	Laxante
Metronidazol	R	Antibacteriano
Mesulergina	R	Enfermedad de Parkinson
Buserelina	R	Cáncer de próstata y mama, endometriosis
Cimetidina	R	Hipersecreción gástrica ácida
Flutamida	R	Carcinoma de próstata
Gemfibrozilo	R	Hiperlipemia
Espironolactona	R	Diurético
Nararelina	R	Análogo de la LH-RH
Tamoxifeno	Rn	Antiestrógeno
Vidarabina	R	Antiviral
Clofibrato	R	Hiperlipemia
Finasterida	Rn	Hiperplasia prostática

R = rata; Rn = ratón.

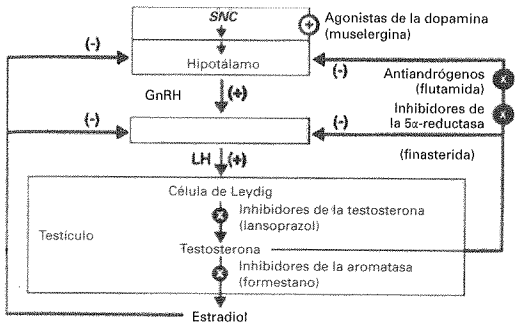


Figura 21-9. Regulación del eje hipotálamo-hipofisario-testicular (HHT) y puntos de control que pueden quedar interrumpidos por la acción de los xenobióticos químicos. Símbolos: (+) = estimulación por retroalimentación; (-) = inhibición por retroalimentación; (*) = estimulación de receptores; (**) = inhibición de receptores.

vados de los tejidos blandos no especializados del ovario y metástasis ováricas de los tumores primarios de tejidos distantes. Los tumores epiteliales del ovario pueden ser cistoadenomas y cistoadenocarcinomas, adenomas tubulares del estroma y mesoteliomas. Los adenomas tubulares (o tubuloestromáticos) son los tumores ováricos más importantes de los ratones; son poco frecuentes en las ratas, raros en otras especies animales y desconocidos en el ovario de la mujer.

Los tumores ováricos derivados de los cordones sexuales y del estroma ovárico comprenden los tumores de células de la granulosa, los luteomas, tecomas, tumores de las células de Sertoli, adenomas tubulares (que contienen también estroma ovárico) y tumores indiferenciados del estroma-cordones sexuales. El tumor de células de la granulosa es el más frecuente de este grupo, dando cuenta del 27 % de los tumores ováricos que aparecen espontáneamente en los ratones. Los tumores de células de la granulosa pueden desarrollarse dentro de ciertos tumores tubulares o tubuloestromáticos, después de producirse un trastorno prolongado de la función endocrina como el que acompaña a las deleciones de los genes, a la irradiación, a la exposición a sustancias químicas ovocitotóxicas y a la timectomía del recién nacido.

Estudio monográfico: tumores del ovario asociados a los xenobióticos químicos

Nitrofurantoina. Si se administra nitrofurantoina a los ratones en dosis altas durante 2 años aumenta la incidencia de los tumores ováricos de tipo tubular o tubuloestromático. La nitrofurantoina ha producido esterilidad como consecuencia de la destrucción de los

foliculos ováricos y del consiguiente desequilibrio hormonal. En los ratones tratados con nitrofurantoina se apreciaron cambios constantes en la corteza del ovario conocidos como *atrofia ovárica*, que se caracteriza por la ausencia de foliculos de Graaf, de ovulos en desarrollo y de cuerpos lúteos, por hiperplasia focal o difusa, y por la presencia de un número variable de células del estroma derivadas de los cordones sexuales de morfología poligonal y con frecuentes vacuolas, situadas entre los perfiles tubulares. Los ovarios eran pequeños, tenían una superficie irregular y había células eosinófilas del estroma dispersas entre los perfiles tubulares.

Moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos. Los moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos (SERM) son compuestos que tienen efectos agonistas de los estrógenos sobre algunos tejidos y antagonistas sobre otros. El tamoxifeno es un SERM con acción antagonista de los estrógenos sobre la mama y agonista de los estrógenos sobre el hueso y puede, además estimular el endometrio. El raloxifeno, otro SERM, es agonista de los estrógenos sobre el hueso y los lípidos séricos, pero es antagonista de los estrógenos sobre el útero y la mama. Se ha publicado que el tamoxifeno, el toremifeno y el raloxifeno aumentan la incidencia de los tumores ováricos cuando se administran prolongadamente a los ratones. Sin embargo, no hay pruebas de que los SERM administrados a las mujeres aumenten el riesgo de cáncer de ovario, pues el tamoxifeno se ha utilizado en la clínica humana desde 1978.

Resumen: la oncogénesis en el ovario de los roedores

El examen de la literatura apoya la hipótesis de que sólo la hiperplasia intensa del epitelio superficial del ovario y de las células del estroma produce finalmente adenomas tubulares y que de vez en cuando se desarrollan tumores de células de la granulosa consecutivamente a una estimulación prolongada de la hormona gonadotropa hipofisaria (Fig. 21-10). Los factores que destruyen o disminuyen mucho el número de foliculos ováricos (como la senectud, la deleción genética de los foliculos, los rayos X, fármacos, la nitrofurantoina y la timectomía precoz y, junto a la formación de autoanticuerpos contra los ovocitos) se sabe que disminuyen la secreción de las hormonas sexuales por el ovario. Esto da lugar a niveles circulantes elevados de gonadotropinas, especialmente de la LH, debido a que la disminución de los estrógenos y posiblemente la de otros factores humorales producidos por los foliculos de Graaf provoca menos retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipofisario. Al parecer, la estimulación prolongada de las células (intersticiales) del estroma, que

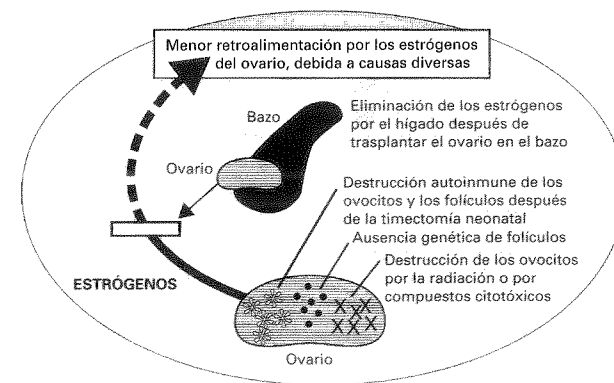


Figura 21-10. Los numerosos mecanismos patogénicos que intervienen en la oncogénesis del ovario del ratón dan lugar a menos retroalimentación negativa cuando disminuyen las concentraciones de los esteroides gonadales, especialmente de los estrógenos.

tienen receptores para la LH, e indirectamente la del epitelio superficial del ovario, dejan más expuesto el ovario del ratón al desarrollo de adenomas exclusivamente tubulares o tubuloestromáticos.

Los estudios que han utilizado ratones mutantes estériles apoyan la idea de que existe otro mecanismo (mediado hormonalmente) para la carcinogénesis ovárica. Los numerosos factores patogénicos que destruyen o que disminuyen el número de folículos de Graaf en el ovario reducen la producción y secreción de las

hormonas sexuales (especialmente del estradiol 17-β), lo que va seguido de una sobreproducción compensadora de las gonadotropinas hipofisarias (sobre todo de LH) (Fig. 21-10) que aumenta el riesgo del desarrollo de tumores en el ovario del ratón (Fig. 21-11). La intensa proliferación del epitelio superficial del ovario y de las células (intersticiales) del estroma, y el desarrollo de adenomas exclusivamente tubulares en respuesta a la esterilidad, no parece que tenga contrapartida en el ovario de las mujeres adultas.

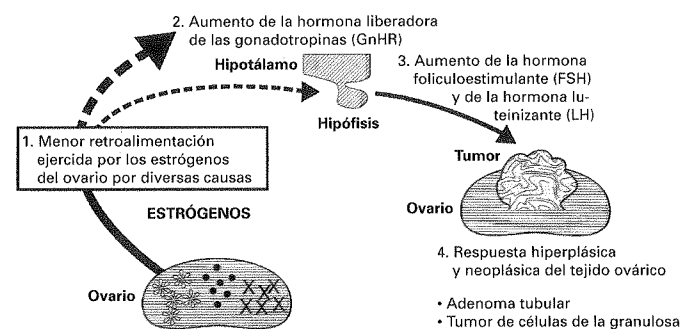


Figura 21-11. La disminución de los estrógenos circulantes suprime la inhibición del mecanismo de retroalimentación negativa que actúa sobre el conjunto hipotálamo-hipofisario.

BIBLIOGRAFÍA

Coe FL, Favus MJ (eds): *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York: Raven Press, 1992.
Cook JC, Klinefelter GR, Hardisty JF, et al: Rodent Leydig cell tumorigenesis: A review of the physiology, pathology, mechanisms, and relevance to humans. *Crit Rev Toxicol* 29:169-261, 1999.

Harvey PW, Rush K, Cockburn A (eds): *Endocrine and Hormonal Toxicology*. Sussex, UK: Wiley, 1999.
Huff J, Boyd J, Barrett J (eds): *Cellular and Molecular Mechanisms of Hormonal Carcinogenesis: Environmental Influences*, New York. Wiley-Liss, 1996.

UNIDAD 5

AGENTES TÓXICOS