

Patología tiroidea de origen hipotalámico

M. Muñoz, M. Puente, E. Moncada y E. Ortiz de Landázuri

INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Por vez primera, Shibusuwa y col, en 1956⁵⁵, demostraron que un extracto hipotalámico de perros provocaba un aumento de la secreción de la hormona tiroestimulina, capaz de mantener la función tiroidea dentro de los límites normales después de la sección del tallo hipofisario. Este mismo efecto también lo poseía un extracto urinario, en el cual los autores pensaron existía el mismo factor hipofisótropo hipotalámico, al cual denominaron TRF (Thyrotropin Release Factor)⁵³. Pudieron así mismo comprobar que en animales tiroidectomizados, a los que se había practicado posteriormente una sección del tallo hipofisario, la función neurosecretora hipotalámica aumentó, y las células B de la adenohipófisis experimentaron un aumento, en tamaño y número, prueba evidente de una mayor actividad tirotrófica⁵⁵.

Este factor hipotalámico, que estimulaba la secreción de la hormona tiroestimulina hipofisaria, aumentaba después de la tiroidectomía y de la administración

de metiltiouracilo. Por el contrario la tiroxina, el estradiol, el yoduro potásico y la clorpromacina, inhibían su secreción^{53, 54}.

Todos estos hallazgos venían a confirmar los trabajos de Bogdranove y Halmi, y los de Greer, que habían estudiado las modificaciones histológicas hipotalámicas, cuando administraron metiltiouracilo^{55, 54}.

Dos grupos de investigadores dirigidos por Guillemin y Schally desde 1960 vienen dedicándose al estudio del factor TRF que han culminado con el aislamiento y síntesis de este principio hipotalámico (TRH) durante el año 1970. Este hallazgo representa la identificación del primero de los factores hipotalámicos reguladores de la función hipofisaria.

ORIGEN Y NATURALEZA QUÍMICA DE LA TRH

El origen específico de los factores hipotalámicos a pesar de los últimos co-

nocimientos no está aún esclarecido. No se sabe con exactitud qué núcleo o núcleos hipotalámicos son los encargados de elaborar estos factores.

En cuanto a la localización hipotalámica de un grupo de células capaces de elaborar la TRH se ha visto que las lesiones hipotalámicas, que afectan al núcleo paraventricular⁶³, son las que más deprimen la secreción de este factor. Aunque posteriormente²⁷ Halasz y cols. mediante técnicas que permiten una lesión total o parcial del hipotálamo medio basal, concluyen que la región hipotalámica entre el núcleo supraquiasmático y el borde anterior del núcleo ventromedial, es decisiva para el control de la secreción de TRH por el hipotálamo.

Los trabajos sobre estimulación de diferentes áreas hipotalámicas llevados a cabo en distintas especies animales, han

demostrado que determinadas áreas de hipotálamo aumentan la secreción de TSH, mientras que la de otros la inhiben⁶⁰. Así en las ratas³⁴ la estimulación de la parte basomedial del hipotálamo aumenta los niveles en plasma de TSH y en monos la estimulación de la región supraóptico medial, tienen un mismo efecto. Por el contrario, cuando el estímulo afecta a la región preóptica, a la eminencia media o región mamilar posterior se produce en efecto inhibitorio, sobre la función tiroidea en algunos animales⁶⁵.

Recientemente Martin y Reichlin³⁵ han demostrado que de 5 a 10 minutos después de la estimulación eléctrica de una amplia zona del hipotálamo incluyendo el área preóptica, núcleo paraventricular, área hipotalámica anterior y el hipotálamo medio basal, se elevan significativamente los niveles en sangre de TSH. (tabla I).

TABLA I
ORIGEN DE LA TRH

CAUSA	AREA. NUCLEO	AUTOR
LESION.	Núcleo paraventricular Medio basal: Region entre supraquiasmático y ventromedial <TSH	Vertes y Cols. (1965) Halasz y Cols. (1967)
ESTIMULO:	Area preóptica Núcleo paraventricular Area hipotalámica anterior Hipotálamo medio basal >TSH	Martín y Reichlin (1970-72)
a) Ratas	Medial anterior	
b) Monos	Eminencia media Supraóptico medial >TSH	Suematsu y Cols. (1969)

TABLE II
RELACION CRONOLOGICA DE LOS DISTINTOS TRABAJOS
SOBRE LA PURIFICACION Y SINTESIS DE LA TRH

AUTOR	AÑO	OBSERVACIONES
SCHALLY y Cols.	1966	Hidrolisis hipotálamo, cerdo → Histidina, glutamina y prolina.
" "	"	Purificación de la TRF. 32 % riqueza aminoácidos.
" "	1968	8 péptidos inactivos.
BURGUS y Cols.	1969	Extracto muy purificado.
GUILLEMIN y Cols.	1969	Acetilación por PCA.
BURGUS y Cols.	1969	TRH ovina igual TRH sintética.
FOLKERS y Cols.	1969	TRH porcina igual TRH ovina.
SCHALLY y Cols.	1970	SINTESIS TRH.
GUILLEMIN y Cols.	1970	" "

Los trabajos sobre la purificación de un factor hipotalámico liberador de la hormona tirotrona hipofisaria iniciados por Shibusawa y cols., fueron proseguídos por Guillemin y Schally (tabla II).

En 1966 los estudios de Schally y cols.⁴⁸ sobre hipotálamo de cerdo, permitieron aislar la TRH, que por hidrólisis daba lugar a tres aminoácidos: histidina, glutamina, y prolina. Tres años más tarde estos mismos autores⁵⁰ obtienen una purificación mayor de la TRH de hipotalámico del cerdo con un 32 % de riqueza en aminoácidos histidina, glutamina y prolina. Burgus¹⁰ también por esta misma época obtiene un extracto de la TRH altamente purificado.

El ensayo de 8 péptidos sintéticos con base en histidina, prolina y ácido glutámico o glutamina, no se siguió de un efecto sobre la secreción de TSH⁴⁹. Guillemin y cols., iban a resolver poco después la aparente paradoja de estos hallazgos⁸¹. Ellos probaron 6 tripéptidos conteniendo: histidina, prolina y ácido glutámico, que aparecían inactivos hasta la acetilación, después de la cual, la secuencia de aminoácidos, glutamina, histidina

y prolina era activa del mismo modo que la TRH, tanto en experiencias in vitro como in vivo. La etapa de acetilación que había activado el tripéptido: histidina, glutamina y prolina, acaecía por la formación de un radical "Piroglu" en el nitrógeno terminal del tripéptido. (El término "Piroglu", también abreviado PCA, se refiere al ácido 2-pirrolidin 5-carboxílico).

Con base en esta última derivación se concluyó que la estructura de la TRH, era: piro-glu-his-pro-R. El radical R, del carbono terminal, corresponde a una amina (Pro-NH₂). Las últimas comparaciones entre la TRH sintética y la TRH ovina han establecido⁹ que ambas sustancias son idénticas. Igualmente ha podido establecerse con respecto a la TRH porcina y bovina¹⁹ (fig. 1).

En 1970 Guillemin y cols.¹¹, en un trabajo sobre la actividad biológica de distintos derivados de polipéptidos relacionados con la estructura de la TRH, llegan a la conclusión de que en la práctica el PCA his-pro-NH₂, tenía una actividad mínima central, al compararla con la TRH ovina.

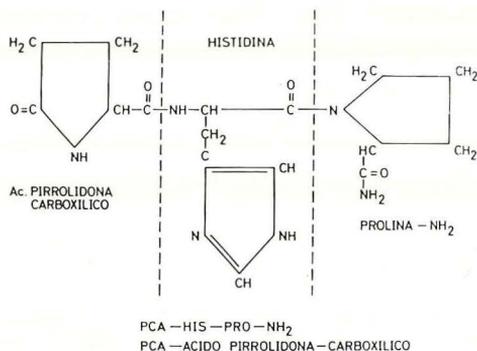


Fig. 1. Fórmula química desarrollada de la TRH ovina.

Schally⁷ y cols., en un extenso estudio sobre propiedades biológicas de L-piroglu-his-pro (NH₂) llega a la conclusión de que esta sustancia es idéntica a la TRH porcina. Sin embargo, el más simple triptéptido L-glu-his-pro-(NH₂) que tiene el grupo glutamyl abierto en lugar de ciclado, es inactivo como TRH²⁰.

La TRH es rápidamente inactivada por

el plasma, suero o sangre completa⁴³. Redding y cols. han propuesto que la síntesis de la enzima plasmática inactivadora de la TRH, está controlada por el nivel de tiroxina en sangre, dado que dicha inactivación desaparece después de la hipofisectomía o tiroidectomía⁴⁴. No obstante estos hallazgos, no han sido confirmados por Guillemin y cols.¹².

La inactivación de la TRH se lleva a cabo también a nivel de tejidos como: corteza cerebral, hígado y músculo. Parece ser que una enzima proteolítica de origen bacteriano, PCA peptidasa, hidroliza tales substratos¹.

Recientemente Kajihara y cols.³⁰, han podido confirmar que la TRH atraviesa la placenta.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TRH

La TRH estimula tanto la síntesis como la liberación de TSH in vivo e in vitro³⁸ (tabla III).

TABLA III

RESUMEN DE TRABAJOS SOBRE MECANISMO DE ACCION DE LA TRH

			AÑO	AUTOR
IN VITRO	Extractos hipotalámicos > TSH		1965	Bowers y Cols.
	" " " "		1966	Salomón y Makenzie
	Tiroidectomía > actividad extr. hipotalámico		1966	Shinha y Meites
	Tiroxina < TSH		1966	Shinha y Meites
			1966	Shinha y Meites
IN VIVO	Transplante hipófisis eminencia media función tiroides.		1966	Greer y Cols.
	TRH. I. V. > TSH (hombre)		1970	Hall y Cols.
	TRH. I. V. > TSH (ratón)		1970	Vale y Cols.

Greer y cols.²³, demostraron que la hipófisis de ratas de 8 a 23 días, trasplantadas bajo la eminencia media, en ratas hipofisectomizadas adultas, era capaz de producir una hiperplasia tiroidea, indistinguible de la que aparecía en animales controles, cuando a ambos grupos se les administraba propiltiourácilo durante 14 días. Quizás más interesantes que estos resultados positivos, fueron los obtenidos en ratas en las cuales la hipófisis fue trasplantada, no en contacto directo con el plexo primario del sistema porta hipotalámico hipofisario, sino a un lado de la eminencia media; en estos animales no hubo aumento del tiroides tras la administración de propiltiourácilo.

Salomón y McKenzie⁴⁶ confirmaron que un extracto ácido del hipotálamo de rata, estimulaba la secreción de TSH por la hipófisis al medio de incubación. El extracto equivalente a dos hipotlamos de rata mostró la actividad suficiente para estimular la secreción de TSH aunque estos autores no encontraron una explicación para la variabilidad de la respuesta hipofisaria al extracto crudo hipotalámico. Estas variaciones en la secreción hipofisaria de TSH fue estudiada por Sinha y Meites⁵⁶, quienes consiguieron demostrar que la secreción de TSH, in vitro, bajo el estímulo de un extracto hipotalámico, era una relación lineal entre la cantidad de TSH segregada y el logaritmo de la concentración del extracto hipotalámico añadido al medio de incubación. También encontraron que los extractos hipotalámicos de ratas tiroidectomizadas, eran dos o tres veces más activos, que los extractos hipotalámicos de ratas controles intactas.

En este mismo trabajo pudieron ver que la preincubación de tejido hipofisario con tiroxina durante 15 minutos, inhibía la secreción de TSH, normalmente inducida por los extractos hipotalámicos. En otro trabajo⁵⁷ estos mismos autores comprobaron que la adición de extractos hipotalámicos al medio de incubación

donde había fragmentos de hipófisis supervivientes de cultivos de tejidos, reiniciaba la secreción de TSH. Este hallazgo apoya que el extracto hipotalámico estimuló la biosíntesis de TSH por el tejido hipofisario superviviente. Todos estos resultados tienen el interés por cuanto demuestran que el simple sistema in vitro, es suficiente para poner en evidencia la actividad de TRH del hipotálamo de rata, permitiendo así medir las variaciones dinámicas de su contenido de TRH Bower y cols.⁶ por su parte han podido confirmar que extractos hipotalámicos de ovejas, vacas, cerdos y hombre, estimulan la secreción de TSH hipofisaria in vitro.

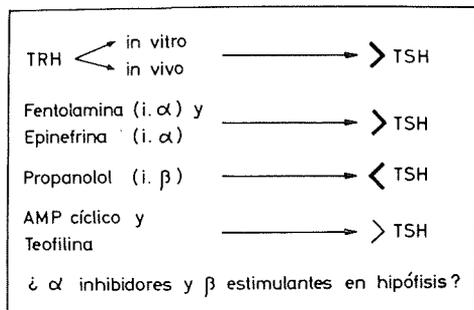
La liberación de TSH⁶⁴ es estimulada por la epinefrina y también por la fentolamina (un inhibidor α adrenérgico); por otro lado el propanolol (inhibidor β adrenérgico) bloquea parcialmente su secreción. Estos resultados sugieren que las células tirotopohipofisarias pueden tener receptores alfa inhibidores y beta estimulantes.

Se piensa que la liberación de TSH puede estar mediatizada por el AMP cíclico o por la teofilina. No obstante las dosis efectivas de AMP cíclico y epinefrina son alrededor de 10^{-3M} , mientras que las de TRH eran de aproximadamente 10^{-9M} ; de ello puede deducirse que el significado fisiológico del AMP cíclico o epinefrina, sobre la actividad de la TRH^{58, 13} a nivel hipofisario todavía permanece incierto. La TRH sintética administrada por vía intravenosa al hombre²⁸ o al ratón⁶² provoca igualmente una liberación de TSH (tabla IV).

SERVOMECANISMOS EN LA SECRECIÓN DE TRH

La inyección intrahipofisaria de un extracto hipotalámico² provoca una libera-

TABLA IV
SINTESIS Y LIBERACION TSH



ción de TSH que puede ser inhibida por la tiroxina en dosis fisiológicas. (1-12 μ g por 100 grs de peso y día)³. Del mismo modo el efecto de la TRH sintético puede ser inhibido por la T₃ o triiodotironina⁷. Estos trabajos apoyan la hipótesis de un sistema inhibidor periférico. Para su estudio se dispuso de un perro normal, al que se le practicó una exanguino transfusión procedente de un perro hipofisectomizado y tiroideotomizado, cuyos niveles séricos de TRH lógicamente estaban elevados⁵⁹. En este caso no pudo comprobarse un aumento de la función tiroidea, pero sí, dos horas después de realizar una plasmáferesis⁶⁰ en lugar de una exanguino transfusión. De estos trabajos, puede deducirse, que el sistema inhibidor periférico, constituido por el tiroides-hipófisis, opera muy lentamente cuando acontece una reducción aguda de la hormona tiroidea libre circulante. Este fenómeno fisiológico denominado como "Asimetría dinámica" es propiedad de otros sistemas endocrinos⁶⁵. A su través puede explicarse la lenta respuesta a la caída de niveles en sangre de hormonas inhibitorias (tiroxina) lo cual no significa obligatoriamente que la respuesta al incremento de los niveles de dicha hormona inhibitoria, deba ser también rápidamente la libera-

ción de la tiroxina por tiroides y por otro lado, cuando el TRH sintético se administra por vía intravenosa al hombre, la elevación de los niveles plasmáticos de TSH y subsiguientemente de hormonas tiroideas se produce en pocos minutos²⁸.

Todavía no se sabe si la hormona tiroidea actúa inhibiendo directamente la liberación de la TRH.

En un estudio con ratas hipofisectomizadas, en las que se llevó a cabo la implantación de la hipófisis en la cápsula renal, Kajihara y Kendall²⁹ comprobaron que tanto la lesión hipotalámica como la implantación de la T₄, podía inhibir la liberación de TSH (medida indirectamente), por la hipófisis trasplantada. En este estudio la función tiroidea estaba notablemente deprimida en animales con hipófisis heterotópica y la depresión posterior, producida por lesiones hipotalámicas o implantación de T₄, era difícil de precisar. En otro experimento realizado por Sinha Meites⁵⁶ se vio que la actividad de la TRH era considerablemente mayor en el hipotálamo de ratas tiroideotomizadas que en el de ratas intactas.

Pandal y Turnet⁴ estudiaron los efectos de la tiroideotomía y el frío sobre la concentración de TSH en hipófisis y en plasma de las ratas. Después de la tiroideotomía, la TSH aumentó en plasma, mientras que la concentración en hipófisis disminuyó; inversamente, cuando la T₄ se administró a ratas tiroideotomizadas la concentración en plasma disminuyó notablemente y su nivel hipofisario se incrementó.

Purves, Sirett y Griesbach⁴² pudieron comprobar que la hipófisis de recién nacidos, trasplantada a la cápsula renal, era capaz de mantener normal el tamaño del tiroides en ratas hipofisectomizadas que tomaban propiltiourácilo; lo que apoyaría que el TRH puede circular periféricamente después de la hipofisec-

tomía y estimular a la hipófisis transplantada. Estos hallazgos apoyarían los trabajos iniciales de Shibusawa que consiguió obtener un extracto urinario con actividad TRH⁵⁵, así como los de Florsheim¹⁷, utilizando animales en parabiosis; en cambio estarían en desacuerdo con la demostración en Guillemín¹² de una rápida inactivación del TRH.

CONTROL HIPOTALÁMICO DE LA CORRELACIÓN ACTH Y TSH

En 1954 Harris y col.²⁴, mostraron que la exposición a varios tipos de stress quirúrgicos, provocaban una rápida inhibición de la función tiroidea. Poco más tarde se vio que la exposición a stress inespecíficos y de intensidad variable, también eran capaces de disminuir la función tiroidea, lo que era debido a una inhibición de la secreción de TSH²⁵ que simultáneamente se acompañaba de un aumento de la liberación ACTH.

Sakiz y Guillemín⁴⁷ llevaron a cabo una serie de experimentos en los que se estudiaron la secreción de ACTH y TSH simultáneamente, en animales inyectados con dosis relativamente altas de TRH purificado y expuestos a estímulos inespecíficos, que se conocen aumentan la secreción de ACTH. Ellos encontraron que cuando la hipófisis es inducida por la TRH al segregar TSH simultáneamente hay una menor respuesta a la elevación de ACTH por el stress; inversamente cuando la secreción de ACTH es inhibida, por ejemplo con un tratamiento previo con dexametasona y pentobarbital, la hipófisis segrega gran cantidad de TSH en respuesta al TRH. Como conclusión de estos resultados se estableció que alguno de los mecanismos para la secreción aguda de ACTH y TSH bajo la exposición al stress podría tener lugar a nivel de la hipófisis; es decir, la hipófisis al ser estimulada a un mismo tiempo que la TRH y el stress

no podría asumir de modo simultáneo una secreción aguda de TSH y ACTH. Por otro lado, estos trabajos también demuestran que cuando la secreción de una de las dos hormonas (ACTH y TSH) es inhibida o estimulada, la otra aumenta en respuesta a su estímulo específico (TRH o CRF).

Ducommun¹⁴ y cols., han estudiado la relación entre la secreción aguda de ACTH y TSH después de la exposición de un stress agudo, encontrando que la secreción de ACTH y TSH, podría ser alterada experimentalmente a deseo y que la relación inversa ampliamente aceptada entre la secreción aguda de ambas hormonas (aumento de la secreción de ACTH y disminución de la TSH después del stress agudo) no puede ser aplicada en todas las circunstancias experimentales. Sobre la base de sus resultados, estos autores piensan que la desaparición del TSH del plasma en respuesta al stress, es más una coincidencia, que una consecuencia de la liberación de ACTH. Sugieren que la liberación aguda de TSH, puede estar bajo el control de dos mecanismos diferentes: a) la inhibición de la secreción observada después del stress, puede ser debida a alguna acción propia del stress e independiente de la liberación del ACTH, mientras b) el aumento de secreción de TSH observado después de la exposición al frío o por inyección de TRH es independiente, al menos en parte, de la secreción simultánea de ACTH, lo que indica un nivel hipofisario, como el lugar de esta interacción. Dicha interacción puede considerarse más como una competición mediada por un precursor o cofactor común a nivel de hipófisis. Esta explicación no es incompatible con la hipótesis de que, bajo la exposición a un stress, el CRF puede ser segregado preferentemente por el hipotálamo a expensas de la TRH.

Es una serie de trabajos de Guillemín y col.²⁵ en la que los animales se man-

tuvieron en un estado de estimulación crónica de la secreción de TSH o ACTH (adrenalectomía o tiroidectomía o ambas, o bien en animales sometidos diariamente durante varios meses a estímulos de pequeña intensidad) cuando en ellos se provocaba un stress agudo aparecía un aumento en la secreción simultánea, de ACTH y TSH. Estos animales también tenían unos niveles basales de TSH más elevados que los controles.

Se ha visto que estímulos inespecíficos, como: la inmovilización, traspaso de una a otra habitación, inyecciones intraperitoneales, etc., conducen a un rápido descenso de TSH plasmático que se hace indetectable 15 minutos después de iniciado el proceder stressante. De este modo la TSH puede ser incluida, con la hormona del crecimiento y la ACTH, como una de las hormonas hipofisarias que parecen ser extremadamente lábiles en su secreción minuto a minuto, como respuesta a una serie de estímulos inespecíficos.

También se ha demostrado un ritmo circadiano para la concentración plasmática de TSH en fase opuesta a aquella que ofrece la ACTH o corticosterona^{51, 4}.

PATOLOGÍA HIPOTÁLAMO-TIROIDEA: CLASIFICACIÓN

Del mismo modo que los cuadros clínicos dependientes de la disregulación hipofisis-tiroideas se hicieron patentes por el análisis hormonal (TSH y T_4), al pretender diagnosticar los procesos hipotálamo-tiroideos será necesario conocer en cada caso la actividad TRH.

Por esta razón, dadas las dificultades inherentes al estudio de la TRH y la complejidad de la neurosecreción del hipotálamo, con perturbación global o selectiva para el tiroides, se justifica el lento avance logrado en estos problemas.

Sin embargo, es tan interesante la patología hipotálamo-tiroidea con o sin esca-la hipofisaria, que poco a poco se van logrando hallazgos muy positivos a través de la casuística clínica hábilmente interpretada y sobre todo el perfeccionamiento de las técnicas analíticas fundamentadas en la investigación bioquímica.

Lógicamente se van estableciendo puentes entre la vertiente estricta experimental y la propiamente clínica de las interrelaciones hipotálamo-tiroideas, aunando así el razonamiento científica deductivo con la mera interpretación inductiva. No obstante, en el momento actual resulta aventurado establecer doctrinalmente una relación entre la investigación fisiológica y sus consecuencias en la patología funcional hipotálamo-tiroidea.

Se comprende por ello que intentar en esta parte de la ponencia hacer una clasificación sindrómica de los trastornos hipotálamo-tiroideos puede interpretarse como una ligereza, por ello sólo se ha intentado ordenar la casuística personal aportada por diferentes autores y desperdigada en la bibliografía.

Consideramos con este fin dos grandes grupos de procesos: Hiper e hipofuncionales. Entre los hiperfuncionales recogemos los síndromes de irritabilidad hipotálamo-tiroidea y el llamado por Marañón síndrome ABD.

En los hipofuncionales se recogen tanto las hipofunciones globales como las selectivas.

El primer grupo de procesos, o hiperfunciones tiroideas, la intuición ha sido el motivo fundamental, mientras que en las hipofunciones hipotálamo-tiroideas un criterio científico las ha presidido.

SÍNDROME DE IRRITABILIDAD HIPOTÁLAMO-TIROIDEA. SÍNDROME ABD.

Los autores franceses llaman irritabilidad hipotálamo-tiroidea^{31, 33, 41} a un cuadro

clínico que descansa en tres grupos de síntomas:

1. Signos de irritabilidad córtico-hipotalámica que ocupan un primer plano y que pueden ser a su vez:

a) Corticales: como nerviosismo, emotividad, ansiedad, inestabilidad psico-motora.

b) Hipotalámicos: trastornos de la vigilancia con insomnio, disregulación térmica con febrícula irregular, alteraciones de la sed, del hambre y de la libido.

c) Neurovegetativas: eretismo cardiovascular, palpitaciones, trastornos digestivos o biliares.

2. Signos de irritabilidad hipofiso-tiroidea; siempre menos aparentes pero su constatación es indispensable para afirmar la repercusión sobre el eje tiroideo del desarreglo hipotalámico y por tanto para autenticar el síndrome, entre ellos deben señalarse:

a) Signos oculares nunca tan importantes como la exoftalmia, sólo como mirada brillante y molestias oculares inespecíficas.

b) Hiperplasia tiroidea casi siempre pequeña, sólo palpable.

c) Manifestaciones de hipertireosis periférica que son muy inconstantes, y sobre todo variables de un momento a otro.

d) Las investigaciones biológicas son poco definidas; puede encontrarse un Metabolismo basal elevado que a veces es expresión, de la inestabilidad y emotividad exagerada de estos pacientes.

El colesterol sanguíneo no se altera y las pruebas de función tiroidea no difieren totalmente de los valores normales, salvo en algún momento de acceso durante la evolución.

3. Los signos evolutivos a veces son muy significativos. Por un lado existe una irregularidad manifiesta, siempre en relación con todo factor de naturaleza psicofísica. En los momentos de máxima expresión todos los síntomas que deno-

tan hiperfunción tiroidea se exacerbaban, aunque tal situación siempre es pasajera y la remisión de los síntomas sobreviene en pocos días.

También hay que señalar su gran benignidad, cuya evolución durante años no suele ofrecer trastornos importantes, aunque es posible que algunos de estos pacientes aboquen al Basedow; constituyendo las formas clínicas de tirotoxicosis cuyo comienzo guarda estrecha relación con stress psíquicos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, es interpretado por estos autores como una irritabilidad anormal de la regulación tiroidea, directamente hipotalámica que conduce a una actividad secretora en el límite superior de lo normal y que se agrava por la interferencia de factores principalmente psicogenéticos.

Sin duda esta interpretación en su conjunto puede ser punto de partida para un estudio más definitivo de la influencia que el factor psíquico tiene sobre la función tiroidea.

En cuanto al tratamiento de este síndrome de irritabilidad hipotalamo-tiroidea se aconseja sedantes, antitiroideos de síntesis y extracto tiroideo o dosis mínimas de yodo.

Cualquiera de las diferentes terapéuticas enunciadas debe hacerse utilizando dosis moderadas. Con ello puede conseguirse un resultado favorable cuando menos temporalmente. En general ninguno de los autores recomiendan la tiroidectomía ni el uso del yodo radioactivo porque ambos procedimientos en muchos casos exacerbaban los síntomas sobre todo aquellos de origen central.

Describió Marañón un cuadro de hiperfunción global hipotalámica con hipertiroidismo. Constituye el síndrome compuesto por obesidad, Basedow y distermia, al que atribuyó un origen hipotalámico. Hasta ahora que sepamos no existe un estudio sobre el eje hipotalamo-hipófisis-tiroides en este síndrome que

permita atribuirlo claramente a una alteración hipotalámica, quizás la obesidad y la distermia, sea lo más fácil de encuadrar dentro de la patología hipotalámica y el hipertiroidismo lo más difícil.

HIPOFUNCION GLOBAL Y SELECTIVA HIPOTALAMO-TIROIDEA

El hipotiroidismo dependiente de una insuficiencia global de la función hipotalámica se ha descrito al menos que sepamos con comprobación fehaciente asociado a una insuficiencia suprarrenal. Concretamente Martin y col.³⁶ refieren dos casos de insuficiencia tiroidea y suprarrenal dependiente de un déficit de los factores TRF (factor liberador de la hormona tirotrópica hipofisaria) y CRF (factor liberador de la adrenocorticotropa hipofisaria). El cuadro clínico no difería del que puede ofrecer un hipopituitarismo del lóbulo anterior y así fueron considerados hasta la realización de las pruebas específicas. En ambos casos el tratamiento con TFR sintético y vasopresina fue seguido de un aumento de los niveles plasmáticos de TSH y ACTH. Con ello quedaba, creemos por vez primera, perfectamente confirmado el posible origen hipotalámico de una insuficiencia tiroidea (fig. 2).

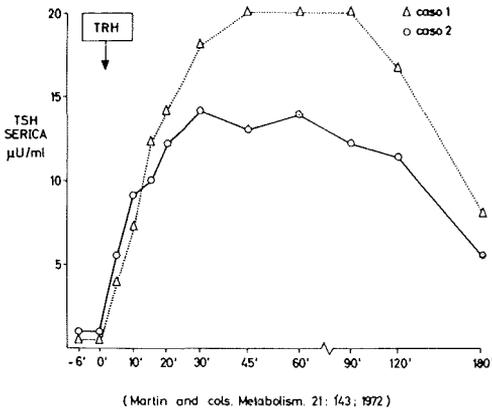


Fig. 2. Hipotiroidismo por insuficiencia global hipotalámica.

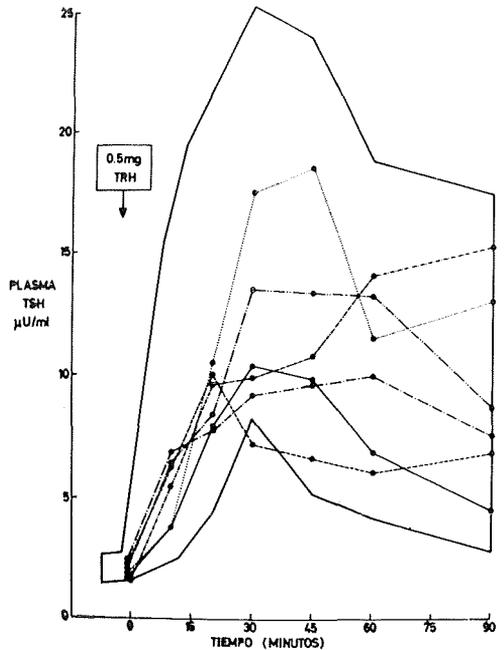


Fig. 3. Hipotiroidismo por defecto selectivo de TRH. Efecto en cuatro pacientes.

También en un reciente trabajo sobre la prueba de estimulación hipofisaria con TRH ha podido evidenciarse la existencia de cuadro de hipotiroidismo dependiente de un déficit selectivo de TRH. El hallazgo referido por Fleischer y cols.¹⁸ ha sido fortuito; en el curso de un estudio sobre esta prueba en hipotiroides similares desde el punto de vista clínico, se comprobó que en 5 de los pacientes con valores basales de TSH bajos, tras la estimulación con TRH presentaba una notable elevación y subsiguientemente la función tiroidea se incrementaba; lo que excluía una etiología hipofisaria de la hipofunción tiroidea (fig. 3).

Ambos casos de hipotiroidismos al constituir hallazgos fortuitos todavía no han permitido establecer rasgos clínicos diferenciales con otras posibles etiologías de insuficiencia tiroideas. Es posible, sobre todo gracias al aislamiento de la TRH que

en los próximos años pueda delimitarse la frecuencia y características que diferencian unos cuadros de otros según la etiología. No obstante el diagnóstico será más de orden bioquímico que clínico, así al menos sucede hasta ahora entre hipotiroidismo primario y el secundario hipofisario.

En cuanto al tratamiento de estos hipotiroidismos no creemos que difiere mucho del que habitualmente se hace. Sin embargo, es lógico que disponiendo de TRH sintética se utilice en aquellos casos de los que venimos ocupándonos. La dosis, de acuerdo con los trabajos sobre estimulación con TRH podrían establecerse alrededor de 200 µg por vía i. v. quizás con varias administraciones diarias. Por vía oral la dosis podía establecerse en 40 mgr cada 12 horas dado que los valores de TSH plasmático vuelven a cifras basales 10 horas después de administrar TRH.

DISCUSIÓN Y RESUMEN

La hipofunción hipotalámica, parece del todo demostrada no sólo desde un punto de vista anatómico^{15, 32}, sino también con base en los recientes hallazgos de niveles basales de TSH disminuidos, que se elevan tras la administración de TRH⁵².

Sin embargo, la hiperfunción tiroidea hipotalámica no se ha confirmado ni en exámenes necrópsicos ni tampoco en el laboratorio. Hasta ahora los hipertiroidismos estudiados con la prueba de la TRH, todos han mostrado valores muy bajos o no detectables de TSH basales y ninguna elevación después del estímulo con TRH^{15, 23, 39}.

Para aceptar una hiperfunción tiroidea de origen hipotalámico habría que suponer:

a) Una relación directa hipotálamo-tiroidea a parte de la que se conoce a través de la hipófisis.

b) El nivel de tiroxina en sangre no ejercería efecto frenador sobre la secreción hipotalámica del TRH.

El primer punto, a parte de la base teórica, tiene cierto apoyo experimental aunque el trabajo al que hemos de aludir sea de los primeros que se hicieron y además ha habido otros posteriormente que de modo parcial pueden invalidarlo. En 1956 Shibusawa y cols.^{52, 54} comprobaron dos hechos importantes:

1) El bocio provocado por metil-tiouracilo (MTU) en perros se acompañaba de aumento de TRH en sangre y

2) La tiroidectomía o MTU producía cambios histológicos hipotalámicos en el sentido de una neurosecreción activada. Ambos hallazgos son similares a los que se observan en la hipófisis anterior en el hipotiroidismo y en el bocio simple tanto desde el punto de vista funcional (aumento de TSH sérica) como histológico (células de la tiroidectomía). Michimata³⁷ en 1959 también demostró un aumento de la neurosecreción a nivel hipotalámico (núcleo supraóptico y paraventricular) en ratas sometidas a una dieta suplementada con metiltiourácilo durante un tiempo prolongado.

Ello apoya la hipótesis de una acción directa y recíproca entre hipotálamo y tiroides sin mediación hipofisaria, pero exclusivamente sobre el plano anatómico toda vez que la glándula tiroidea aunque hipertrofica es hipofuncional. Para este caso concreto podría pensarse que el hipotálamo tendría dos principios diferentes: uno actuando sobre la estructura anatómica provocando una hipertrofia de la glándula tiroides bien directamente o por medio del correspondiente factor hipofisario, cuando los niveles de T_4 en sangre están disminuidos; y el otro factor que actuaría a un nivel bioquímico directamente o a través también del factor hipofisario específico, favoreciendo todos los pasos metabólicos de la síntesis de las hormonas tiroideas.

La hipótesis de ambos tipos de factores hipotalámicos se apoyaría en lo que sucede a nivel de la hipófisis según los trabajos de Fontaine y López^{21, 22}. Existirían dos hormonas diferentes por su contenido en cistina: TSH (aumenta captación de tiroides) y HTF (aumenta altura del epitelio tiroideo). Este último factor sería el responsable exclusivo de la hipertrofia tiroidea (bocio).

Análogamente podría pensarse para la posibilidad de bocios en relación directa hipotalámica sin mediación ninguna hipofisaria. La diferencia entre un hipotético factor hipotalámico productor de bocio y la TRH que estimula la secreción de TSH por la hipófisis puede depender de pequeñas modificaciones en la estructura química, como veíamos antes.

La más fuerte crítica a estas consideraciones teóricas radica en:

1. La TRH se destruye rápidamente en la circulación⁴⁴. Sin embargo, existen trabajos a parte del referido de Shibusawa, que apoyan la posible circulación de la TRH. Ya hemos hablado de los trabajos de Forshein¹⁷ y cómo un perro con lesión hipotalámica desarrollaba bocio al estar en parabiosis con otro hipofisectomizado y sin tiroides, por la circulación periférica de la TRH.

2. Desde los primeros trabajos²³ se pudo comprobar que el animal hipofisec-

tomizado no desarrolla bocio tras la administración de propiltiourácilo.

Pasemos ahora a analizar el punto b). Es decir, ¿la tiroxina ejerce algún freno sobre la secreción de TRH?

In "vitro" se ha visto que la adición de T₄ inhibe la secreción hipofisaria de TSH inducida por TRH, ello sin embargo no prejuzga si tal inhibición es ejercida sobre la propia TRH o sobre la misma hipófisis como habitualmente sucede.

Los trabajos de Saito y cols.⁴⁵ hablan a favor de un mecanismo de regulación tipo feed-back entre hipotálamo y tiroides e igualmente los recientes resultados también experimentales en ratas de Martin y cols.³⁵ quienes han comprobado que la respuesta a la estimulación eléctrica de hipotálamo o al TRH sintético puede ser inhibida por la tiroxina a dosis de 50 µg por 100 g.

El método de radioinmunoensayo ya ha empezado a aplicarse para la determinación de la TRH⁵ y una vez conseguido se podrán conocer mejor las interrelaciones hipotálamo tiroideas. Entonces podrá diagnosticarse la hipofunción tiroidea de origen hipotalámico de modo más concluyente que hasta ahora y así hiperfunción hipotalámica puede dar en algún caso a un hipertiroidismo aislado diferente del Basedow.

BIBLIOGRAFÍA

1. AMOSS, M., R. BURGUS, D. N. WARD, R. R. FELOWS y R. GUILLEMIN. *Program, 25 end Meet.* Endocrine Soc. p. 61 (abstract) 1970.
2. AVERILL, R. L. W. *Endocrinology*, 84: 514, 1969.
3. AVERILL, R. L. W. *Endocrinology*, 85: 67, 1969.
4. BAKKE, J. L. y N. LAWRENCE. *Metabolism*, 14: 841, 1965.
5. BASSIRI, R. M. y R. D. UTIGER. *Endocrinology*, 90: 822, 1972.
6. BOWERS, C. R., T. W. REDDING y A. V. SCHALLY. *Endocrinology*, 11: 609, 1965.
7. BOWERS, C. Y., A. V. SCHALLY, F. ENZMANN, J. BOLER y K. FOLKERS. *Endocrinology*, 86: 1.143, 1970.
8. BURGUS, R., T. F. DUNN, D. DESIDERIO, W. VALE y R. GUILLEMIN. *R. C. Acad. Sci.*, 269: 226, 1969.

9. BURGUS, R., T. T. DUNN, D. DESIDERIO y R. GUILLEMIN, *R. C. Acad. Sci.*, 269: 1870, 1969.
10. BURGUS, R., T. F. DUNN, D. DESIDERIO, D. N. WARD, W. VALE y R. GUILLEMIN, *Nature*, 226: 321, 1970.
11. BURGUS, R., T. F. DUNN, D. M. DESIDERIO, D. N. WARD, W. VALE y R. GUILLEMIN, *Endocrinology*, 86: 573, 1970.
12. BURGUS, R. y R. GUILLEMIN, *Ann Rev. Bioch.*, 39: 499, 1970.
13. CEHOVIE, G. C. R. *Acad. Sci.*, 268: 2929, 1969.
14. DUCOMMUN, P., E. SAKIZ y R. GUILLEMIN, *Am. J. Physiol.*, 210: 1257, 1966.
15. DD. y NELSON DH. *Amer. J. Med. Sci.*, 238: 456, 1959.
16. FAGLIA, G., C. FERRARI, V. NERI, P. BECHPECCOZ, B. AMBROSI y P. TRAVAGLINI, *Folia Endocrin.*, 24 :23, 1971.
17. FLORSHEIM, W. H., N. S. AUSTIN y S. M. VELCOFF, *Endocrinology*, 72: 817, 1963.
18. FLEISCHER, N., M. LORENTE, J. KIRCHLAND, R. KIRCHLAND, G. CLAYTON y M. CALDERON, *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 34: 617, 1972.
19. FOLKERS, K., F. ENZMANN, J. BOLER, C. Y. BOWERS y A. V. SCHALLY, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 37: 123, 1969.
20. FOLKERS, K. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 39: 110, 1970.
21. FONTAINE y LÓPEZ, tomado de T. GUILLEMIN, *Ann. Rev. Physiol.*, 29: 313, 1967.
22. FONTAINE y LÓPEZ, tomado de R. GUILLEMIN, *Ann. Rev. Physiol.*, 29: 313, 1967.
23. GREER, M. A., K. MATSUDA y A. K. STOTT, *Endocrinology*, 78: 389, 1966.
24. GUILLEMIN, R. *Mem. Soc. Endocrin.*, 17: 19, 1968.
25. GUILLEMIN, R. *Mem. Soc. Endocrin.*, 17: 19, 1968.
26. HAIGLER, E. D., J. A. PITTMAN, J. M. HERSHMAN y C. M. BAUGH, *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 33: 573, 1971.
27. HALASZ, B., W. H. FLORSHEIN, N. L. CORCORAN y R. A. GORSKI, *Endocrinology*, 80: 1075, 1967.
28. HALL, R., J. AMOS, y R. L. BUXTON, *Brit. Med. J.*, 274, 1970.
29. KAJIHARA, A. y J. N. KENDALL, *Neuroendocrinology*, 5: 53, 1969.
30. KAJIHARA, A., A. KOJIMA, T. DUAYA, Y. TAKEMURA y T. YAMADA, *Endocrinology*, 90: 592, 1972.
31. LEPRAT, J. *Les affections thyroïdienne d'origine diencephalo-hypophysaire*, Tesis doctoral, París, 1953.
32. LIPSETT, M. B., F. E. DREIFUSS y L. B. THOMAS, *Amer. J. Med.*, 34: 471, 1962.
33. MARAND, L. *Le syndrome d'irritabilité hypothalamo-thyroïdienne*, Tesis doctoral, París, 1957.
34. MARTÍN, J. B. y S. REICHLIN, *Science*, 168: 1366, 1970.
35. MARTÍN, J. B. y S. REICHLIN, *Endocrinology*, 90: 1079, 1972.
36. MARTÍN, L. G., P. MARTUL, T. B. CONNOR y J. G. WISWELL, *Metabolism*, 21: 143, 1972.
37. MICHIMATA, H. *Endocrin. Jap.*, 6: 221, 1959.
38. MITTLER, J. C., T. W. REDDING y A. V. SCHALLY, *Proc. Soc. Expo. Biol. Med.*, 130: 406, 1969.
39. MUHLEN, A. VON ZUR, R. D. HESCH, J. KÖBBERLING y D. EMRICH, *Act. Endocrin.*, 67: 6, 1971 (suplem. 155).
40. PANDA, J. M. y C. W. TURNER, *Acta Endocrin.*, 54: 485, 1967.
41. PERRAULT, M. y B. KLOTZ, *Sem. Hop. Paris*, 2: 112, 1959.
42. PUVES, H. D., N. E. SIRET y W. E. BRIESBACH, *Neuroendocrinology*, 1: 276, 1965-66.
43. REDDING, T. W. y A. V. SCHALLY, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131: 415, 1969.
44. REDDING, T. W. y A. V. SCHALLY, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131: 420, 1969.
45. SAITO, S., S. TONIE, K. NISKI, CH. ABE, T. YAMAMOTO y K. SHIBUSAWA, *Endocrin. Jap.*, 7: 311, 1960.
46. SALOMON, S. H. y J. M. MCKENZIE, *Endocrinology*, 78: 699, 1966.
47. SAKIZ, E. y R. GUILLEMIN, *Endocrinology*, 77: 797, 1965.
48. SCHALLY, A. V., C. Y. BOWERS, T. W. REDDING y J. F. BARRET, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 25: 165, 1966.
49. SCHALLY, A. V. *Recent Progr. Hormone Res.*, 24: 497, 1968.
50. SCHALLY, A. V., T. W. REDDING, C. Y. BOWERS y J. F. BARRET, *J. Biol. Chem.*, 244: 4077, 1969.
51. SCHINDLER, W. J., W. C. CRITCHLOW, D. M. KRAUSE y T. S. MCHORSE, *Pan. Amer. Congr. Endocrin.*, 6 th México, 99: E65, 1965.
52. SHENKMAN, L., T. MITSUMA, A. SUPHAWAI y S. CH. HOLLANDER, *Lancet*, 1: 111, 1972.
53. SHIBUSAWA, K., S. SAITO, NISHIKI, T. YAMAMOTO, K. TOMIZAWA y CH. ABE, *Endocrin. Jap.*, 3: 116, 1956.
54. SHIBUSAWA, K. S. SAITO, K. NISHI, T. YAMAMOTO, K. TOMIZAWA y CH. ABE, *Endocrin. Jap.*, 3: 138, 1956.
55. SHIBUSAWA, K., S. SAITO, K. NISHI, T. YAMAMOTO, CH. ABE y T. KAWAI, *Endocrin. Jap.*, 3: 151, 1956.
56. SINHA, D. y J. MEITES, *Neuroendocrinology*, 1: 4, 1965-66.
57. SINHA, D. y J. MEITES, *Endocrinology*, 78: 1002, 1966.

58. STEINER, A. L., G. T. PEAKE, R. D. UTIGER, I. E. KARL y D. M. KIPNIS. *Endocrinology*, 86: 1354, 1970.
59. SUEMATSU, H., K. MATSUDA, K. SHIZUME y K. NAKAO. *Endocrinology*, 84: 1161, 1969.
60. SUEMATSU, H. K. MATSUDA, K. SHIZUME y K. NAKAO. *Endocrinology*, 86: 1281, 1970.
61. THOMAS, S. y B. K. ANAND. *J. Neurol. Relat.*, 31: 399, 1970.
62. VALE, W., R. BURGUS, T. F. DUNN y R. GUILLEMIN. *J. Clin. Endocrin.*, 30: 148, 1970.
63. VERTES, M., F. BARGA, J. LELKES y S. KOVAXS. *Neuroendocrinology*, 1: 158, 1965.
64. WILBER, J. F., G. T. PEAKE y R. D. UTIGER. *Endocrinology*, 84: 758, 1969.
65. YATES, F. E., BROWN y K. GRANT. *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.*, 184: 515, 1969.
66. YATES, F. E., S. M. RUSSELL y J. W. MARAN. *Ann. Rev. Physiol.*, 33: 393, 1971.