

Neurohipófisis, síndrome de Nelson y opioides

EUGENIO AGUILAR-PARADA,
MAURO LOYO y
AMADOR GONZÁLEZ-ÁNGULO *

(Con el apoyo técnico de Lorenzo del Peón)

No existen en la bibliografía antecedentes de una correlación morfológica entre la hipófisis posterior y la anterior, a pesar de que la vecindad de estas glándulas y su estructura vascular portal indican su relación íntima.¹ Tal relación también es fisiológica, como se demuestra en la rata que como consecuencia de la neurohipofisectomía desarrolla hiperprolactinemia.² A la arginina-vasopresina (AVP) elaborada en la hipófisis poste-

rior, se le consideró, erróneamente, hasta hace menos de una década como el factor liberador de la corticotropina (FCL),³ por su capacidad activadora de las células corticotropas hipofisarias.⁴

Recientemente, los autores estudiaron la ultraestructura de la neuro y adenohipófisis de una paciente con síndrome de Nelson (hiperpigmentación cutánea y desarrollo de tumor hipofisario consecuente a la adrenalectomía total en pacientes con enfermedad de Cushing).⁵ Las terminales nerviosas de la neurohipófisis contenían gránulos de secreción (neurofisisina); en el parénquima de la glándula, dichos gránulos orientados hacia un sinusoide y rodeando una arteriola, penetraban en el interior de la misma (fig. 1). En la hipófisis anterior, la actividad secretora de las células corticotropas era manifiesta: gránulos de secreción en el borde del plasmalema, emiocitosis e hipertrofia del aparato de Golgi (fig. 2).

* Académico numerario.

Eugenio Aguilar-Parada y Amador González-Ángulo.
División de Patología, Unidad de Investigación Biomédica. Centro Médico Nacional.

Mauro Loyo. Servicio de Neurocirugía. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

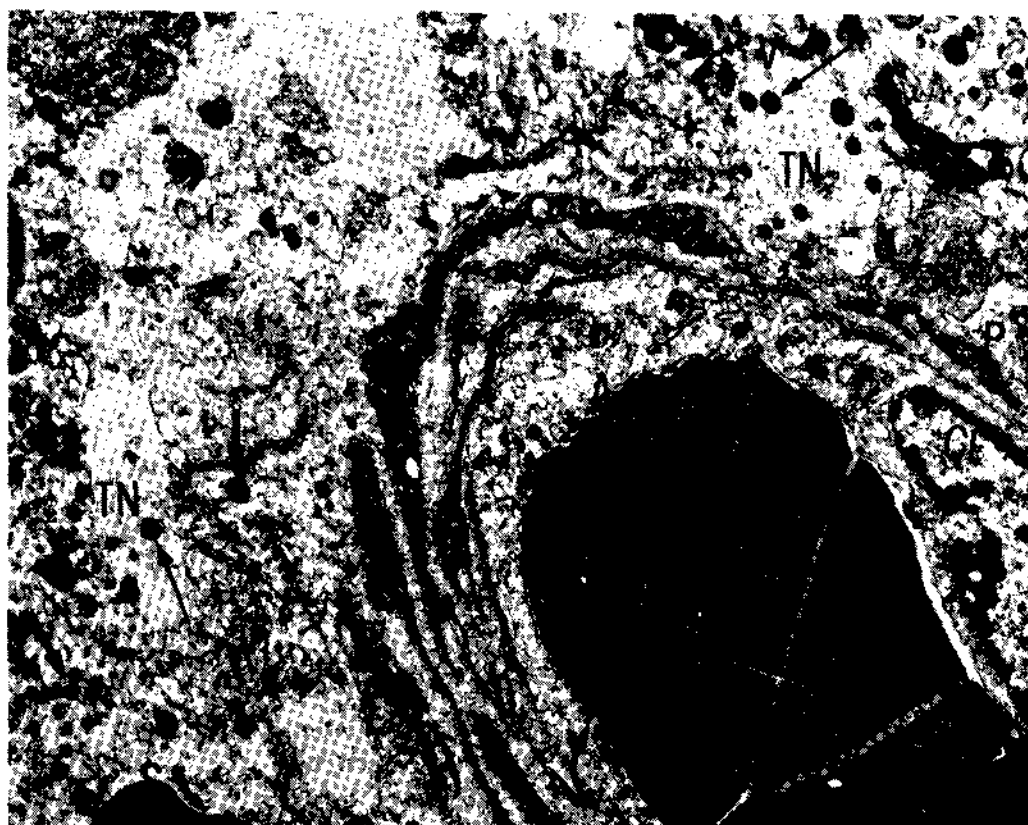


Fig.1. Electromicrografía de la hipófisis posterior. Las terminales nerviosas (TN) contienen vesículas (V) y gránulos de secreción (flechas delgadas). En el parénquima, los gránulos de secreción (flechas gruesas) rodean al sinusoide (S) y al pericito (P) de la arteriola, cuya luz contiene gránulos de secreción (flecha curva). CE: Célula endotelial; E: Eritrocito (15000 X).

Aunque las limitaciones técnicas impiden, por falta de especificidad, precisar la naturaleza del contenido de neurosecreción, el aceptar la presencia en estos gránulos de AVP permite establecer la relación funcional entre la hipófisis posterior y la anterior y proponer así la siguiente secuencia patológica:

1. La suprarrenalectomía bilateral, en pacientes con enfermedad de Cushing, frecuentemente ocasiona hipocortisolismo.
2. El hipocortisolismo causa liberación de FLC⁶ y de AVP.⁷
3. El FLC y la AVP (individualmente o en sinergismo) estimulan a las células corticotropas⁸ anormales, exagerando la hiperplasia de estas células o el crecimiento del tumor hipofisario.

Al respecto resulta importante que los niveles de

neurofisiina circulante (que contiene AVP y occitocina), se han encontrado elevados 100 veces sobre el valor normal en un paciente con tumor hipofisario.⁹

Aunque son frecuentes y amplias las oscilaciones de la cortisolemia en los pacientes suprarrenalectomizados que reciben corticosteroides, es rara la coincidencia del síndrome de Nelson con hipercortisolismo clínico. Es pues un enigma el desarrollo de este síndrome en pacientes "satisfactoriamente" tratados con cortisona. Se proponen los siguientes mecanismos:

1. La administración de corticosteroides en algunos pacientes con enfermedad de Cushing o síndrome de Nelson no inhibe y de hecho puede estimular a las células corticotropas (retroalimentación positiva o paradójica).¹⁰
2. Los corticosteroides, al suprimir la liberación de β -endorfina hipofisaria, estimulan la secreción de AVP.¹¹

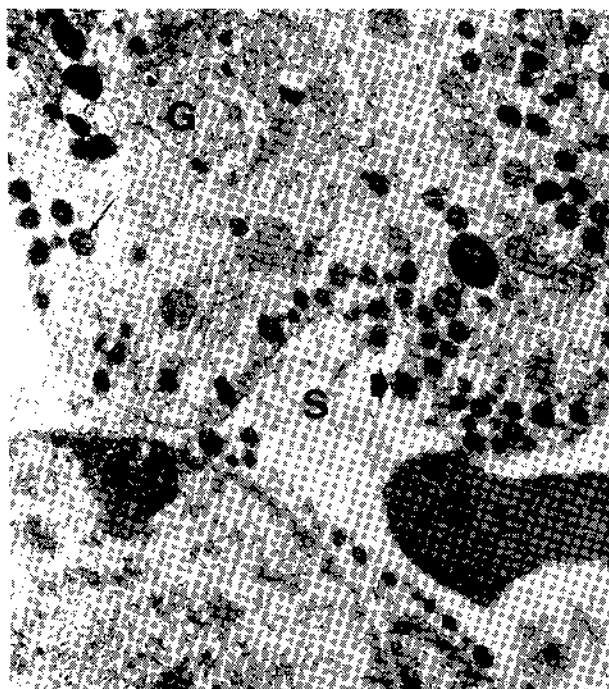


Fig. 2. Electromicrografía de la hipófisis anterior. Célula corticotropa con gránulos de secreción limitados por una membrana (flecha delgada). La emiocitosis (flecha corta) y la hipertrofia del aparato de Golgi (G) son evidentes. E: Eritrocito; S: Sinusoide. (65 000 X).

El dilema terapéutico del paciente con el síndrome de Nelson es evidente, ya que tanto el hiper como el hipocortisolismo estimulan la liberación de activadores de las corticotropas hipofisarias (FLC y AVP).

En el vértice de la secuencia fisiopatológica o mecanismos previamente mencionados pueden situarse los receptores opioides porque:

1. La naloxona (una droga antiopiácea) estimula la liberación de la corticotropina.¹²
2. En humanos¹³ y en ratas,¹¹ la naloxona exagera la respuesta corticotrófica al stress.
3. La naloxona incrementa la respuesta de la hormona estimulante tiroidea a la hormona liberadora de la tirotropina (HLT).¹⁴ La HLT, que posee actividad antiopiodea,¹⁵ estimula al tumor de Nelson.¹⁶
4. La met-enkefalina (un opioide endógeno) o sus análogos (DAMME, FK33-824) disminuyen los niveles circulantes de AVP¹⁷ y la secreción de corticotropina de las células tumorales hipofisarias en cultivo¹⁸ así como la concentración plasmática de corticotropina.¹⁹

Lo mencionado subraya la necesidad de estudios que correlacionen la morfología y función de la pituitaria posterior y anterior empleando ultra-

estructura, inmunohistoquímica y mediciones de hormonas liberadas por la hipófisis posterior y anterior. Es necesario también incorporar en nuestros conceptos de regulación hormonal y terapéuticos el sistema neural opiáceo peptidérgico.

REFERENCIAS

1. Page, R.; Leure-Dupree, A. E. y Bergland, R. M.: *The neurohypophyseal capillary bed*. Am. J. Anat. 153:33, 1978.
2. Peters, L. L.; Hofer, M. T. y Ben-Jonathan, N.: *The posterior pituitary regulation of anterior pituitary prolactin secretion*. Science 213:659, 1981.
3. Watkins, W. B.; Schwabedal, P. y Bock, R.: *Immunohistochemical demonstration of CRF-associated neurophysin in the external zone of the rat median eminence*. Cell Tiss. Res. 152:411, 1974.
5. Laurent de Angulo, M. S. y van Gelderen, H. H.: *Comparative study of three tests for the assessment of hypothalamic-pituitary-adrenocortical function*. Acta Endocrinol. 71:417, 1972.
5. Nelson, D. H.; Meakin, J. W. y Thorn, G. W.: *ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome*. Ann. Int. Med. 52:560, 1960.
6. Guillemin, R. T.; Vargo, T.; Rossier, J.; Minick, S.; Ling, N.; Rivier, C.; Vale, W. y Bloom, F.: *B-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland*. Science 197:1367, 1971.
7. Ahmed, A. B.; George, B. C.; González-Auvert, C. y Dingman, J. F.: *Increase plasma arginine-vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition of glucocorticoids*. J. Clin. Invest. 46:111, 1967.
8. Gillies, G. y Lowry, P.: *Corticotrophin-releasing factor may be modulated by vasopressin*. Nature 278:463, 1979.
9. Legros, J. J. y Franchimont, P.: *Human neurophysine blood levels under normal, experimental and pathological conditions*. Clin. Endocrinol. 1:99, 1972.
10. Fehm, H. L.; Voigt, K. H.; Long, R. E.; Beinert, K. E.; Kummer, G. W. y Pfeiffer, E. F.: *Paradoxical ACTH response to glucocorticoids in Cushing's disease*. New Eng. J. Med. 297:904, 1977.
11. Knepel, W.; Nutton, D. y Hertting, G.: *Evidence for inhibition by b-endorphin of vasopressin release during foot shock-induced stress in the rat*. Neuroendocrinology 34:353, 1982.
12. Volavka, J.; Cho, D. y Mallya, A.: *Naloxone increases ACTH and cortisol levels in man*. New Eng. J. Med. 300:1056, 1979.
13. Morley, J. E.; Baranetsky, N. G.; Wingert, T. D.; Carlson, H. E.; Hershtman, J. M.; Mehmed, S.; Levin, S. R.; Jamison, R. R.; Weitzman, R.; Chang, R. J.; Verner, A. A.: *Endocrine effects of naloxone-induced opiate receptor blockade*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50:251, 1980.
14. Zanoboni, A.; Zecca, L.; Zanussi, C. y Zanoboni-Muciacchia, W.: *Naloxone and anterior pituitary hormones: Effect on TRH stimulation test*. Neuroendocrinology 33:140, 1981.
15. Holaday, J. W.; D'Amato, R. J. y Faden, A. I.: *Thyrotropin-releasing hormone improves cardiovascular function in experimental endotoxic and hemorrhagic shock*. Science 213:216, 1981.
16. Krieger, D. T. y Luria, M.: *Plasma cortisol and ACTH response to TRF, vasopressin or hypoglycemia in Cushing's disease and Nelson's syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44:361, 1977.
17. Brownell, J.; del Pozo, E. y Donatsch, P.: *Inhibition of vasopressin secretion by a met-enkephalin (FK33-824) in humans*. Acta Endocrinol. 94:304, 1980.
18. Lamberts, S. W. J.; Oosterom, R.; Verlem, T.; Bons, E. G. y Uitterlinden, P.: *A met-enkephalin analog inhibits adrenocorticotropin secretion by cultured pituitary cells from a patient with Nelson's syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 53:1084, 1981.
19. Del Pozo, E.; Martínez-Pérez, J.; Stadelmann, A.; Girard, J. y Brownell, J.: *Inhibitory action of a met-enkephalin on ACTH release in man*. J. Clin. Invest. 65:1531, 1980.